

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**OBEZ SIÇANLARDA OLUŞTURULAN
DENEYSEL PERİODONTİTİS MODELİNDE
ANAHTAR SİTOKİNLER VE ADİPOKİNLER**

Fethiye ÇAĞLAR

DOKTORA TEZİ

**I. DANIŞMAN
Doç. Dr. Zuhal YETKİN AY**

**II. DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU**

2011-İSPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**OBEZ SIÇANLARDA OLUŞTURULAN
DENEYSEL PERİODONTİTİS MODELİNDE
ANAHTAR SİTOKİNLER VE ADİPOKİNLER**

Fethiye ÇAĞLAR

DOKTORA TEZİ

**I. DANIŞMAN
Doç. Dr. Zuhal YETKİN AY**

**II. DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2171-D-10 Proje numarası ile desteklenmiştir.
Tez No: 71**

2011-İSPARTA

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 08/12/2011

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zuhal YETKİN AY (Süleyman Demirel Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi)
(İkinci Tez Danışmanı)

Üye : Prof. Dr. Hakan AKINCIBAY (Hacettepe Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Timuçin BAYKUL (Süleyman Demirel Üniversitesi)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi)

ONAY : Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu' nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fehmi ÖZGÜNER
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Doktora eğitim sürecimde bana çok büyük emek veren, desteğini hep hissettiğim, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam Doç. Dr. Zuhal YETKİN AY'a;

Doktora eğitimim sürecinde, tez izleme komitesi toplantılarında ve tez çalışmamın laboratuvar aşamasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na ve tez izleme komitesi toplantılarında desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Timuçin BAYKUL'a;

Periodontoloji eğitimim süresince verdikleri emekler nedeniyle, kürsümüzün değerli hocaları Yrd. Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ ve Yrd. Doç. Dr. Yener ÖZAT'a;

Doktora eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bölüm arkadaşlarım Dr. Dt. Gülin Yılmaz, Dt. Gizem Torumtay, Dt. Burak Doğan, Dt. Umut Yiğit, Dt. Memduha Tözüm Bulut, Dt. Burcu Orun ve Dt. Buket Kılınç'a, ayrıca laboratuvar aşamasındaki desteklerinden dolayı Dr. Dt. Muhsin Özdem'e

Biyokimyasal analiz aşamasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Duygu Kumbul Doğu'a;

İstatistiksel değerlendirmelerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ersin Uskun'a;

Tez projeme maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi' ne (2171-D-10);

Her zaman ilgi, sevgi ve destekleri ile benim tüm başarılarımda büyük pay sahibi olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Fethiye ÇAĞLAR

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	5
2.1. Periodontitis ve Periodontitisin Patogenezi	5
2.2. Anahtar Sitokinler	9
2.2.1. İnterlökin – 1	9
2.2.2. İnterlökin – 4	13
2.2.3. İnterlökin – 6	15
2.2.4. Tümör Nekrozis Faktör- α	18
2.3. Adipokinler ve İmmün Sistem	21
2.3.1. Leptin	23
2.3.2. Adiponektin	27
2.3.3. Rezistin	31
2.4. Obezitede Sitokinler ve Adipokinler ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	34
2.5. Obezite ve Periodontal Hastalık	39
2.6. Amaç	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Deney Hayvanları	44
3.1.1. Deney Hayvanlarının Yaşam Koşulları	45
3.1.2. Diyet Koşulları	45
3.2. Çalışma Grupları	45
3.3. Periodontitisin İndüklenmesi	46
3.4. Periodontitisin İndüklendiğinin Belirlenmesi	47
3.5. Biyokimyasal Analizler	47
3.6. İstatistiksel Analizler	48
4. BULGULAR	49
4.1. Alveoler Kemik Kaybı	49
4.2. Serum Sitokin ve Adipokin Düzeyleri	52
4.3. Serum Parametrelerinin Birbirleriyle Olan Korelasyonları	55
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	72
ÖZET	73
ABSTRACT	74
KAYNAKLAR	75
EKLER	
EK 1. SDÜ Deney Hayvanları Laboratuvarı Etik Kurulu Kararı	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
CD	: Cep Derinliği
CRP	: C-Reaktif Protein
CPTIN	: Community Periodontal Index of Treatment Needs
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Assay
<i>F. nucleatum</i>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i>
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
IL-1R	: IL-1 Reseptör
IL-1RA	: IL-1 Reseptör Antagonisti
ICAM-1	: İnterselüler Hücre Adezyon Molekülü-1
IFN- γ	: İnterferon- γ
KAK	: Klinik Ataçman Kaybı
kDa	: Kilo Dalton
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NP	: Normal Ağırlıklı Periodontitisli
NS	: Normal Ağırlıklı Periodontal Olarak Sağlıklı
OP	: Obez Periodontitisli
OS	: Obez Periodontal Olarak Sağlıklı
OPG	: Osteoprotegerin
PGE2	: Prostaglandin E2
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PTH	: Paratiroid Hormon
<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
Th	: Yardımcı T Hücreleri
TIMP	: Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Leptinin beslenme ve VKİ ile ilişkili olarak immünoinflamatuvar yanıtta etkileri	25
Şekil 2. Adiponektinin immünoinflamatuvar yanıt regülasyonuna etkisi	28
Şekil 3. Rezistinin immünoinflamatuvar yanıt regülasyonuna etkisi	33
Şekil 4. Obezite, periodontitis ve ateroskleroz ilişkisi	42
Şekil 5. Periodonsiyumun makroskobik görünümüne örnekler, a; NS grubu ve b; NP grubu	49
Şekil 6. Periodonsiyumun makroskobik görünümüne örnekler, a; OS grubu ve b; OP grubu	50
Şekil 7. Sıçanlardan alınan örnek radyografiler, a; NS grubu, b; NP grubu	51
Şekil 8. Sıçanlardan alınan örnek radyografiler, a; OS grubu, b; OP grubu	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Adipokinler (adipokin ailesi)	22
Tablo 2. Adiponektin ve rezistin miktarını etkileyen faktörler	34
Tablo 3. Çalışma gruplarındaki sıçanların ağırlıkları	44
Tablo 4. Kullanılan ticari kitler ve sensitivite (detection limit) değerleri	48
Tablo 5. Gruplara ait adipokin ve sitokinlerin serum konsantrasyonları [medyan (minimum maksimum)]	53
Tablo 6. Serum parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırması	54
Tablo 7. Serum parametrelerinin istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonları	55
Tablo 8. Periodontal durum ve vücut ağırlığına göre birleştirilmiş gruplarda serum parametrelerinin istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonları	56

1. GİRİŞ

Periodontitis, mikrobiyal dental plağa verilen konak yanıtının genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile şekillenmesi sonucunda gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontopatojenler ve bunlara ait virülans faktörleri ile, immün hücreler ve immün hücrelerin hastalığı yavaşlatma ve/veya durdurmaya yönelik fonksiyonlarını düzenleyen immünomodülatör moleküller arasındaki dengenin periodontopatojenler lehine bozulması ile başlar ve ilerler. Son yıllarda mikroorganizmalar ve virülans faktörlerine karşı oluşan immün yanıtta immünomodülatör moleküllerin (sitokinler, adipokinler, büyüme faktörleri, hormonlar, kemokinler) dengesinin açıklanması üzerinde çalışılmaktadır (Seymour and Taylor 2004). Başlangıç ve ilerleme aşamasındaki patogenez basamaklarının immünomodülatör moleküller açısından aydınlatılması periodontal tedaviye yaklaşımda farklılıklar getirebilecektir.

Periodontal hastalıkta lokal inflamatuvar yanıt doğal immün reaksiyonun aktivasyonu ile başlar (Cochran 2008). Bu aktivasyonda (immün hücrelerin kendilerinin ve diğer immün hücrelerin uyarılmasında) sitokinler ve diğer çeşitli medyatörler hem başlangıç hem de ilerleme sürecinde önemli görev üstlenir (Van Dyke and Kornman 2008). Bu sitokin ve medyatörlerin antiinflamatuvar ve proinflamatuvar özellikte olmaları, birbirleriyle olan ilişkileri ve dengeleri inflamasyonun şiddetini ve inflamasyona bağlı yıkımın miktarını etkiler (Gemmell et al., 1997).

Çalışmalar sitokinler ve periodontal doku kaybı arasında nedensel ilişkinin varlığını göstermektedir (Graves and Cochran 2003). Periodontitisin patogenezinde interlökin (IL)- 1, IL-4, IL-6 ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α anahtar sitokinler olarak kabul edilmektedir. Bunlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α proinflamatuvar, IL-4 ise antiinflamatuvar özellik gösterir (Cochran 2008).

Bütün bu medyatörlerin birbirleriyle farklı yollar üzerinden ilişkileri vardır ve yıkımın önlenmesi, durdurulması veya sınırlı tutulması için aralarındaki dengenin korunmasına çalışılmaktadır. Dolayısıyla periodontitiste söz konusu olan inflamatuvar süreçte de anahtar sitokinler birbirleriyle ilişki halindedir (Gemmell et al., 1997). Periodontitisteki kronik inflamasyon IL-1 β ve TNF- α artışı ile

karakterizedir (Jenkins et al., 2004). IL-4 ise IL-1 β , TNF- α ve IL-6 üretimini inhibe eder (Kabashima et al., 1996; Hayashi et al., 2000; Jenkins et al., 2004; Juge-Aubry et al., 2005). Lokal olarak IL-4' ün yokluğu gingivitisin periodontitise dönüşmesi ve periodontitisin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Palmqvist et al., 2008). IL-4 eksikliği periodontitisli dokuda makrofaj birikimine ve dolayısıyla sitokin profilinin değişmesine sebep olur. Periodontitiste IL-6' nın önemli patofizyolojik fonksiyonları nonspesifik antikor üretimi ve IL-1 β üretimi ile B hücresi aktivasyonudur (Okada and Murakami 1998). IL-6 artışı IL-1 β ve TNF- α artışına sebep olurken, IL-1 β ve TNF- α ' nın artışı da IL-6 artışına sebep olmaktadır (Palmqvist et al., 2008).

Sitokinler gibi immünomodülatör moleküller olan adipokinler, adipoz doku tarafından üretilen aralarında leptin, adiponektin ve rezistin de bulunduğu biyoaktif moleküllerdir (Pischon et al., 2007). Adipoz doku hücreleri adipokinlerin yanı sıra yukarıda bahsedilen IL-1 β , IL-6, TNF- α üretir ve sirkülasyondaki düzeylerini de arttırmaları (Fantuzzi 2005; Saxlin et al., 2009; Rocha and Folco 2011). İnflamasyon sürecinde adipokin düzeylerinde farklılık rapor eden çalışmalar olmasına rağmen, inflamasyonda adipokinlerin rolü tam olarak netleşmemiştir; bununla beraber adipokinler arasında en yüksek düzeyde proinflamatuvar immün etkisi bulunan molekül leptin, en yüksek antiinflamatuvar etki gösteren molekül ise adiponektin olarak rapor edilmiştir (Fantuzzi 2005; Silswal et al., 2005; Pischon et al., 2007).

Leptin, infeksiyöz ve inflamatuvar konak yanıtını makrofaj fagositozunu ve konağın proinflamatuvar sitokin üretimini arttırarak yönlendirir (Ahima and Flier 2000; Fantuzzi 2005; Lago et al., 2007). Bunun yanında dolaşımda lipopolisakkarit (LPS) uyarısı sonucu oluşan IL-1 β ve IL-6 serum leptin düzeyini arttırır (Lago et al., 2007). Leptinin periodontal hastalığıdaki fonksiyonuyla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle kronik periodontitisli hastalar üzerinde yürütülmüş, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serumda leptin düzeyi belirlenmiştir. Sonuçlara göre cep derinliği arttıkça, DOS leptin düzeyi azalmaktadır (Bozkurt et al., 2006b). Bunun yanında serumda artmış ve DOS' ta azalmış leptin düzeyi direkt olarak periodontal hastalığın ilerleyişi ile ilişkili bulunmuştur (Karthikeyan and Pradeep 2007a).

Adiponektin LPS' lerin yönlendirdiği osteoklast formasyonunu inhibe eder (Yamaguchi et al., 2007). Ayrıca LPS' ler tarafından indüklenen makrofajların

ürettiği IL-6 ve TNF- α üretiminin inhibisyonuna da neden olur (Wulster-Radcliffe et al., 2004). Bu mekanizmanın karşıtı olarak dolaşımdaki IL-6 ve TNF- α serum adiponektin düzeyini düşürür (Bastard et al., 2006). Periodontitisli bireylerde adiponektin düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Yamaguchi et al., 2007; Furugen et al., 2008; Saito et al., 2008). Bir başka çalışmada ise periodontal tedavi ile serum adiponektin düzeyinin değişmediği görülmüştür (Iwamoto et al., 2003).

Rezistin, TNF- α ve diğer inflamatuvar sitokinleri indüklemesi ile proinflamatuvar etki oluşturur. LPS stimülasyonunun rezistin gen ekspresyonunu arttırdığı da bulunmuştur (Lu et al., 2002). Periodontitisli hastalarda serum rezistin düzeyinin arttığı, adiponektin düzeyinin azaldığı görülmüştür. Burada artmış serum rezistinin hem adipoz doku hem periodontal doku kaynaklı olabileceğine, periodontal inflamasyonun adipoz dokuyu inflamatuvar yönde uyurabileceğine dikkat çekilmiştir (Saito et al., 2008). Yapılan çalışmalarda artmış serum rezistin düzeyinin periodontal hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca serum rezistin düzeyi sondlamada kanama ile pozitif korelasyon göstermiştir (Furugen et al., 2008; Saito et al., 2008). Yukarıda bahsedilen çalışmalar dikkate alındığında inflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalık patogeneğinde adipokinlerin rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır.

Adipoz dokunun artış gösterdiği obezite, sigaranın ardından inflamatuvar periodontal hastalık için ikinci güçlü risk faktörü olarak görülmektedir (Nishida et al., 2005). Obezite ve periodontal hastalık arasındaki olası ilişkide vücuttaki adipoz doku kütlesi ve dağılımının önemli olduğu gösterilmiştir (Saito et al., 2001; Saito et al., 2003; Saito and Shimazaki 2007). Serum IL-6 ve leptin düzeyleri obeziteyle birlikte artış gösterir (Pischon et al., 2007). Obez hastalarda DOS TNF- α ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında korelasyon bulunmuştur (Lundin et al., 2004). Obezite ve periodontal hastalık arasındaki etkileşim hayvan çalışmalarında da rapor edilmiştir (Perlstein and Bissada 1977; Bullon et al., 2009; Ohnishi et al., 2009; Tomofuji et al., 2009; Endo et al., 2010).

Adipoz dokudan salgılanan ve inflamatuvar proseste yer alan sitokin ve hormonların benzer bir şekilde hem obezitenin hem de periodontitisin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Pischon et al., 2007). Obez

bireyler normal ağırlıklı bireylerle karşılaştırıldığında sirkülasyonda daha yüksek düzeyde IL-6 ve TNF- α olduğu belirlenmiştir (Ziccardi et al., 2002; Berg and Scherer 2005). Adipoz dokudan kaynaklanan ve serum düzeyi artan TNF- α periodontal inflamasyonun şiddetini etkileyebilir (Nishimura et al., 2003).

Periodontitis sadece lokal bir inflamatuvar yanıt oluşturmayıp sistemik olarak serum inflamatuvar belirteçlerini de etkiler (Loos 2005; Zelkha et al., 2010). Serumda bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteç düzeyleri farklı değerlerde olabilmektedir. Aynı şekilde serum adipokin düzeyleri de farklılık gösterebilir. Sistemik hastalıklarla periodontitis arasındaki ilişkide bu sitokin ve adipokinlerin birbirleriyle olan ilişkileri önemli olabilir. Daha önce periodontitisle çift yönlü ilişkisi tanımlanmış olan Tip 2 diyabet gibi obezite de son yıllarda periodontitis ile ilişkisi olabileceği düşünülen metabolik bir hastalıktır (Saito and Shimazaki 2007). Kronik periodontitiste DOS, gingival doku ve serum örneklerinde IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (Gorska et al., 2003; Bretz et al., 2005; Orozco et al., 2006). Serumdaki sitokin ve medyatör düzeylerindeki artma veya azalma şeklindeki değişiklikler obezite ve periodontitis arasındaki bağlantıyı aydınlatmada önemli görülmektedir (Nishimura and Murayama 2001). Dolaşıma geçen inflamatuvar belirteçler insülin direnci, aterom plakları oluşumu gibi patolojik etkilere yol açabilir (Zelkha et al., 2010).

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde periodontitis patogenezinde normal ağırlıklı ve obez bireylerde adipokinlerin rolü net olarak bilinmemektedir. Özellikle genç erişkinler için periodontitis ve obezite arasında periodontitisi şiddetlendirici bir ilişki varlığı ve bu konuya ilişkin farklı belirteçler rapor edilmektedir (Dalla Vecchia et al., 2005; Saito and Shimazaki 2007). Ancak obezitenin periodontitisin risk faktörlerinden biri olup olmadığı, sadece bir risk göstergesi mi, yoksa oluşturduğu immünoinflamatuvar mekanizmalarla periodontitisi şiddetlendirici bir faktör mü olduğu tam olarak bilinmemektedir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Periodontitis ve Periodontitisin Patogenezi

Periodontal hastalıklar mikrobiyal dental plağa verilen konak yanıtının genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile şekillenmesi sonucunda gelişen inflamatuvar hastalıklardır. Dokuda yıkımla sonuçlanabilen inflamatuvar reaksiyon direkt (periodontopatojenler ve ürünlerinin yol açtığı) ve indirekt mekanizmalarla (konak yanıtı) oluşur (Genco 1992; Grossi et al., 1994; Seymour and Taylor 2004). Konak yanıtında sitokinler, eikosanoidler, kininler, kompleman aktivasyon ürünleri, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve çeşitli inflamatuvar medyatörler farklı düzeylerde üretilir. Gingivitis ya da periodontitis bu medyatörlerin katıldığı karmaşık yapıdaki immünoinflamatuvar yanıt sonucu oluşur. Konağın hem koruyucu hem de yıkıcı yanıtlar gösterebilmesi periodontal patogeneizde aydınlatılmaya çalışılan bir konudur (Page and Kornman 1997; Kornman 2008).

Periodontopatojenler ve konak savunma sistemi arasındaki dinamik ilişkide gingival sulkusta bir çok savunma mekanizması vardır (Darveau et al., 1997). Bunlar polimorfonükleer lökositler (PMNL), epitel, salya ve DOS' tur. Primer savunma hattını PMNL' ler oluşturur. Epitel ise geçirgen bir bariyerdir ve bu sahanın (sulkus epiteli) ülserasyonu gingivitisin gelişimi için erken bir temel oluşumdur. Ayrıca epitel sulkustaki yüksek hızdaki turnoverı ile koruyucu bir rol de üstlenir. Salya lökosit, immünglobulin A (sIgA), laktoferrin, miyeloperoksidaz ve lizozim içerikleriyle konak savunmasına yardımcı olur. DOS ise hem akışı ile bölgedeki eklentileri yıkayarak uzaklaştırmaya çalışır, hem de aktif rol üstlenen içeriği ile (PMNL ve plazma faktörleri, örn: kompleman, nonspesifik opsoninler, immün globulinler) savunma mekanizmasına katkıda bulunur (Page 1986; Miyasaki 1991).

Periodontal hastalığın oluşumunda bu koruyucu mekanizmaların aktivitesi ile aynı anda çeşitli patogenezi aşamaları gerçekleşir. İnflamatuvar periodontal hastalığın patogenezi Page ve Shroeder (1976) tarafından açıklanmış ve kabul görmüştür. Bu modele göre patogenezi aşamaları; başlangıç lezyonu, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş

lezyon olarak ifade edilmiştir, Kinane at al. (2008) tarafından oluşturulan modifikasyonu da kabul görmektedir (Page 1986; Kinane 2008).

Başlangıç lezyonu:

Başlangıç lezyonu 2-4 günlük plak birikimi sonucu ancak histolojik olarak gözlenebilen subklinik gingivitistir. Bu lezyonda histopatolojik olarak birleşim epiteline komşu damarlarda vaskülit oluşur. Mikrosirkülasyonda hidrostatik basınç artar. Ekstra vasküler alanda fibrin ve serum proteinleri görülür. Perivasküler kollajen kaybı gözlenir. Birleşim epiteline ve sulkusa PMNL göçü artar. Bu lökosit göçü çeşitli adezyon molekülleri (intersellüler adezyon molekülü-1(ICAM-1), endotelial adezyon molekülü-2) tarafından kolaylaştırılır. Birleşim epitelinin koronal bölgesindeki hücrelerde morfolojik değişimler görülür ve DOS hacmi artar.

Erken lezyon:

Erken lezyon 4-7 günlük plak birikimi ile oluşan yoğun lenfosit infiltratı ile birlikte görülen subklinik gingivitistir. Başlangıç lezyonunda görülen DOS artışı gibi özellikler erken lezyonda da gözlenir. Sulkustaki lökosit sayısı 4-7 günde maksimum düzeye ulaşır. İnflamasyonun kollajen yıkımı %60-70' lerdedir. Yerleşik fibroblastlarda sitoplazmik dejenerasyonlar oluşur. Lenfoid hücreler inflamasyon dokuya nonspesifik bir şekilde afinite gösterir ve yaklaşık %75 oranında birleşim epitelinin komşuluğunda bağ dokusuna akümüle olurlar. Birleşim epitelinin bazal hücreleri proliferasyonmaya başlar. Vasküler ünitlerin genişlemesi ve sayıca artmasıyla klinik olarak gözlenen kızarıklık oluşur. Oluşan erken lezyon tablosunun uzun dönem stabil kalabildiği, yerleşmiş lezyonun periodontal hastalığa hassasiyet açısından önemli bir patogeneze basamağı olabileceği öngörülmektedir.

Yerleşmiş lezyon:

Klinik olarak gözlenen kronik gingivitis yerleşmiş lezyondur ve plak birikiminden 2-3 hafta sonra oluşur. Yerleşmiş lezyonun temel özelliği plazma hücrelerinin dominant olarak görülmesidir. Lezyonun merkezi sulkus tabanıdır. Dominant immünglobulini IgM' dir. Az ama önemli miktarda IgA nadirden de IgG görülür. Akut inflamasyon yerleşmiş hale gelir. Bağ doku kaybı devam eder, fibrozis

ve skar dokuları oluşabilir. Kemik kaybı olmaksızın plazma hücresi baskınlığı görülür. Lezyonda birleşim epitelinin laterale ekspansiyonu, epitelinin apikale migrasyonu ve proliferasyonu görülür. Yerleşmiş lezyon stabil kalabildiği gibi ilerleme özelliğine de sahiptir.

İlerlemiş lezyon (Periodontitis)

Periodontitiste klinik olarak; periodontal cep formasyonu, süpürasyon, fibrozis, alveoler kemiğin yıkımı, mobilite, dişin migrasyonu ve kaybı gözlenebilir. İnflamasyon artık gingivadan alveoler kemik ve periodontal ligamente doğru genişlemiş ve yayılmıştır. Histopatolojik olarak cep epitelinin çevresindeki dokularda devamlı bir kollajen kaybı ve hemen komşu dokularda fibrozis görülür. Yerleşmiş lezyona benzer şekilde plazma hücrelerinin baskınlığı vardır. Ancak bu plazma hücrelerinde ve az sayıdaki fibroblast hücrelerinde sitopatolojik değişiklikler oluşmuştur. Kemik iliği boşlukları da lezyona dahil olduğunda fibröz bağ dokuya dönüşür.

Yukarıda açıklanan gingivitis ve periodontitisin histopatolojik patogenezi basamakları kabul edilmiş olsa da; gingivitisin periodontitise hangi şartlarda, hangi mekanizmalarla ve neden ilerlediği netlik kazanmamıştır. Gingivitis hastalarında DOS' nda temel olarak nötrofil ve keratinositlerin stimülasyonundan kaynaklanan inflamatuvar medyatörler bulunur. Gingivitiste inflamasyonun yüzeysel kalıp derin dokulara ilerlemeyişi nötrofil savunmasının enfeksiyonu başarılı bir şekilde kontrol etmesiyle açıklanabilir. Bu blokaj T hücrelerinin predominant olduğu, daha az yoğunlukta bir lenfositik infiltratla desteklenmesinin yanı sıra birkaç B hücresi ve antikor üreten plazma hücresi de içerebilir. Plazma hücrelerine T lenfositler de eşlik eder. Konak hızlı bir şekilde antikor salgılar, antikorlar yıkıma karşı koruyucu olabilirken, yıkım ılımlı ya da limitli kalabilir. Antikor yanıtının bu farklı sonuçlarını; genetik regülasyon, plazma hücreleri ve T hücre kaynaklı sitokinler belirler. Sekonder olarak fonksiyonel nötrofil yanıtındaki değişiklikler de etkilidir. Etkileşim halinde olan nötrofil-antikor yanıtları etkin bir eliminasyon oluşturmadığında periodontopatojenler ve ürünleri derin dokulara ilerler ve yıkım oluşur (Gemmell and Seymour 1994; Offenbacher 1996; Salvi et al., 1997).

Periodontal hastalıktaki immünolojik reaksiyonlarda inflamasyonun kontrolü için aralarında T lenfositlerin de bulunduğu tüm sellüler komponentler gereklidir. T hücreleri immunoregülatör görevler üstlenir ve immun hemostaz sağlar. Periodontal hastalığın farklı fazlarında T bellek hücreleri, Th0, Th1, Th2 ve Th17 (yardımcı T hücreleri, Th) hücrelerinin aktivite gösterdiği düşünülmektedir (Gaffen and Hajishengallis 2008; Ohlrich et al., 2009; Ford et al., 2010). T hücre alt gruplarında çeşitli fenotipler ve çeşitli sitokin profilleri görülmesi nedeniyle periodontal hastalıktaki rollerinin net olarak anlaşılması zorlaşmıştır. Gingivitisin periodontitise dönüşmesinde Th1 ve Th2 hücrelerinin oluşturdukları sitokin profillerinin miktar ve dengesinin önemli olduğu öne sürülmüştür (Gemmell and Seymour 1994; Wassenaar et al., 1995; Seymour and Taylor 2004). Periodontopatojenlere ait LPS' lerle aktive olmuş T hücreleri, Th1 indikatörü olan IL-2 ve interferon- γ (IFN- γ) üretir. Böylece erken dönem T hücre yanıtı Th1 tipinde oluşur. Ardından IL-2' nin Th2 hücrelerini de uyarmasıyla aynı anda kuvvetli Th1 yanıtı devam ederken antibakteriyel aktivite ile hastalığın limitlenmesi görülür. Artan Th1 yanıtı doğal katil (natural killer; NK) hücreler, fagositik hücreler ve CD8+ T hücrelerinin bölgeye gelmesine hastalığın limitlendirilmesine yol açar (Mathur and Michalowicz 1997). Bunların yanında T hücreleri infeksiyon alanında sitokin üretiminden bağımsız olarak nötrofillerle direkt temasa geçerek de nötrofil aktivasyonuna katkıda bulunur. Hümorale immünite yanıtı oluşturan Th2 hücre jenerasyonu birincil olarak IL-4 ve IL-10 tarafından indüklenir. Th2 sitokin profili IL-4, IL-5 ve IL-10 ile karakterizedir. Artan Th2 aktivitesi, sellüler infiltrat olarak artmış B hücresi, artmış plazma hücreleri ve artmış antikor yanıtı ile ileri periodontitis tablosunu beraberinde getirir. Periodontopatojenlerin antijenik aktivitesi Th1/Th2 dengesini etkiler (Gemmell and Seymour 1994; Gemmell et al., 1997; Taubman and Kawai 2001). Literatürde kronik periodontitis tablosuna Th1 yanıtının baskılanması ya da artmış Th2 yanıtının yol açtığı fikri desteklenmektedir (Ohlrich et al., 2009). Bu konudaki genel kanı kronik periodontitisin Th2 hücreleri tarafından yönlendirildiği şeklindedir (Berglundh and Donati 2005; Kinane 2007).

Periodontitisin patogenezi mikrobiyal virülans, konak yanıtı, çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenir; ancak tüm komponentler aynı derecede önemli ve etkili olmayabilir (Offenbacher 1996). Literatürde farklı sistemik durumlarda, farklı

periodontal patojenlere karşı farklı immünoreaktivite ve farklı periodontal hastalık tablolarıyla karşılaşmış, ancak belli bir hasta grubuna özel bir immünodominant patern açıklanmamıştır (Cutler et al., 1991; Trinchieri 1993; Gemmell and Seymour 1994; Hart et al., 1994; Van Dyke and Vaikuntam 1994; Offenbacher 1996; Salvi et al., 1997).

Özetle, periodontal hastalığın patogenezi komplekstir ve sonuçta oluşan tablo çeşitlilik gösterir. İmmünoinflamatuvar yanıtlar bazen periodontal hastalığın oluştuğu alanda sınırlanmasına neden olurken, birçok hastada farklı lokal ve sistemik immünoinflamatuvar medyatör profilleri ve değişmiş immün yanıtlar görülmesiyle ilerleyici karakterde lezyonlara yol açabilir.

2.2. Anahtar Sitokinler

2.2.1. İnterlökin – 1

IL-1 inflamasyon, doku hemostazı, doku yıkımı gibi çok sayıda aktivitede bulunan polipeptid yapıda multifonksiyonel ve proinflamatuvar bir sitokindir (Delaleu and Bickel 2004; Dinarello 2009a; Taylor 2010). Kan hücresi ve immün hücre olmayan hücrelerden de salgılanabilmesiyle ve vücuttaki hemen hemen tüm hücreleri etkileyebilme özelliğiyle diğer medyatör moleküllerden ayrılır (Dinarello 1996). Biyolojik olarak IL-1 α (asidik) ve IL-1 β (nötral) olmak üzere iki farklı aktif formda bulunmaktadır (Offenbacher 1996; Havemose-Poulsen and Holmstrup 1997). Bu formların %48 oranındaki genetik homolojisinin yanı sıra biyolojik aktiviteleri de benzerdir. Bununla birlikte IL-1 β ' nın IL-1 α ' ya oranla kemik doku üzerine yıkım yönünde daha etkili olduğu bilinmektedir (Okada and Murakami 1998; Taylor 2010). Hedef hücreler üzerinde IL-1' e ait IL-1 reseptör-1(IL-1R1) ve IL-1 reseptör-2 (IL-1R2) olmak üzere 2 reseptör bulunur. Genellikle IL-1 ile ilgili yanıtların çoğu IL-1R1 tarafından yönlendirilir. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ise her iki IL-1 formu için kompetitif inhibitördür (Graves and Cochran 2003).

Pluripotent bir medyatör olan IL-1 çok fazla sayıda hücreden üretilir (Offenbacher 1996; Seymour and Gemmell 2001). Temel kaynakları monosit, makrofaj ve PMNL' lerdir (Graves and Cochran 2003; Delaleu and Bickel 2004). Bunların dışında epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, cilt keratinositleri, gingival ve dermal fibroblastlar, B hücreleri, Langerhans hücreleri, osteositler, osteoblastlar ve astrositler tarafından da üretilir (Offenbacher 1996; Delaleu and Bickel 2004; Dinarello 2009a). Üretilen IL-1 düzeyi farklı hücre tiplerinde değişiklikler gösterir. İnflame periodontal dokudaki monositler dominant olarak IL-1 β salgılar (Jandinski et al., 1991; Matsuki et al., 1993). Periodontal hastalıkta IL-1 β ' in temel kaynağının B hücreleri olduğu yönünde de kanıtlar vardır (Seymour and Gemmell 2001; O'Neill 2008; Dinarello 2009a). Üretimi kortikosteroidler, prostaglandinler, IL-4, IL-10 ve IgG otoantikörleri tarafından inhibe edilir (Havemose-Poulsen and Holmstrup 1997).

Vital fonksiyonları hücre proliferasyonu, doku yıkımı, kemik rezorpsiyonu, vasküler düz kas hücresi kontraksiyonu, kan basıncı düzenlenmesi ve santral sinir hücresi fonksiyonları olarak açıklanmıştır (Dinarello 2000; Delaleu and Bickel 2004). İnflamasyon, adaptif immünite ve tamir gibi sellüler ve hemostatik moleküler olaylarda da santral rol oynar (Havemose-Poulsen and Holmstrup 1997). IL-1 β inflamatuvar yanıtın şiddetli olduğu romatoid artrit, Alzheimer hastalığı, akut miyositik lösemi, diyabet ve periodontitis gibi birçok inflamatuvar kronik hastalığın immünopatogeneğinde anahtar rol oynar (Dinarello 1996; Delaleu and Bickel 2004; Dinarello 2009a; b).

Önemli periodontopatojenlerden olan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) canlı ve ölü hücreleri, bakteriyel virülans faktörleri direkt ve indirekt yollarla IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin çeşitli kaynaklardan üretimini arttırmırlar (Kida et al., 2005; Zhou et al., 2005; Zhou and Amar 2006; Bostanci et al., 2007; Zhou and Amar 2007; Handfield et al., 2008; Barksby et al., 2009; Hamed et al., 2009; Nares et al., 2009; Taylor 2010). IL-1 β eikosanoidleri, özellikle prostaglandin E₂' yi (PGE₂) stimüle eder (Delaleu and Bickel 2004; Kida et al., 2005). Lökotrienler, trombosit aktive edici faktör ve endotelyal adezyon molekülleri gibi geniş bir potansiyel proinflamatuvar molekül spektrumunu düzeylerini arttırarak etkiler (Dinarello 2000; Delaleu and Bickel 2004; Dinarello 2009a). IL-1 β vasküler değişikliklerden sorumlu olan nitroz oksit ve platelet aktive

edici faktör sentezini bu molekülleri sentezleten enzimleri aktive etmek suretiyle arttırır (Daghigh et al., 2002). Membrana bağlı ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin salgılanmasını arttırarak bölgeye inflamatuvar hücre göçünü arttırır. Önemli bir kemotaktik medyatör olan IL-8 salgılanmasının IL-1 β tarafından artırılmasıyla da inflamatuvar bölgeye nötrofil infiltrasyonu artar (Taylor 2010). Dendritik hücrelerin farklılaşması için IL-1 β stimülasyonu, adaptif immünite ve IL-1 β arasında direkt bir bağlantıdır (Wesa and Galy 2002). IL-1 β ' nın T hücre regülasyonunda görev yapması bu sitokinin immün yanıtta merkezi bir rolü olduğuna işaretir. (Ben-Sasson et al., 2009). Bununla beraber T hücreleri immün yanıtın artırılması ya da baskılanmasıyla IL-1 β sekresyonunu modüle eder. T hücrelerinden IFN- γ salgılanmasıyla IL-1 β üretimi artar (Page 1991). B lenfositlerini stimüle eder ve proliferasyonlarını ve klonal ekspansiyonunu ilerletir, böylece antikör üretecek duruma gelirler (Genco 1992; Offenbacher 1996). IL-1 α , IL-1 β ve IL-1R insan IgG2 yanıtının regülasyonu ve baskılanmasında rol oynar (Ishihara et al., 2001; Schenkein et al., 2007). Periodontal hastalıktaki sitokin profilleri ve sitokinlerin birbirleriyle etkileşimleri varyasyonlar göstermektedir (Garlet et al., 2006; Yoshie et al., 2007).

IL-1 β ' nın diğer proinflamatuvar sitokinler ile sinerjik etki göstermesi ile kemik rezorpsiyonu oluşumu, periodontal hastalıkta temel bir patolojik özelliştir (Taylor 2010). Örneğin IL-1 β ve TNF- α kemik rezorpsiyonu reaksiyonlarında sinerji göstererek kemik rezorpsiyonunu stimüle eder ve kemik formasyonunu inhibe ederek alveoler kemik kaybına yol açarlar (Seymour and Taylor 2004; Taylor 2010). IL-1 β osteoblastlardan RANKL üretimini stimüle ederek osteoklastogenezi şiddetlendirir (Ma et al., 2004; Gillespie 2007). Bunun yanında doku makrofajlarından IL-6 salınmasını aktive eder ve Th hücrelerinden IL-17 ve IL-23 üretiminde IL-1 β ' in rolü vardır (Harris et al., 2008). Ayrıca IL-1 β ve IL-17 sinerjik etki göstererek TNF- α üretimini indüklemektedir (Jovanovic et al., 1998; Dinarello 2009a; Taylor 2010).

Periodontitisteki fonksiyonları arasında kemik rezorpsiyonunun arttırılması, MMP üretiminin stimülasyonu, plazminojen aktivatörün (MMP için aktivatördür) stimülasyonu sayılabilir (Okada and Murakami 1998; Delaleu and Bickel 2004; Kida et al., 2005). IL-1 β hem gingival hem periodontal fibroblastlarda prokollajenazların üretiminde artışa sebep olmasıyla ve plazminojen aktivatörü aktive etmesiyle MMP üretimini şiddetlendirir. (Okada and Murakami 1998; Taylor 2010). Çok sayıda *in*

vitro ve *in vivo* çalışmada IL-1 β düzeyi ve doku yıkımı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Ancak IL-1 β MMP' ların doku inhibitörlerinin (TIMP) düzeyini etkilemez (Okada and Murakami 1998; Dayan et al., 2004; Holmlund et al., 2004; Cox et al., 2006). IL-1 β ' in gingival dokudaki düzeyi periodontal hastalığın klinik durumu ve şiddetiyle korelasyon gösterir (Stashenko et al., 1991; Matsuki et al., 1993; Suzuki et al., 2008). Periodontitisli gingival cep epitelinde inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığıyla ilişkili olarak IL-1 β düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Hou et al., 2003; Ren et al., 2009). Gorska et al. (2003) artmış klinik ataçman düzeyi, 5 mm' den derin cep derinliği ile gingival dokuda artmış IL-1 β , TNF- α düzeyi arasında korelasyon bulmuşlardır (Gorska et al., 2003).

IL-1 β düzeyi periodontitisin yıkım dönemlerinde ve plağa bağlı inflamasyonda DOS' ta artmıştır (Heasman et al., 1993; Lee et al., 1995; Giannopoulou et al., 2003b; Zhong et al., 2007; Suzuki et al., 2008; Teles et al., 2010). Ayrıca cep derinliği, dişetinde kanama ve ataçman kaybı gibi periodontal parametrelerle DOS IL-1 β düzeyi pozitif korelasyon göstermiştir (Engebretson et al., 2002; Holmlund et al., 2004; Zhong et al., 2007; Suzuki et al., 2008; Teles et al., 2010). Çeşitli çalışmalarda kronik periodontitisli hastalarda tedavi öncesi salya, DOS ve serumda IL-1 β düzeyi yüksek bulunmuştur (Rasmussen et al., 2000; Engebretson et al., 2002; Gorska et al., 2003; Holmlund et al., 2004; Zhong et al., 2007; Qadri et al., 2010; Rescala et al., 2010; Teles et al., 2010; Kaushik et al., 2011). Periodontitisli ve sağlıklı hastalarda plazma IL-1 β düzeyinin benzer olduğu rapor edilmiştir (Buhlin et al., 2009b). Literatürde bazı çalışmalar başlangıç periodontal tedavisi sonucu hem kronik hem agresif periodontitiste salya ve DOS IL-1 β düzeyinin azaldığını (Tuter et al., 2001; Qadri et al., 2010; Thunell et al., 2010; Kaushik et al., 2011; Rosalem et al., 2011) rapor ederken, tedavinin DOS IL-1 β düzeyine etki etmediğini (Engebretson et al., 1999) veya arttırdığını (Yoshinari et al., 2004) gösteren çalışmalar da vardır. Son dönem bir çalışmada ise başlangıç tedavisi sonrası serum IL-1 β düzeyinin değişmediği rapor edilmiştir (Renvert et al., 2009). Başlangıç tedavisinin ardından tüm cerrahi tedavileri tamamlanan ve 1 yıllık takipleri yapılan bir çalışma grubunda serum IL-1 β düzeyinin değişmediği görülmüştür (Buhlin et al., 2009a). Bu çalışmaların aksine başlangıç periodontal tedavi sonrası serum IL-1 β

düzeşinin normal kiloda ve obez hastalarda azaldığını gösteren raporlar da vardır (D'Aiuto et al., 2004a; Zuza et al., 2011).

2.2.2. İnterlökin – 4

IL-4 20-kDa moleköl ağırlığında antiinflamatuvar bir sitokindir (Giannopoulou et al., 2003b). Th2 hücreleri, mast hücreleri, bazofiller ve fibroblastlar tarafından üretilir (Garlet 2010). Antijen spesifik B hücrelerinin klonal ekspansiyonu için önemli bir faktördür (Gemmell and Seymour 1994; Gemmell et al., 1997). IL-4 hem insanlarda IgE ve IgG4 sentezi, kemirgenlerde ise IgG1 ve IgE sentezini arttırır (Coffman et al., 1986; Del Prete et al., 1988; Lundgren et al., 1989; Gemmell et al., 1997). Hücreşel immünitede birçok farklı rol oynar. İnsan ve kemirgen T hücre proliferasyonunu indükler. Farelerde IL-4 ve IL-4 antikoru tedavisiyle Th0 klonunun Th2 fenotipine dönüştüğü görölmüştür (Scott 1993). Aktif makrofaj ve monositleri baskılayarak proinflamatuvar sitokin (IL-1, TNF- α ve IL-6) üretmelerini azaltır, makrofaj ve monosit apoptozisini ve immünglobulin sentezini arttırır (Essner et al., 1989; Donnelly et al., 1990; Mangan et al., 1992; Bozkurt et al., 2000; Hayashi et al., 2000; Sasaki et al., 2000; Choi and Kim 2003; Giannopoulou et al., 2003b; Gorska et al., 2003; Kamma et al., 2004). IL-4 IL-1RA üretimini de arttırır. Makrofajlarda intrasellüler öldürme mekanizması için gerekli olan nitrik oksit jenerasyonu IL-4 tarafından bloklanır (Modlin and Nutman 1993; Daghigh et al., 2002). Kemik rezorpsiyonuna yol açan prostaglandin üretimini inhibe eder (Corcoran et al., 1992; Shapira et al., 1992; Hayashi et al., 2000). MMP ve RANKL üretimini inhibe eder, aynı zamanda bunların inhibitörleri olan osteoprotegerin (OPG) ve TIMP üretimini indükler (Ihn et al., 2002; Jenkins et al., 2004; Saidenberg-Kermanac'h et al., 2004; Shin et al., 2010). Bağ doku fibroblastlarını aktive ederek ekstrasellüler matriks makromoleküllerinin birikimini stimüle eder (Salmon-Ehr et al., 2000). Böylece inflamasyon nedeniyle oluşun bağ doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonu baskılanmış olur (Gorska et al., 2003).

IL-4 ve IL-10 antiinflamatuvar sitokinlerdir ve antiinflamatuvar özellikleri IFN- γ transkripsiyonunu inhibe etmeleri nedeniyle benzerdir (Agnello et al., 2003;

Garlet 2010). IL-4 IL-10 üretimini indükler (Garlet 2010). Yapılan *in vivo* bir çalışmada IL-10 nakavt farede kemik rezorpsiyonunun baskılandığı IL-4 nakavt farede ise baskılanmadığı görülmüştür. Tüm bu özellikler IL-4' ün periodontal hastalıktaki koruyucu özelliğini destekler niteliktedir (Giannopoulou et al., 2003b). Yapılan histomorfometrik bir çalışmada IL-4 nakavt farelerde şiddetli alveoler kemik kaybı görülmüştür ve yaşla birlikte yıkımın arttığı belirlenmiştir (Alayan et al., 2007). Ayrıca IL-4 eksikliği şiddetli periodontal hastalıkla ilişkili bulunmuştur (Giannopoulou et al., 2003b; Gorska et al., 2003).

Periodontitisteki lokal T hücre dengesizliği periodontal inflamasyon alanlarında Th2 hücrelerinden IL-4 üretiminin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (Ejeil et al., 2003). IL-4 düzeyinin artışı Th2 stimülasyonunu arttırmaktadır, Th1 hücre fonksiyonlarını ise inhibe etmektedir (Bozkurt et al., 2006a). Yıkıcı ve ilerleyici periodontal lezyonlarda IL-4 düzeyinin azaldığı görülmüştür (Grossi et al., 1994; Hagiwara et al., 2001). Shapira ve arkadaşları (1992) lokal IL-4 eksikliğini periodontal hastalığı başlattığını ileri sürmüşlerdir. Periodontal olarak sağlıklı kontrol hastalarından elde edilen gingival biyopsilerde ve DOS' ta IL-4 düzeyi yüksek bulunmuştur (Grossi et al., 1994; Hagiwara et al., 2001; Ejeil et al., 2003; Giannopoulou et al., 2003b; Gorska et al., 2003; Suarez et al., 2004; Bozkurt et al., 2006a; Shin et al., 2010). Hafif, orta ve şiddetli inflamasyon gösteren gingival biyopsi örneklerinde ise IL-4 tespit edilmemiştir (Ejeil et al., 2003). Yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada farklı düzeyde yıkım görülen alanlardan alınan biyopsi örneklerinde IL-4 üreten hücreler değerlendirildiğinde yıkım arttıkça IL-4 üreten hücrelerin azaldığı gözlemlenmiştir (Ukai et al., 2001). *In vitro* ortamda periodontal lezyondan elde edilen fibroblastlardan IL-4 üretilmediği de rapor edilmiştir (Takahashi et al., 2005). Periodontal lezyonlardan elde edilen gingival biyopsi örneklerinde T hücrelerinden IL-4 üretilmediği görülmüştür. Bu sonuçları destekler şekilde periodontal sağlıklı ve periodontitisli hastalar karşılaştırıldığında periodontitiste DOS ve gingival doku IL-4 düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (Fujihashi et al., 1993b; Kabashima et al., 1996; Salvi et al., 1998; Giannopoulou et al., 2003b; Gorska et al., 2003; Bozkurt et al., 2006a; Pradeep et al., 2008; Ribeiro et al., 2011; Zhao et al., 2011). Hatta şiddetli inflamasyon bölgelerinden alınan DOS' ta IL-4 belirlenememiştir (Kabashima et al., 1996). Periodontitis hastaları ve kontrol

grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda periodontitis gruplarında serum IL-4 düzeyinin azaldığı görülmüştür (Gorska et al., 2003; Buhlin et al., 2009b; Duarte et al., 2010). Tüm bu bulguların yanında son dönemde yapılan bir çalışmada sağlıklı ve kronik periodontitisli hastalarda serum IL-4 düzeyinin benzer olduğu rapor edilmiştir (Andrukhov et al., 2011). IL-4' ün agresif ve kronik periodontitisin remisyon ve ilerleme dönemlerini yönlendirdiği de ileri sürülmüştür (Giannopoulou et al., 2003b; Pradeep et al., 2008; Bastos et al., 2009). Ayrıca IL-4 polimorfizmleri ile sirkülasyondaki IL-4 düzeyinin azalması agresif periodontitise yakınlıkla ilişkilendirilmiştir (Michel et al., 2001). Sağlıklı ve agresif periodontitisli bireyler karşılaştırıldığında agresif periodontitis hastalarında serumda daha az düzeyde IL-4 olduğu görülmüştür (Takahashi et al., 2001).

Sistemik sağlıklı bireylerin değerlendirildiği bir deneysel gingivitis çalışmasında, sigara kullanmayan hastalarda DOS IL-4 düzeyinin daha yüksek olduğu sigara kullananlarda stabil kaldığı görülmüştür (Giannopoulou et al., 2003a). Ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucu DOS IL-4 düzeyinin arttığı (Tsai et al., 2007; Pradeep et al., 2008; Zhao et al., 2011) veya değişmediği gözlenmiştir (Duarte et al., 2010; Thunell et al., 2010; Rosalem et al., 2011). Başlangıç tedavisiyle birlikte subantimikrobiyal doz doksisiklin uygulanan kronik periodontitisli hastalarda ise DOS IL-4 düzeyinin başlangıca göre arttığı ve 12 ay boyunca stabil kaldığı rapor edilmiştir (Emingil et al., 2011). Tip 2 diyabetik kronik periodontitisli hastalarda ise başlangıç tedavisi ile 3 aylık bir idame tedavisi sonucu serum IL-4 düzeyinin arttığı görülmüştür (Correa et al., 2010). Başlangıç tedavisi ve tüm cerrahi tedavileri tamamlanan ve 1 yıllık takipleri yapılan çalışma grubunda ise serum IL-4 düzeyi değişmemiştir (Buhlin et al., 2009a). Tüm bu bulgular ışığında IL-4' ün periodontal patogeneizde antiinflamatuvar mekanizmada önemli bir yeri olduğu görülmektedir.

2.2.3. İnterlökin – 6

IL-6 sitokin ailesi; IL-6, IL-11, lösemi inhibitör faktör, onkostatın M, silier nörotropik faktör, kardiotropin-1, kardiotropin-2, kardiotropin benzeri protein/ yeni neutropin-1/ B hücre stimülatör faktör-3, nöropoietin ve IL-27' den oluşur (Liu et al.,

2010; Taylor 2010). Bu ailenin karakteristik özelliklerini gösteren sitokinlerden biri IL-6'dır (26 kDa). Aktive T hücreleri, B hücreleri, monositler ve myeloid immün hücreler (osteoblastik ve stromal hücreler) tarafından salgılanır. İmmün hücrelerin dışında keratinositler, endotelial hücreler, kardiyovasküler hücreler ve fibroblastlar tarafından da üretilir (Loppnow et al., 2008; Morandini et al., 2010; Taylor 2010). Fizyolojik olarak osteoblastların formasyonu ve diferansiyasyonuna direkt etkisi vardır. Birçok hücreyel olayı da indirekt şekilde regüle eder. İndirekt görevleri arasında bazı büyüme faktörlerinin ve osteoblastların çok sayıda parakrin ve otokrin fonksiyonları bulunmaktadır. Fizyolojik durumların dışında periodontitis gibi artmış kemik turnoverinin bulunduğu durumlarda IL-6 üretiminin arttığı görülür (Okada and Murakami 1998). IL-6'nın kemik üzerine temel aktivitesi osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonudur. Osteoblastik hücre serisinde IL-6 mezenşimal kök hücre diferansiyasyonunu stimüle eder. IL-1 ve TNF- α tarafından aktive edilir. IL-6, IL-1 ile birlikte osteoklast formasyonunu stimüle eder. TNF- α ve paratiroid hormon (PTH) tarafından yönlendirilen hiperkalsemiye stimülatif etkide bulunur. Bu olaylar sırasında osteoklastojenik projenitörlerin artması sonucu olgun osteoklast diferansiyasyonu da artar. Osteoklast ve osteoblast arasındaki etkileşimi artırır, indirekt olarak kemik rezorpsiyonuna sebep olur. IL-6 osteoblast kültüründe osteoklastik aktiviteyi stimüle ederken osteoklast kültüründe osteoklastları aktive etmemiştir (Kwan Tat et al., 2004; Kishimoto 2005; Graves 2008). RANKL aktivitesini arttırmak yoluyla osteoklast diferansiyasyonunu stimüle eder (Kwan Tat et al., 2004). Molekülünde birçok sitokinden farklı olarak hücrelerden çok miktarda IL-6 salgılanmasını sağlayan bir sinyal parçası içerir (Liu et al., 2010). Kortizol, IL-4 ve IL-10 ise IL-6 üretimini baskırlar (Juge-Aubry et al., 2005). Literatürde IL-6 ekspresyonunun yaş ve cinsiyetten etkilendiği gösterilmiştir (Hirose et al., 2001). Ancak farklı yaş gruplarından elde edilen periodontitisli ve sağlıklı gingival biyopsilerin incelendiği bir çalışmada periodontal dokularda yaş ve cinsiyetin mRNA IL-6 düzeyini etkilemediği de rapor edilmiştir (Hirose et al., 2001).

İmmün sistemdeki görevleri dışında sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem aktivitelerinde de yer alır. Ayrıca hematopoezis, serum amiloid A proteini, fibrinojenin ve akut faz proteinlerinin indüklenmesinde önemli rol oynar (Kishimoto

2005). Aşırı IL-6 üretimi romatoid artrit ve çeşitli kalp hastalıkları gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneziyle ilişkili bulunmuştur (Kishimoto 2006).

Periodontal patogenezi IL-6 karakteristik inflamatuvar hücre migrasyonu ile birlikte görülür (Graves 2008). Periodontitiste IL-6'nın önemli patofizyolojik fonksiyonları arasında; nonspesifik antikor ve IL-1 üretimi ve B hücresi aktivasyonu önemli yer tutar (Okada and Murakami 1998). Artmış IL-6 düzeyi periodonsiyum içindeki lokalize B hücresi gelişimini artırır (Kono et al., 1991; Kishimoto 2005; Cardoso et al., 2009). T hücre alt gruplarının dengesine de etki ederek T hücre diferansiyasyonunu ve fonksiyonlarını stimüle eder. Sağlıklı durumda ve IL-6 yokluğunda transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) görülür ve immünsupresif regülatör T hücrelerini aktive eder. Doğal immün yanıtta IL-6'nın görülmesi halinde IL-17 salgılayan Th17 diferansiyasyonu da oluşur ve böylece immün yanıt şiddetlenir (Bettelli et al., 2006). Bunların yanında IL-6 bir savunma hücresi olan dendritik hücre diferansiyasyonunu da düzenler (Park et al., 2004). Kronik ve agresif periodontitiste serum, plazma, DOS ve doku IL-6 düzeyinin arttığı görülür (Loos et al., 2000; Hirose et al., 2001; Buhlin et al., 2003; Giannopoulou et al., 2003b; D'Aiuto et al., 2004a; D'Aiuto et al., 2004b; Lin et al., 2005; Raunio et al., 2007; Nakajima et al., 2010; Shimada et al., 2010). Bu artış klinik parametrelerle de korelasyon gösterir. Klinik inflamasyonun indikatörü olarak kabul edilen sondlamada kanamanın pozitif olduğu alanlarda DOS IL-6 düzeyinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Hirose et al., 2001). Son dönem bir çalışmada sondlamada kanamanın, DOS ve serum IL-6 düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Fentoglu et al., 2011). Cep derinliği (CD) ve DOS IL-6 düzeyinin korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (McGee et al., 1998). CD ($CD \geq 6$ mm), ataçman kaybı (klinik ataçman kaybı; $KAK \geq 6$ mm) yüksek serum IL-6 düzeyiyle ilişkili bulunmuştur (Raunio et al., 2007). Doku ve DOS'taki yüksek IL-6 düzeyi periodontal yıkım aktivitesini yansıtır (Fujihashi et al., 1993a; Giannopoulou et al., 2003b; Lin et al., 2005). *In vitro* ortamda periodontal lezyondan elde edilen fibroblastlarda doz ve zamana bağımlı olarak rekombinant IL-17 stimülasyonu ile IL-6 üretildiği görülmüştür (Takahashi et al., 2005). Periodontitiste önemli bir patojen olan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) endotoksinlerinden sitoletal toksininin, insan fibroblastlarından IL-6 üretilmesini

indüklediği belirlenmiştir (Belibasakis et al., 2005). Periodontal tedavi sistemik inflamatuvar yanıtta heterojenite oluşturur ve bu heterojenite bireysel farklılıklara bağlıdır (Behle et al., 2009). Başlangıç periodontal tedavisi ile serum ve plazma IL-6 düzeyinin, dolayısıyla sistemik inflamatuvar yükün azaldığı görülmüştür (Ide et al., 2003; D'Aiuto et al., 2004a; D'Aiuto et al., 2004b; D'Aiuto et al., 2006; Behle et al., 2009; Renvert et al., 2009; Vidal et al., 2009; Kardesler et al., 2010; Nakajima et al., 2010; Shimada et al., 2010; Zuza et al., 2011). Ancak kronik periodontitisli hastalarda sistemik inflamatuvar yükün azalmasına rağmen serum IL-6 düzeyi ile klinik parametrelerin değişimi arasında korelasyon görülmediği rapor edilmiştir (Behle et al., 2009). Başlangıç tedavisi ve 3 aylık doksisisiklinin antikollajenolitik amaçla uygulanması sonrası serum IL-6 düzeyinin etkilenmediği de bulunmuştur (Yamazaki et al., 2005). Bir yıllık takipleri yapılan, başlangıç tedavisi ve tüm cerrahi tedavileri uygulanan bir çalışma grubunda serum IL-6 düzeyi değişmemiştir (Buhlin et al., 2009a). 2 aylık takibi yapılan bir çalışmada diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılan hastalarda IL-6 düzeyi değişmezken lokal salımlı minosiklin tedavisinin bu tedaviye ek olarak uygulandığı grupta azalmıştır (D'Aiuto et al., 2005). *P. gingivalis* ile indüklenmiş periodontitis modeli oluşturulan bir çalışmada genetik olarak IL-6 nakavt farede daha az düzeyde alveoler kemik kaybı gözlenmiştir (Baker et al., 1999). IL-6 nakavt farede akut faz yanıtının %90 oranında bloklandığı görülmüştür (Kishimoto 2006).

2.2.4. Tümör Nekrozis Faktör- α

TNF- α inflamasyonda rol alan anahtar proinflamatuvar medyatörlerden biridir. Th1 hücresi ve gingival fibroblast kaynaklı bir sitokindir (Kinane and Lappin 2002; Ara et al., 2009). Direkt stimuluslar (LPS) sonucu primer medyatör ve immün sistemin genel aktivasyonu ile sekonder medyatör olarak üretilir (Ware 2003; Seymour and Taylor 2004; Taylor 2010). Adezyon moleküllerini artırır, hematopoezi düzenler, endotel hücrelerinde oksidatif stresi ve anjiyogenezi artırır. Kök hücrelerin diferansiyasyonunu ve osteoblast oluşmasını artırır, Th hücrelerinin proliferasyonunu artırır. TNF- α sentezi ve IL-6 indüksiyonu aracılığı ile akut faz

reaktanları artır. Vasküler endotelial permeability ve fibroblastlardan kollajenaz üretimini artırır. TNF- α myeloid hücre serisi (örn. osteoklast) tarafından stimüle edilen ve MMP sekresyonu ile yürütülen hücre ve doku turnoverini yönlendirir. Fibroblastların apoptozisini indükleyerek doku tamirini limitlendirir (Graves et al., 2001; Beklen et al., 2007; Bradley 2008). Kemokinler, adezyon molekülleri ve PGE₂' nin indüksiyonu gibi bir çok reaksiyonda IL-1 β ile sinerjik aktivite gösterir (Graves and Cochran 2003). Ayrıca lipid ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır (Baker et al., 2002; Alnaeeli et al., 2006). TNF- α kemik iliğinden PMNL salımını, aktivasyonunu ve süperoksit oluşumunu (Skaleric et al., 2000), PMNL sitotoksitesini artırır (Graves and Cochran 2003). İnflamasyonda üretilen en yüksek derecede osteoklastojenik potansiyele sahip sitokin TNF- α ' dır (Meikle et al., 1989; Chaudhary et al., 1992; Busso et al., 2002). TNF- α otokrin bir mekanizmayla RANKL aktivasyonu yaparak osteoklastogenezisi yönlendirir (Zhang et al., 2001). İmmüno-supresif sitokinler olan IL-4 ve IL-10 tarafından baskılanır (Juge-Aubry et al., 2005). Pleiotrofik bir sitokin olan TGF- β potansiyel immün supresif bir etki göstererek, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflatuvar faktörlerin transkripsiyonunu azaltır (Okada and Murakami 1998). Lipoksin A4 (LXA4) tarafından da bloklandığı bildirilmiştir (Pouliot and Serhan 1999; Serhan et al., 2008).

Bahsedilen direkt etkilerinin yanı sıra TNF- α , doğal immüniteye katılan IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi diğer klasik proinflatuvar medyatörleri de artırır (Okada and Murakami 1998; Dinarello 2000; Wajant et al., 2003; Kwan Tat et al., 2004; Garlet et al., 2007; Graves 2008; Musacchio et al., 2009). Son dönemde yapılan bir hücre kültürü çalışmasında periodontal kemik kaybında inflamatuvar hücrelerin yanında yerleşik hücrelerin de rolü olduğu; periodontal ligament hücreleri ve osteoklast prekürsörlerinin kontakt sinerjik etkileşimle osteoklastogenez için gerekli RANKL, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerinin gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Bloemen et al., 2010). Yerleşik hücrelerden gingival fibroblastların LPS' lerin etkisiyle uzun dönem proinflatuvar sitokin salgılama yeteneği kazandığı görülmüştür (Ara et al., 2009). Kronik periodontitis lezyonlarında Th17 hücrelerinin varlığı gösterilmiş ve bu hücrelerden üretilen inflamatuvar sitokinlerin lezyonu şiddetlendirdiği rapor edilmiştir (Takahashi et al., 2005; Vernal et al., 2005; Cardoso

et al., 2009; Ohyama et al., 2009). Th17 bütün inflamatuvar hücrelerden IL-1 β ve TNF- α üretimini arttırmaktadır (Beklen et al., 2007; Garlet 2010). Karakteristik Th1 yanıtı ile birlikte görülen sitokinlerden biri olan IFN- γ *in vivo* ortamda TNF- α ve IL-1 β düzeyinin artmasına neden olur (Gao et al., 2007; Garlet et al., 2007; Garlet et al., 2008).

Kronik periodontitiste serum, DOS ve dokuda TNF- α düzeyi artmaktadır (Cutler et al., 2000; Daghigh et al., 2002; Gorska et al., 2003; Ikezawa et al., 2005; Yamazaki et al., 2005; Honda et al., 2006; Furugen et al., 2008; Graves 2008; Trombone et al., 2009a; Trombone et al., 2009b; Nakajima et al., 2010; Passoja et al., 2010; Andrukhov et al., 2011). Serum ve plazma TNF- α düzeyinin periodontitisli ve periodontal sağlıklı hastalarda benzer olduğu da rapor edilmiştir (Mengel et al., 2002; Buhlin et al., 2009b; Duarte et al., 2010; Shimada et al., 2010). Artan TNF- α düzeyi, kemik rezorpsiyonuyla ve şiddetli periodontal hastalığı işaret eden klinik ölçümlerle pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Gorska et al., 2003). Ancak son dönem bir çalışmada serum TNF- α düzeyi obezite ve periodontal klinik parametrelerle korelasyon göstermediği ileri sürülmüştür (Akman et al., 20011). TNF- α düzeyi; MMP ve RANKL düzeyi ile de pozitif korelasyon gösterir (Gaspersic et al., 2003; Graves and Cochran 2003; Garlet et al., 2007; Graves 2008). Hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda TNF- α 'nın osteoklastik kemik rezorpsiyonunu indüklediği gösterilmiştir (Kwan Tat et al., 2004). Sistemik sağlıklı hastalarda başlangıç periodontal tedavisi sonucu serum TNF- α düzeyi azalmıştır (D'Aiuto et al., 2004a; Renvert et al., 2009; Duarte et al., 2010; Kardesler et al., 2010). Başlangıç periodontal tedavisinin serum TNF- α düzeyini etkilemediğini rapor eden çalışmalar da vardır (Yamazaki et al., 2005; Nakajima et al., 2010). Başlangıç tedavisinin ardından tüm cerrahi tedavileri tamamlanan ve 1 yıllık takipleri yapılan bir çalışma grubunda serum TNF- α düzeyi değişme olmamıştır (Buhlin et al., 2009a). Başka bir çalışmada ise tek başına başlangıç tedavisi ve başlangıç tedavisiyle birlikte uygulanan subantimikrobiyal doz doksisisiklin tedavisi sonucunda DOS TNF- α düzeyinin her iki grupta da benzer miktarda azaldığı rapor edilmiştir (Emingil et al., 2011). Başka bir çalışmada başlangıç tedavisiyle beraber uygulanan doksisisiklin tedavisi 3 ay sonra serum TNF- α düzeyinde değişikliğe neden olmamıştır (Yamazaki et al., 2005).

Deneysel periodontitis oluşturulan sıçan ve primatlarda elde edilen sonuçlar TNF- α 'nın inflamatuvar reaksiyon, alveoler kemik rezorpsiyonu ve bağ doku ataçmanı kaybında anahtar sitokinlerden biri olduğu düşüncesini desteklemektedir (Graves and Cochran 2003; Taubman et al., 2005; Garlet et al., 2006; Graves 2008). Bu bulguları destekler şekilde deneysel periodontitiste eksojenöz TNF- α uygulamasıyla periodontitisin şiddetlendiği görülmüştür (Delima et al., 2001; Graves et al., 2001; Gaspersic et al., 2003; Garlet et al., 2007). TNF- α p55 reseptör nakavt farelerde deneysel periodontitis oluşturulduğunda MMP ve RANKL salgılanmasının azaldığı, bunlarla bağlantılı olarak alveoler kemik kaybının azaldığı görülmüştür (Garlet et al., 2007). Benzer şekilde TNF- α eksikliği ya da inhibisyonu oluşturulan hayvan modellerinde de periodontal kemik kaybının azaldığı görülmüştür (Chiang et al., 1999; Delima et al., 2001; Graves et al., 2001; Garlet et al., 2007). Bunların yanında TNF- α nakavt ve deneysel periodontitis presedürleri uygulanmamış olan farelerde yapılan histomorfometrik bir çalışmada kendiliğinden yaşla artan alveoler kemik kaybı belirlenmiştir (Alayan et al., 2007).

2.4. Adipokinler ve İmmün Sistem

Adipoz doku temel görevi olan enerji depolamasının yanısıra immünite ve inflamasyon gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde aktif rol oynamaktadır. Adipoz doku hücreleri preadipositler, adipositler, makrofajlar, T hücreleri, mast hücreleri NK hücreler ve fibroblastlardır (Fantuzzi 2005; Ouchi et al., 2011; Rocha and Folco 2011). Adipoz doku vücutta, beyaz adipoz doku ve kahverengi adipoz doku olmak üzere iki farklı biçimde bulunur. Beyaz adipoz doku enerjinin depolandığı yerdir ve vücudun büyük bir kısmını oluşturur. Temel hücresi adipositlerdir. İnsan ve kemirgen subkutanöz ve visseral beyaz adipoz doku örneklerinde makrofajların sayıca yoğunluğu açısından fark yoktur. Kahverengi adipoz doku (deri altı yağ dokusu) ise termogenezin kontrolünden sorumludur (Fantuzzi 2005; Rocha and Folco 2011).

Adipoz doku birçok biyoaktif proinflamatuvar ve antiinflamatuvar protein yapıda molekül salgılar (Fantuzzi 2005). Bu moleküllerin tümü adipokinler olarak

adlandırılır (Ritchie 2007; Saito et al., 2008). Tablo 1’ de adipokinler listelenmiştir (Tiaka et al., 2011).

Tablo 1. Adipokinler (adipokin ailesi)

<i>Sadece adipoz doku tarafından üretilen moleküller</i>
Acylation-stimulating protein (ASP)
Adipose-specific fatty acid-binding protein (aP2)
Monobutyryn
<i>Hem adipoz dokudan, hem de diğer doku ve organlardan üretilen moleküller</i>
A1-acid glycoprotein
Adiponectin
Adipophilin
Adipsin
Agouti protein
Angiotensinogen
Apelin
Apolipoprotein E (apoE)
Ceruloplasmin
Chemerin
Cholesteryl ester transfer protein (CETP)
Fasting-induced adipose factor (FIAF)
Haptoglobin
Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)
Interleukins (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17D, IL-18)
Leptin
Lipocalin 24p3
Lipoprotein lipase
Macrophage migration inhibitory factor β (MIF- β)
Metallothionein
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)
Nerve growth factor (NGF)
Osteonectin
Pentraxin family member-3 (PTX-3)
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)
Prostaglandins (PGI2, PGF2a)
Resistin and resistin-like molecules (RELM)
Retinol binding protein-4
Serum amyloid A (SAA)
Stromolysin
Tissue factor (TF)
Transforming growth factor- β (TGF- β)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)
Type VI collagen
Vascular endothelial growth factor (VEGF)
Visfatin
Zinc-a2-glycoprotein (ZAG)

(Tiaka 2011’ den modifiye edilmiştir)

Obez hastalarda özellikle VKİ ve visseral obeziteyle ilişkili olarak düşük düzeyde sistemik inflamasyon görülür ve sirkülasyonda IL-6, leptin, rezistin, daha başka birçok adipokin artar (Fantuzzi 2005). Birbirinden farklı birçok inflamatuvar durumda değişmiş adipokin düzeyleri gözlenmiştir, ancak patolojik reaksiyonlardaki rolleri hala netlik kazanmamıştır. Adipoz doku aktif endokrin bir organ olup sinyal göndererek ve cevap vererek açlık, enerji harcanması, insülin duyarlılığı, üreme sistemini, kemik metabolizmasını, inflamasyon ve immüneyi düzenlemektedir.

Obezitede, adipoz doku kütlesinin artmasıyla dolaşıma geçen adipokin miktarı artmaktadır. Adipoz dokunun doğal komponenti olan ve yüksek düzeyde proinflamatuvar özellik gösteren makrofajların miktarı da artmaktadır (Fantuzzi 2005). Zayıf farelerde adipoz doku makrofajları üniform ve küçük, adipositler arasında dağınık olarak görülürken; obez farelerde makrofajların birçoğu adipositlerin çevrelerini tamamen sarmış bir şekilde görülmektedir. Zayıf farelerle kıyaslandığında obez farelerde %41 daha fazla makrofaj varlığı rapor edilmiştir. Adipoz doku içindeki makrofaj birikimi insanlarda ve farelerde adiposit genişliği ve vücut kütlesi ile korelasyon göstermiştir (Weisberg et al., 2003). Adipoz doku içindeki makrofajların TNF- α ve diğer inflamatuvar belirteçleri üretmesiyle insülin hassasiyetinin azalabileceği ve oksidatif stresin artabileceği vurgulanmıştır (Weisberg et al., 2003).

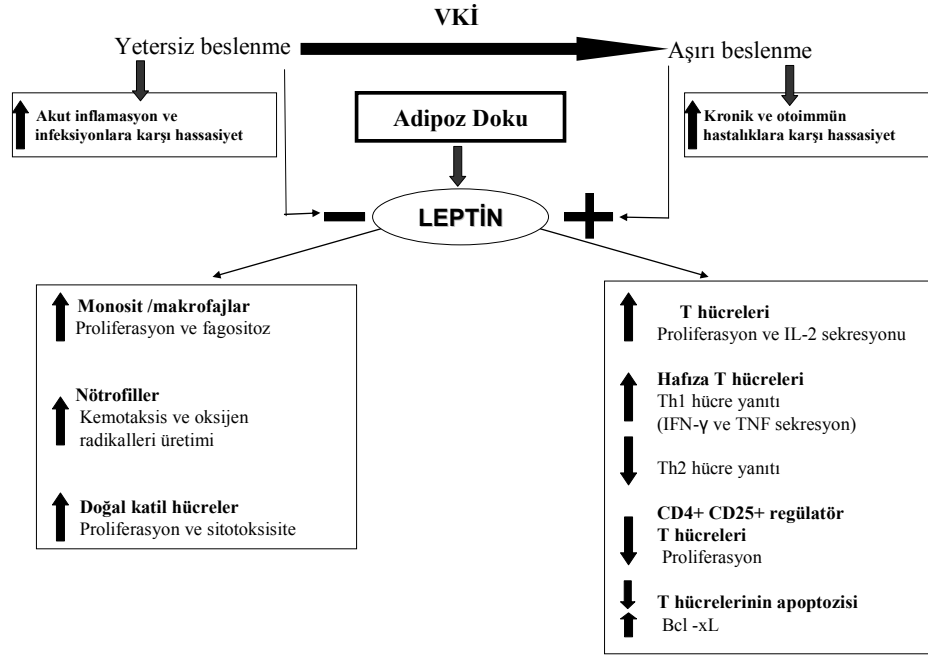
Makrofaj ve adipositler arasında belirgin benzerlikler vardır. Preadipositler makrofajlara dönüşmektedir. Bununla birlikte bu iki hücre tipi tamamen farklı bulunmuştur (Fantuzzi 2005). Deneysel bir çalışmada adipoz dokuda bulunan makrofajların kemik iliği kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Bunun sonucunda adipoz dokudaki makrofajların preadipositlerin diferansiyasyonu sonucu oluşmadığı, adipoz dokuya infiltre olan dolaşımdaki monositlerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Weisberg et al., 2003). Adipoz doku makrofajları erkek farelerde dişilere göre daha yüksek düzeyde bulunur ancak insanlarda aynı durumun söz konusu olup olmadığı bilinmemektedir (Robker et al., 2004). Sonuç olarak lokal inflamatuvar kaynak olan adipoz dokuda adipositler ve makrofajlar sinerjik etkinlik gösterirler (Gustafson 2010).

2.4.1. Leptin

Leptin 16 kDA ağırlığında non-glikolize peptid yapıda bir hormon ve adipokindir (Juge-Aubry et al., 2005). Leptin predominant olarak adipositlerden üretilir, ancak gastirik epitel, iskelet kasları, hipofiz, meme bezi, ve plasenta tarafından da salgılandığı bilinmektedir (Ahima and Flier 2000). Dolaşımdaki miktarı direkt olarak vücut yağ kütlesi ve adipositlerin hücresel özelliği ile ilişkilidir

(Stofkova 2009). Leptin ekspresyonu obezite, insülin, glukukortikoidler, prolaktin, akut infeksiyon, sitokinler (IL-1, TNF- α) gibi faktörler tarafından artırılır (Fruhbeck et al., 1998; Fried et al., 2000). Tiroid hormonları, androjenler, büyüme hormonu, somatostatin, katekolaminler, serbest yağ asitleri, β adrenerjik agonist, uzun süre açlık ve soğuğa maruz kalmak ise leptin üretimini baskılar (Fruhbeck et al., 1998). Yapısal olarak kendisi ve reseptörü (Ob-R), IL-6 ailesi ve reseptörüne benzemektedir. Bu yapısal benzerlikten dolayı sitokin olarak da sınıflandırılmaktadır (Zhang et al., 1994; Coppack 2001). Leptin gıda alımı, enerji dengesinin kurulması, sitokin sentezi, monosit makrofaj aktivasyonu, yara iyileşmesi, anjiyogenez, hematopoez, üreme sistemi ve hipofiz-hipotalamus işleyişinde görevleri olan pleiotrofik etkili bir moleküldür (Ahima and Flier 2000). Kemik metabolizmasında direkt stimülatör etkisiyle osteoblastların diferansiyasyonu ve proliferasyonunu ilerleterek kemik büyümesine katılır, indirekt olarak ise osteoblastların apoptozunu inhibe eder. Ayrıca hipotalamus yoluyla kemik üzerinde baskılayıcı etkiye de sahiptir (Shimada et al., 2010). Osteoklastlar üzerinde inhibitör etkisiyle kemik rezorpsiyonu üzerinde negatif etkisi olduğu rapor edilmiştir (Holloway et al., 2002).

Leptin immünoinflamatuvar yanıtta rol oynar (Matarese et al., 2005; Stofkova 2009, Şekil 1). Doğal immün yanıtta temel etkisi monosit-makrofaj sisteminin proliferasyonu ve aktivasyonudur. Nötrofillerin kemotaksisini ve serbest radikal üretimini artırır (La Cava and Matarese 2004). Yapılan araştırmalarda leptinin NK hücreleri aktive ettiği, makrofaj ve monositler üzerinde immünomodülatör bir etkiyle fagositozu arttırdığı, IL-6 ve TNF- α için indüktif etki göstererek inflamatuvar konak yanıtını yönlendirdiği rapor edilmiştir (Ahima and Flier 2000; Busso et al., 2002; Sanchez-Margalet et al., 2003; La Cava and Matarese 2004; Reid and Comish 2004; Zarkesh-Esfahani et al., 2004). Akciğer alveoler makrofajlarından lökotrien üretimini artırır, periferik nitrik oksit ve büyüme hormonu sentezini stimüle eder (Stofkova 2009). İnflamatuvar hastalıklarda, viral ve bakteriyel infeksiyonlarda leptin düzeyinin arttığı, otoimmün hastalıklarda ise düştüğü rapor edilmiştir (Zarkesh-Esfahani et al., 2004). Artmış serum leptin düzeyi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (Juge-Aubry and Meier 2002; Shimada et al., 2010).



Şekil 1: Leptinin beslenme ve VKİ ile ilişkili olarak immünoinflamatuvar yanıtındaki etkileri (Stofkova 2009' dan modifiye edilmiştir).

Leptin eksikliği infeksiyöz hastalıkların zararlı etkilerine karşı hassasiyeti artırır (Stofkova 2009). Leptin nakavt farelerde düşük vücut ısısı, hiperfaji, infertilite, lenfoid organlarda atrofi ve immün sistem defektleri ortaya çıkmıştır (Howard et al., 1999). Sirkülasyondaki leptin düzeyinin artması ise Th1 yanıtını artırır (Faggioni et al., 2000; Fantuzzi and Faggioni 2000; Faggioni et al., 2001; La Cava and Matarese 2004). Bunun yanında CD4+ T hücrelerinden adezyon molekülleri salgılanmasını artırır (Lord et al., 1998). Anahtar proinflamatuvar sitokinlerin serum düzeyi (IL-1, IL-6, TNF- α), adipoz doku miktarı ve serum leptin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterir (Gualillo et al., 2000; Stofkova 2009). Ancak leptinin sitokin üretimine olan etkileri hala tartışmalıdır (Stofkova 2009). Leptinin doğal immüniteye iki farklı şekilde etkide bulunabileceği öne sürülmektedir. Bunlardan birincisi öldürücü infeksiyöz hastalıklardan koruma, ikincisi ise otoimmün olayların gelişimi ve ilerleyici karakter kazanmasıdır. Özetle leptin hem doğal hem de adaptif immüntenin aktif bir komponentidir (Stofkova 2009).

Birçok çalışma insanlarda ve farelerde leptinin tek başına ya da entotoksinle birlikte IL-6, IL-8, TNF- α ve IFN- γ üretimini arttırdığını rapor etmiştir (Loffreda et

al., 1998; Santos-Alvarez et al., 1999; Zarkesh-Esfahani et al., 2001; Zarkesh-Esfahani et al., 2004). Bu bulguların tersine *in vivo* bir çalışmada primatlara endotoksin enjekte edilerek sepsis oluşturulmuş, leptin tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası sirkülasyondaki IL-6 ve TNF- α düzeyinin azaldığı görülmüştür (Xiao et al., 2003). *In vitro* ortamda insan monositlerinden antiinflamatuvar özellikteki IL-1RA üretimini arttırdığı rapor edilmiştir (Gabay et al., 2001). Ayrıca obez hastalarda serum IL-1RA düzeyinin arttığı da gösterilmiştir (Meier et al., 2002). Leptinin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkinliğinin olduğunu bilinmektedir (Ahima and Flier 2000).

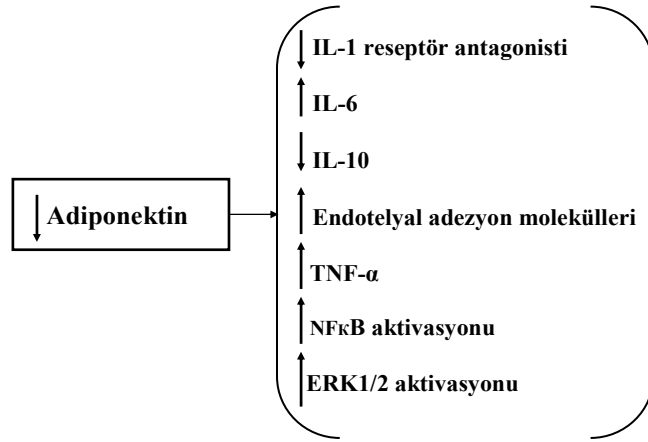
Literatürde gingival biyopsi örneklerinde yapılan bir çalışmada hem sağlıklı hem inflame örneklerde leptin varlığı belirlenmiştir. Bu çalışmada cep derinliği arttıkça gingival dokuda leptin konsantrasyonunun azaldığı rapor edilmiştir. En yüksek leptin konsantrasyonu sağlıklı gingiva örneğinde bulunmuştur. Yazarların hipotezi dolaşımdaki leptinin difüzyonla gingival dokuya ulaşabileceği yönündedir (Johnson and Serio 2001). Bozkurt et al. (2006)'nın çalışmasına göre, Johnson and Serio (2001) tarafından yapılan biyopsi çalışmasını destekler şekilde cep derinliği arttıkça, DOS leptin düzeyi azalmaktadır (Bozkurt et al., 2006b). Çalışmada derin ceplerde DOS leptin düzeyinin azalmasının nedeninin inflamasyon sonucu leptin reseptör düzeyinin değişmesi ve gingival dokularda leptin-leptin reseptör kompleksi oluşmaması olabileceği yönünde görüş bildirilmiştir (Bozkurt et al., 2006b). Yazarlar leptinin periodontal hastalıkta koruyucu rol oynayabileceğini vurgulamışlardır (Johnson and Serio 2001; Bozkurt et al., 2006b). Serumda artmış ve DOS' ta azalmış leptin düzeyi direkt olarak periodontal hastalıkta yıkımın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Sistemik leptin düzeyi ile lokal leptin düzeyi arasındaki bu farklılık için öne sürülen hipotez; vasküler ağda vasküler büyüme faktörü tarafından bir genişleme oluşturulduğu, sonuç olarak lokal leptinin gingival dokulardan dolaşıma döndüğü ve leptinin böylece sistemik etki oluşturduğu yönündedir (Karthikeyan and Pradeep 2007a). Sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerin DOS leptin düzeyi değerlendirildiğinde, hastalığın ilerleyişi ve DOS leptin düzeyi arasında kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmalarda DOS' taki leptinin kaynağının serum, dişeti, osteoblastlar ve T hücreleri olabileceği öngörülmüştür (Karthikeyan and Pradeep 2007a; b).

2.4.2. Adiponektin

Adiponektin 30 kDa molekül ağırlığında bir hormon ve adipokindir (Trujillo and Scherer 2005). Acrp30 (adiposit komplement-ilişkili protein 30 kDa), apM1, adipoQ ve GBP28 (gelatin bağlı protein 28 kDa) olarak da adlandırılır. Yapısal olarak kollajen VIII, kompleman C1 ve TNF- α ile benzerlik gösterir (Tiaka et al., 2011). Adipositler ve yağ hücresi olmayan ancak yağ dokusu içinde bulunan matriks hücreleri tarafından salgılanır, kendine ait 2 reseptörü (adipoR1 ve adipoR2) vardır (Luo et al., 2006; Fain et al., 2008; Stofkova 2009; Tiaka et al., 2011). Visseral adipositlerle kıyaslandığında deri altı adipositlerinden daha yüksek miktarda salgılanır (Nishizawa et al., 2002). Obezite, ateroskleroz ve Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan; tiazolidinler (glitazonlar, insülin duyarlılığını arttıran ajanlar) ve potansiyel Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör Gama Agonistleri (PPAR), adiponektin salımını artırır. Katekolaminler, glukokortikoidler, sitokinler (IL-6, TNF- α), prolaktin, büyüme hormonu ve androjenler ise adiponektin salımını azaltır (Koerner et al., 2005). Adiponektin IL-1RA ve IL-10 gibi antiinflamatuvar belirteçlerin salımını artırır (Neumeier et al., 2006; Tilg and Moschen 2006; Tiaka et al., 2011). TNF- α , C-Reaktif Protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçler ise serum adiponektin düzeyinden negatif yönde etkilenir (Kriketos et al., 2004; Schulze et al., 2004; Shetty et al., 2004; Whitehead et al., 2006). Ayrıca insülin insanlarda ve kemirgenlerde, *in vitro* ve *in vivo* ortamda adiponektin düzeyini artırır (Fasshauer and Paschke 2003). Serum ve plazma adiponektin düzeyi vücut yağlılık oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarı ile negatif korelasyon gösterir (Cnop et al., 2003). Plazma adiponektin düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha düşüktür (Nishizawa et al., 2002; Koerner et al., 2005).

Sistemik sağlıklı fizyolojik durumda sirkülasyonda yüksek düzeyde adiponektin bulunur. Serum adiponektin düzeyi koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet ve obezitede önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Koerner et al., 2005; Fantuzzi 2008). Kilo kaybı ile serum adiponektin düzeyi artar (Arita et al., 1999; Inadera 2008). Bunların yanında romatoid artrit, osteoartrit, Tip 1 diyabet, inflamatuvar Bowel hastalığı gibi kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkta dolaşımdaki adiponektin miktarının arttığı görülmüştür. Bu

artışın VKİ ile ilişkili olmadığı, serum adiponektin düzeyinin hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (Fantuzzi 2008; Stofkova 2009). Özetle adiponektin antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antiaterojenik özelliklere sahiptir (Ouchi et al., 2003; Neumeier et al., 2006; Ouchi and Walsh 2007; Peake et al., 2008; Matsumoto et al., 2009; Federico et al., 2010). Şekil 2’ de çeşitli nedenlerle adiponektin ile immünoinflamatuvar yanıtta değişiklikler özetlenmiştir.



Şekil 2: Adiponektinin immünoinflamatuvar yanıt regülasyonunda etkisi (Federico at al. 2010’ dan modifiye edilmiştir)

Endotel disfonksiyonuyla ilgili olarak adiponektin TNF- α ile indüklenmiş CAMs sentezini inhibe eder, E-selektin ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunu azaltır (Amasyali et al., 2008). Oksidatif strese ve sitokin salımına karşı antiinflamatuvar etki gösterir ve nitrik oksit (NO) sentezini artırır (Ouchi and Walsh 2007). Aterogenezde T lenfosit yanıtını azaltır (Okamoto et al., 2008), oksidatif stresi azaltarak köpük hücre transformasyonunu modüle eder (Li et al., 2007; Ouchi and Walsh 2007). Adiponektin nakavt farelerde intima tabakasında kalınlaşma, proliferasyon ve zarar görmüş arterler de görülür (Maeda et al., 2002; Peake et al., 2008). Adiponektin antiaterojenik özelliğini (aterom plağı oluşumunun erken basamak olan) damar duvarına monosit ataçmanın inhibisyonu ile

gerçekleştirir (Iwamoto et al., 2003). Zarar görmüş damarlara infiltre olarak Tip I, III, IV kollajen gibi vasküler matriks proteinlerine bağlanır (Peake et al., 2008). Transjenik apo-E eksikliği oluşturulan ateroskleroza hassas farelerde adiponektinin aşırı salgılanmasıyla aterosklerotik plakların azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada adiponektinin aşırı salgılanmasıyla leptin nakavt (*ob/ob*) farelerde, insülin direncinin belirgin bir şekilde iyileştiği görülmüştür (Yamauchi et al., 2003).

Adiponektin nakavt farelerde metabolik sendrom özellikleri (insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigrisidemi, obezite) görülmüştür (Kubota et al., 2002; Maeda et al., 2002). Bunun yanında adiponektin nakavt farelerde serum TNF- α düzeyi yüksek bulunmuştur (Maeda et al., 2002). Literatürde rekombinant adiponektinin makrofajların büyüme ve olgunlaşmasını baskıladığı, fagositoz ve TNF- α gen ekspresyonu gibi fonksiyonlarını da inhibe ettiği rapor edilmiştir (Yokota et al., 2000). Hedef dokularda adiponektin ve TNF- α 'nın her ikisinin de birbirine antagonistik etkileri olduğu gösterilmiştir (Bruun et al., 2003). Adiponektin TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin monosit ve makrofajlardan salımını negatif olarak etkiler (Neumeier et al., 2006; Fantuzzi 2008; Matsumoto et al., 2009). Aynı zamanda bu inflamatuvar belirteçler (TNF- α , IL-6 ve CRP) adipositlerden adiponektin salımını baskılar (Bruun et al., 2003; Fasshauer et al., 2003; Ouchi and Walsh 2007; Fantuzzi 2008). Serum adiponektin düzeyinin yüksek olması insülin duyarlılığında önemli rol oynar. Adiponektinin antidiyabetik etkisi adipositlerden TNF- α üretimini baskılamasıyla ilişkilidir (Maeda et al., 2002). Sistemik TNF- α düzeyinin adiponektin tarafından azaltılması insülin duyarlılığını artırır (Matsumoto et al., 2009).

Adiponektinin antinflamatuvar aktivitesi immün sistemde rezistene karşıt bir etki gösterir (Silswal et al., 2005). Klinik çalışmalar adiponektin ile rezistin ve serum inflamatuvar belirteçleri arasında ters orantı olduğunu göstermişlerdir (Ouchi et al., 2003). LPS'le stimüle edilmiş makrofajların IFN- γ üretimini bozar. NK hücrelerin sitotoksik aktivitesini baskılar (Kim et al., 2006), stromal hücre kültüründe B hücre gelişimini inhibe eder (Yokota et al., 2003). Sıçanlarda LPS stimülasyonu ile oluşturulmuş polimikrobiyal sepsisi antiinflamatuvar özelliği ile nötralize etmiştir (Tsuchihashi et al., 2006). LPS'ler ve büyüme faktörlerinin adiponektine bağlanmasıyla antiinflamatuvar etkileri destekler biçimde inflamatuvar potansiyel de

kontrol edilir (Peake et al., 2008; Stofkova 2009). Tüm bu antiinflamatuvar özelliklerinin yanında adiponektinin inflamatuvar özellikleri olan IL-6 (Bruun et al., 2003), IL-8, granülosit– makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi moleküllerin üretimini arttırdığı da rapor edilmiştir (Ogunwobi and Beales 2006).

Güncel literatürde adiponektinin farklı izoformları olduğu görülmektedir, bu nedenle adiponektinin sadece total miktarının değil, izoformlarının dağılımının da değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Neumeier et al., 2006). Sirkülasyondan elde edilen fare monositlerinde yapılan hücre içi bir çalışmada rekombinant düşük moleküler ağırlıklı adiponektin, LPS’ ler tarafından indüklenen IL-6 salımını baskılamış, IL-10 salımını arttırmıştır (Neumeier et al., 2006). Aynı çalışmada yüksek molekül ağırlıklı adiponektin inflamatuvar medyatörler üzerinde hiçbir etki yapmamıştır (Neumeier et al., 2006).

Adiponektinin inflamasyonu azaltarak periodontitiste antiinflamatuvar bir etki gösterebileceği düşünülmektedir (Furugen et al., 2008). Yaşlı bireylerde ve orta yaşlı kadınlarda yapılan çalışmalarda serum adiponektin düzeyinin periodontitisli hastalarda periodontal sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Furugen et al., 2008; Saito et al., 2008). Serum adiponektin düzeyi kadınlarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu nedenle periodontal durum ile adiponektin ilişkisinde cinsiyet farkının ön plana çıkabileceği vurgulanmıştır (Furugen et al., 2008). Şiddetli periodontitisli ve orta yaşlı Japon kadınlarda serum adiponektin düzeyinin periodontal sağlıklılara göre düşük miktarda azaldığı bildirilmiştir (Saito et al., 2008). Ancak adiponektinin periodontitis patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (Yamaguchi et al., 2007; Furugen et al., 2008; Saito et al., 2008).

2.4.3. Rezistin

Rezistin 12,5 kDa molekül ağırlığında bir hormon ve adipokindir (Pang and Le 2006; Tiaka et al., 2011). Temel kaynağı sadece adipositler olmayıp, kan mononükleer hücreleri, makrofajlar, kemik iliği ve pankreatik hücreler, dalak ve kas hücreleri tarafından da üretilir (Filkova et al., 2009; Tiaka et al., 2011). Henüz rezistinle ilişkili bir reseptör bulunmamıştır. Rezistin salımı inflamasyon, LPS, IL-6, hiperglisemi, büyüme ve gonadal hormonlarla stimüle edilir (Mojiminiyi and Abdella 2007; Hivert et al., 2008). Ekspresyonu, fonksiyonu yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir (Pang and Le 2006). Adipoz dokuda erkek sıçanlarda dişi sıçanlara kıyasla yüksek düzeyde rezistin mRNA' sı bulunurken (Nogueiras et al., 2003a); insanda plazma rezistin düzeyi kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (Nogueiras et al., 2003b; Yannakoulia et al., 2003). Sıçanlarda yaş ve adipoz doku arttıkça serum rezistin düzeyinin arttığı görülmüştür (Oliver et al., 2003). Kemirgenlerde genetik olarak oluşturulmuş obezite (*ob/ob* ve *db/db* transjenik obez fareler) ve diyetle indüklenen obezitede serum rezistin değerinin arttığı bilinmektedir (Steppan et al., 2001; Steppan and Lazar 2002; Koerner et al., 2005).

Rezistin fizyolojik olarak normal glikoz hemostazına katkıda bulunur (Lazar 2007). Periferik sinyal molekülü olarak, glikoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur (Steppan and Lazar 2002; Fantuzzi 2005; Mojiminiyi and Abdella 2007; Filkova et al., 2009). Adipoz dokudan salınan rezistin, adipositlerin kendisine de etki ederek insülin direncine neden olur (Adeghate 2004; Asano et al., 2006; Guzik et al., 2006; Pang and Le 2006; Mojiminiyi and Abdella 2007; Hivert et al., 2008).

Periferik kan monositleri, makrofajlar (Patel et al., 2003) ve kemik iliğinde (Shojima et al., 2005) rezistin tespit edilmesi bu molekülün inflamasyonda rol aldığını göstermiştir (Fantuzzi 2005). Böylece rezistinin potansiyel immünoregülatör fonksiyonları olduğu ve önemli bir inflamatuvar belirteç olabileceği düşünülmektedir (Asano et al., 2006).

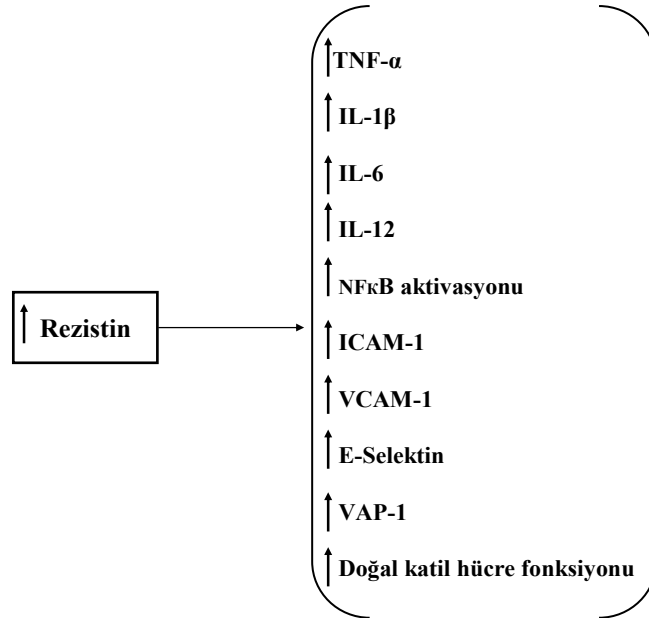
Rezistin'in inflamasyondaki rolü vasküler adezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1, monosit kemoatraktan protein-1) ekspresyonunu indükleme yeteneği ile

ilişkilidir ve bu yolla dokularda lökosit infiltrasyonunun artmasına neden olur (Kawanami et al., 2004; Fantuzzi 2005; Kougias et al., 2005; Federico et al., 2010). Rezistin inflamatuvar belirteçlerden IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α üretimlerini arttırarak potansiyel proinflamatuvar etki oluşturur (Bokarewa et al., 2005; Filkova et al., 2009; Wozniak et al., 2009). İnsanlarda endotoksinin etkileriyle sirkülasyondaki rezistin düzeyinin arttığı görülmüştür (Lehrke 2004).

Rezistin inflamasyon arasındaki bağlantının önemli bir göstergesi de birçok patofizyolojik durumda plazma rezistin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişki bulunmasıdır (Pang and Le 2006). IL-6, TNF- α ve LPS rezistin gen ekspresyonunu regüle eder (Pang and Le 2006). Kan monositleri kaynaklı TNF- α ve IL-6 rezistin mRNA miktarını arttırır (Kaser et al., 2003). Akut inflamatuvar klinik belirtilerin bulunduğu hastalarla sağlıklı bireyler kıyaslandığında inflamasyon grubunda serum rezistin düzeyi yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada şiddetli inflamasyon olan hastalarda inflamatuvar belirteçler (IL-6, TNF- α , CRP, leptin) ve rezistin arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (Stejskal et al., 2003). Plazma rezistin düzeyinin CRP, IL-6, TNF- α gibi inflamasyon medyatörleri ile korelasyon göstermesi, artmış rezistin düzeyinin immünoinflamatuvar süreçte yeni bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (Reilly et al., 2005; Silswal et al., 2005).

Rezistin, romatoid artrit, Tip 1 ve Tip 2 diyabet, ateroskleroz, kronik böbrek hastalığı, obezite ve birçok inflamatuvar karakterli hastalığın patogenezinde düzeyinin yükselmesiyle inflamatuvar bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Fantuzzi 2005; Pang and Le 2006; Tiaka et al., 2011). Romatoid artritte rezistin özellikle inflame eklemlerde birikir ve diğer inflamatuvar belirteçlerle (IL-6, TNF- α) pozitif korelasyon gösterir. Bunların yanında serum rezistin düzeyi CRP, endotelin-1 ve TNF- α ile pozitif, yüksek molekül ağırlıklı lipoproteinler (HDL) ile negatif korelasyon gösterir (Asano et al., 2006). Tip 2 diyabette sirkülasyonda IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α düzeyini, karaciğerde insülin direncini arttırır ve β hücrelerinde apoptoza yol açar. Kronik böbrek hastalığında proinflamatuvar sitokinleri (IL-6, TNF- α) arttırmasıyla hastalığı şiddetlendirir. Obezitede ise beyaz adipoz doku miktarıyla orantılı olarak sirkülasyondaki miktarı artar ve proinflamatuvar etkileriyle sistemik inflamasyonu şiddetlendirir (Filkova et al., 2009).

Deneysel çalışmalarda sıçanlarda LPS' in *in vitro* ve *in vivo* ortamda adipoz dokudaki rezistin düzeyini arttırdığı (Lu et al., 2002), farelerde ise LPS' in adipoz dokudaki rezistin düzeyine etki etmediği rapor edilmiştir (Rajala et al., 2002). *In vitro* ortamda makrofajlar LPS veya inflamatuvar sitokinlerle indüklendiğinde rezistin üretimi olduğu görülmüştür (Lehrke 2004). Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılık metodolojik yöntemlere bağlanmıştır. Sonuç olarak LPS' in rezistin salımı üzerine etkisi tartışmalıdır (Adeghate 2004). Kemirgenlerde de insanlarda olduğu gibi serum rezistin düzeyi ve obezite arasında korelasyon varlığı ve rezistinin insülin direncini arttırdığı bulunmuştur (Steppan et al., 2001; Steppan and Lazar 2002). Bu çalışmadan farklı olarak başka bir çalışmada adipoz dokuda rezistin salımının azaldığı da rapor edilmiştir (Lee et al., 2003). Ayrıca kemirgenlerde osteoblastlardan rezistin salgılandığı, osteoblast proliferasyonunu arttırdığı ve osteoklastogenezi stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar rezistinin kemik remodelinginde de rol oynayabileceğini göstermektedir (Thommesen et al., 2006). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde rezistin güçlü immüno-regulator fonksiyonları olan önemli bir sitokin olabilir (Federico et al., 2010, Şekil 3) ve inflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin patogenezinde de rol oynayabilir (Silsal et al., 2005).



Şekil 3: Rezistin'in immünoinflamatuvar yanıt regülasyonunda etkisi (Federico et al. 2010' dan modifiye edilmiştir)

Yapılan çalışmalarda artmış serum rezistin düzeyinin periodontal hastalıkla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca serum rezistin düzeyi ile sondlamada kanama ve sirkülasyondaki lökosit miktarı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Furugen et al., 2008; Saito et al., 2008). Cep derinliği ve serum rezistin arasında zayıf korelasyon bulunurken, ataçman düzeyi ile korelasyon bulunmamıştır (Furugen et al., 2008).

Rezistin etkilerinin adiponektinle karşıtlık gösterdiği bilinmektedir. Bu iki adipokinin serum düzeylerini etkileyen faktörler tabloda özetlenmiştir (Tiaka et al., 2011, Tablo 2).

Tablo 2: Adiponektin ve rezistin miktarını etkileyen faktörler

Faktörler	Adiponektin	Rezistin
Kadın cinsiyet	+	+
Testosteron	-	+
Östrojenler	-	-
Katekolaminler	-	+
Glukokortikoidler	-	+
İnsülin	-	-
Büyüme hormonu	-	+
Tiroid hormonları	+	-
Kısa dönem açlık	+ ₋	-
Vücut kitle indeksi	-	+
Metabolik sendrom	-	+
İnflamasyon	-	+
TNF- α	-	+
PPAR γ	+	-
Endotelin 1	-	+
Hipoksi	-	+

+ : pozitif korelasyon, -: negatif korelasyon,
PPAR γ : peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
(Tiaka et al. 2011' den modifiye edilmiştir)

2.5. Obezitede Sitokinler, Adipokinler ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin en önemli nedenlerindedir (WHO 2008, Khader et al., 2004). Multifaktöriyel hastalıklardır, aralarında obezite ve periodontal hastalığın da olduğu birçok farklı risk faktörüne sahiplerdir (Bahekar et al., 2007). Aynı zamanda KVH ve periodontal hastalık modifiye edilebilen ve edilemeyen ortak risk faktörlerine sahiptir (Chun et al., 2005). Kronik infeksiyon ve inflamasyon KVH için

predispozandır (Buhlin et al., 2009a; Friedewald et al., 2009). Obezite sirkülasyonda oluşturduğu düşük düzeyde inflamasyon, metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperlipidemi, Tip 2 diyabet oluşturma potansiyeli ve tüm bu patolojilerin beraberinde getirdiği çeşitli metabolik problemlerle KVH etiyojisi ve patogenezinde önemli yer tutar (Shah et al., 2008; Rocha and Folco 2011). Adipokin ekspresyonu dengesinin bozulması obezitenin karakteristik bir özelliğidir. Obez bireylerde sirkülasyonda artmış leptin, azalmış adiponektin, artmış rezistin, IL-6, TNF- α ve antifibrinolitik faktörler (Örn. plazminojen aktivatör inhibitör-1; PAI-1) bulunur (Rocha and Folco 2011).

Periodontal hastalık ve diğer fokal infeksiyon odakları nedeniyle oluşan subklinik kronik sistemik inflamasyon ateroskleroz patogenezinde ve aterosklerozla ilişkili olarak ortaya çıkan KVH' da önemli rol oynar (Loos et al., 2000; Ridker et al., 2000; Willerson and Ridker 2004; Hingorani and D'Aiuto 2008; Friedewald et al., 2009). Periodontitisli normal ağırlıklı hastalarda KVH prevalansı ve insidansının arttığı rapor edilmiştir (Khader et al., 2004; Bahekar et al., 2007). Periodontal hastalık varlığında, KVH için relatif risk (örn. izole koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü) diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak %13-19 oranında artmaktadır. Bu artış istatistiksel olarak değerli ve klinik olarak dikkat çekilmesi gereken bir durum olarak görülmektedir (Janket et al., 2003; Khader et al., 2004). Periodontitis-KVH arasındaki olası ilişkiyi açıklayabilmek için 4 farklı mekanizma öne sürülmüştür. Birbirinden bağımsız ve beraber rol oynayabileceği düşünülen bu mekanizmalar; 1. Bakterilerin trombositler üzerine direkt etkileri, 2. Otoimmün yanıtlar, 3. Endotelial hücreler ve makrofajlara bakterilerin invazyonu ve/veya alınması, 4. Proinflamatuvar medyatörlerin endokrin benzeri etkileri olarak bildirilmiştir (Gibson et al., 2006; Paquette et al., 2007). Aterom plaklarının içinde periodontal patojenlerin varlığı gösterilmiştir (Haraszthy et al., 2000). Önemli periodontopatojenlerden *P. gingivalis*' in koroner endotelial hücrelere adezyon gösterdiği, invaze olarak ve proliferasyonla endotelial hücre hasarına yol açtığı rapor edilmiştir (Dorn et al., 1999; Hirose et al., 2000). Literatürde sirkülasyondaki proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α ve Monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1) ve CRP, fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin düzeyinin artması KVH riski ile ilişkilendirilmiştir (D'Aiuto et al., 2004c; Gibson et al., 2006; D'Aiuto

et al., 2007; Leishman et al., 2011). Finlandiya' da 1992'de KVH geçirmemiş 5916 bireyin dahil edildiği bir kohort çalışmasında 10 yıllık takipte 249 bireyde KVH görülmüştür. KVH oluşan hastalardan 185 birey analize alınmıştır. Bu bireylerde *P. gingivalis*' e karşı oluşan IgG ile serum TNF- α düzeyi arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Sirkülasyondaki endodoksin düzeyinin IL-6 ve TNF- α miktarını arttırdığı bildirilmiştir. Periodontitis nedeniyle ortaya çıkan sistemik endotoksemi, *P. gingivalis*' e karşı oluşan IgG ve inflamatuvar belirteçlerin (CRP, IL-6 ve TNF- α) kombinasyonunun KVH riskini yüksek oranda arttırdığı rapor edilmiştir (Pussinen et al., 2007). Periodontal hastalıkta sirkülasyonda artmış IL-6 ve TNF- α düzeyi KHV riski ile ilişkili bulunmuştur (Chen et al., 2008). Periodontitisli bireylerde sistemik IL-6 düzeyinin artışı, sistemik CRP artışı ile korelasyon göstermektedir. Bu iki inflamatuvar belirtecin sistemik inflamatuvar yükü arttırmasıyla KVH riskinin yükseldiği vurgulanmıştır (D'Aiuto et al., 2004; Bahekar et al., 2007). Tüm bu bulguların paralel sonuçlarına göre orta ve ileri düzeyde periodontitis hastalarının ateroskleroz ve KVH riski açısından değerlendirilmesi yönünde fikir birliğine varılmıştır (Friedewald et al., 2009).

Obez bireylerde sirkülasyonda IL-1 α ve IL-1 β düzeyinin arttığı rapor edilmiştir (Cottam et al., 2004; Juge-Aubry et al., 2005). Dolaşımda IL-1 β düzeyinin yükselmesi, akut faz proteinlerinin artışına neden olabilir (Loppnow et al., 2008). Damar duvarındaki monositler IL-1 eksprese edebilirler. IL-1 izoformları kardiyovasküler hücreler üzerinde bir spesifik mekanizmalarla çeşitli fonksiyonlar üstlenirler. Endotelial adezyon moleküllerinin invazyonunun potansiyel aktivatörü IL-1' dir. Damar duvarında lokal hücrelerin aktivasyonunu sağlar. IL-1 tıpkı TNF- α gibi damar fonksiyon ve disfonksiyonunda önemlidir (Loppnow et al., 2008). Potansiyel aterosklerotik özellik taşır, ancak tek başına ateroskleroz gelişiminde güçlü aktivasyon göstermediği ileri sürülmüştür (Loppnow et al., 2008).

İnsan adipoz dokusundan özellikle visseral derin dokulardan IL-6 salgılanmaktadır (Willerson and Ridker 2004). Lipolizde, kilo alma ve kilo verme mekanizmalarında da rolü olduğu gösterilmiştir (Berg and Scherer 2005). IL-6 nakavt farelerde obezite geliştiği görülmüştür. Bu farelerde IL-6 tedavisi uygulandığında farelerin kilo verdiği rapor edilmiştir (Wallenius et al., 2002). IL-6'nın koroner kalp hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu, prokoagulan etki

oluşturduğu, serum fibrinojen ve CRP konsantrasyonunu arttırdığı bilinmektedir (Willerson and Ridker 2004). IL-6 endotelial adezyon moleküllerini artırır, insülin direnci artırır (Fonseca et al., 2009). Aterosklerotik lezyonlardan IL-6 üretimi olduğu bildirilmiştir (Schieffer et al., 2000; Loppnow et al., 2008). Sonuç olarak; IL-6 kritik metabolik immünomodülatör bir moleküldür ve sirkülasyondaki IL-6 düzeyi KVH için değerli bir risk belirteçidir (Loppnow et al., 2008; Rocha and Folco 2011).

Obezitede plazma, serum ve adipoz doku TNF- α düzeyinin arttığı; bu hastalıkta görülen düşük düzeyde sistemik inflamasyonu etkilediği bilinmektedir (Coppack 2001; Perez-Echarri et al., 2008). Obez bireylerde TNF- α primer olarak (özellikle) visseral adipoz dokuda akümüle olmuş makrofajlardan salgılanmaktadır (Tsigos et al., 1999). Bu yolla sistemik dolaşımdaki TNF- α 'nın arttığı, insülin direncinin geliştiği ve CRP üretimiyle sistemik inflamasyonun arttığı düşünülmektedir (Berg and Scherer 2005). Böylece monositlerin de katıldığı aterosklerotik lezyonlar gelişir (Ridker et al., 2000; Willerson and Ridker 2004). TNF- α sentezi hem adiposite hem de yağ asidi metabolizmasıyla ilişkilidir (Coppack 2001). Bunların yanında TNF- α önemli bir antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik adipokin olan adiponektinin potansiyel bir inhibitörüdür (Simons et al., 2005). TNF- α ve adiponektin birbirinin üretimini baskılar (Maeda et al., 2002; Iwamoto et al., 2003). Obezite ve çeşitli sebeplerle oluşan sistemik TNF- α düzeyinin vasküler aterosklerotik değişiklikler oluşturabileceği savunulmaktadır (Nishimura and Murayama 2001).

Obez hastalarda sirkülasyonda leptin düzeyinin artmasıyla endotelial disfonksiyon artar, inflamatuvar reaksiyonlar stimüle olur, oksidatif stres artar, antioksidan aktiviteler azalır, trombosit agregasyonu ve migrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofisi ve proliferasyonu artar. Klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak hiperleptinemide akut KVH artar. Leptin nakavt farelerde ise ateroskleroz gözlenmemiştir (Beltowski 2006).

Adiponektin birçok farklı mekanizmayla kardiyovasküler koruma sağlar. Makrofajların köpük hücrelere dönüşmesini engelleyerek aterogenezi inhibe eder (Ouchi and Walsh 2007). Adiponektin tedavisi insan aort endotelinde TNF- α tarafından stimüle edilen VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve IL-8 salınımını azaltır (Ouchi and Walsh 2007). Makrofajların inflamatuvar aktivitelerini azaltır, IL-10

üretimini stimüle eder (Ouchi and Walsh 2007). Hipoadiponektinemi görülen bireylerin anjiyografilerinde koroner ateroskleroz (Ouchi et al., 1999; Kumada et al., 2003) ve akut koroner arter hastalığı rapor edilmiştir (Nakamura et al., 2004). Ayrıca kalp kası dokusundan da adiponektin salgılandığı ve inflamatuvar kardiyomiyopatiyi azalttığı gösterilmiştir (Wittchen et al., 2007). Yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyi ile yüksek densiteli lipoprotein, düşük densiteli lipoprotein, hemoglobin A1c, CRP, VKİ, açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (Wakai et al., 1999; Saito et al., 2003). İyi glikemik kontrol yapılan Tip 2 diyabetik hastaların serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve adiponektinin metabolik kontrol ve aterosklerotik risk açısından iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (Ahima and Flier 2000; Nishimura and Murayama 2001; Ide et al., 2003; Genco et al., 2005; Ekuni et al., 2009). Deneysel modeller adiponektinin insülin direnci ve diyabete karşı koruyucu görev üstlendiğini göstermektedir (Ouchi and Walsh 2007). Sistemik ya da lokal bir nedenle sirkülasyonda adiponektin düzeyinin azalması ateroskleroz ve KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (Ouchi and Walsh 2007; Rocha and Folco 2011).

Sistemik sağlıklı normal ağırlıklı bireylerde fizyolojik olarak sirkülasyonda belirli bir düzeyde rezistin bulunur. Obezitede yüksek olan serum rezistin düzeyi (Degawa-Yamauchi et al., 2003; Schaffler et al., 2004) visseral yağ kütlesi (Matsuda et al., 2004) ile pozitif, bel-kalça oranı (Yannakoulia et al., 2003) ile de negatif korelasyon gösterir. Obezitenin şiddeti arttıkça serum rezistin düzeyinin de arttığı rapor edilmiştir (Azuma et al., 2003). Ancak vücut ağırlığı, insülin direnci ve adipoz doku kaynaklı rezistin gen ekspresyonu arasında bir ilişki olmadığı da rapor edilmiştir (Janke et al., 2002). Rezistin obezitenin komplikasyonu olarak düşünülen insülin direnci, ateroskleroz gibi diğer hastalıkların oluşumuna da zemin hazırlar. Aterosklerozda VCAM-1, ICAM-1 üretimini ve köpük hücre oluşumunu artırır, endotelial disfonksiyonu kolaylaştırır (Filkova et al., 2009).

Periodontal hastalık ve adipokinler (leptin, adiponektin, rezistin) arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Ayrıca adipokinler ve periodontal hastalıkta rol oynayan anahtar sitokinlerin etkileşimleri de bilinmemektedir. Dolayısıyla normal

kiloda ve obez periodontitisli bireylerde adipokin ve sitokin profilleri değişiminin KVH riskine dair bir değişiklik oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.

2.6. Obezite ve Periodontal Hastalık

Obezite, adipoz doku kütlesinin artışı ve düşük derecede sistemik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (Fantuzzi 2005). Dünyada obezite prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Obezite varlığının saptanması için en sık başvurulan yöntem VKİ belirlenmesidir. Bireylerin VKİ değeri $18,5 < \text{VKİ} < 25$ ise normal, $25 < \text{VKİ} < 29,9$ arasında ise fazla kilolu, $\text{VKİ} \geq 30 > 39,9$ ise obez, $\text{VKİ} \geq 40$ ise morbid obez olarak değerlendirilir (WHO 1997).

Son dönemde yapılan epidemiyolojik çalışmalar obezite ve periodontal hastalık ilişkisi üzerine farklı görüşler bildirmiştir. Amerika, Ürdün, Japonya, Kore ve Brezilya popülasyonlarında yapılan çalışmalar obezite ve periodontal hastalık arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (Saito et al., 2001; Dalla Vecchia et al., 2005; Ekuni et al., 2008; Khader et al., 2009; Kim et al., 2011). Danimarka’ da yapılan çalışmalar ise obezite ve periodontal hastalık arasında anlamlı bir ilişki olmadığını öne sürmektedirler (Linden et al., 2007; Ylostalo et al., 2008). Literatürde obezite ve periodontitis arasında bir ilişki olabileceğine dair çok sayıda çalışma vardır. Son dönem yayınlanmış olan bir meta analizde periodontitis ve obezite arasında kuvvetli ilişki olduğu rapor edilmiştir. Bulgulara göre obez bireylerde periodontitis görülme riski 1,8 kat, aşırı kilolu bireylerde ise 1,3 kat artmıştır (Suvan et al., 2011).

Normal kiloda olma, egzersizi artırma ve yüksek kalitede diyetin periodontitis prevalansını azalttığı bildirilmiştir (Al-Zahrani et al., 2005; Bawadi et al., 2011). Bulgular yüksek kalitede sağlıklı bir diyetin periodontal hastalık riskini %40 oranında azalttığı yönündedir (Al-Zahrani et al., 2005). 12405 bireyi içeren bir hasta popülasyonunda sağlıklı yeme indeksi ile değerlendirilen bir çalışmada dengeli beslenmenin sağlanamadığı kötü kalitedeki diyetin diş taşı birikimini ve periodontal hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (Al-Zahrani et al., 2004). Yine sağlıklı yeme indeksiyle değerlendirilen bir başka çalışmada, iyi bir diyet alan hastalarda %17,

ortalama diyetle beslenenlerde %30,9, kötü diyetle beslenenlerde ise %48,1 oranında periodontitis varlığı bildirilmiştir (Bawadi et al., 2011). Üniversite öğrencileri (804 birey) üzerinde yapılan bir çalışmada yağlı diyet ve az miktarda sebze tüketen kilolu öğrencilerde periodontitis riskinin arttığı; normal kiloda ve normal kilonun altındaki öğrencilerde ise diyet alışkanlıkları ve periodontal durum arasında bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (Tomofuji et al., 2011). Diyet alışkanlıkları, periodontal hastalığın ilerleyişini etkilediği bilinen dolaşımdaki oksidatif stresi de etkiler. Bu mekanizmayla periodontitis riskinin ve şiddetinin artabileceği ya da azalabileceği hipotezi öne sürülmüştür (Tomofuji et al., 2011).

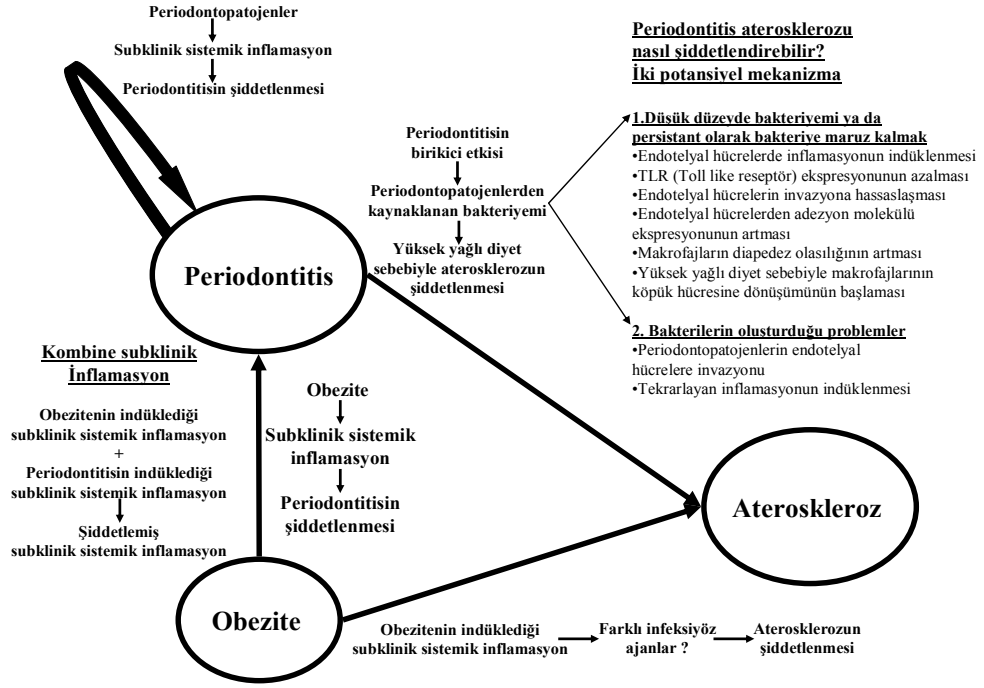
Sistemik olarak sağlıklı, diyabet olmayan, sigara kullanmayan, 30-49 yaş aralığındaki Finlandiya' lı popülasyonda periodontal hastalık ve artmış vücut ağırlığı arasında ilişki bulunmuştur (Ylostalo et al., 2008). Obezite ve VKİ artışıyla periodontitis arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (Genco et al., 2005; Nishida et al., 2005). Literatürde de VKİ, bel-kalça oranı, bel çevresi ölçümü bilinen risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesi gereken risk indikatörleri olarak önerilmektedir (Saito et al., 2001; Khader et al., 2003). Daha önce yayınlanan çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak VKİ ve periodontal tedavi gereksinimi arasında güçlü pozitif korelasyon elde edilmiştir (Yetkin Ay ve Çağlar 2010). Ayrıca bel-kalça oranı ve yağlılık değeri arttıkça tedavi ihtiyacı (CPTIN; Community Periodontal Index of Treatment Needs) skorunun arttığı görülmüştür (Yetkin Ay ve Çağlar 2010). Son dönem yayınlanan 4246 bireyin dahil edildiği bir başka çalışmada periodontal hastalık ve VKİ arasında ilişki olmadığı, ancak obez bireylerde abdominal obezitenin periodontitisle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kim et al., 2011). Vücut kompozisyonu ve periodontitis arasındaki ilişki araştırıldığında en önemli belirteçler; bel-kalça oranı, ardından VKİ, yağsız kütle ve cilt katlantısı kalınlığı olarak rapor edilmiştir (Wood et al., 2003). Genç yetişkinlerde abdominal obezite ve vücut yağlılık oranının artmasıyla periodontal hastalık prevalansının arttığı rapor edilmiştir (Al-Zahrani et al., 2003). Bu bulguya paralel olarak, yaşları 17-21 aralığında olan ve sigara içmeyen genç adolesanlarda, artmış vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümünün, periodontitis riskini arttırdığı rapor edilmiştir (Reeves et al., 2006). İnsanlarda vücut yağ oranının %5 artmasının periodontitis riskini %30 arttırabileceği rapor edilmiştir (Saito et al., 1998). Genç bireylerde 1 kg/m² VKİ

artışının periodontal hastalık riskini %16 arttırdığı gösterilmiştir (Ekuni et al., 2008). Geniş bel çevresi ölçümünün periodontal hastalık riskini %127 oranında arttırdığı rapor edilmiştir (Al-Zahrani et al., 2003). Sözü geçen epidemiyolojik çalışmalar ve diğer bir çok çalışmada abdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi ölçümü periodontal hastalık obezite ilişkisinde VKİ ile karşılaştırıldığında daha önemli bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (Saito et al., 2001; Al-Zahrani et al., 2003; Saito et al., 2005; Reeves et al., 2006; Ekuni et al., 2008; Yetkin Ay ve Çağlar 2010; Kim et al., 2011). Ancak Tayland populasyonunda yapılan 2005 bireyi kapsayan bir çalışmada VKİ ve bel çevresi ölçümünün periodontitis şiddetiyle ilişkili olmadığı da rapor edilmiştir (Torrunguang et al., 2005).

Obezite ve periodontal hastalık ilişkisi cinsiyetten etkilenebilmektedir. Japon kadınlarda yapılan bir çalışmada obezitenin derin periodontal cepleri indüklediği, ancak ortalama klinik ataçman kaybını değiştirmediği rapor edilmiştir (Saito et al., 2005). Bir başka çalışmada obezitenin periodontal hastalık için 40 yaş altı sigara kulanmayan bireylerde daha büyük risk oluşturduğu (1,86 kat fazla risk) ve kadınlarda erkeklere oranla riskin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Alabdulkarim et al., 2005). Brezilyalı obez kadınlarda yapılan bir çalışmada ise normal VKİ' li gruba kıyasla 3,4 kat fazla periodontitis görülmüştür (Dalla Vecchia et al., 2005).

Obezite ve periodontal hastalık ilişkisinin altında yatan biyolojik mekanizmalar henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte adipoz doku kaynaklı sitokin ve adipokinlerin bu mekanizmada rolü olduğu savunulmaktadır (Pischon et al., 2007). Adipoz dokunun yalnızca pasif bir trigliserid deposu olmadığı, aynı zamanda adipositokinler ya da adipokinler olarak adlandırılan aktif molekülleri de ürettiği bilinmektedir (Kershaw and Flier 2004). Ayrıca obezite periodontal hastalığı kan lipid düzeyleri ve kan şekerini etkilemek suretiyle de etkileyebilir (Nishimura and Murayama 2001; Ekuni et al., 2008). Obezite ve periodontal hastalıkla birlikte yükselen serum TNF- α düzeyinin insülin direncine sebep olabileceği ve ateroskleroz riskini arttırabileceği rapor edilmiştir (Nishimura and Murayama 2001; Iwamoto et al., 2003). Ancak sistemik TNF- α düzeyi endotelial hücrelere inflamatuvar etki etmekten daha çok glikoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkili bulunmuştur (Popa et al., 2007). Dolayısıyla periodontal infeksiyondan kaynaklanma olasılığı olan sistemik TNF- α ' nın çok az düzeyde

aterojenik etkisi olabileceği de öne sürülmektedir (Nakajima et al., 2010). Şekil 4' te obezite, periodontitis ve ateroskleroz ilişkisindeki olası mekanizmalar özetlenmiştir (Zelkha et al., 2010).



Şekil 4: Obezite, periodontitis ve ateroskleroz ilişkisi (Zelkha et al. 2010' dan modifiye edilmiştir)

Periodontitisli sistemik sağlıklı bireylerde yağ serum IL-6 düzeyini etkilemezken, cinsiyet ve VKİ' nin serum IL-6 konsantrasyonu ile ilişkili olduğu; ayrıca VKİ değeri artmış olan hastalarda serum IL-6 düzeyinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Kadınlarda serum IL-6 düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Raunio et al., 2007). Son dönemde yayınlanan bir çalışmada obez ve normal ağırlıklı kadın gruplarda serum TNF- α ve IL-6 düzeyi benzer bulunmuştur (Yamaguchi et al., 2007; Saito et al., 2008). Obez bireylerde başlangıç periodontal tedaviyle sirkülasyondaki IL-6 düzeyinin obez olmayan bireylerden daha az düzeyde bir azalma gösterdiği rapor edilmiştir (Zuza et al., 2011). Bu bulgulardan hareketle normal ağırlıklı olma, obezite, periodontal hastalık ve KVH ilişkisinde altta yatan biyolojik mekanizmalar ve bu mekanizmalarda rol alan medyatörlerin belirlenebilmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obez ve normal ağırlıklı sıçanların karşılaştırıldığı ligatürle periodontitisin indüklendiği bir çalışmada obez periodontitisli grupta serum TNF- α düzeyinin arttığı belirlenmiştir (Endo et al., 2010).

2.7. Amaç

Bu çalışmada anahtar sitokinler ve adipokinlerin ilişkilerinin hem periodontal patogenezdaki hem de obezite ve periodontitis arasındaki olası ilişkideki rolünün araştırılması amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneilerin tamamı 09.11.2010 tarihli ve 02 numaralı onayı ile SDÜ Deneysel Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda (HÜDAL) gerçekleştirildi. Deneysel prosedürleri ve sıçanların genel sağlık durumlarının takibi ise Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) raporlarına göre yapıldı (Baumans V 1994).

3.1. Deneysel Hayvanları

Çalışmaya 34 adet (2 pilot, 32 tez) Wistar albino sıçan dahil edildi. Deneysel sonucunda incelenecek parametreler üzerine etkisi bilindiğinden (Grauballe et al., 2005; Holzhausen et al., 2005) sıçanların hepsinin erkek olmasına ve yaşlarının denk olmasına (ortalama 4 aylık) özen gösterildi. Deneysel gruplarını normal ağırlıklı (180-220g) ve obez (220g üstü) sıçanlar oluşturdu (de Lima et al., 2000; Nandagopal Anitha 2008).

Tablo 3: Çalışma gruplarındaki sıçanların ağırlıkları

No	Normal Ağırlıklı				Obes			
	NP (1. gün)	NS (1. gün)	NP (14.gün)	NS (14.gün)	OP (1. gün)	OS (1. gün)	OP (14.gün)	OS (14.gün)
1	180g	181g	192g	193g	308g	327g	310g	325g
2	183g	187g	197g	200g	302g	329g	311g	330g
3	185g	181g	200g	196g	329g	292g	310g	304g
4	187g	189g	211g	205g	310g	279g	333g	284g
5	180g	187g	193g	200g	270g	292g	285g	299g
6	183g	181g	195g	189g	282g	298g	290g	292g
7	192g	180g	216g	191g	320g	319g	303g	321g
8	186g	190g	214g	215g	316g	295g	324g	328g
Ort.	184,5g	184,5g	202,25g	198,625g	304,625g	303,875g	308,25g	310,375g

NS: Normal ağırlıklı sağlıklı, NP: Normal ağırlıklı periodontitisli, OS: Obes sağlıklı, OP: Obes periodontitisli

3.1.1. Deney Hayvanlarının Yaşam Koşulları

Sıçanlar deney süresince SDÜ HÜDAL' da yaşam koşulları optimize edilerek barındırıldı. Tüm deney grupları için standart oda sıcaklığı (21 °C), nem (%50-60) ve ışııkta (sabah 7.00 ve 19.00), her kafeste 4 sıçan barınacak şekilde düzenleme yapıldı (Cai et al., 2008).

3.1.2. Diyet Koşulları

Tüm gruplardaki sıçanlar sınırsız diyetle (*ad libitum*) beslendi (de Lima et al., 2000; Di Paola et al., 2004; Holzhausen et al., 2005). Yem olarak standart S2 pelet sıçan yemi kullanıldı (kuru madde (% 88), ham protein (% 19), ham sellüloz (% 14), ham kül (% 9), HCL' de çözünmeyen kül (% 1,0), kalsiyum (% 0,8-1,5), fosfor (% 0,5), sodyum (% 0,2-0,4), NaCl (% 1,0), metabolik enerji 2,550 Kkal\Kg, A vitamini (IU\Kg 5000), D3 vitamini (IU\Kg 1000), E vitamini (mg\Kg 30); Zirve S2 pelet yem, Türkiye).

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya katılan sıçanlar periodontal durumlarına göre sağlıklı ve deneysel periodontitisli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar da Tablo 3' te görüldüğü gibi normal ağırlıklı ve obez olmak üzere ikişer alt gruptan oluşmaktaydı. Gruplar normal ağırlıklı periodontal olarak sağlıklı (NS), normal ağırlıklı periodontitisli (NP), obez sağlıklı (OS) ve obez periodontitisli (OP) adlandırıldı.

3.3. Periodontitisin İndüklenmesi

Deneysel periodontitis genel anestezi altında ligatürle indüklendi. Sıçanlara intraperitoneal injeksiyon yöntemiyle 0,05 ml/100g Xylazine HCl ve 0,1 ml/100g Ketamin HC anestezi uygulandı. Anestezi derinliği “parmak kıştırma yöntemi” ile kontrol edildi. Literatürde ligatürle periodontitisin indüklenme süreci 7 gün-13 hafta arasında değişkenlik göstermekle beraber (de Lima et al., 2000; Bjornsson et al., 2003; Di Paola et al., 2004; Grauballe et al., 2005; Holzhausen et al., 2005; Seto et al., 2007; Cai et al., 2008; Fujishiro et al., 2008; Luan et al., 2008; Sakallioğlu et al., 2008; Watanabe et al., 2008; Endo et al., 2010), çalışmamızda Özdem (2011) tarafından önerilen protokol uygulanmış ve 14 gün sonrasında periodontitisin indüklendiği klinik ölçüm, stereo mikroskop altında alınan fotoğraflar ve radyografik incelemelerle belirlenmiştir.

Periodontitis indüklenirken ligatürler (3.0 siyah ipek suture; Doğan, Türkiye) bilateral olarak üst 2. molar dişlerin tam servikalinde konumlandırılarak palatinal bölgede düğümlendi (Di Paola et al., 2007; Seto et al., 2007; Fujishiro et al., 2008; Özdem 2011). Periodontitis oluşturulduktan sonra (14. gün) abdominal kesiyile (eksanguinasyon) juguler venden sıçanın tüm kanı alınarak sakrifiye edildi (de Lima et al., 2000; Fujishiro et al., 2008). Bu işlemi takiben periodontitisin indüklendiğini stereo mikroskopla alınan fotoğraflarla ve radyografik olarak belirlemek için dekapitasyon yapıldı. Radyograf alınması sırasında komşu anatomik dokuların süperpozisyonunu engellemek amacıyla maksiller bölge izole edildi, üzerindeki tüm yumuşak dokular bistüri yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra sutura palatinadan ikiye ayrıldı. İzole edilen tüm maksiller segmentler stereo mikroskopta net görüntü elde edebilmek amacıyla +4 °C’ de 24 saat % 3’ lük H₂O₂’ de bekletildikten sonra + 4 °C’ de % 10’ luk formolde saklandı (de Lima et al., 2000).

Periodontitisin indüklenmediği normal ağırlıklı ve obez sıçanlar ise iki hafta sonra herhangi bir işlem uygulanmadan periodontitis grupları ile birlikte sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrasında aynı işlemler uygulandı.

3.4. Periodontitisin İndüklendiğinin Belirlenmesi

Ligatür uygulanan dişlerde PCP-12 (Hu-Friedy, USA) sondu kullanılarak cep derinliğinin 0,5 mm ve üstü olduğu bölgelerde periodontitisin indüklendiği kabul edildi (Bjornsson et al., 2003). Ligatür uygulanan tüm dişlerde periodontitis indüklendi.

Stereo mikroskop (Olympus SZ-PT, Olympus U-PMTVC 3E05992, Japan) altında izole edilen tüm maksiller kemiklerin fotoğrafları alındı (Olympus C-4000 ZOOM, Japan).

Çalışmamızda direkt dijital radyografi yöntemi (Holzhausen et al., 2005; Sakakura et al., 2008) kullanıldı (Kodak 6100, Japan). Radyografik görüntü elde edilirken maksiller segmentler bir cerrahi tablanın tam ortasında, bukkal yüzeyleri kona bakacak ve cerrahi tabla düzlemine paralel olacak şekilde yerleştirildi. Kon bukkal yüzeye dik şekilde maksillanın yaklaşık 10 cm uzağında konumlandırıldı ve görüntü elde edildi. Cihazın zaman, akım (mA) ve güç (kVp) değerleri görüntüdeki en uygun netliği oluşturmak amacıyla değiştirildi. Sonuç olarak radyografik görüntüler 0,3 sn, 10 mA ve 40 kVp değerleri ile elde edildi.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Eksanguinasyon sonrası elde edilen kanlardan (ortalama 6-7 cc) 35000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Eppendorf tüplere porsiyonlar şeklinde bölünerek analize kadar – 80 °C’ de saklandı. Serumlarda IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , leptin, rezistin ve adiponektin varlığı ve düzeyleri ticari enzim bağlı immünosorbent assay (ELISA) kitleri ile araştırıldı. Kullanılan kitler ve sensivite değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Kullanılan ticari kitler ve sensitivite (detection limit) değerleri

Biyokimyasal medyatörler	Kitler	Sensitivite
IL-1 β	Bendermed system BMS630	4 ng/ml
IL-4	Bendermed system BMS628	0,2 ng/ml
IL-6	Bendermed system BMS625	12 ng/ml
TNF- α	Assaypro ERT2010-1	3 ng/ml
Leptin	Biovendor RD291001200R	50 ng/ml
Adiponektin	Assaypro ERA2500-1	1,5 mg/ml
Rezistin	Cusabio CSB-E06885r	31,2 ng/ml

IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

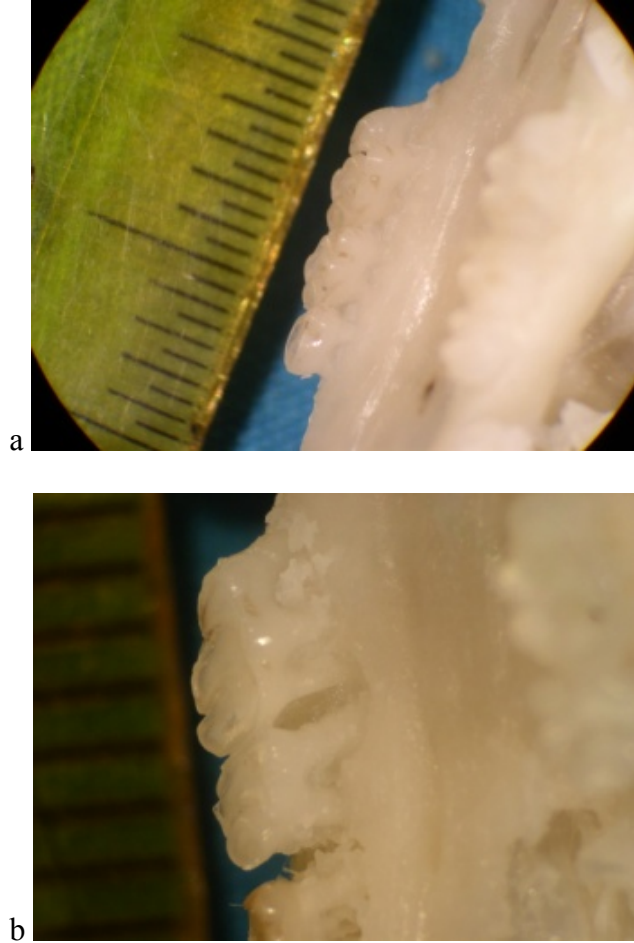
3.6. İstatistiksel Analizler

Tüm parametrelerin tanımlayıcı istatistik değerleri medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Gruplarda (normal ağırlıklı periodontal olarak sağlıklı [NS], normal ağırlıklı periodontitisli [NP], obez sağlıklı [OS] ve obez periodontitisli [OP]) serum parametreleri arasında (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , leptin, adiponektin, rezistin) farklılık olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile incelendi ($P<0,05$). Grup sayısı ikiden fazla olduğu için ve Tip 1 hatanın önüne geçebilmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek üzere Mann-Whitney U testi kullanıldı ($P<0,0125$). Araştırma gruplarındaki tüm sıçanların (n=32) serum parametreleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile, periodontitisli grup içinde (N ve O, n=16) ve obez olan grup içinde (S ve P, n=16) serum parametreleri korelasyonları ise Spearman korelasyon analizi ile belirlendi ($P<0,05$). Analizlerde SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc. California, 1999) kullanıldı.

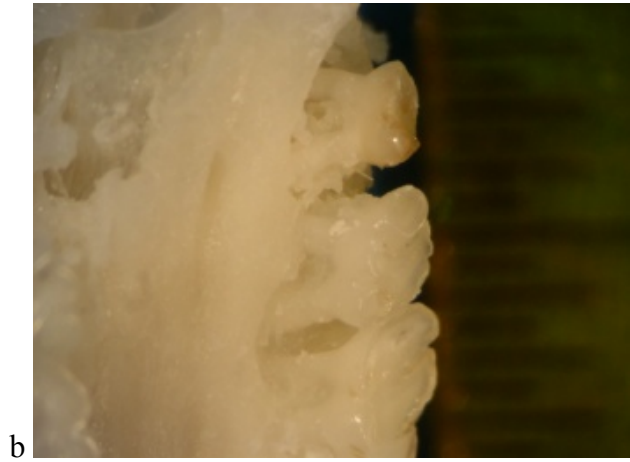
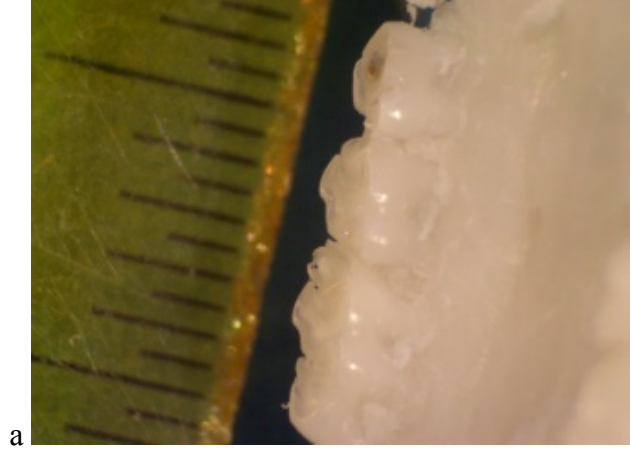
4. BULGULAR

4.1. Alveoler Kemik Kaybı

Şekil 5’ te NS ve NP gruplardaki sıçanlardan alınan fotoğraflarda sağlıklı alveoler kemik morfolojisi ve periodontitis oluşturulmuş alveoler morfoloji gözlenmektedir. Şekil 6’ da ise OS ve OP gruplardan alınan fotoğraflarda sağlıklı alveoler kemik morfolojisi ve periodontitis oluşturulmuş alveoler morfoloji görülmektedir. Bütün periodontitis gruplarında çalışılan her sıçanda alveoler kemik kaybı oluşturuldu.

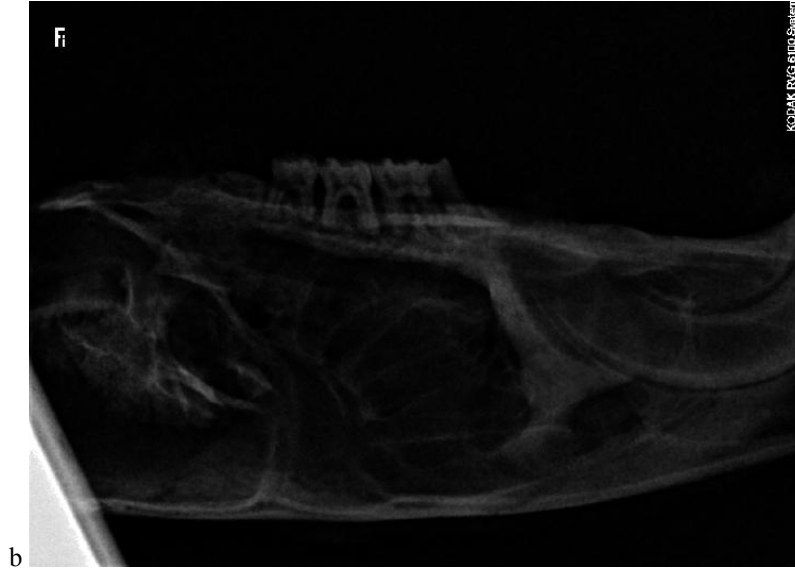
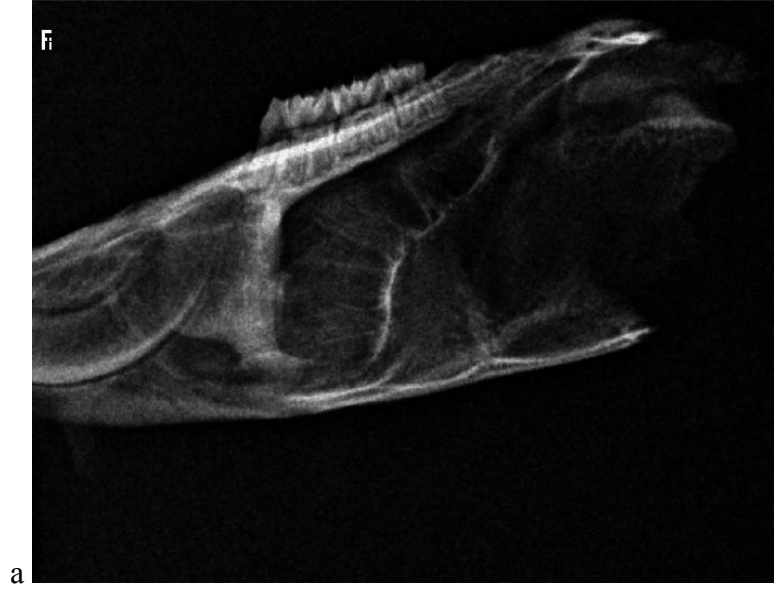


Şekil 5: Periodonsiyumun makroskobik görünümüne örnekler, a; NS grubu ve b; NP grubu

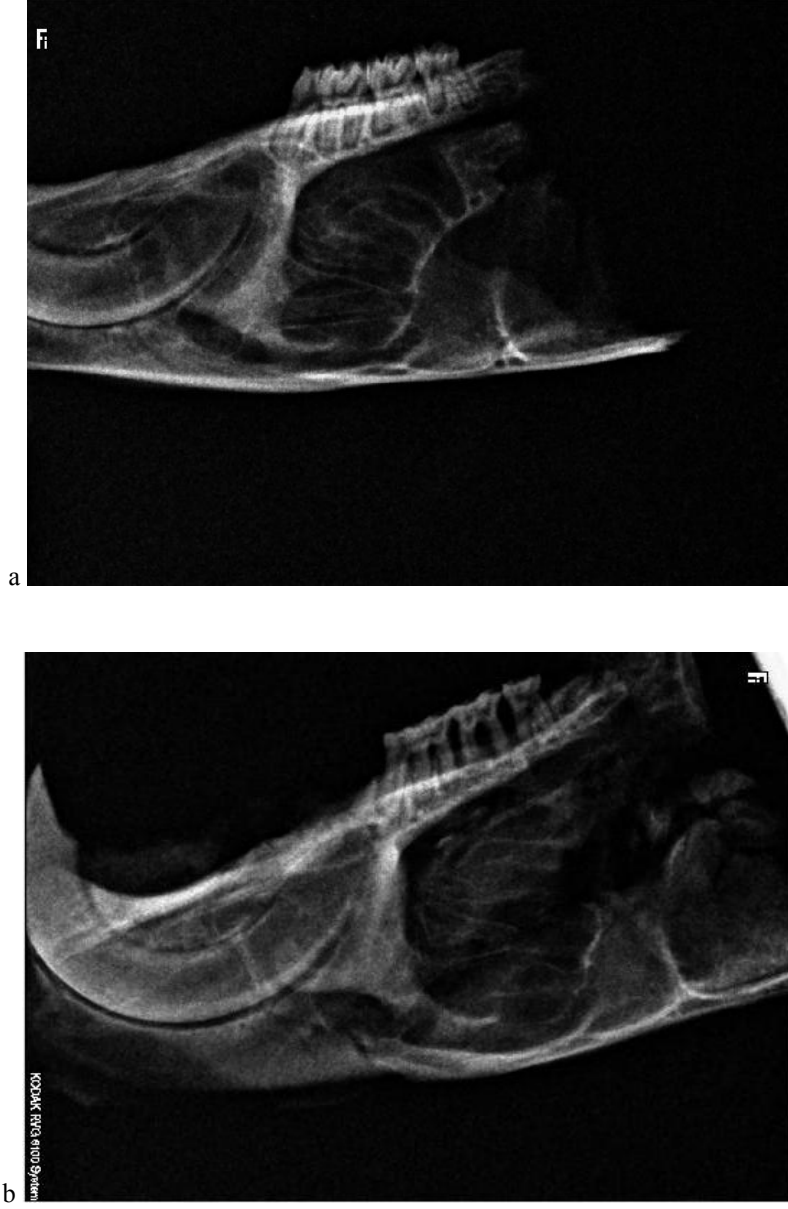


Şekil 6: Periodonsiyumun makroskobik görünümüne örnekler, a; OS grubu ve b; OP grubu

Şekil 7' de NS ve NP gruplarındaki sıçanlardan alınan dijital radyografilerde periodontal sağlıklı ve periodontitisli alveoler yapılar gözlenmektedir. Şekil 8' de ise OS ve OP gruplardan alınan dijital radyografilerde periodontal sağlıklı ve periodontitisli alveoler yapılar gözlenmektedir.



Şekil 7: Sıçanlardan alınan örnek radyografiler, a; NS grubu, b; NP grubu



Şekil 8: Sıçanlardan alınan örnek radyografiler, a; OS grubu, b; OP grubu

4.2. Serum Sitokin ve Adipokin Düzeyleri

Gruplara ait adipokin ve sitokinlerin serum konsantrasyonları Tablo 5' te sunuldu.

Tablo 5: Gruplara ait adipokin ve sitokinlerin serum konsantrasyonları [medyan (minimum-maksimum)]

Parametreler	NS	NP	OS	OP
IL-1 β (ng/ml)	31,10 (11,40-207,20)	75,50 (11,40-400)	11,20 (10-258,60)	53,95 (11,40-232)
IL-4 (ng/ml)	5,36 (2,78-6,12)	4,11 (3,68-5)	2,86 (2,10-4)	3,46 (2,78-5,82)
IL-6 (ng/ml)	3,1750 (1,60-6,27)	13,9200 (7,54-23)	26,07 (13,00-42,01)	26,5 (12-41)
TNF- α (ng/ml)	0,169 (0,01-0,90)	0,56 (0,02-1,2)	0,82 (0,04-1,66)	0,79 (0,28-2)
Leptin (ng/ml)	3,64 (2,90-6,11)	3,66 (2,58-6,59)	5,07 (3,28-6,97)	4,20 (3,23-6,97)
Adiponektin (mg/ml)	6,95 (4,35-7,60)	6,30 (1,04-8,49)	4,90 (0,90-6,34)	3,33 (0,70-4,64)
Rezistin (ng/ml)	8,46 (0,86-36,85)	6,41 (0,60-56,52)	6,13 (0,60-32,88)	12,88 (0,60-94,73)

NS: Normal ağırlıklı sağlıklı, NP: Normal ağırlıklı periodontitisli, OS: Obez sağlıklı, OP: Obez periodontitisli, IL: interleukin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

Grupların birbirleriyle serum parametreleri açısından karşılaştırılması ve belirlenen istatistiksel anlamlı farklılıklar Tablo 6' da sunuldu.

Serum adiponektin düzeyinde NS-OS, NS-OP ve NP-OP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($P<0,0125$). Adiponektin düzeyi NS grupta hem OS hem de OP gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,0125$). NP grubunda adiponektin düzeyi OP gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,0125$).

Serum IL-4 düzeyinde NS-OS ve NP-OP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($P<0,0125$). IL-4 düzeyi NS grupta OS gruba göre, NP grupta OP gruba göre daha yüksek bulundu ($P<0,0125$).

Serum IL-6 düzeyinde NS-NP, NS-OS, NS-OP ve NP-OP grupları arasında anlamlı fark görüldü ($P<0,0125$). IL-6 düzeyi NP, OS ve OP gruplarında NS gruba göre yüksek bulundu. Ayrıca IL-6 düzeyi, OP grupta NP gruba göre daha yüksek bulundu ($P<0,0125$).

Leptin, rezistin, IL-1 β ve TNF- α belirteçleri ise tüm gruplar arasında benzer düzeyde bulundu ($P>0,0125$).

Obez gruplar (OS-OP) karşılaştırıldığında serum adiponektin, IL-4, IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($P>0,0125$).

Tablo 6: Serum parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırması

Parametreler	Gruplar	P
IL-1	NS- NP	P=0,753
	NS- OS	P=0,059
	NS- OP	P=0,093
	NP- OS	P=0,126
	NP- OP	P=0,115
	OS- OP	P=0,027
IL-4	NS- NP	P=0,035
	NS- OS	P=0,004*
	NS- OP	P=0,065
	NP- OS	P=0,003*
	NP- OP	P=0,093
	OP- OS	P=0,126
IL-6	NS- NP	P=0,001*
	NS- OS	P=0,001*
	NS- OP	P=0,001*
	NP- OS	P=0,021
	NP- OP	P=0,004*
	OP- OS	P=0,461
TNF- α	NS- NP	P=0,208
	NS- OS	P=0,027
	NS- OP	P=0,021
	NP- OS	P=0,674
	NP- OP	P=0,345
	OP- OS	P=0,462
Leptin	NS- NP	P=0,674
	NS- OS	P=0,345
	NS- OP	P=0,462
	NP- OS	P=0,115
	NP- OP	P=0,027
	OP- OS	P=0,074
Adiponektin	NS- NP	P=0,294
	NS- OS	P=0,006*
	NS- OP	P=0,002*
	NP- OS	P=0,074
	NP- OP	P=0,009*
	OS- OP	P=0,074
Rezistin	NS- NP	P=0,059
	NS- OS	P=0,345
	NS- OP	P=0,059
	NP- OS	P=0,753
	NP- OP	P=0,916
	OS- OP	P=0,294

NS: Normal ağırlıklı sağlıklı, NP: Normal ağırlıklı periodontitisli, OS: Obez sağlıklı, OP: Obez periodontitisli, IL: interlökin, *: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (Mann-Whitney U testi, Bonferonni düzeltmesi, $P < 0,0125$)

4.3. Serum Parametrelerinin Birbirleriyle Olan Korelasyonları

Tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde (n=32) leptin ve TNF- α arasında kuvvetli pozitif, adiponektin ve IL-4 arasında kuvvetli pozitif, adiponektin ve IL-6 arasında kuvvetli negatif, IL-6 ve TNF- α arasında kuvvetli pozitif, IL-6 ve IL-4 negatif korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Serum parametrelerinin istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonları (n=32)

Parametreler	r	P
Leptin - TNF- α	0,606	<i>P<0,001**</i>
Adiponektin- IL-4	0,506	<i>P=0,003**</i>
Adiponektin - IL-6	-0,464	<i>P=0,007**</i>
TNF- α - IL-6	0,502	<i>P=0,003**</i>
IL-6 - IL-4	-0,437	<i>P=0,012*</i>

IL: interlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , Pearson korelasyon testi, *: $P<0,05$, **: $P<0,01$

Çalışma grubunu oluşturan 32 sıçan periodontal sağlık (normal ağırlıklı ve obez gruplardaki sağlıklı ve periodontitisli gruplar birleştirilerek, n=16) ve ağırlık (sağlıklı ve periodontitisli gruplar birleştirilerek, n=16) temel alınıp gruplandırıldıktan sonra korelasyonlar incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan korelasyonlar Tablo 8’ de sunuldu.

Periodontal açıdan sağlıklı olan sıçanlarda leptin ve TNF- α arasında kuvvetli pozitif, adiponektin ve IL-4 arasında pozitif korelasyon görülürken, adiponektin ve TNF- α arasında kuvvetli negatif, adiponektin ve IL-6, IL-1 β ve IL-6, IL-4 ve TNF- α , IL-4 ve IL-6 arasında negatif korelasyon bulundu. Periodontitisli sıçanlarda (N+O, n=16) ise leptin ve TNF- α , adiponektin ve IL-4 arasında pozitif korelasyon görülürken, rezistin ve IL-1 β arasında negatif korelasyon bulundu. Normal ağırlıklı (S+P, n=16) sıçanlarda leptin ve TNF- α arasında pozitif korelasyon bulundu. Obez (S+P, n=16) sıçanlarda ise leptin ve adiponektin arasında pozitif korelasyon görüldü.

Tablo 8: Periodontal durum ve vücut ağırlığına göre birleştirilmiş gruplarda serum parametrelerinin istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonları

Gruplar	Parametreler	rho	P
Periodontal sağlıklı grup (N +O, n=16)	Leptin - TNF- α	0,671	P= 0,004**
	Adiponektin - IL-4	0,620	P= 0,010*
	Adiponektin - TNF- α	-0,682	P= 0,004**
	Adiponektin -IL-6	-0,604	P= 0,013*
	IL-1 β - IL-6	-0,550	P= 0,027*
	IL-4 - TNF- α	-0,556	P= 0,025*
	IL-4 - IL-6	-0,523	P= 0,038*
Periodontitisli grup (N +O, n=16)	Leptin - TNF- α	0,506	P= 0,046*
	Adiponektin - IL-4	0,506	P= 0,046*
	Rezistin - IL-1 β	-0,554	P= 0,026*
Normal ağırlıklı grup (S+P, n=16)	Leptin - TNF- α	0,541	P= 0,030*
Obez grup (S+P, n=16)	Leptin - Adiponektin	0,505	P=0,046*

N: Normal ağırlıklı, O: Obez, S: Periodontal olarak sağlıklı, P: Periodontitisli, IL: interlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , Spearman korelasyon testi, *: $P<0,05$, **: $P<0,01$

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada normal ağırlıklı ve obez sıçanlarda periodontal sağlıklı durumda ve deneysel periodontitis varlığında anahtar sitokinler ve adipokinlerin periodontal patogenezdaki ve yanı sıra obezite ile periodontitis ilişkisindeki rolünün belirlenmesi amaçlandı. Çalışmamızın bulgularına göre, uygulanan deneysel periodontitis modelinde ve çalışma gruplarında, adipokinlerin (sadece IL-6 ve adiponektin) periodontitis varlığından daha çok obeziteden etkilendiği belirlendi.

Araştırmamızda periodontitis (yaş, sigara, stres, genetik vb.) ve obezitenin (cinsiyet, diyet alışkanlıkları, genetik vb.) etkilendiği çeşitli modifiye edici faktörlerin standardize edilebilmesi amacıyla deneysel periodontitis modeli tercih edilmiştir. Literatürde deneysel periodontitis modellerinde primatlar, tavşanlar, mini pigler (domuz), köpekler, kemirgenler (fareler ve sıçanlar) kullanılmaktadır. Kemirgenlerden bir tür olan sıçanların molar segmenti insan periodontal dokuları ile benzerlikler gösterir (Oz and Puleo 2011). Diğer deney hayvanlarıyla kıyaslanınca ucuz ve kolay elde edilebilir olması da diğer avantajlarıdır. Avantajlarının yanında; doğal olarak periodontitise dirençli olması, insanlardan farklı mikrobiyal flora göstermesi, doku analizi için çok küçük boyutta olması ve çok sayıda hayvana ihtiyaç duyulması dezavantajları olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte deneysel periodontitis modelinde en yaygın olarak sıçanlar ve fareler kullanılmaktadır (Oz and Puleo 2011).

Deneysel periodontitis modelleri ligatürle, gingival dokuya kimyasal madde (trinitrobenzen sülfonik asit, dekstran sülfat sodyum), mikroorganizmalar ya da mikroorganizmaların ürünleri inoküle edilerek oluşturulmaktadır (Oz and Puleo 2011). Farelerde periodontopatojenlerle oluşturulan deneysel periodontitis, gavajla (intraoral inokülasyon) patojenlerin (tipik olarak 3 ya da daha fazla doz, 10^9 bakteri) tekrar tekrar uygulanmasıyla oluşturulur. Bu yolla infeksiyonun ardından periodontitis oluşması için birkaç hafta beklenir (Baker et al., 2002). Periodontopatojenle ıslatılmış ligatür kullanıldığında ise periodontitis oluşma süreci 7-14 güne inmektedir (Zhou et al., 2011). Periodontitis modellerinin hiç birinde hayvanın kendi oral florasıyla ve kendiliğinden oluşmuş bir periodontitis gösterilmemiştir. Farelerde oluşturulan chamber modelleri ise periodontal alanda lokalize olmaması ve sadece

yumuşak doku infeksiyonu görülmesi nedeniyle daha çok konak-bakteri etkileşimlerinin araştırılması için değerli görülmektedir (Oz and Puleo 2011).

Çalışmamızda insan periodontal lezyonunda görülen inflamatuvar sellüler infiltrat ve alveoler kemik kaybı gibi özellikleri taklit edebilmesi nedeniyle, ligatürle indüklenen deneysel periodontitis modeli tercih edildi (Tomofuji et al., 2005; Tomofuji et al., 2006; Graves et al., 2008; Ekuni et al., 2009; Tomofuji et al., 2009). Ligatürle indüklenen deneysel periodontitis modellerinde molar diş kolesinde gingival sulkus içerisine ligatür yerleştirilmesiyle biyofilm birikimi arttırılır. Sonuç olarak birleşim epiteli bozulur, osteoklastogenezis artar ve kemik yıkımı oluşur (Oz and Puleo 2011). Ligatürle indüklenmiş periodontitis modellerinin limitasyonu akut bir model olması ve insandaki kronik periodontal hastalığı tam anlamıyla temsil etmemesidir (Ekuni et al., 2010).

Çalışmamızda yaşları ortalama 4 aylık olan sıçanlar tercih edildi. Literatürde genç sıçan (8-10 haftalık) ve yaşlı (18 aydan daha büyük) farelerin gingival dokuları ve farklı yaş dönemlerindeki (3, 6, 9, 12, 15, 18 ay) farelerin periodontal kayıp miktarlarının değerlendirildiği çalışmalarda 9. aydan itibaren yaşla birlikte periodontal yıkım miktarının arttığı hatta bazı dişlerin mobilite nedeniyle kaybedildiği rapor edilmiştir (Graves et al., 2008; Liang et al., 2010). Yaşlı fare gingivasında IL-1 β ve TNF- α düzeyi genç farelere göre daha yüksek bulunurken, IL-4 ve IL-6 düzeyi genç farelerle benzer bulunmuştur (Liang et al., 2010). Genç farelerde fagositer hücre defektleri ve sitokin nakavt modeller gibi genetik defektler oluşturularak farenin kendi oral florasıyla periodontitis elde edilebilir. Bu yaşlanma ile oluşan periodontitis modelinin insandaki kronik periodontisteki oluşum mekanizmasıyla yüksek oranda benzerlik gösterebileceği de vurgulanmıştır (Graves et al., 2008; Liang et al., 2010). Ayrıca yaş, kemirgenlerde ve insanlarda sitokinler üzerinde olduğu gibi adipokinlerin düzeyleri üzerinde de etki oluşturmaktadır (Oliver et al., 2003; Alayan et al., 2007; Liang et al., 2010; Stenholm et al., 2011).

Periodontal literatürde deneysel modellerde obezite standart pelet ve yüksek yağlı diyetlerle oluşturulmuştur (Tomofuji et al., 2005; Tomofuji et al., 2006; Amar et al., 2007; Zhou et al., 2009; 2011). Deneysel çalışmalarda genetik olarak obez olan deney hayvanları da (Leptin geni defekti; *ob/ob*, Leptin reseptörü geni defektleri; *db/db* ve *fa/fa*) kullanılabilmekte ve bu hayvanların bozulmuş bir immün yanıt

gösterdiği bilinmektedir (Ikejima et al., 2005; Rocha and Folco 2011). Deneysel obezitenin oluşturulmasında uygulanan diyetin türü, oluşacak sitokin ve adipokin profilini etkileme potansiyeli taşıdığı savunulmaktadır (Zhou et al., 2009; 2011). Ancak yüksek kolesterollü diyetin standart pelet diyetle karşılaştırıldığı bir deneysel periodontitis çalışmasında sitokin (IL-1 β ve TNF- α) üretiminin diyetten etkilenmediği de ileri sürülmüştür (Tomofuji et al., 2006). Yüksek kolesterollü diyet uygulanan sıçanlarda diyetin kemik rezorpsiyonun başlamasına (Tomofuji et al., 2005) neden olduğu, farelerde ise kontrol grubuna göre %40 daha fazla yıkım (Amar et al., 2007) olduğu rapor edilmiştir. Genetik obezite (*fa/fa*) oluşturulan bir modelde ise kontrol ve yüksek kolesterollü diyet grubu arasında yıkım miktarı benzer bulunmuştur (Watanabe et al., 2008). Yıkım şiddeti oluşabilecek olan olası sistemik inflamasyonun şiddeti ve kompozisyonunu etkileyebilir.

Çalışmamızda normal ağırlıklı gruplarla birlikte obezitenin standart pelet yem ve *ad libitum* diyetle indüklendiği obez sıçanlar tercih edildi. İnsanlarda obezite aşırı ve dengesiz beslenme sebebiyle oluşmakta, sadece çok az hastada leptin gen mutasyonları görülmektedir (Rocha and Folco 2011). Aşırı beslenme sebebiyle oluşan obezitenin immün fonksiyona nasıl bir etki oluşturduğu, bir çok farklı mekanizma öne sürülmesine rağmen, henüz net olarak aydınlatılamamıştır (Amar et al., 2007; Rocha and Folco 2011). Dolayısıyla periodontal patogenezdaki immün mekanizma üzerine obezitenin etkisinin belirlenebilmesi amacımıza *ad libitum* diyetle indüklenen bu model daha uygundur.

Obezitede görülen sistemik inflamasyonun mekanizmaları henüz net olarak açıklanamamıştır. Ancak aşırı ve kötü kalitede diyetin adipositler gibi metabolik hücrelerde intrasellüler yük oluşturduğu, bunun sonucunda inflamatuvar sinyal yollarının aktive olduğu yönünde nedensel hipotezler öne sürülmektedir (Rocha and Folco 2011). Obez bireylerde antimikrobiyal ve sitotoksik immün yanıtın inhibisyona uğramış olabileceği savunulmuştur (Amar et al., 2007; Zhou et al., 2009). Adipokin dengesinin bozulması ise obezitenin karakteristik özelliğidir. Düşük düzeyde adiponektin, yüksek düzeyde leptin, rezistin ve inflamatuvar medyatörler (IL-6 ve TNF- α), antifibrinolitik faktörlerin değişmesi, artmış oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve aterogenezin başlangıç aşamalarının gözlenmesi adipokinlerin denge durumunun bozulmasıyla ilişkilidir (Rocha and Folco 2011).

Deneysel çalışmalarda hem genetik olarak, hem de diyetle oluşturulan obezite modellerinde immün disfonksiyonlar görülmüştür (Amar et al., 2007). Normal fareler homeostatik sitokin ağı (antiinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenen geçici inflamasyon) ile bakterilerle mücadele ederken, obezitede homeostatik sitokin ağında disregülasyon oluşur (Amar et al., 2007). Obez deney hayvanlarında matür makrofajların antimikrobiyal ve sitotoksik özelliklerinin inhibisyonuna uğramış olabileceği öne sürülmektedir (Cousin et al., 2001). Makrofajlar proinflamatuvar sitokin üretimi için önemli bir hücre grubudur. Obez deney hayvanlarında makrofajların düşük fagositik kapasite gösterdiği ve defektif oksidatif reaksiyonlar oluşturduğu bilinmektedir (Amar et al., 2007; Zhou et al., 2009). Obez sıçanlarda serum reaktif oksijen metabolitlerinin artmasıyla gingival oksidatif stresin indüklendiği bildirilmiştir (Tomofuji et al., 2009b).

Periodontitisin beyaz adipoz dokudaki proinflamatuvar sitokin konsantrasyonuna etkisi konusunda farklı sonuçlar bulunmuştur. Zayıf ve obez sıçanların bulunduğu bir deneysel periodontitis modelinde, periodontal hastalık adipoz dokudaki proinflamatuvar sitokin konsantrasyonundan etkilenmemektedir (Pontes Andersen et al., 2007). Diğer yandan obez sıçanlarda adipoz doku ve karaciğerden proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun periodontitis tarafından modüle edildiği; böylece sistemik inflamasyonun şiddetlendiği öne sürülmüştür. Tek başına obeziteyle kıyaslandığında obezite-periodontitis kombinasyonu hepatik inflamasyonu daha fazla uyarmış olabilir (Endo et al., 2010). Sonuç olarak obez olmayan sıçanlarda 4 haftalık deney süresinde düşük düzeyde sistemik inflamasyon olduğu, obez sıçanlarda ise daha şiddetli bir sistemik inflamasyon olduğu gösterilmiştir (Endo et al., 2010). Bu mekanizmalarla oluşabilecek olası sistemik inflamasyon, periodontitisin ilerleyişini ve oluşturduğu sistemik inflamatuvar durumun düzey ve kompozisyonunu etkileyebilir.

Obezitede adipositler ve adipoz doku yapısındaki makrofajların TNF- α ürettikleri bilinmektedir (Weisberg et al., 2003). Obez hastalarda DOS' ta yükselmiş TNF- α düzeyinin adipoz dokudan salınan TNF- α ' nın sistemik etkisi nedeniyle oluşmuş olabileceği savunulmaktadır (Lundin et al., 2004). Adipoz dokudan üretilen TNF- α ' nın periodontal yıkımı arttırabileceği öne sürülmüştür (Saito and Shimazaki 2007). Bir hücre kültürü çalışmasında periodontopatojenlere ait LPS' ler

adipositlerden IL-6 üretimini indüklemiştir (Yamaguchi et al., 2005). Tüm bunların yanında periodontal hastalıkta lokal olarak üretilen proinflamatuvar immün medyatörler (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) sirkülasyonda belli bir düzeyde yer alarak uzak organ ve sistemleri etkileme potansiyeline sahiptir (Loos 2005). Adipoz dokunun sinyal alan ve sinyal ileten bir endokrin organ gibi işlev gördüğü kabul edilmektedir (Galic et al., 2010). Periodontitisten kaynaklanan inflamatuvar medyatörler sinyal oluşturarak adipoz dokudan üretilen adipokinleri etkileyebilir. Anahtar sitokinler ve adipokinler; obezite-periodontitis ilişkisinde çeşitli mekanizmalarla görev yapabilirler (Pischon et al., 2007).

Sonuç olarak; diyet, obezite, periodontal hastalık ve sistemik inflamasyonla ilgili mekanizmalar değerlendirildiğinde net bir görüş birliği oluşmadığı görülmektedir. Çalışmamızda periodontitis 2 haftalık bir süreçte indüklendiği için oluşan sistemik inflamasyonun düzeyi incelenen sitokinler ve adipokinler açısından güncel literatürden farklılıklar göstermektedir.

Obez ve normal ağırlıklı deney hayvanlarında, farklı diyetlerin uygulandığı çalışmalarda sistemik inflamasyon araştırılmıştır. Kolesterolü diyet tüketimiyle sistemik IL-1 β ve TNF- α düzeyinin artabileceği ve sistemik inflamatuvar bir durum oluşabileceği ileri sürülmüştür (Tomofuji et al., 2005). Sıçanlarda yapılan bir deneysel periodontitis çalışmasında (zucker sıçanlar; *fa/fa*, ligatürle indüklenmiş, 4 hafta) NP, OS ve OP' li gruplarda kontrol (NS) grubuna göre daha yüksek düzeyde serum TNF- α bulunmuştur. OP' li grupta serum TNF- α düzeyinin diğer tüm gruplara göre yüksek olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak ligatür uygulamasından 4 hafta sonra sistemik inflamasyon oluşmuştur (Endo et al., 2010). Bir başka çalışmada diyabetik zucker sıçanlar (*fa/fa*); yüksek yağlı diyet/periodontitis, düşük yağlı diyet/periodontitis, yüksek yağlı diyet/kontrol ve düşük yağlı diyet/kontrol olarak 4 gruba ayrılmıştır. Serum TNF- α düzeyi düşük yağlı diyet/periodontitis grubunda düşük yağlı diyet/kontrol grubuna göre yüksek elde edilmiş, ancak istatistik olarak farklı bulunmamıştır. Yüksek yağlı diyet/periodontitis grubunda serum TNF- α düzeyi, yüksek yağlı diyet/kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Her iki periodontitis grubunda (yüksek yağlı diyet/periodontitis, düşük yağlı diyet/periodontitis) da alveoler kemik kaybı ve serum TNF- α düzeyi arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (Watanabe et al., 2008). Obez, standart diyetle beslenen ve

ligatürle indüklenmiş deneysel periodontitis oluşturulan Zucker sıçanlarda OP grupta serum TNF- α düzeyi OS grubuna göre yüksek bulunmuştur (Ekuni et al., 2010). Bu üç çalışmanın paralel bulgularından farklı olarak çalışmamızda tüm gruplarda (NS, NP, OS, OP) serum TNF- α düzeyi benzer bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni bahsedilen çalışmalarda (Watanabe et al., 2008; Ekuni et al., 2010; Endo et al., 2010) genetik defekt taşıyan obez Zucker sıçanların kullanılması ve periodontitisin indüklenmesi ile ilgili metodolojik farklılıklar olabilir. Obez Zucker sıçanların leptin reseptör geni defekti (*fa/fa*) taşımaları sitokin disregülasyonunu indükleyerek tüm immünoinflamatuvar reaksiyonları etkilemektedir (Ikejima et al., 2005; Bernotiene et al., 2006).

Sıçanlarda yüksek ve düşük yağlı diyetin sistemik inflamatuvar sitokin (CRP, IL-6, TNF- α) ve adipokin (adiponektin) profilini değiştirdiği gösterilmiştir (Terra et al., 2009). Watanabe et al. (2008) yüksek ve düşük yağlı diyet protokolü kullanmış, Ekuni et al. (2010) normal diyet kullanmış, Endo et al. (2010) çalışmasında diyet ile ilgili herhangi bir açıklama bulunmamaktadır. Çalışmamızda uygulanan standart pelet diyet ve bu diyete bağlı olarak oluşan obezitenin derecesi serum TNF- α düzeyinin bu çalışmalarda rapor edilen düzeylerden farklı olmasının diğer sebepleri olabilir. Yüksek kolesterolü diyet uygulanan sıçanlarda periodontitis indüklenmemesine rağmen birleşim epitelinde apikale proliferasyon ve alveoler yıkım görülmesi (Tomofuji et al., 2005), bu diyetle beslenen ve periodontitisin indüklendiği sıçanlarda daha şiddetli bir periodontitis oluşabileceği fikrini akla getirmektedir. Oluşan periodontitisin şiddeti sistemik inflamatuvar belirteçleri etkileyebilir. Yüksek yağlı diyetle beslenen bu sıçanlarda diyetin kompozisyonundan dolayı daha fazla adipoz doku birikimi, dolayısıyla daha farklı bir sistemik adipokin ve sitokin profili görülebilir.

Normal ağırlıklı dişi ve erkek sıçanlarda (Sprague-Dawley rats) ligatürle periodontitisin indüklendiği bir çalışmada periodontitisli dişi sıçanlarda diğer tüm gruplara göre daha yüksek düzeyde serum TNF- α bulunmuştur. Dişi ve erkek her iki periodontitis grubunda da periodontitis olmayan gruplara göre daha yüksek düzeyde serum TNF- α görülmüştür (Bain et al., 2009). Normal ağırlıklı standart pelet ve diyetle düzenli beslenen sıçan periodontitis modellerinde (erkek Wistar sıçan, ligatürle ve *Escherichia coli* LPS' siyle indüklenme) serum TNF- α düzeyi kontrol

grubuna göre yüksek bulunmuştur (Tomofuji et al., 2007; Tomofuji et al., 2009a). *Escherichia coli* LPS' siyle oluşturulmuş başka bir deneysel periodontitis çalışmasında sirkülasyondaki IL-1 β düzeyi artmıştır (Vardar-Sengul et al., 2006).

Deneysel periodontitis oluşturulmadan subkutanöz chamber içine *P. gingivalis* implante edilen farelerde chamberden elde edilen lokal eksudada TNF- α düzeyinin arttığı görülmüştür (Hour-Haddad et al., 2000; Hour-Haddad et al., 2001). Aynı modelin kullanıldığı bir başka çalışmada *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *P. gingivalis*, *P. gingivalis* + *F. nucleatum*, infektif etkisi olmayan ajan (sham) injeksiyonu uygulanmıştır. İnfekte olan (42 gün) tüm gruplarda chamberden elde edilen lokal eksudadaki IL-1 β ve TNF- α düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Tek patojenle infeksiyon oluşturulan gruplarda eksuda IL-1 β ve TNF- α düzeyi benzer görülürken kombine grupta belirteçler daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Polak et al., 2009). Periodontopatojenlerin sinerjik etkileşimiyle lokal konak yanıtının moleküler düzeyinin değişebileceği öne sürülmüştür (Polak et al., 2009). Bu deneylerdeki muhtemel mekanizma chamberde oluşturulan lokal infeksiyonun tıpkı periodontitisteki gibi inflamatuvar infiltrat oluşturabilmesidir (Hour-Haddad et al., 2000; Hour-Haddad et al., 2001; Polak et al., 2009). Ancak bu araştırmalarda sistemik etki üzerinde değerlendirme yapılmamıştır. Sistemik değerlendirmelerin yapıldığı deneysel periodontitis oluşturulan çalışmalarda da TNF- α yüksek düzeyde elde edilmiştir (Tomofuji et al., 2007; Bain et al., 2009). Benzer durum IL-1 β için de geçerlidir, lokal eksudada (Polak et al., 2009) olduğu gibi serumda da düzeyi (Vardar-Sengul et al., 2006; Zhou et al., 2011) yüksek bulunmuştur. Ancak araştırmamızda incelenen (NS, NP, OS ve OP) gruplarda serum IL-1 β ve TNF- α düzeyleri benzer bulunmuştur. Bulgulardaki farklılık deney hayvanlarının tür, genetik varyasyonlar, diyet, obezite şiddeti ve yaşlarındaki çeşitliliğin yanı sıra metodolojik farklılıklar nedeniyle de olabilir. Çalışmamızda 14 günlük bir protokolle periodontitis oluşturulmuştur, ancak literatürde 7 gün-13 hafta arasında değişen farklı protokoller bulunmaktadır. Kronik periodontitiste uzun bir zaman dilimi boyunca periodontopatojenlere maruz kalma sonucunda sistemik inflamatuvar yük oluştuğu düşünülürse 14 günlük protokolden daha uzun süreli bir protokol uygulamasıyla daha farklı bir sistemik inflamatuvar sitokin ve adipokin tablosu karşımıza çıkabilir.

İnsan çalışmalarında ise serum IL-1 β düzeyinin bireysel farklılıklar gösterdiği rapor edilmiştir (Gorska et al., 2003). Periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre serum TNF- α düzeyinin arttığını gösteren (Gorska et al., 2003; Yamazaki et al., 2005; Furugen et al., 2008; Nakajima et al., 2010; Passoja et al., 2010; Andrukhov et al., 2011) çalışmalar vardır. Bunların yanında periodontitisli bireylerde serum ve plazma TNF- α düzeyi periodontal sağlıklı bireylerle benzer (Mengel et al., 2002; Furugen et al., 2008; Buhlin et al., 2009; Duarte et al., 2010; Shimada et al., 2010) olarak da bulunmuştur. Bulgularımız insan literatürüyle karşılaştırıldığında hem paralel (Mengel et al., 2002; Furugen et al., 2008; Buhlin et al., 2009; Duarte et al., 2010; Shimada et al., 2010), hem de farklı (Gorska et al., 2003; Yamazaki et al., 2005; Furugen et al., 2008; Nakajima et al., 2010; Passoja et al., 2010; Andrukhov et al., 2011) sonuçların olduğu görülmektedir.

Periodontal literatürde IL-4' ün periodontitis patogenezindeki rolü ile ilgili deneysel çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak IL-4' ün antiinflamatuvar özellikleriyle periodontitiste koruyucu görev üstlendiği bilinmektedir (Shapira et al., 1992; Hayashi et al., 2000). Periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre serum IL-4 düzeyinin azaldığını gösteren (Gorska et al., 2003; Buhlin et al., 2009b; Duarte et al., 2010) ve benzer olarak (Andrukhov et al., 2011) bulunduğu raporlar vardır. Çalışmamızda normal ağırlıklı gruplar ve obez gruplar periodontal sağlık açısından kendi içinde karşılaştırıldığında (NS-NP ve OS-OP) serum IL-4 düzeyinin benzer elde edilmesi, bu deneysel periodontitis modelinde serum IL-4 düzeyinin periodontitis varlığından etkilenmediğini göstermektedir. Bulgularımıza göre NS ve NP gruplarında benzer düzeyde serum IL-4 olması, Andrukhov et al. (2011) çalışmasının bulgularıyla uyum göstermektedir. Serum IL-4 düzeyi NS grupta OS gruba göre, NP grupta OP gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda OP ve OS grubunda düşük düzeyde IL-4 bulunmasının sebebi obezitede oluşan düşük düzeyde sistemik inflamatuvar durum nedeniyle sistemik IL-4 düzeyinin baskılanmış olması olabilir.

Literatürdeki IL-6 ile ilgili deneysel çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmamızla karşılaştırılabilir ve sonuçları yorumlanabilir metodolojisi olan bir tek çalışma olduğu görülmüştür. Bu çalışmada dişi ve erkek sıçanlarda her iki periodontitis grubunda da periodontitis olmayan gruplara göre daha yüksek düzeyde

serum IL-6 bulunmuştur (Bain et al., 2009). Araştırmamızda NP grubunda NS grubuna göre daha yüksek düzeyde IL-6 elde edilmiştir. Bain et al. (2009) çalışmasının bulguları, elde ettiğimiz bulgularla paraleldir.

Periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre serum IL-6 düzeyinin arttığını gösteren (Loos et al., 2000; Buhlin et al., 2003; D'Aiuto et al., 2004a; Raunio et al., 2007; Yamazaki et al., 2007; Nakajima et al., 2010; Shimada et al., 2010) raporların yanında benzer elde edildiği çalışmalar (Yamazaki et al., 2005; Furugen et al., 2008) da vardır. Plazma örneklerinde de şiddetli periodontitisli hastalarda IL-6 düzeyinin arttığı rapor edilmiştir (Buhlin et al., 2009b). Periodontal hastalığın yaygınlığı ve şiddetini yansıtan parametreler ($CD \geq 6mm$, $KAK \geq 6mm$) serum IL-6 düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Yaşlı ve yüksek VKİ'li hastalarda serum IL-6 düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Raunio et al., 2007). Normal ağırlıklı bireylerde ($VKI = 25,3 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$) serum IL-6 düzeyinin periodontitisin yaygınlığı ve şiddetiyle korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (D'Aiuto et al., 2004c). Bu bulgudan farklı olarak normal ağırlıklı sistemik sağlıklı kronik periodontitisli grup ve kontrol grubunda serum IL-6 düzeyi benzer bulunmuştur (D'Aiuto et al., 2005; D'Aiuto et al., 2010). Çalışmamızda IL-6 düzeyi NP, OS ve OP gruplarında NS gruba göre ve OP grupta normal NP gruba göre daha yüksek bulundu. Bulgularımız insan literatüründeki birçok çalışmayla uyumludur (Loos et al., 2000; Buhlin et al., 2003; Raunio et al., 2007; Yamazaki et al., 2007; Nakajima et al., 2010; Shimada et al., 2010). Çalışmamızda ve uyumlu literatürde IL-6 düzeyinin artışıyla da kendini gösteren sistemik inflamatuvar yükün periodontal hastalık ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkide önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu sistemik hastalıklardan KVH'ın başlangıç aşaması olan ateroskleroz gelişimi ve riskiyle ilgili yapılan çalışmalarda IL-6 sıklıkla değerlendirilen bir parametredir (Loppnow et al., 2008; Rocha and Folco 2011). Genetik olarak apolipoprotein E nakavt (apoE-null), hiperlipidemik, normal ağırlıklı *P. gingivalis* inokülasyonu ile periodontitis oluşturulmuş farelerde plazma IL-6 düzeyi yüksek bulunmuştur ve şiddetli aterosklerotik lezyonlar belirlenmiştir (Lalla et al., 2003). Plazma IL-6 düzeyi ve aterosklerotik alanların yaygınlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Apolipoprotein E nakavt farelerde aterosklerotik lezyon kendiliğinden gelişmektedir, ancak periodontitis varlığıyla aterosklerozun hızlandığı ve

şiddetlendiği bildirilmiştir (Lalla et al., 2003). Normal ağırlıklı sıçanlarda periodontitisin indüklenmesiyle (ligatür, 4 hafta) aortta ateroskleroz başlangıcı olduğu rapor edilmiştir (Ekuni et al., 2009). Standart pelet diyetle beslenen, normal ağırlıklı farelerde *P. gingivalis* enjeksiyonu kullanıldığı chamber modelinde ateroskleroz oluşmuştur (Champagne et al., 2009). Çalışmamızda NP grubunda NS grubuna göre daha yüksek düzeyde serum IL-6 elde edilmesi, obez olmayan gruplarda periodontitisin aterosklerotik patolojiye yol açabileceğini düşündürmektedir.

Obezitede de serum IL-6 düzeyi artış gösterir (Pischon et al., 2007; Saxlin et al., 2009). Bu artış, karaciğerden üretilen akut faz yanıtı medyatörlerinin (CRP, serum amiloid A, fibrinojen) indüklenmesinin en önemli nedenidir (Cottam et al., 2004). Akut faz yanıtı medyatörleri aterogenez patogenezinde önemli rol oynar. Ligatürle indüklenmiş deneysel periodontitisli obez Zucker sıçanların aortunda lipid depozisyonu görülürken obez kontrol grubunda bu depozisyon gözlenmemiştir (Ekuni et al., 2010). Çalışmamızda OP grupta NP gruba göre IL-6 düzeyinin artması, obez periodontitisli sıçanlarda ateroskleroz riskini normal ağırlıklı periodontitisli sıçanlara göre daha fazla arttırabilir. Ancak literatürde obez ve normal ağırlıklı periodontitisli kadın gruplarda serum IL-6 düzeyinin kontrol gruplarıyla benzer bulunduğu da rapor edilmiştir (Yamaguchi et al., 2007; Saito et al., 2008).

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz adipokinlerden leptin fizyolojik koşullarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimine etki ederek konak yanıtını modüle eder (Fantuzzi and Faggioni 2000; Ahima and Osei 2004; Bernotiene et al., 2006; Rocha and Folco 2011). Sağlıklı kontrol, gingivitis, kronik periodontitis ve agresif periodontitisli bireylerin değerlendirildiği son dönemde yayınlanan bir çalışmada tüm gingival doku biyopsilerinde, gingival epitelde leptin ve leptin reseptörü varlığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir ve serum örneklerinde gruplar arasında serum leptin ve leptin reseptör düzeyleri benzer bulunmuştur (Yetkin Ay et al., 2011). Bozkurt et al. (2006)'nın çalışmasında DOS örnekleri elde edilen tüm hastalarda (143 bireyde) leptin varlığı gösterilmiştir. En yüksek düzeyde leptin periodontitisli hastaların sağlıklı bölgelerinden elde edilen örneklerde bulunmuştur. Sigara kullanan periodontitisli hastalarda ise DOS leptin düzeyinin sigara içmeyen bireylerden çok daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür.

Çalışmada sigara kullanan ve kullanmayan gruplar cep derinliği düzeyine göre alt gruplara ayrılmıştır. Sonuç olarak cep derinliği arttıkça DOS leptin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca sigara içmeyen grupta inflamasyon şiddetini ifade eden gingival indeks ve kanama zamanı indeksi ile DOS leptin düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Bozkurt et al., 2006b). Başka bir çalışmada serum leptin düzeyi kronik periodontitis grubunda en yüksek düzeyde iken, gingivitis grubunda daha az, periodontal sağlıklı grupta ise en düşük olarak bildirilmiştir (Karthikeyan and Pradeep 2007a). Artmış serum leptin konsantrasyonunun KVH için risk faktörü olduğu bilinmektedir (Parhami et al., 2001; Luo et al., 2005). Ayrıca periodontitisle birlikte artmış serum leptin düzeyinin KVH için risk oluşturabileceği vurgulanmıştır (Karthikeyan and Pradeep 2007a). Kronik periodontitisli, sistemik sağlıklı, fazla kilolu ve obez bireylerin dahil edildiği iyi ve kötü kontrollü Tip 2 diyabetik grupların değerlendirildiği bir çalışmada tüm gruplarda serum leptin düzeyi benzer bulunmuştur (Kardesler et al., 2010). Bununla birlikte tedavi sonrası sistemik sağlıklı grupta serum leptin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Tüm çalışma gruplarında VKİ değerleri benzerdir (Kardesler et al., 2010). Kardeşler et al. (2010) çalışmasına benzer şekilde, VKİ' leri normal kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası serum leptin düzeyinin azaldığı görülmüştür (Shimada et al., 2010).

Shimada et al. (2010) çalışmasında kronik periodontitisli hastalarda, serum leptin düzeyi de sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca periodontitisli grupta serum leptin düzeyi IL-6 ve CRP ile korelasyon göstermiştir (Shimada et al., 2010). Leptin ile adiponektin ve leptin ile TNF- α arasında korelasyon bulunmamıştır (Shimada et al., 2010). Ayrıca serum leptin düzeyi ve tüm klinik parametreler (CD, KAK, ortalama kemik kaybı, VKİ) arasında korelasyon bulunmuştur (Shimada et al., 2010). Çalışmamızda farklı olarak leptin ile TNF- α arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu. Bu durum Shimada et al. (2010) çalışmasından farklı olarak obez sıçanların da normal ağırlıklı gruplarla birlikte korelasyon değerlendirmesine dahil edilmesiyle ilişkili olabilir.

Dişi Wistar king A sıçanlarda yiyecek yapısının kilo alımı, serum leptin düzeyi ve adipositenin araştırıldığı bir çalışmada çalışmamızda olduğu gibi *ad libitum* diyet uygulanmıştır. Standart pelet ve yumuşak yemlerle beslenme

karşılaştırıldığında yumuşak beslenmede daha fazla kilo alımı, adiposite ve daha yüksek düzeyde serum leptin bulunmuştur (Oka et al., 2003). Bir başka çalışmada obez diyabetik zucker sıçanlarda (*fa/fa*), gruplar (yüksek yağlı diyet/periodontitis, düşük yağlı diyet/periodontitis, yüksek yağlı diyet/kontrol, düşük yağlı diyet/kontrol) arasında serum leptin düzeyi benzer bulunmuştur (Watanabe et al., 2008). Araştırmamızda ise gruplarda (NS, NP, OS, OP) serum leptin düzeyi benzer bulunmuştur. Periodontitis varlığı, hem obez (OS-OP), hem normal ağırlıklı (NS-NP) gruplarda serum leptin düzeyini etkilememiştir. Obezite varlığı da sağlıklı (NS-OS) ve periodontitisli (NP-OP) gruplar arasında serum leptin düzeyini etkilememiştir. Tüm grupların obez olduğu Watanabe et al. (2008) çalışması çalışmamızla sadece obez gruplar değerlendirildiğinde, paralel bulgular göstermektedir; periodontitisli ve periodontal sağlıklı obez gruplar arasında serum leptin düzeyi benzer bulunmuştur. Araştırmamızda genetik defekti bulunmayan, standart pelet diyetle beslenmiş, literatüre göre belli bir ağırlığın (220g) üzerinin obez olarak nitelendirildiği Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır (de Lima et al., 2000; Nandagopal Anitha 2008). Obez zucker fatty sıçanların morbid obez oldukları bilinmektedir (Endo et al., 2010). Morbid obez bireylerde serum leptin ve çözünebilir TNF reseptörlerinin arttığı ve VKİ ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (van Dielen et al., 2001). Çalışmamızda literatürden farklı olarak obez ve normal ağırlıklı gruplar arasında serum leptin düzeyi benzerliğinin standart pelet yemle uygulanan *ad libitum* diyet ve bu diyete bağlı olarak oluşan obezitenin şiddeti, adipoz doku dağılım ve miktarı, miktarı üzerindeki etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Obezitede sistemik adiponektin düzeyinin azalmasının yanında, adiponektin reseptörlerinin ekspresyonu da azalır (Kadowaki and Yamauchi 2005). Farelerden elde edilen tüm oral dokulardan (gingiva, dil, bukkal mukoza, labial mukoza) Adipo R1 ve Adipo R2 üretildiği rapor edilmiştir (Yamaguchi et al., 2010). Ayrıca periodontal sağlıklı gingival dokudan elde edilen insan fibroblastlarından Adipo R1 ve Adipo R2 üretildiği bildirilmiştir (Yamaguchi et al., 2010). Gingival fibroblastlar *P. gingivalis* LPS' i ve TNF- α ile muamele edildiğinde Adipo R1 ve Adipo R2 gen ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (Yamaguchi et al., 2010). Şiddetli periodontitisli bireylerden alınan gingival dokuda Adipo R1 ve Adipo R2 düzeyi düşük, periodontal sağlıklı biyopsi örneklerinde yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu

bulgulara göre periodontitisli dokularda adiponektin reseptör düzeylerinin azalması nedeniyle, adiponektin etkin bir şekilde antiinflamatuvar etkinliğini gösteremeyebilir. Adiponektin disfonksiyonu periodontitisin ilerleyişinde rol oynayabilir (Yamaguchi et al., 2010).

Periodontal patogenezi adiponektinin antiinflamatuvar özellikleriyle etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir (Furugen et al., 2008). Bu konudaki çalışmalarda periodontitisli bireylerde serum adiponektin düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Yamaguchi et al., 2007; Furugen et al., 2008; Saito et al., 2008). Son dönem bir çalışmada normal VKİ' li periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli gruplar arasında serum adiponektin düzeyi benzer bulunmuştur (Shimada et al., 2010). Ayrıca serum adiponektin düzeyi ile IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon bulunmamıştır (Furugen et al., 2008). VKİ değerleri ve sistemik durumları açısından çeşitlilik gösteren (hipertansiyon, Tip 2 diyabet, selebral trombozis, anjinal hemoraji, hiperlipidemi, miyokard infarktüsü) bir vaka serisi çalışmasında başlangıç periodontal tedavisi ve topikal antimikrobiyal tedavi uygulanması sonrası sistemik adiponektin düzeyinin değişmediği rapor edilmiştir (Iwamoto et al., 2003). Sistemik sağlıklı periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucu adiponektin düzeyi değişmemiştir (Shimada et al., 2010). Çalışmamızda serum adiponektin düzeyi NS grupta hem OS hem de OP gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Normal ağırlıklı (NS-NP) ve obez gruplar (OS-OP) arasında fark bulunmaması serum adiponektin düzeyinin periodontitis varlığından etkilenmediğini işaret etmekte ve literatürle uyumlu görünmektedir.

Adiponektin nakavt farelerde aort intima tabakasında kalınlaşma, proliferasyon ve zarar görmüş arterler de görülür (Maeda et al., 2002; Peake et al., 2008). Hipoadiponektinemili bireylerde koroner arter hastalığı prevalansı klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak iki kat daha fazla bulunmuştur (Kumada et al., 2003). Hipoadiponektinemi görülen bireylerin anjiyografilerinde koroner ateroskleroz (Ouchi et al., 1999; Kumada et al., 2003) ve akut koroner arter hastalığı rapor edilmiştir (Nakamura et al., 2004). Farelerde adiponektinin aşırı salgılanmasıyla aterosklerotik plakların azaldığı görülmüştür (Yamauchi et al., 2003). LPS' ler ve büyüme faktörlerinin adiponektine bağlandığı ve bu yolla antiinflamatuvar etkilerin

oluştugu bilinmektedir (Peake et al., 2008; Stofkova 2009). Adiponektinin sirkulasyonda yüksek düzeyde bulunması, aterosklerotik lezyon patogenezinde rol oynayan makrofajlar üzerinde antiinflamatuvar etki oluşturuur (Park et al., 2007). Düşük düzeyde bulunması ise makrofajların proinflamatuvar etkinlik gösterme özelliğini arttırır (Park et al., 2007). Literatürde periodontitis varlığı ve obezitenin her birinin tek başına aterosklerotik lezyonların patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir (Gibson et al., 2006; Paquette et al., 2007; Shah et al., 2008; Rocha and Folco 2011), ancak bir arada bulunmalarının aterosklerotik lezyon patogenezindeki rolü ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda obez gruplarda (OS-OP), NS gruba göre düşük düzeyde serum adiponektin elde edilmiştir. Obeziteyle birlikte periodontitis varlığının aterosklerotik patolojiye yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda aterosklerotik patogenezele ilgili diğer parametreler değerlendirilmediği için bu konuda net yorumlar yapılamamaktadır.

Periodontal literatürde rezistinle ilgili bulgular sınırlıdır. Periodontitiste LPS'lerin adipoz dokuyu (adipositler ve makrofajlar) stimüle etmesiyle sirkulasyondaki rezistin düzeyinin (hem adipoz, hem periodontal dokudan kaynaklanan rezistinle) artabileceği rapor edilmiştir (Saito et al., 2008). VKİ normal olan periodontitisli grupta periodontal sağlıklı gruba göre serum rezistin düzeyi yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada serum rezistin düzeyi ile IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon bulunmamıştır (Furugen et al., 2008). İnsanlarda rezistinin temel kaynağının periferik kan mononükleer hücreleri, kemirgenlerde ise adipositler olduğu açıklanmıştır (Ouchi et al., 2011). Çalışmamızda tüm gruplarda (NS, NP, OS, OP) serum rezistin düzeyi benzer elde edilmesi insan literatürüyle uyumlu değildir. Bu uyumsuzluğun nedeni insanda ve kemirgende rezistinin primer kaynaklarının ve regülasyonun benzerlik göstermemesi olabilir.

Bu farklılıkla ilgili bir diğer neden ise obezite şiddetiyle ilgili olabilir. Obezitede serum rezistin düzeyinin arttığı (Degawa-Yamauchi et al., 2003; Schaffler et al., 2004) ve visseral yağ kütlesi (Matsuda et al., 2004) ile orantılı olduğu ve ayrıca obezitenin şiddeti arttıkça serum rezistin düzeyinin de arttığı rapor edilmiştir (Azuma et al., 2003; Filkova et al., 2009). Kemirgenlerde diyetle indüklenen obezitede serum rezistin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Steppan et al., 2001; Steppan and Lazar 2002; Koerner et al., 2005). Çalışmamızda ise tüm gruplarda (NS, NP, OS, OP) serum

rezistin düzeyi benzer bulundu. Periodontitis varlığı ve standart pelet diyetle *ad libitum* beslenme ile oluşturulan obezitenin serum rezistin düzeyini etkilemediği görüldü.

Özetle çalışmamız periodontitis patogenezinde ve periodontal hastalık ile obezitenin birlikteliğinde anahtar sitokinlerin ve adipokinlerin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle önemli ve ileri çalışmalar üretebilir nitelikte bulgular sunmaktadır. Bununla birlikte, bulgularımız kullanılan periodontitis ve obezite modelinin insan periodontitis ve obezite patogenezinin mümkün olan en yakın şekilde temsil ettiği düşünülerek yorumlanmalıdır.

6. SONUÇ

- Çalışmada kullanılan deneysel periodontitis ve obezite modelinde, anahtar sitokinler periodontitisten daha çok obezite varlığından etkilenmektedir.
- Obez ve periodontal sağlıklı (OS) sıçanlarda IL-4 düzeyinin azalması periodontitis riskini ve oluşmuş olan periodontitisin şiddetini etkileyebilir.
- IL-6 düzeyi (NP grupta NS gruba göre yüksek bulunması nedeniyle) normal ağırlıklı bireylerde hepatik inflamasyon ve aterosklerotik patoloji oluşturabilir. Obezite ve periodontitisin birlikte bulunması, artmış IL-6 düzeyinin hem periodontitis hem de obezite nedeniyle, benzer şekilde hepatik inflamasyon ve aterosklerotik patolojiye yol açabilir. Bu konunun aydınlatılması için aterosklerozla ilişkili diğer parametrelerin (CRP, PAI-1, fibrinojen, serum amiloid A) değerlendirildiği çalışmalar yapılmalıdır.
- IL-6 düzeyinin OP grupta NP gruba göre periodontal yıkım miktarı üzerine etkisinin olup olmadığının anlaşılması için araştırmalara gereksinim vardır.
- Obez gruplar arasında ve normal ağırlıklı gruplar arasında adiponektin düzeyi arasında fark olmaması, bu çalışma modelinde periodontitisin serum adiponektin düzeyine etki etmediğini göstermektedir. Ancak adiponektin düzeyinin azalmasının obez bireylerde periodontitis şiddetini etkileyip etkilemediğinin ve OP grupta NP gruba göre periodontal yıkım miktarı üzerine etkisinin olup olmadığının anlaşılması için çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Sitokinler immünomodülatör moleküllerdir. Periodontitisin patogenezinde interlekin (IL)- 1 β , IL-4, IL-6 ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α anahtar sitokinler olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku adipokinlerin yanı sıra aralarında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın da bulunduğu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikli protein yapıda birçok biyoaktif molekül salgılar. Çalışmanın amacı periodontal patogenezde ve periodontitis ile obezite arasındaki olası ilişkide anahtar sitokinler ve adipokinlerin rolünün araştırılmasıdır.

Çalışmada 32 adet erkek Wistar sıçan kullanıldı. Gruplar normal ağırlıklı periodontal olarak sağlıklı (NS), normal ağırlıklı periodontitisli (NP), obez sağlıklı (OS) ve obez periodontitisli (OP) şeklinde oluşturuldu. Periodontitis ligatürle 14 günde indüklendi. Sakrifikasyon sonrasında serum örneklerinde IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi.

Gruplar arasında serum leptin ve rezistin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0,0125$). Obez sıçanlarda normal ağırlıklı sıçanlardan düşük düzeyde serum IL-4 elde edildi ($P<0,0125$). IL-6 düzeyi NP, OS ve OP gruplarında NS gruba göre yüksek bulundu ($P<0,0125$). Ayrıca IL-6 düzeyi, OP grupta NP gruba göre daha yüksek bulundu ($P<0,0125$). Adiponektin düzeyi NS grupta hem OS hem de OP gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,0125$).

Çalışmada kullanılan deneysel obezite ve periodontitis modelinin limitasyonları dahilinde, anahtar sitokinler periodontitisten daha çok obezite varlığından etkilenmektedir. Obezite sonucunda artmış inflamatuvar (IL-6) ve azalmış antiinflamatuvar adipokin (adiponektin) düzeyi görülür. Obezite ile birlikte periodontitis varlığında ateroskleroz gelişme riskinin araştırılmasına yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: obezite, leptin, rezistin, adiponektin, sitokin

ABSTRACT

Cytokines are immunomodulatory molecules. In the pathogenesis of periodontitis interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α are considered to be key cytokines. Adipose tissue secretes many bioactive molecules, such as proinflammatory and antiinflammatory proteins. The aim of this study is to investigate the role of key cytokines and adipokines in periodontal pathogenesis and in the possible relationship between periodontitis and obesity.

Study groups were constituted as follows: normal-weight periodontally healthy (NH), normal weight periodontitis (NP), obese periodontally healthy (OH), and obese periodontitis (OP). Periodontitis was induced by ligature in 14 days. After sacrifice, serum IL-1 β , IL-4, IL-6 and TNF- α levels were determined by ELISA.

No statistically significant differences in serum IL-1 β , TNF- α , leptin, resistin levels were found between the groups ($P>0.0125$). Normal weight rats with and without periodontitis have presented higher IL-4 levels than the obese rats ($P<0.0125$). The IL-6 levels were significantly higher in the NP, OH and OP groups than NH group ($P<0.0125$). Additionally, the IL-6 level was significantly higher in the OP group than the NP group ($P<0.0125$). Adiponectin was found significantly higher in the NH group when compared to the OH and OP groups.

Within limitations the study and the experimental obesity and periodontitis models used, it might be concluded that the key cytokines were affected by obesity rather than periodontitis. Obesity has resulted in increased proinflammatory (IL-6) and decreased antiinflammatory (adiponectin) adipokine levels. Further studies are needed to investigate the risk to develop atherosclerosis in obesity with the presence of periodontitis.

Keywords: obesity, leptin, resistin, adiponectin, cytokine

KAYNAKLAR

- Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(19-20): 2485-2496.
- Agnello D, Lankford CS, Bream J, Morinobu A, Gadina M, O'Shea JJ et al. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. *J Clin Immunol* 2003; 23(3): 147-161.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 413-437.
- Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81(2): 223-241.
- Akman PT, Fentoglu O, Yilmaz G, Arpak N. Serum Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) and Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-alpha) Levels in Obesity and Periodontal Disease. *J Periodontol* 2011.
- Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 2003; 74(5): 610-615.
- Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Poor overall diet quality as a possible contributor to calculus formation. *Oral Health Prev Dent* 2004; 2(4): 345-349.
- Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Periodontitis and three health-enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. *J Periodontol* 2005; 76(8): 1362-1366.
- Alabdulkarim M, Bissada N, Al-Zahrani M, Ficara A, Siegel B. Alveolar bone loss in obese subjects. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(2): 34-38.
- Alayan J, Ivanovski S, Farah CS. Alveolar bone loss in T helper 1/T helper 2 cytokine-deficient mice. *J Periodontol Res* 2007; 42(2): 97-103.
- Alnaeeli M, Penninger JM, Teng YT. Immune interactions with CD4+ T cells promote the development of functional osteoclasts from murine CD11c+ dendritic cells. *J Immunol* 2006; 177(5): 3314-3326.
- Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisaheb Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(51): 20466-20471.
- Amasyali B, Kilic A, Celik T, Iyisoy A. A new frame in thromboembolic cardiovascular disease: Adipocytokine. *Int J Cardiol* 2008; 139(1): 100-102.
- Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *J Periodontol* 2011; 82(6): 885-892.
- Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y et al. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodontol Res* 2009; 44(1): 21-27.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1): 79-83.
- Asano T, Sakosda H, Fujishiro M, Anai M, Kushiyaama A, Horike N et al. Physiological significance of resistin and resistin-like molecules in the inflammatory process and insulin resistance. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(4): 449-454.

- Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998; 160(1): 403-409.
- Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003; 11(8): 997-1001.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154(5): 830-837.
- Bain JL, Lester SR, Henry WD, Bishop CM, Turnage AA, Naftel JP et al. Comparative gender differences in local and systemic concentrations of pro-inflammatory cytokines in rats with experimental periodontitis. *J Periodontal Res* 2009; 44(1): 133-140.
- Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infect Immun* 1999; 67(6): 2804-2809.
- Baker PJ, Howe L, Garneau J, Roopenian DC. T cell knockout mice have diminished alveolar bone loss after oral infection with *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 34(1): 45-50.
- Barksby HE, Nile CJ, Jaedicke KM, Taylor JJ, Preshaw PM. Differential expression of immunoregulatory genes in monocytes in response to *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(3): 479-487.
- Bartold PM, Haynes DR. Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 1991; 26(4): 339-345.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1): 4-12
- Bastos MF, Lima JA, Vieira PM, Mestnik MJ, Faveri M, Duarte PM. TNF-alpha and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral Dis* 2009; 15(1): 82-87.
- Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kebschull Met al. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009; 36(4): 287-294.
- Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gurgan C, Sorsa T, Kontinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res* 2007; 86(4): 347-351.
- Belibasakis GN, Johansson A, Wang Y, Chen C, Lagergard T, Kalfas Set al. Cytokine responses of human gingival fibroblasts to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin. *Cytokine* 2005; 30(2): 56-63.
- Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J, Cauchetaux S, Ratner M, Shapira I et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(17): 7119-7124.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-949.

- Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 Suppl 6: 87-107.
- Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5): 217.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441(7090): 235-238.
- Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 47-60.
- Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J, Cauchetaux S, Ratner M, Shapira I et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(17): 7119-7124.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-949.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441(7090): 235-238.
- Bjornsson MJ, Velschow S, Stoltze K, Havemose-Poulsen A, Schou S, Holmstrup P. The influence of diet consistence, drinking water and bedding on periodontal disease in Sprague-Dawley rats. *J Periodontol Res* 2003; 38(6): 543-550.
- Bloemen V, Schoenmaker T, de Vries TJ, Everts V. Direct cell-cell contact between periodontal ligament fibroblasts and osteoclast precursors synergistically increases the expression of genes related to osteoclastogenesis. *J Cell Physiol* 2010; 222(3): 565-573.
- Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174(9): 5789-5795.
- Bostanci N, Allaker RP, Belibasakis GN, Rangarajan M, Curtis MA, Hughes FJ et al. Porphyromonas gingivalis antagonises Campylobacter rectus induced cytokine production by human monocytes. *Cytokine* 2007; 39(2): 147-156.
- Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71(11): 1756-1760.
- Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine* 2006a; 35(3-4): 180-185.
- Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Sutcu R, Delibas N, Demirel R. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. *J Periodontol* 2006b; 77(4): 634-640.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214(2): 149-160.
- Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(9): 1532-1537.
- Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(3): E527-533.

- Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 2003; 24(23): 2099-2107.
- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Pussinen PJ et al. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis* 2009a; 206(2): 518-522.
- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009b; 36(7): 541-549.
- Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, Rosa AL, Junior WM, Rossi MA et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24(1): 1-6.
- Chiang CY, Kyritsis G, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 and tumor necrosis factor activities partially account for calvarial bone resorption induced by local injection of lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1999; 67(8): 4231-4236.
- Chun YH, Chun KR, Olguin D, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Periodontol Res* 2005; 40(1): 87-95.
- Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1569-1576.
- Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3): 349-356.
- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 2004; 14(5): 589-600.
- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Pussinen PJ et al. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis* 2009a; 206(2): 518-522.
- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009b; 36(7): 541-549.
- Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res* 2009; 88(6): 503-518.
- Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot-Ayer D et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol* 2002; 168(2): 875-882.
- Cai X, Li C, Du G, Cao Z. Protective effects of baicalin on ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2008; 43(1): 14-21.
- Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, Rosa AL, Junior WM, Rossi MA et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24(1): 1-6.
- Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL. Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha: lack of regulation by 17 beta-estradiol. *Endocrinology* 1992; 130(5): 2528-2534.

- Chiang CY, Kyritsis G, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 and tumor necrosis factor activities partially account for calvarial bone resorption induced by local injection of lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1999; 67(8): 4231-4236.
- Choi Y, Kim JJ. B cells activated in the presence of Th1 cytokines inhibit osteoclastogenesis. *Exp Mol Med* 2003; 35(5): 385-392.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46(4): 459-469.
- Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1569-1576.
- Coffman RL, Ohara J, Bond MW, Carty J, Zlotnik A, Paul WE. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol* 1986; 136(12): 4538-4541.
- Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3): 349-356.
- Corcoran ML, Stetler-Stevenson WG, Brown PD, Wahl LM. Interleukin 4 inhibition of prostaglandin E2 synthesis blocks interstitial collagenase and 92-kDa type IV collagenase/gelatinase production by human monocytes. *J Biol Chem* 1992; 267(1): 515-519.
- Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010; 37(1): 53-58.
- Cox SW, Eley BM, Kiili M, Asikainen A, Tervahartiala T, Sorsa T. Collagen degradation by interleukin-1beta-stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis* 2006; 12(1): 34-40.
- Cutler CW, Eke P, Arnold RR, Van Dyke TE. Defective neutrophil function in an insulin-dependent diabetes mellitus patients. A case report. *J Periodontol* 1991; 62(6): 394-401.
- Cutler CW, Stanford TW, Abraham C, Cederberg RA, Boardman TJ, Ross C. Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine levels and plaque. *J Clin Periodontol* 2000; 27(2): 134-143.
- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89(11): 1241-1246.
- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005a; 84(3): 269-273.
- D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004a; 83(2): 156-160.
- D'Aiuto F, Parkar M, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokines are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine* 2004b; 28(1): 29-34.
- D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors:

- results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 151(5): 977-984.
- D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel acute inflammatory model. *Inflamm Res* 2005b; 54(10): 412-414.
- D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Acute effects of periodontal therapy on biomarkers of vascular health. *J Clin Periodontol* 2007; 34(2): 124-129.
- D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 2004c; 39(4): 236-241.
- Daghigh F, Borghaei RC, Thornton RD, Bee JH. Human gingival fibroblasts produce nitric oxide in response to proinflammatory cytokines. *J Periodontol* 2002; 73(4): 392-400.
- Dalla Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005; 76(10): 1721-1728.
- Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14(1): 12-32.
- Dayan S, Stashenko P, Niederman R, Kupper TS. Oral epithelial overexpression of IL-1alpha causes periodontal disease. *J Dent Res* 2004; 83(10): 786-790.
- De Lima V, Bezerra MM, de Menezes Alencar VB, Vidal FD, da Rocha FA, de Castro Brito GA et al. Effects of chlorpromazine on alveolar bone loss in experimental periodontal disease in rats. *Eur J Oral Sci* 2000; 108(2): 123-129.
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5452-5455.
- Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchia D et al. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988; 140(12): 4193-4198.
- Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000* 2004; 35: 42-52.
- Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar Set al. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28(3): 233-240.
- Di Paola R, Mazzon E, Muia C, Terrana D, Greco S, Britti Det al. 5-Aminoisoquinolin-1(2H)-one, a water-soluble poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor reduces the evolution of experimental periodontitis in rats. *J Clin Periodontol* 2007; 34(2): 95-102.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87(6): 2095-2147.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118(2): 503-508.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009a; 27(519-550).
- Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med* 2009b; 360(23): 2467-2470.
- Donnelly RP, Fenton MJ, Finbloom DS, Gerrard TL. Differential regulation of IL-1 production in human monocytes by IFN-gamma and IL-4. *J Immunol* 1990; 145(2): 569-575.

- Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC et al. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol* 2010; 81(7): 1056-1063.
- Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G et al. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol* 2003; 74(2): 196-201.
- Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T et al. Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *J Periodontol Res* 2009; 44(4): 434-442.
- Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodontol Res* 2008; 43(4): 417-421.
- Ekuni D, Tomofuji T, Irie K, Kasuyama K, Umakoshi M, Azuma T et al. Effects of periodontitis on aortic insulin resistance in an obese rat model. *Lab Invest* 2010; 90(3): 348-359.
- Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N et al. Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity. *J Periodontol* 2010; 81(4): 520-526.
- Engelbreton SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2002; 29(1): 48-53.
- Engelbreton SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary A et al. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999; 70(6): 567-573.
- Essner R, Rhoades K, McBride WH, Morton DL, Economou JS. IL-4 down-regulates IL-1 and TNF gene expression in human monocytes. *J Immunol* 1989; 142(11): 3857-3861.
- Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001; 15(14): 2565-2571.
- Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(5): 2367-2372.
- Fain JN, Buehrer B, Tichansky DS, Madan AK. Regulation of adiponectin release and demonstration of adiponectin mRNA as well as release by the non-fat cells of human omental adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(3): 429-435.
- Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(7): 438-446.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 911-919; quiz 920.
- Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(2): 326-330.
- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68(4): 437-446.

- Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301(4): 1045-1050.
- Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46(12): 1594-1603.
- Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, Barra G, Gravina AG, Romano Met al. Fat: a matter of disturbance for the immune system. *World J Gastroenterol* 2010; 16(38): 4762-4772.
- Fentoglu O, Koroglu BK, Hicyilmaz H, Sert T, Ozdem M, Sutcu R et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol* 2011; 38(1): 8-16.
- Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133(2): 157-170.
- Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev* 2009; 8(7): 538-542.
- Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53: 111-123.
- Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrere B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000; 130(12): 3127S-3131S.
- Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby Pet al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80(7): 1021-1032.
- Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998; 18(5): 399-419.
- Fujihashi K, Beagley KW, Kono Y, Aicher WK, Yamamoto M, DiFabio S et al. Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *Am J Pathol* 1993a; 142(4): 1239-1250.
- Fujihashi K, Kono Y, Beagley KW, Yamamoto M, McGhee JR, Mestecky J et al. Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993b; 64(5 Suppl): 400-406.
- Fujishiro N, Anan H, Hamachi T, Maeda K. The role of macrophages in the periodontal regeneration using Emdogain gel. *J Periodontal Res* 2008; 43(2): 143-155.
- Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki Het al. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontal Res* 2008; 43(5): 556-562.
- Gabay C, Dreyer M, Pellegrinelli N, Chicheportiche R, Meier CA. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 783-791.
- Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res* 2008; 87(9): 817-828.

- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-139.
- Gao Y, Grassi F, Ryan MR, Terauchi M, Page K, Yang X et al. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 122-132.
- Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res* 2010; 89(12): 1349-1363.
- Garlet GP, Cardoso CR, Campanelli AP, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ et al. The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction. *Clin Exp Immunol* 2007; 147(1): 128-138.
- Garlet GP, Cardoso CR, Campanelli AP, Garlet TP, Avila-Campos MJ, Cunha FQ et al. The essential role of IFN-gamma in the control of lethal *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in mice. *Microbes Infect* 2008; 10(5): 489-496.
- Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21(1): 12-20.
- Gaspersic R, Stiblar-Martincic D, Osredkar J, Skaleric U. Influence of subcutaneous administration of recombinant TNF-alpha on ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2003; 38(2): 198-203.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997; 14: 112-143.
- Gemmell E, Seymour GJ. Cytokines and T cell switching. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5(3-4): 249-279.
- Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992; 63(4 Suppl): 338-355.
- Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl): 2075-2084.
- Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2003a; 30(11): 996-1002.
- Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003b; 30(2): 145-153.
- Gibson FC, 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA. Innate immune signaling and *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis. *J Dent Res* 2006; 85(2): 106-121.
- Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(2): 103.
- Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed

- gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30(12): 1046-1052.
- Grauballe MC, Bentzen BH, Bjornsson M, Moe D, Jonassen TE, Bendtzen K et al. The effect of spironolactone on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2005; 40(3): 212-217.
- Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1585-1591.
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; 74(3): 391-401.
- Graves DT, Fine D, Teng YT, Van Dyke TE, Hajishengallis G. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2008; 35(2): 89-105.
- Graves DT, Oskoui M, Volejnikova S, Naguib G, Cai S, Desta Tet et al. Tumor necrosis factor modulates fibroblast apoptosis, PMN recruitment, and osteoclast formation in response to *P. gingivalis* infection. *J Dent Res* 2001; 80(10): 1875-1879.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65(3): 260-267.
- Gualillo O, Eiras S, Lago F, Dieguez C, Casanueva FF. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 2000; 67(20): 2433-2441.
- Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(4): 332-341.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4): 505-528.
- Hagiwara E, Takahashi KI, Okubo T, Ohno S, Ueda A, Aoki A et al. Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway. *Cytokine* 2001; 14(2): 121-126.
- Hamedi M, Belibasakis GN, Cruchley AT, Rangarajan M, Curtis MA, Bostanci N. Porphyromonas gingivalis culture supernatants differentially regulate interleukin-1beta and interleukin-18 in human monocytic cells. *Cytokine* 2009; 45(2): 99-104.
- Handfield M, Baker HV, Lamont RJ. Beyond good and evil in the oral cavity: insights into host-microbe relationships derived from transcriptional profiling of gingival cells. *J Dent Res* 2008; 87(3): 203-223.
- Harris KM, Fasano A, Mann DL. Cutting edge: IL-1 controls the IL-23 response induced by gliadin, the etiologic agent in celiac disease. *J Immunol* 2008; 181(7): 4457-4460.
- Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1994; 65(5 Suppl): 521-529.
- Havemose-Poulsen A, Holmstrup P. Factors affecting IL-1-mediated collagen metabolism by fibroblasts and the pathogenesis of periodontal disease: a review of the literature. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8(2): 217-236.
- Hayashi J, Saito I, Ishikawa I, Miyasaka N. Effects of cytokines and periodontopathic bacteria on the leukocyte function-associated antigen 1/intercellular adhesion molecule 1 pathway in gingival fibroblasts in adult periodontitis. *Infect Immun* 1994; 62(12): 5205-5212.

- Hayashi Y, Kobayashi M, Kuwata H, Atsumi G, Deguchi K, Feng Wei X et al. Interferon-gamma and interleukin 4 inhibit interleukin 1beta-induced delayed prostaglandin E(2) generation through suppression of cyclooxygenase-2 expression in human fibroblasts. *Cytokine* 2000; 12(6): 603-612.
- Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontol Res* 1993; 28(4): 241-247.
- Hirose M, Ishihara K, Saito A, Nakagawa T, Yamada S, Okuda K. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *J Periodontol* 2001; 72(5): 590-597.
- Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 3165-3172.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002; 17(2): 200-209.
- Holmlund A, Hanstrom L, Lerner UH. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004; 31(6): 475-482.
- Holzhausen M, Spolidorio DM, Muscara MN, Hebling J, Spolidorio LC. Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2005; 40(3): 208-211.
- Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(1): 35-40.
- Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatei MA, Ritter MA et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999; 104(8): 1051-1059.
- http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en
- Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003; 30(4): 334-340.
- Ihn H, Yamane K, Asano Y, Kubo M, Tamaki K. IL-4 up-regulates the expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in dermal fibroblasts via the p38 mitogen-activated protein kinase dependent pathway. *J Immunol* 2002; 168(4): 1895-1902.
- Ikejima S, Sasaki S, Sashinami H, Mori F, Ogawa Y, Nakamura T et al. Impairment of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection in liver of db/db and ob/ob mice. *Diabetes* 2005; 54(1): 182-189.
- Ikezawa I, Tai H, Shimada Y, Komatsu Y, Galicia JC, Yoshie H. Imbalance between soluble tumour necrosis factor receptors type 1 and 2 in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(10): 1047-1054.
- Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci* 2008; 5(5): 248-262.

- Ishihara Y, Zhang JB, Fakher M, Best AM, Schenkein HA, Barbour SE et al. Non-redundant roles for interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in regulating human IgG2. *J Periodontol* 2001; 72(10): 1332-1339.
- Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001; 72(6): 774-778.
- Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba Set al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74(8): 1231-1236.
- Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE et al. Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue. *J Periodontol* 1991; 62(1): 36-43.
- Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10(1): 1-5.
- Jenkins K, Javadi M, Borghaei RC. Interleukin-4 suppresses IL-1-induced expression of matrix metalloproteinase-3 in human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2004; 75(2): 283-291.
- Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2001; 72(9): 1254-1257.
- Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998; 160(7): 3513-3521.
- Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4): 547-566.
- Juge-Aubry CE, Meier CA. Immunomodulatory actions of leptin. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 194(1-2): 1-7.
- Kabashima H, Nagata K, Hashiguchi I, Toriya Y, Iijima T, Maki K et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-4 in gingival crevicular fluid of patients with inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med* 1996; 25(8): 449-455.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26(3): 439-451.
- Kamma JJ, Giannopoulou C, Vasdekis VG, Mombelli A. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *J Clin Periodontol* 2004; 31(10): 894-902.
- Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(1): 24-33.
- Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007a; 34(6): 467-472.
- Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontol Res* 2007b; 42(4): 300-304.

- Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309(2): 286-290.
- Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K. Salivary Interleukin-1Beta Levels in Chronic Periodontitis Patients Before and After Periodontal Phase-I Therapy and Healthy Controls - A Case-Control Study. *J Periodontol* 2011.
- Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Yet al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314(2): 415-419.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556.
- Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* 2004; 75(8): 1046-1053.
- Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol* 2009; 36(1): 18-24.
- Khader YS, Rice JC, Lefante JJ. Factors associated with periodontal diseases in a dental teaching clinic population in northern Jordan. *J Periodontol* 2003; 74(11): 1610-1617.
- Kida Y, Kobayashi M, Suzuki T, Takeshita A, Okamatsu Y, Hanazawa S et al. Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF-kappaB in human gingival fibroblasts. *Cytokine* 2005; 29(4): 159-168.
- Kim KY, Kim JK, Han SH, Lim JS, Kim KI, Cho DH et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006; 176(10): 5958-5964.
- Kim EJ, Jin BH, Bae KH. Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2011; 82(4): 533-542.
- Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J. Pathogenesis of Periodontitis. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Lindhe J, Lang N, Karring T, Eds. 5 Ed., Iowa: Blackwell Publishing Company, 2008: p.285-299.
- Kinane DF, Lappin DF. Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol* 2002; 7(1): 62-71.
- Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000* 2007; 43: 278-293.
- Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005; 23(1): 1-21.
- Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 Suppl 2: 2-22.
- Kitaura H, Zhou P, Kim HJ, Novack DV, Ross FP, Teitelbaum SL. M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3418-3427.
- Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4): 525-546.

- Koide M, Suda S, Saitoh S, Ofuji Y, Suzuki T, Yoshie H et al. In vivo administration of IL-1 beta accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats. *J Oral Pathol Med* 1995; 24(9): 420-434.
- Kono Y, Beagley KW, Fujihashi K, McGhee JR, Taga T, Hirano Tet al. Cytokine regulation of localized inflammation. Induction of activated B cells and IL-6-mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva. *J Immunol* 1991; 146(6): 1812-1821.
- Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1560-1568.
- Kougiass P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005; 126(1): 121-129.
- Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, Furler SM, Denyer GS, Charlesworth JA et al. Inflammation, insulin resistance, and adiposity: a study of first-degree relatives of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 2033-2040.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277(29): 25863-25866.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi Net al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(1): 85-89.
- Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(1): 49-60.
- La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(5): 371-379.
- Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18(3-4): 313-325.
- Lazar MA. Resistin- and Obesity-associated metabolic diseases. *Horm Metab Res* 2007; 39(10): 710-716.
- Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22(11): 885-890.
- Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4848-4856.
- Lehrke MR, MP. millington, SC, Iqbal, N, Rader, DJ. Lazar, MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 1 2004; e45(2): 161-168.
- Li R, Wang WQ, Zhang H, Yang X, Fan Q, Christopher TA et al. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(6): E1703-1708.
- Liang S, Hosur KB, Domon H, Hajishengallis G. Periodontal inflammation and bone loss in aged mice. *J Periodontal Res* 2010; 45(4): 574-578.

- Lin SJ, Chen YL, Kuo MY, Li CL, Lu HK. Measurement of gp130 cytokines oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine* 2005; 30(4): 160-167.
- Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000* 2010; 52(1): 163-206.
- Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12(1): 57-65.
- Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl): 2106-2115.
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1528-1534.
- Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394(6696): 897-901.
- Lopponow H, Werdan K, Buerke M. Vascular cells contribute to atherosclerosis by cytokine- and innate-immunity-related inflammatory mechanisms. *Innate Immun* 2008; 14(2): 63-87.
- Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett* 2002; 530(1-3): 158-162.
- Luan Q, Desta T, Chehab L, Sanders VJ, Plattner J, Graves DT. Inhibition of experimental periodontitis by a topical boron-based antimicrobial. *J Dent Res* 2008; 87(2): 148-152.
- Lundgren M, Persson U, Larsson P, Magnusson C, Smith CI, Hammarstrom L et al. Interleukin 4 induces synthesis of IgE and IgG4 in human B cells. *Eur J Immunol* 1989; 19(7): 1311-1315.
- Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllof G, Marcus C, Modeer T. Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand* 2004; 62(5): 273-277.
- Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006; 21(10): 1648-1656.
- Luo JD, Zhang GS, Chen MS. Leptin and cardiovascular diseases. *Drug News Perspect* 2005; 18(7): 427-431.
- Ma T, Miyanishi K, Suen A, Epstein NJ, Tomita T, Smith RL et al. Human interleukin-1-induced murine osteoclastogenesis is dependent on RANKL, but independent of TNF-alpha. *Cytokine* 2004; 26(3): 138-144.
- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8(7): 731-737.
- Mangan DF, Robertson B, Wahl SM. IL-4 enhances programmed cell death (apoptosis) in stimulated human monocytes. *J Immunol* 1992; 148(6): 1812-1816.
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174(6): 3137-3142.

- Mathur A, Michalowicz BS. Cell-mediated immune system regulation in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8(1): 76-89.
- Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M et al. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabet Med* 2004; 21(8): 881-888.
- Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingiva and IL-1 activity in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res* 1993; 28(1): 35-42.
- Matsumoto S, Ogawa H, Soda S, Hirayama S, Amarasena N, Aizawa Y et al. Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2009; 36(2): 142-148.
- McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol* 1998; 69(8): 865-871.
- Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer JM. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1184-1188.
- Meikle MC, Atkinson SJ, Ward RV, Murphy G, Reynolds JJ. Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. *J Periodontal Res* 1989; 24(3): 207-213.
- Mengel R, Bacher M, Flores-De-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1beta, interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29(11): 1012-1022.
- Michel J, Gonzales JR, Wunderlich D, Diete A, Herrmann JM, Meyle J. Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28(5): 483-488.
- Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol* 1991; 62(12): 761-774.
- Modlin RL, Nutman TB. Type 2 cytokines and negative immune regulation in human infections. *Curr Opin Immunol* 1993; 5(4): 511-517.
- Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(2): 215-225.
- Morandini AC, Sipert CR, Gasparoto TH, Greggi SL, Passanezi E, Rezende ML et al. Differential production of macrophage inflammatory protein-1alpha, stromal-derived factor-1, and IL-6 by human cultured periodontal ligament and gingival fibroblasts challenged with lipopolysaccharide from *P. gingivalis*. *J Periodontol* 2010; 81(2): 310-317.
- Musacchio E, Valvason C, Botsios C, Ostuni F, Furlan A, Ramonda R et al. The tumor necrosis factor- α -blocking agent infliximab inhibits interleukin 1beta (IL-1beta) and IL-6 gene expression in human osteoblastic cells. *J Rheumatol* 2009; 36(8): 1575-1579.
- Nandagopal Anitha Rj, Kavimani Subraniyam, Reddy Ssrujitpal, Rao Easwar Study of interaction between antiobesity and hypolipidemic drugs. *Int J Health Res, December* 2008; 1 (4): 189-194.

- Nares S, Moutsopoulos NM, Angelov N, Rangel ZG, Munson PJ, Sinha N et al. Rapid myeloid cell transcriptional and proteomic responses to periodontopathogenic *Porphyromonas gingivalis*. *Am J Pathol* 2009; 174(4): 1400-1414.
- Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodontol* 2010; 45(1): 116-122.
- Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Muller-Ladner U, Scholmerich J et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79(4): 803-808.
- Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* 2005; 76(6): 923-928.
- Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol* 2003; 74(1): 97-102.
- Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity. *J Dent Res* 2001; 80(8): 1690-1694.
- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51(9): 2734-2741.
- Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O, Caminos JE, Garcia-Caballero T, Casanueva FF et al. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and gender-specific manner. *FEBS Lett* 2003a; 548(1-3): 21-27.
- Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res* 2003b; 11(3): 408-414.
- O'Garra A. Interleukins and the immune system 2. *Lancet* 1989; 1(8645): 1003-1005.
- O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunol Rev* 2008; 226: 10-18.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 821-878.
- Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009; 54 Suppl 1: 2-10.
- Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2009; 44(1): 43-51.
- Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K et al. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *J Dent Res* 2009; 88(7): 633-638.
- Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(3): 248-266.

- Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW, Sukhova GK et al. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis. *Circ Res* 2008; 102(2): 218-225.
- Oliver P, Pico C, Serra F, Palou A. Resistin expression in different adipose tissue depots during rat development. *Mol Cell Biochem* 2003; 252(1-2): 397-400.
- Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21(4): 256-260.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107(5): 671-674.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85-97.
- Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380(1-2): 24-30.
- Oz HS, Puleo DA. Animal models for periodontal disease. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011(1): 1-8.
- Özdem M. Deneysel Periodontitiste Melatoninin Periodontal Kemik Yıkımı ve Oksidatif Stres Parametrelerine Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, (Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU), 2011.
- Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13(5): 345-359.
- Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991; 26(3 Pt 2): 230-242.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997; 14(1): 9-11.
- Palmqvist P, Lundberg P, Lundgren I, Hanstrom L, Lerner UH. IL-1beta and TNF-alpha regulate IL-6-type cytokines in gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2008; 87(6): 558-563.
- Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3(1): 29-34.
- Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300(2): 472-476.
- Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol 2000* 2007; 44(1): 113-126.
- Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001; 88(9): 954-960.
- Park PH, McMullen MR, Huang H, Thakur V, Nagy LE. Short-term treatment of RAW264.7 macrophages with adiponectin increases tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) expression via ERK1/2 activation and Egr-1 expression: role of TNF-alpha in adiponectin-stimulated interleukin-10 production. *J Biol Chem* 2007; 282(30): 21695-21703.
- Park SJ, Nakagawa T, Kitamura H, Atsumi T, Kamon H, Sawa S et al. IL-6 regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J Immunol* 2004; 173(6): 3844-3854.

- Peake PW, Shen Y, Walther A, Charlesworth JA. Adiponectin binds C1q and activates the classical pathway of complement. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367(3): 560-565.
- Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43(5): 707-719.
- Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007; 86(5): 400-409.
- Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Periodontitis is associated with aggravation of prediabetes in Zucker fatty rats. *J Periodontol* 2007; 78(3): 559-565.
- Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007; 48(4): 751-762.
- Pouliot M, Serhan CN. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 inhibit tumor necrosis factor-alpha-initiated neutrophil responses and trafficking: novel regulators of a cytokine-chemokine axis relevant to periodontal diseases. *J Periodontal Res* 1999; 34(7): 370-373.
- Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodontal Res* 2008; 43(6): 712-716.
- Qadri T, Poddani P, Javed F, Tuner J, Gustafsson A. A short-term evaluation of Nd:YAG laser as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontal inflammation. *J Periodontol* 2010; 81(8): 1161-1166.
- Rajala MW, Lin Y, Ranalletta M, Yang XM, Qian H, Gingerich R et al. Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule-alpha in adipose tissue. *Mol Endocrinol* 2002; 16(8): 1920-1930.
- Rasmussen L, Hanstrom L, Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27(1): 41-52.
- Raunio T, Nixdorf M, Knuutila M, Karttunen R, Vainio O, Tervonen T. The extent of periodontal disease and the IL-6 -174 genotype as determinants of serum IL-6 level. *J Clin Periodontol* 2007; 34(12): 1025-1030.
- Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(9): 894-899.
- Reid IR, Comish J. Direct actions of leptin on bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(4): 313-316.
- Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111(7): 932-939.
- Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansaker AM, Lessem J. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80(6): 892-900.
- Rescala B, Rosalem W, Jr., Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS et al. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J Periodontol* 2010; 81(9): 1308-1316.

- Ribeiro FV, de Mendon AA, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and Bone-Related Factors in Systemically-Healthy and Type 2 Diabetic Subjects With Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2011.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101(18): 2149-2153.
- Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 44: 154-163.
- Rocha VZ, Folco EJ. Inflammatory concepts of obesity. *Int J Inflamm* 2011; 2011(1): 1-14.
- Rosalem W, Rescala B, Teles RP, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo C. Effect of Non-Surgical Treatment on Chronic and Aggressive Periodontitis: Clinical, Immunological and Microbiological Findings. *J Periodontol* 2011.
- Saidenberg-Kermanac'h N, Bessis N, Lemeiter D, de Vernejoul MC, Boissier MC, Cohen-Solal M. Interleukin-4 cellular gene therapy and osteoprotegerin decrease inflammation-associated bone resorption in collagen-induced arthritis. *J Clin Immunol* 2004; 24(4): 370-378.
- Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol* 2003; 74(12): 1741-1746.
- Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 43(1): 254-266.
- Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontal Res* 2005; 40(4): 346-353.
- Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80(7): 1631-1636.
- Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 482-483.
- Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res* 2008; 87(4): 319-322.
- Sakakura CE, Neto RS, Bellucci M, Wenzel A, Scaf G, Marcantonio E, Jr. Influence of homeopathic treatment with comfrey on bone density around titanium implants: a digital subtraction radiography study in rats. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19(6): 624-628.
- Sakallioglu EE, Ayas B, Lutfioglu M, Keles GC, Acikgoz G, Firatli E. Gingival levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in diabetes mellitus and periodontitis: an experimental study in rats. *Clin Oral Investig* 2008; 12(1): 83-89.
- Salmon-Ehr V, Ramont L, Godeau G, Birembaut P, Guenounou M, Bernard P et al. Implication of interleukin-4 in wound healing. *lab Invest* 2000; 80(8): 1337-1343.
- Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, Kiyono H, Smith FW, Beck JD et al. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1998; 33(4): 212-225.
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14(173-201).

- Sanchez-Margalet V, Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(1): 11-19.
- Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194(1): 6-11.
- Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 2010; 37(12): 1049-1058.
- Sasaki H, Hou L, Belani A, Wang CY, Uchiyama T, Muller R et al. IL-10, but not IL-4, suppresses infection-stimulated bone resorption in vivo. *J Immunol* 2000; 165(7): 3626-3630.
- Saxlin T, Suominen-Taipale L, Leiviska J, Jula A, Knuutila M, Ylostalo P. Role of serum cytokines tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2009; 36(2): 100-105.
- Schaffler A, Buchler C, Muller-Ladner U, Herfarth H, Ehling A, Paul G et al. Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004; 36(10): 702-707.
- Schenkein HA, Barbour SE, Tew JG. Cytokines and inflammatory factors regulating immunoglobulin production in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2007; 45: 113-127.
- Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1680-1687.
- Scott P. Selective differentiation of CD4+ T helper cell subsets. *Curr Opin Immunol* 1993; 5(3): 391-397.
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(5): 349-361.
- Seto H, Toba Y, Takada Y, Kawakami H, Ohba H, Hama H et al. Milk basic protein increases alveolar bone formation in rat experimental periodontitis. *J Periodontal Res* 2007; 42(1): 85-89.
- Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand* 2001; 59(3): 167-173.
- Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res* 1993; 28(6 Pt 2): 478-486.
- Seymour GJ, Taylor JJ. Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2004; 35(1): 9-13.
- Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(6): 638-644.
- Shapira L, van Dyke TE, Hart TC. A localized absence of interleukin-4 triggers periodontal disease activity: a novel hypothesis. *Med Hypotheses* 1992; 39(4): 319-322.

- Shenker BJ, Vitale L, Slots J. Immunosuppressive effects of *Prevotella intermedia* on in vitro human lymphocyte activation. *Infect Immun* 1991; 59(12): 4583-4589.
- Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2450-2457.
- Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010; 81(8): 1118-1123.
- Shin DS, Park JW, Suh JY, Lee JM. The expressions of inflammatory factors and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 in human chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Implant Sci* 2010; 40(1): 33-38.
- Shojima N, Ogihara T, Inukai K, Fujishiro M, Sakoda H, Kushiyama A et al. Serum concentrations of resistin-like molecules beta and gamma are elevated in high-fat-fed and obese db/db mice, with increased production in the intestinal tract and bone marrow. *Diabetologia* 2005; 48(5): 984-992.
- Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334(4): 1092-1101.
- Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine* 2005; 32(2): 94-103.
- Skaleric U, Manthey CM, Mergenhagen SE, Gaspirc B, Wahl SM. Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2000; 108(2): 130-135.
- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991; 18(7): 548-554.
- Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, Jurakova R, Proskova J. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147(1): 63-69.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307-312.
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(1): 18-23.
- Stenholm S, Metter EJ, Roth GS, Ingram DK, Mattison JA, Taub DD et al. Relationship between plasma ghrelin, insulin, leptin, interleukin 6, adiponectin, testosterone and longevity in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23(2): 153-158.
- Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul* 2009; 43(4): 157-168.
- Suarez LJ, Ocampo AM, Duenas RE, Rodriguez A. Relative proportions of T-cell subpopulations and cytokines that mediate and regulate the adaptive immune

- response in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75(9): 1209-1215.
- Suzuki M, Ishihara Y, Kamiya Y, Koide M, Fuma D, Fujita S et al. Soluble interleukin-1 receptor type II levels in gingival crevicular fluid in aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(3): 495-500.
- Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 2011; 12(5): e381-404.
- Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 369-374.
- Takahashi K, Ohyama H, Kitanaka M, Sawa T, Mineshiba J, Nishimura F et al. Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(4): 425-437.
- Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol* 1993; 64(5 Suppl): 416-431.
- Taubman MA, Kawai T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12(2): 125-135.
- Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl): 2033-2041.
- Taylor JJ. Cytokine regulation of immune responses to *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000* 2010; 54(1): 160-194.
- Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol* 2010; 81(1): 89-98.
- Terra X, Montagut G, Bustos M, Llopiz N, Ardevol A, Blade C et al. Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2009; 20(3): 210-218.
- Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, Grosvik K, Tamburstuen MV, Kjobli E et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006; 99(3): 824-834.
- Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE et al. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontal Res* 2010; 45(1): 148-152.
- Tiaka EK, Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. The implication of adiponectin and resistin in gastrointestinal diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; 22(2): 109-119.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10): 772-783
- Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D, Tamaki Net al. Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Lett* 2006; 580(15): 3601-3604.

- Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, Sanbe T et al. Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. *J Periodontol* 2007; 78(10): 1999-2006.
- Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Endo Y, Tamaki Net al. Preventive effects of a cocoa-enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis. *J Periodontol* 2009a; 80(11): 1799-1808.
- Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe Tet al. Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model. *J Periodontol* 2009b; 80(8): 1324-1329.
- Tomofuji T, Furuta M, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Iwasaki Yet al. Relationships Between Eating Habits and Periodontal Condition in University Students. *J Periodontol* 2011.
- Tomofuji T, Kusano H, Azuma T, Ekuni D, Yamamoto T, Watanabe T. Effects of a high-cholesterol diet on cell behavior in rat periodontitis. *J Dent Res* 2005; 84(8): 752-756.
- Trombone AP, Cardoso CR, Repeke CE, Ferreira SB, Jr., Martins W, Jr., Campanelli AP et al. Tumor necrosis factor-alpha -308G/A single nucleotide polymorphism and red-complex periodontopathogens are independently associated with increased levels of tumor necrosis factor-alpha in diseased periodontal tissues. *J Periodontal Res* 2009; 44(5): 598-608.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257(2): 167-175.
- Tsai CC, Ku CH, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Changes in gingival crevicular fluid interleukin-4 and interferon-gamma in patients with chronic periodontitis before and after periodontal initial therapy. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23(1): 1-7.
- Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 1999; 48(10): 1332-1335.
- Tsuchihashi H, Yamamoto H, Maeda K, Ugi S, Mori T, Shimizu T et al. Circulating concentrations of adiponectin, an endogenous lipopolysaccharide neutralizing protein, decrease in rats with polymicrobial sepsis. *J Surg Res* 2006; 134(2): 348-353.
- Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(7): 883-888.
- Ukai T, Mori Y, Onoyama M, Hara Y. Immunohistological study of interferon-gamma- and interleukin-4-bearing cells in human periodontitis gingiva. *Arch Oral Biol* 2001; 46(10): 901-908.
- Van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(12): 1759-1766.
- Van Dyke TE, Kornman KS. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1503-1507.

- Van Dyke TE, Vaikuntam J. Neutrophil function and dysfunction in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1994; 19-27.
- Vardar-Sengul S, Buduneli N, Buduneli E, Kardesler L, Baylas H, Atilla Get al. Dietary supplementation of omega-3 fatty acid and circulating levels of interleukin-1beta, osteocalcin, and C-reactive protein in rats. *J Periodontol* 2006; 77(5): 814-820.
- Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 383-389.
- Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003; 10(1): 45-65.
- Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26(10): 664-672.
- Ware CF. The TNF superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14(3-4): 181-184.
- Wassenaar A, Reinhardus C, Thepen T, Abraham-Inpijn L, Kievits F. Cloning, characterization, and antigen specificity of T-lymphocyte subsets extracted from gingival tissue of chronic adult periodontitis patients. *Infect Immun* 1995; 63(6): 2147-2153.
- Watanabe K, Petro BJ, Shlimon AE, Unterman TG. Effect of periodontitis on insulin resistance and the onset of type 2 diabetes mellitus in Zucker diabetic fatty rats. *J Periodontol* 2008; 79(7): 1208-1216.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-1808.
- Wesa A, Galy A. Increased production of pro-inflammatory cytokines and enhanced T cell responses after activation of human dendritic cells with IL-1 and CD40 ligand. *BMC Immunol* 2002; 3(1): 2-14.
- Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(3): 264-280.
- WHO (1997). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva.
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109(21 Suppl 1): II2-10.
- Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* 2003; 30(4): 321-327.
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54(9): 1847-1856.
- Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316(3): 924-929.
- Xiao E, Xia-Zhang L, Vulliemoz NR, Ferin M, Wardlaw SL. Leptin modulates inflammatory cytokine and neuroendocrine responses to endotoxin in the primate. *Endocrinology* 2003; 144(10): 4350-4353.

- Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Martinez Argueta JG, Saito T, Hanazawa S et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49(1): 28-34.
- Yamaguchi M, Nishimura F, Naruishi H, Soga Y, Kokeguchi S, Takashiba S. Thiazolidinedione (pioglitazone) blocks *P. gingivalis*- and *F. nucleatum*, but not *E. coli*, lipopolysaccharide (LPS)-induced interleukin-6 (IL-6) production in adipocytes. *J Dent Res* 2005; 84(3): 240-244.
- Yamaguchi N, Hamachi T, Kamio N, Akifusa S, Masuda K, Nakamura Y et al. Expression levels of adiponectin receptors and periodontitis. *J Periodontal Res* 2010; 45(2): 296-300.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278(4): 2461-2468.
- Yamazaki K, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma Ret al. Relationship of periodontal infection to serum antibody levels to periodontopathic bacteria and inflammatory markers in periodontitis patients with coronary heart disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(3): 445-452.
- Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie Het al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2005; 40(1): 53-58.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1730-1736.
- Yetkin Ay Z, Çağlar, F. Obezite ve Periodontal Durum Arasındaki İlişkinin Antropometrik ve Bioelektirik İmpedans Yöntemlerle İncelenmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2010; 20(3): 139-144.
- Yetkin Ay Z, Kırzioğlu, FY., Öztürk Tonguç, M., Sütçü, R., Kapucuoğlu, N. The gingiva contains leptin and leptin receptor in health and disease. *Odontology* 2011; 99(4): 1-7.
- Ylostalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuuttila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35(4): 297-304.
- Yokota T, Meka CS, Kouro T, Medina KL, Igarashi H, Takahashi M et al. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. *J Immunol* 2003; 171(10): 5091-5099.
- Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96(5): 1723-1732.
- Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000* 2007; 43: 102-132.

- Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugiishi S, Matsuoka Met al. Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1beta in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodontol Res* 2004; 39(3): 158-167.
- Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J Immunol* 2004; 172(3): 1809-1814.
- Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001; 167(8): 4593-4599.
- Zelkha SA, Freilich RW, Amar S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity. *Periodontol 2000* 2010; 54(1): 207-221.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-432.
- Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem* 2001; 276(1): 563-568.
- Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2011; 38(6): 509-516.
- Zhong Y, Slade GD, Beck JD, Offenbacher S. Gingival crevicular fluid interleukin-1beta, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population. *J Clin Periodontol* 2007; 34(4): 285-293.
- Zhou Q, Amar S. Identification of proteins differentially expressed in human monocytes exposed to Porphyromonas gingivalis and its purified components by high-throughput immunoblotting. *Infect Immun* 2006; 74(2): 1204-1214.
- Zhou Q, Amar S. Identification of signaling pathways in macrophage exposed to Porphyromonas gingivalis or to its purified cell wall components. *J Immunol* 2007; 179(11): 7777-7790.
- Zhou Q, Desta T, Fenton M, Graves DT, Amar S. Cytokine profiling of macrophages exposed to Porphyromonas gingivalis, its lipopolysaccharide, or its FimA protein. *Infect Immun* 2005; 73(2): 935-943.
- Zhou Q, Leeman SE, Amar S. Signaling mechanisms involved in altered function of macrophages from diet-induced obese mice affect immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(26): 10740-10745.
- Zhou Q, Leeman SE, Amar S. Signaling mechanisms in the restoration of impaired immune function due to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(7): 2867-2872.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105(7): 804-809.
- Zuza EP, Barroso EM, Carrareto AL, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH et al. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol* 2011; 82(5): 676-682.

EKLER

EK 1. SDÜ Deney Hayvanları Laboratuvarı Etik Kurulu Kararı

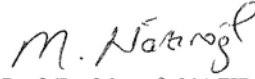
T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ISPARTA

SAYI : 1915311134795790 / 138
KONU: Etik Kurul Kararı

09/11/2010

SAYIN
Doç. Dr. Zuhal YETKİN AY
(SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.)

“Periodontal Hastalığın Patogenezinde Yer Alan Anahtar Sitokinler ve Adipokinlerin Oransal İlişkilerinin Sıçan Modelinde İncelenmesi” konulu projeniz Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından **09 KASIM 2010** tarih ve **02** sayılı kararı ile uygun bulunmuştur. Kararın bir örneği ekte sunulmuştur. Bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNV. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
09.11.2010	32	02

SDÜ. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 09 KASIM 2010 tarihinde Saat 15.00'de toplanarak aşağıdaki kararları almıştır,

02-Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Zuhale YETKİN AY'ın yürütücüsü olduğu Arş. Gör. Fethiye ÇAĞLAR, Yrd. Doç. Dr. Duygu Kumbul DOĞUÇ, Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU' nun yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Periodontal Hastalığın Patogenezinde Yer Alan Anahtar Sitokinler ve Adipokinlerin Oransal İlişkilerinin Sıçan Modelinde İncelenmesi" konulu çalışma;

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Wistar Albino	Erkek	34	Ortalama 4 Aylık

Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından UYGUN bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU BAŞKAN	Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN ÜYE	Prof. Dr. Münire ÇAKIR ÜYE
		
Doç. Dr. Sema BİRCAN ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Efan UZ ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Bilge ÇADIR ÜYE
		KATILMADI
Vet. Hekim İsmail UZ ÜYE	Ecz. Mustafa Serhan DERYAL ÜYE	Vet. Hekim İshak Suat ÖVEY ÜYE
KATILMADI	KATILMADI	KATILMADI

REPUBLIC OF TURKEY
THE CHAIRMANSHIP OF SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY LOCAL
ETHICAL COMMITTEE ON ANIMAL EXPERIMENTS
ISPARTA

REF.NO : 1915311134795790 / 138

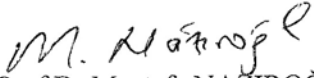
09/11/2010

SUBJECT : Project

Dear Assoc. Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY
(Department of Periodontology, Dentistry Faculty,
Suleyman Demirel University, Isparta)

I am writing concerning your project entitled **“The investigation of the proportional relationship of the adipokines with the key cytokines in the pathogenesis of periodontal disease in rat model”** which you recently submitted to local ethical committee of animal experiments. I am pleased to inform you that your project has been approved for experimentation with the date of **09.11.2010** and **2nd** decision number.

Sincerely yours,


Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU

Suleyman Demirel University
The Chairman of Local Ethical Committee of
Animal Experiments



THE RESOLUTIONS OF SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY
LOCAL ETHICAL COMMITTEE ON ANIMAL EXPERIMENTS

Meeting Date: 09.11.2010
Meeting Number: 32
Resolution Number: 02
Meeting Time: 15.00

Assembling on 09 November, 2010 at 15.00 PM, SDU Local Ethical Committee on Animal Experiments took the following decisions:

The project entitled "The investigation of the proportional relationship of the adipokines with the key cytokines in the pathogenesis of periodontal disease in rat model" which will be carried out by Assoc. Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY, along with the co-researchers; Res. Dr. Fethiye ÇAĞLAR, Asist. Prof. Dr. Duygu Kumbul DOĞUÇ, Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU,

has been approved by Suleyman Demirel University Local Ethical Committee on Animal Experiments.

Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU President	Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN Member	Prof. Dr. Münire ÇAKIR Member
Assoc. Prof. Dr. Sema BİRCAN Member	Asist. Prof. Dr. Efkan UZ Member	Asist. Prof. Dr. Bilge ÇADIR Member
		Not present
Veterinary Medicine İsmail UZ Member	Pharmacist Mustafa Serhan DERYAL Member	Veterinary Medicine İshak Suat ÖVEY Member
Not present	Not present	Not present

ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adı-Soyadı: Fethiye ÇAĞLAR

Doğum yeri-tarihi: Manavgat/ANTALYA-15.01.1980

Adres: Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 32260, ISPARTA

Telefon: 05302894511

e-mail: fethiyecaglar@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

İlkokul: Hocalar Köyü İlkokulu, Manavgat - Tekeli İlköğretim okulu, Serik (1987-1992)

Ortaokul: Kazım Karabekir Ortaokulu - Serik (1992-1995)

Lise: Manavgat Lisesi- Manavgat (1995-1997)

Üniversite: Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi - İZMİR (1998-2005)

Doktora: Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı (2007-)

Yabancı dil: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Türk Periodontoloji Derneği

YAYINLAR

Hakemli dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, vaka takdimi ve özet türünden yayınlar dışındaki makale

1. YETKİN AY, Z., F. ÇAĞLAR. Obezite ve Periodontal Durum Arasındaki İlişkinin Antropometrik ve Biyoimpedans Yöntemlerle İncelenmesi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2010; Cilt: 20(3), 139-144.

Ulusal toplantıda sunularak özet metin olarak yayımlanan bildiri

1. ÇAĞLAR, F., Z. YETKİN AY. Vücut Kitle İndeksi İle Periodontal Tedavi Gereksinimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. TPD 39. Bilimsel Kongresi & 19. Bilimsel Sempozyumu. 29-31 Ekim 2009, ANKARA.

Uluslararası toplantıda sunularak özet metin olarak yayımlanan bildiri

- 1. ÇAĞLAR, F., Z. YETKİN AY.** Lokalize Periodontal Defektin Mukogingival ve Rejeneratif Cerrahi ile Tedavisi: Bir Olgu Nedeniyle. 19. Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği Bilimsel Kongresi. 21-23 Ekim 2011, İZMİR.
- 2. ÇAĞLAR, F., G. YILMAZ., Ö. FENTOĞLU., F.Y. KIRZIOĞLU.** Generalize Agresif Periodontitis Tedavisi: Bir Olgu Sunumu. 19. Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği Bilimsel Kongresi. 21-23 Ekim 2011, İZMİR.
- 3. ÇAĞLAR, F., Z. YETKİN AY., D, KUMBUL DOĞUÇ., E, USKUN., F.Y., KIRZIOĞLU.** Deneysel Periodontitis Modelinde Leptin ve Periodontal Hastalık İlişkisi: Ön Bulgular. 19. Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği Bilimsel Kongresi. 21-23 Ekim 2011, İZMİR.