

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI VE
GİNGİVİTİSLİ OBEZ VE NORMAL KİLOLU
ADOLESANLARDA KAN ve DOS LEPTİN
SEVİYESİ VE PERİODONTAL TEDAVİNİN
BU DEĞERLER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Meltem ZİHNİ
DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Recep ORBAK
2009
Her Hakkı Saklıdır**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI VE GİNGİVİTİSLİ OBEZ
VE NORMAL KİLOLU ADOLESANLARDA KAN ve DOS LEPTİN
SEVİYESİ VE PERİODONTAL TEDAVİNİN BU DEĞERLER
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dt. Meltem ZİHNİ

**Danışmanı
Prof. Dr. Recep ORBAK**

**Doktora Tezi
Erzurum-2009**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI VE GİNGİVİTİSLİ OBEZ
VE NORMAL KİLOLU ADOLESANLARDA KAN ve DOS LEPTİN
SEVİYESİ VE PERİODONTAL TEDAVİNİN BU DEĞERLER
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dt Meltem ZİHNİ

Tezin enstitüye verildiği tarih

02.09.2009

Tezin sözlü savunma tarihi

18.09.2009

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Recep ORBAK

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ahmet Tunç İLGENLİ

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ertunç DAYI

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Turgut DEMİR

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. İsmail CEYLAN

**Doktora Tezi
ERZURUM – 2009**

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. DİŞETİ HASTALIKLARI ve DİŞETİ.....	3
1.1. Sağlıklı Dişeti	3
1.2. Dişeti Hastalıklarının Sınıflandırılması	4
1.3. Gingivitis ve Klinik Semptomları	7
1.4. Gingivitisin Histopatolojisi	7
2. OBEZİTE	9
2.1 Obezitenin Etyolojisi	10
2.2 Obezitenin Oluşma Mekanizması	12
2.3 Obezitenin Tanı Kriterleri	13
2.4 Adolesanlarda Obezite	14
2.5 Obezite ve Periodontal Hastalık	14
3. LEPTİN	15
3.1 Leptinin Keşfi	16
3.2 Leptinin Yapısı	17
3.3 Leptinin Salgılanması	17
3.3.1 Leptinin Düzeyini Artıran Faktörler	18

3.3.2 Leptinin Düzeyini Azaltan Faktörler	18
3.4 Leptin, Enflamasyon ve İmmunite	18
3.5 Adolesanlarda Leptin	20
3.6 Leptin ve Periodontal Hastalık	20
GEREÇ VE YÖNTEM	22
1. Hasta seçimi	22
2. Klinik çalışma	22
3. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Alınması ve Değerlendirilmesi	23
4. Kan Örneklerinin Toplanması	26
5. Leptin Analizine Ön Hazırlık	26
6. Leptin Analizi	26
7. Veri Analizi	28
BULGULAR	29
1. Biyokimyasal Bulgular	29
1.1. Kan Leptin Konsantrasyon Bulguları	29
1.2. Dişeti oluğu sıvısı Leptin Konsantrasyon Bulguları	29
2 Klinik Bulgular	30
2.1. Gingival İndeks Bulguları	30
2.2. Plak İndeksi Bulguları	31
3 Diş Sağlığı Parametreleri Arasındaki Korelasyon Bulguları	31
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	66

KISALTMALAR

BLC: Blood leptin concentration

BMI: Body mass index

DLK: Dişeti oluğu sıvısı leptin konsantrasyonu

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

GCF: Gingival crevicular fluid

GLC: Gingival crevicular fluid leptin concentration

Gİ : Gingival indeks

KLK: Kan leptin konsantrasyonu

Pİ : Plak indeksi

VKİ : Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Çalışmamın başından beri ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocam Prof Dr Recep ORBAK' a, tez çalışmamda değerli fikirlerinden yararlandığım ve yardımlarını gördüğüm hocalarım Prof Dr Adnan TEZEL, Prof Dr Varol ÇANAKÇI'ya ve emeği geçen bütün arkadaşlarım ve bölüm personeline şükranlarımı sunarım.

Bu süre zarfında beni sabır ve özveri ile destekleyen tüm aile fertlerime de teşekkür ederim.

ÖZET

PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI VE GİNGİVİTİSLİ OBEZ VE NORMAL KİLOLU ADOLESANLARDA KAN ve DİŞETİ OLUĞU SIVISI LEPTİN SEVİYESİ VE PERİODONTAL TEDAVİNİN BU DEĞERLER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Obezitenin vücuttaki pek çok rahatsızlıkta (kardiyovasküler rahatsızlıklar, bazı kanser tipleri, diabet) risk faktörü olmasının yanı sıra periodontal hastalıklarda da risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.Fakat bu mekanizma halen net değildir. Çalışmamızın amacı adipoz doku kökenli sitokinlerden olan leptin hormonunun obezite ve periodontal hastalık ilişkisindeki rolününün değerlendirilmesidir.

Yaşları 12 ve 17 arasında değişen 56 adolesan birey gönüllü olarak araştırmamıza katıldı. Bireyler vücut kitle indeksine (VKİ) göre obez ve normal kilolu olarak 28' erli iki grupta ele alındı. Her bir grup, kendi arasında gingivitisli (20 birey) ve sağlıklı (8 birey) dişetine sahip olanlar olarak alt gruplara bölündü. Çalışma protokolüne göre; araştırmaya dahil edilen bütün bireylerin plak indeksi (Pİ) ve gingival indeksi (Gİ) kaydedildi. Aynı zamanda biyokimyasal analiz için her bir hastanın dişeti oluşu sıvısı (tercihen maksiller ön bölge) dört farklı bölgeden toplandı. Kan numuneleri ise ön kol venlerinden alındı. Gingivitisli grupta aynı işlemler periodontal tedaviden bir hafta sonra tekrarlandı. Örneklerdeki leptin seviyeleri ELİSA kiti ile çalışılarak değerlendirildi.

Kan leptin konsantrasyonu (KLL), DOS leptin konsantrasyonu (DLK), Gİ ve Pİ SAS 2002 programı kullanılarak 3-yönlü ANOVA ile istatistiksel olarak analiz edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiye ise Pearson's Korelasyon testi ile bakıldı.

Obez bireylerin KLL' sı normal bireylerin KLL' sından ($p<0,001$), kadınların KLL'sı da erkeklerinkinden ($P<0,0001$) yüksek tespit edildi. Gingivitisli bireylerin

KLK'sı sağlıklı gingivaya sahip olanlarınkinden yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,38$). Periodontal tedavi sonrası KLK periodontal tedavi ncesi KLK' dan düşük bulundu fakat bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,77$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamasıyla beraber DLK hem obez grupta normal kilolu gruba göre hem de sağlıklı gingivalı grupta gingivitisli gruba göre yüksekti ($p>0,48$, $p>0,19$). Periodontal tedavi sonrası DLK periodontal tedavi öncesine göre anlamlı derecede artmıştı ($p<0.0001$). Gİ ve Pİ gingivitisli grupta ykseken tedavi sonrasında önemli derecede düşüş gösterdi ($p<0.0001$, $p<0.0001$). Obezite ile klinik indeksler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Pİ KLK ile pozitif, Pİ ve Gİ DLK ile negatif korelasyon gösterdi. KLK ve DLK arasında ise negatif korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak; dişetinde sağlıktan hastalığa doğru gidildikçe DOS leptin konsantrasyonu düşerken, kan leptin konsantrasyonu yükselme eğilimi göstermektedir. Leptinin dişetini koruyucu bir ajan olabileceği fikrini doğurmaktadır. Obez bireylerde gingivite normal kilolu bireylere göre DOS leptin konsantrasyonunun daha çok düşmesi, hastalığın daha ağır seyredeceğine dair bir kanıt olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kan, DOS, Leptin, Obezite, Gingivitis

SUMMARY**BLOOD and GINGIVAL CREVICULAR FLUID LEPTIN LEVEL OF OBESE and
NORMAL WEIGHT ADOLESCENTS WITH HEALTHY GINGIVA and
GINGIVITIS and EFFECTS OF PERIODONTAL THERAPY TO THESE
PARAMETERS**

In addition to being a risk factor for many diseases (cardiovascular diseases, certain cancers and diabetes), obesity has also been suggested as a risk factor for periodontal diseases. However, this mechanism is still unclear. The aim of our study was to assess the role of leptin which is a cytokin secreted by adipose tissue, in the association of obesity and periodontal disease.

Fifty-six adolescents, 12 to 17years of age, volunteered to participate in this study. The participants were divided into two groups of each 28: obese and normal based on their body mass index (BMI). Each group was further divided into two subgroups: subjects with gingivitis (20) and subjects with healthy gingiva (8). According to our study protocol, periodontal parameters including gingival index (GI) and plaque index (PI) were recorded for each patient. The gingival crevicular fluid (GCF) samples were obtained from at least four sites for biochemical analyses. (especially from maxillary anterior area). Blood samples were collected from the antecubital fossa by venipuncture. The procedures were repeated after a week later in the gingivitis group. The samples were assayed for leptin levels using commercially available ELISA kit.

Blood leptin concentration (BLC), GCF leptin concentration (GLC), GI and PI data were analysed with SAS programme using 3-way ANOVA. Correlation analyses between parametres were performed using Pearson's correlation test.

VIII

BLC was higher in obese subjects than normal weight ($p < 0,001$), and female than males ($p < 0,0001$). It was also higher in subjects with gingivitis than subjects with healthy gingiva but was not significant as statistically ($p > 0,38$). BLC decreased after periodontal therapy but it wasn't meaningful ($p > 0,77$). GLC was also higher in obese group than normal weight or subjects with healthy gingiva than subjects with gingivitis but it was not important statistically ($p > 0,48$, $p > 0,19$). GLC increased significantly after periodontal therapy ($p < 0.0001$). GI ($p < 0.0001$) and PI ($p < 0.0001$) were very high in the group with gingivitis but decreased dramatically after the therapy. No meaningful association was determined between obesity and clinical indexes. PI was positively correlated with BLC, PI and GI was negatively correlated with GLC. BLC and GLC were in negatively correlated.

In conclusion, while the periodontal disease progressed there was a decrease in GCF leptin concentration and an increase in blood leptin concentration. This observation suggests that leptin may be protective agent for gingiva. Greater decrease of GCF leptin concentration in obese subjects with gingivitis than in normal weight subjects with gingivitis can be evidence that disease can be more severe in obese subjects.

Keywords: Blood, GCF, Leptin, Obesity, Gingivitis

GİRİŞ ve AMAÇ

Gingivitis, gingival olukta veya ona yakın bölgelerde biriken bakteriler ve konağın savunma cevabı arasındaki dengenin konak aleyhinde bozulması ile kendini gösteren lokal enfeksiyondur.¹ Kronik iltihaplı dişeti hastalıklarında doku yıkımının başlamasına ve ilerlemesine yol açan esas etyolojik faktör plak mikroorganizmalarının birikmesi ve kök boyunca çoğalmasdır. Diğer lokal ve sistemik etyolojik faktörler ya plak birikimini ya da gingival dokunun mikrobiyal ataklara verdikleri cevabı etkilerler.²

İnflamasyonu indükleyen en önemli etyolojik ajanın mikroorganizmalar olduğu belirlenmesi ile birlikte bağ dokusunun ve onu destekleyen alveoler kemiğin kaybında kimyasal enflamasyon mediatörlerinin rolü de büyüktür.³ Çok sık çalışma konusu olan IL-1 β , TNF- α , PgE₂ ve yeni çalışmalara konu olan leptinin infeksiyon ve inflamasyona karşı konakçı cevabını etkilediği gösterilmiştir.³⁻⁵

Leptin; metabolizma ve vücut ağırlığı regülasyonunda anahtar role sahip, 1994'te keşfinden bu yana pek çok sistem üzerindeki etkileri yoğun olarak çalışılmakta olan bir hormondur. 167 amino asit içerir ve molekül ağırlığı 16kDa'dur.⁶⁻⁹ Başlıca adipositlerden salgılanır. Adipoz doku yıllarca sadece trigliserit depolayan bir inert organ olarak kabul edilmekle beraber günümüzde, pek çok immunomodulator faktör salgılayan metabolik olarak aktif bir doku olduğu kabul görmüştür. Bu özelliği ile metabolik ve vasküler biyolojinin düzenlenmesinde majör bir rol oynar.¹⁰

Leptinin en iyi bilinen fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir.^{9,11} Enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde insülin ile birlikte önemli rol oynar. Adipositlerde leptin üretiminde azalma veya leptine gösterilen direnç obezite gelişmesine yol açar.¹²

Obezite sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikimidir.¹³ Yakın zamanlardaki çalışmalar adipoz dokunun inflamatuvar sitokinleri depoladığı ve artan vücut yağının periodontal hastalıklarda aktif konakçı cevabını artırdığı yönündeki fikirleri desteklemektedir.^{14,15} Keza obezite ve periodontal hastalık arasındaki bağlantı ilk olarak 1977 yılında yayınlanmıştır ve günümüze değin yapılan pek çok çalışmada da bu bağlantının mevcut olduğu ortaya konulmuştur.¹⁶ Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan farklı görüşler mevcuttur. Görüşlerin biri aşırı kilolu genç bireylerin yanlış diyet alışkanlıklarından ötürü, aşırı şekerli ve yağ içerikli besinler tüketerek periodontal hastalık riskini artırdığıdır.¹⁷ Diğer bir görüş de , hayatın erken dönemlerinde kazanılan fazla yağlarla ilişkili olarak ortaya çıkan konak immunitesindeki değişiklikler ve artmış stres seviyesinin, aradaki ilişkide pay sahibi olduğudur.¹⁸⁻²⁰ Günümüzde ise adipoz doku kökenli sitokin ve hormonların obezite ve periodontal hastalık arasındaki bağlantıda etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Planlanan bu çalışmada adipoz doku kökenli sitokinlerden olan leptinin obezite ve periodontal hastalık ilişkisi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaç edindik.

GENEL BİLGİLER

1. Dişeti ve Dişeti Hastalıkları

Dişeti, çenelerin alveoler kısmını örten, dişleri kolelerinden saran, keratinize çiğneyici mukoza dokusudur. Dişeti hastalıkları, insanlarda görülen en yaygın bakteriyel hastalıklardan biridir.^{21,22} Toplumun her kesimini değişik oranlarda etkileyebilen bu hastalıklar, tedavi edilmediği takdirde dişin destek dokularına yayılarak büyük oranda diş kayıplarına yol açabilir.^{21,23} Dişeti hastalıklarının etiyojisi multifaktöriyel olmakla beraber esas etken bakteri plağıdır. Konakçı ve bakteri plağı arasında bir denge mevcuttur. Bu denge bakteriler lehine dönerse dişeti hastalıkları meydana gelir.

Dişeti hastalıklarında doku yıkımı; patojen bakteriler ile konak savunma sistemi arasındaki karmaşık etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır.^{24,25} Dental plağın mikrobiyal içeriğindeki patojen bakteriler ve ürünleri direkt doku yıkımına neden olabilir. Ancak doku yıkımının büyük ölçüde konak dokunun bu patojenlere verdiği cevabın oluşturduğu indirek mekanizmalar yoluyla gerçekleştiğine dair güçlü deliller mevcuttur.²⁴

1.1. Sağlıklı Dişeti

Dişeti dokusu, dişeti papili veya interdental papil, serbest dişeti ve yapışık dişeti olmak üzere üç ana kısımdan ibarettir. Dişeti papili, dişler arası bölgede kontak noktası altında kalan kısmı doldurur. İki papilla bir interdental col'dan oluşur, interdental papil serbest dişeti ile devam eder. Serbest dişeti, dişleri yaka gibi saran dişetin dişler üzerinde sonlandığı bölge olarak tarif edilir ve bu yapıyı yapışık dişeti tamamlar. Yapışık dişeti oldukça sert ve alttaki kemiğin periostuna sıkıca bağlıdır ve daha gevşek olan hareketli alveoler mukozadan mukogingival oluk adı verilen belirgin

bir hat ile ayrılır. Sağlıklı dişeti pembe rengi ve sıkı yoğunluğu ile karakterizedir. Üzerinde portakal kabuğu görünümünü andıran, pütürlü bir yapı (stippling) mevcuttur.¹

Dişetini oluşturan yapılar sağlıklı olduğu müddetçe asla kanamaz. Eğer dişeti dokusu iltihaplanırsa, gingivitis adı verilen ataşman kaybı olmaksızın gingival enflamasyonla karakterize, diş eti hastalığı meydana gelir.

1.2. Dişeti Hastalıklarının Sınıflandırılması

Dişeti hastalıkları neden-sonuç ilişkisine göre, farklı otörlerce değişik şekillerde tasnif edilmiştir.^{26,27} Son dönemlerde yaygın olarak Armitage sınıflandırılması kullanılmaktadır²⁵. Armitage de dişeti hastalıklarını nedenlerine göre sınıflandırmıştır. Buna göre;

A- Dental plağa bağlı gingival hastalıklar

1- Yalnızca dental plağa bağlı gingivitis

a- Diğer lokal yardımcı faktörler olmaksızın

b- Lokal yardımcı faktörlerle birlikte

2- Sistemik faktörler tarafından modifiye olan gingival hastalıklar

a- Endokrin sistem ile alakalı

i- Puberta gingivitis

ii- Mensturual dönemde görülen gingivitis

iii- Gebelik

√ Gingivitis

√ Pyojenik granuloma

iv- Diabetes Mellitus'a bağlı gingivitis

b- Kan hastalıkları ile alakalı

i- Lösemi

ii- Diğerleri

3-İlaçlara bağlı gingival hastalıklar

a-İlaç etkileşimli gingival hastalıklar

i- İlaça bağlı gingival büyüme

ii-İlaça bağlı gingivitis

√ Oral kontraseptif kullanımına bağlı gingivitis

√ Diğer

4-Yetersiz beslenmeye bağlı gingival hastalıklar

a-Askorbik asit yetmezliği gingivitisi

b-Diğer

B-Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar

1-Spesifik bakteriyel orjinli gingival hastalıklar

a-Neisseria gonorrhoea lezyonları

b-Treponema pallidum lezyonları

c-Streptokok lezyonları

d-Diğer

2-Viral orjinli gingival hastalıklar

a-Herpes virus infeksiyonları

i- Primary herpetik gingivostomatitis

ii- Recurrent oral herpes

iii-Varicella-zoster infeksiyonları

b-Diğerleri

3-Fungal orjinli gingival hastalıklar

a-Candida infeksiyonları

√ Generalize gingival candidiasis

b-Linear gingival eritema

c-Histoplazmosis

d-Diğer

4-Genetik orjinli gingival lezyonlar

a-Herediter gingival fibromatozis

b-Diğer

5-Sistemik durumların gingival görünümüleri

a-Mukokutanöz hastalıklar

i- Liken Planus

ii- Pemfigoid

iii-Pemfigus vulgaris

iv-Eritema multiforma

v- Lupus eritematösis

vi-İlaç etkileşimleri

vii-Diğer

b-Allerjik reaksiyonlar

i-Dental restoratif materyaller

√ Civa

√ Nikel

√ Akriik

√ Diğer

ii-Aşağıdakilerle ilgili reaksiyonlar

√ Diş macunu

√ Ağız gargaraları

√ Katkılı sakızlar

√ Yiyecekler ve katkılar

iii-Diğerleri,

6-Travmatik Lezyonlar(yapay, iatrojenik, kaza)

a-Kimyasal yara

b-Fiziksel yara

c-Termal yara

7-Yabancı vücut reaksiyonları

8-Hiçbir nedene bağlanamayan

1.3 Gingivitis ve Klinik Semptomları

Gingivitis; ataşman kaybı olmaksızın dişeti enflamasyonu ile karakterize, geri dönüşümlü bir hastalıktır. Gingivitisin başlıca klinik semptomları renk değişimi, ödem ve sondalamada kanamadır. Bu semptomlara iltihabın diğer belirtileri eşlik edebilir.^{24,28} Gingival dokularda gözlenen renk değişikliği dişeti hastalığının önemli bir klinik belirtisidir. Sağlıklı dişetin rengi açık pembedir. Vaskularizasyondaki artış veya epitelin keratinizasyonundaki azalma gingivanın daha kırmızı bir renkte görünmesine neden olacaktır. İltihabi dişeti bu nedenle hiperemiktir. Ayrıca venöz staz dişetine mavimsi bir görünüm de verebilir. Dişetin rengi iltihabi sürecin artmasıyla da değişkenlik gösterebilir. Renk değişikliği öncelikle serbest dişetinde gözlenir ve zamanla yapışık dişetine yayılır.²³ Sağlıklı dişeti sıkı kıvamdadır. Gingivitis halinde ödematöz bir hal alır. Sağlıklı dişetin mat ve portakal kabuğunu andıran görüntüsü gingivite yerini parlak düz bir yüzey görünümüne bırakır ve dişeti kenarları kalınlaşır. Gingivite ataşman kaybı ve kemik rezorpsiyonu gözlenmez, hastalık genellikle ağrısız olarak seyredir.^{21,23}

1.4 Gingivitisin Histopatolojisi

Dişeti hastalığı, Page ve Schroeder²⁹ tarafından, başlangıç, erken ve yerleşmiş gingival lezyonlar ile ilerlemiş periodontal lezyon olmak üzere dört histopatolojik

safhada tanımlanmıştır. Son yıllarda Kinane ve Lindhe³⁰ bu sınıflandırmaya ilave bilgiler katmışlardır. Bu yaklaşıma göre, sağlıklı dişeti; histopatolojik açıdan çok az veya enflamatuar infiltratın hiç bulunmadığı “süper sağlık” veya “Pristine” durumu ile, klinik açıdan sağlıklı görünen, fakat histopatolojik açıdan enflamatuar infiltrat özelliği bulunan “klinik olarak sağlıklı” gingival durum olmak üzere iki tipte ele alınmıştır. Pristine gingiva ancak denetlenen günlük bakım ile desteklenen profesyonel bakımın olduğu durumlarda görülebilir. Sağlıklı dişeti derken çoğunlukla klinik açıdan sağlıklı durumdan bahsedilmiş olunur. Page Schroeder tarafından ileri sürülen modeli temel alan Kinane ve Lindhe³⁰ dişeti hastalıklarının geniş bir histopatolojik tanımını yapmışlardır. Bu tanıma göre başlangıç ve erken lezyon, gingivitisin erken safhasının histopatolojik değişikliklerini yansıtırken, yerleşmiş lezyon kronik gingivitisin histopatolojisini ortaya koyar. Periodontitisin histopatolojik özellikleri ve gingivitisten periodontitise ilerlemeyi ise ilerlemiş lezyon tanımlamaktadır.

Başlangıç lezyonu plak birikiminin dördüncü gününden itibaren ortaya çıkar. Lezyon klinik bulgu vermez ve plak birikimine karşı akut bir enflamatuar cevap ile karakterizedir.³¹⁻³³

Başlangıç lezyonu, gingival sulkus bölgesinde, bağlantı epitelinin bir kısmı ile bağ dokusunun en koronel parçasını içerisine alan etkilenmiş doku ile lokalizedir. Histopatolojik incelemede dentogingival pleksusta arter, kapiller ve venlerin dilatasyonu belirgin olarak görülmektedir. Mikrovasküler permeabilitede bir artış ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak artmış bir kan akım hızı ve artmış bir dişeti oluğu akış hızı görülür. Bağlantı epitelinde ve gingival sulkusta, bağlantı ve sulkular epitelyumun altındaki, vasküler plaksustan gelen nötrofillerin migrasyonu major özellikleri oluştururlar. Epitel altındaki gingival bağ dokusunun % 5-10’ unda enflamatuar infiltrat bulunmaktadır ve kollojen kaybı enflamatuar infiltrat bölgesine lokalizedir. Bu infiltrat

alanı sıvı, serum proteinleri ve enflamatuar hücrelerden oluşmaktadır.^{33,34} Plak birikiminden yaklaşık 7 gün sonra mononükleer lokositlerin inflamatuvar bir infiltratı başlangıç lezyonu alanında, bu lezyonu erken lezyona dönüştürecek tarzda gelişir.^{32,35,36} Bağlantı epitelinin altındaki damarlar dilate kalır, fakat evvelce inaktif olan, kapiller yataklarının açılmasından dolayı, damar sayısında artış gözlenir. Plazma hücrelerinin seyrek bulunduğu lezyonun periferinde lenfosit ve makrofajlar predominattır. Lezyon gingival bağ dokusunun yaklaşık %15'inde infiltre olmuş durumdadır, infiltre olmuş alanda da %60-70 oranında kollojen yıkımı bulunur. İnfiltrasyon hücreleri kollojen yıkımı ile oluşan yüzeyde çok yer tutmaktadır. Enflamatuar değişiklikler klinik olarak ödem ve eritem görünümü sunarlar ve gözle görülebilir.³¹

Plak birikiminden 2-3 hafta sonra erken lezyon yavaş yavaş yerleşmiş lezyona döner. Klinik olarak bu lezyonda dişeti daha ödematoz ve şiştir. Gingival cebin lamina propriasında makrofaj ve lenfositler farkedilebilirler. Dikkati çeker ölçüde bağlantı ve sulkular epitelyal nötrofil infiltrasyonu mevcuttur.³⁶⁻³⁸ Bağlantı epiteli bağ dokusunun daha derinlerine doğru çoğalır ve göç edebilir. Bunun sonucunda gingival sulkus derinleşir ve bağlantı epitelinin koronel parçası cep epiteline dönüşür. Cep epiteli diş yüzeyine bağlı değildir ve sonuçta gingival oluk ve cep içerisinde epiteli baştan başa geçen nötrofillerin predominant olduğu şiddetli bir lokosit infiltrasyonu mevcuttur.³⁶ Schroeder ve arkadaşları³⁴'nin hayvanlarda tanımladığı yerleşmiş lezyonda ise plazma hücrelerinin predominanlığı söz konusudur. Bu farklılığın belirlenmesi Kinane ve Lindhe çalışmasını insanlar için daha geçerli kılmıştır. İlerlemiş lezyon periodontal cep formasyonu, epitelde ülserasyon ve supurasyon, alveoler kemik ve periodontal ligament yıkımı, dişte mobilite, migrasyon ve sonuçta diş kaybı ile karakterizedir.³⁰

2. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün tanımına göre obezite; sağlığı bozacak

ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir. Vücut yağ oranının artması endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize, kompleks multifaktöriyel bir hastalık olan obezite, besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fizik aktivite ile tüketilen enerji miktarını aşmasının bir sonucudur.

Etyolojisinde genotip ve çevre koşullarının karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Günümüzde obezite, pek çok kronik sağlık sorunu için neden teşkil eder. Özellikle tip II diabet, hiperlipidemi, kardiovasküler rahatsızlıklar, hipertansiyon gibi hastalıklarda major risk faktörüdür.³⁹⁻⁴¹ Gelişmiş olan ve gelişmekte olan ülkelerde obez bireylerin oranları hızla yükselmektedir.⁴² Yükselmenin başlıca sebepleri olarak; artmış enerji, yağ ve şekerli besinlerle beslenme, modern iş ve taşıma nedeniyle oluşan sedanter yaşam gösterilebilir.^{15,43,44} Bu artış obezitenin dünya çapında sağlık sorunu haline geldiğinin göstergesidir. WHO, dünyada bir milyar insanın aşırı kilolu veya obez olduğunu ve mevcut gidişat devam ettiği takdirde 2015 yılında bu sayının bir buçuk milyara ulaşacağını öngörmüştür. Özellikle kadınlardaki artışın erkeklere oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda obezite ile eğitim durumu veya sosyoekonomik durum arasında ters bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Bu durum obezitenin sosyoekonomik düzeyi düşük grupların bir özelliği olduğu kanısını güçlendirmektedir.^{43,45}

2.1 Obezitenin Etiyolojisi

Obezite, yağ dokusunun dağılım ve anatomik özelliklerine göre, başlama yaşına göre değişik şekillerle de sınıflandırılabilmeyle beraber etiyoisine göre yapılan sınıflandırma daha fazla kullanılmaktadır.⁴⁶ Buna göre:

I. Basit obezite

II. Metabolik ve hormonal bozukluklara bağlı sekonder obezite

A. Endokrin nedenler

- a. Hipotalamik bozukluklar
 - i. Frohlich sendromu
 - ii. Travma
 - iii. Tümör
 - iv. Post enfeksiyöz (ensefalit)
- b. Cushing hastalığı ve sendromu
- c. Hipotiroidizm
- d. Büyüme hormonu eksikliği
- e. Pseudohipoparatiroidi
- f. İnsülinoma, hiperinsülinizm
- g. Polikistik over sendromu

B. İlaçlar

- a. Glukokortikoidler
- b. Amitriptilin
- c. Siproheptadin
- d. Fenotiazin
- e. Östrojen
- f. Progesteron
- g. Lityum

III. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

- a. Prader Willi sendromu
- b. Bardet Biedl sendromu
- c. Cohen sendromu
- d. Carpenter sendromu

- e. Turner sendromu
- f. Alström sendromu

2.2 Obezitenin Oluşma Mekanizması

Obeziteye neden olan aşırı gıda alımının mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemli rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu gösterilmiştir. Besin alımını etkileyen peptidler; kolesistokinin, ürokortin ve nöropeptid Y (NPY)'dir. Kolesistokinin ve ürokortin besin alımını azaltırken, NPY ise besin alımını artırmaktadır. NPY beynin pek çok bölgesinde, özellikle de hipotalamus, hipokampus, korteks ve beyin sapı nukleuslarında bulunur. Birçok obezite modelinde paraventriküler ve arkuat nükleus arkında NPY ve NPY mRNA artımı vardır. NPY kortikotropin salgılatıcı hormon ve kortikotropin salınımını artırır ve insülin ile sürekli etkileşim halindedir. Obez çocuklarda hiperinsülinemiye rağmen normal glukoz düzeyleri insülin direncinin varlığını gösterir. Önlem alınamadığı durumda insülin direnci nedeniyle glukoz toleransı bozulup hiperglisemi gelişebilecektir. Vücut ağırlığının artması ile birlikte insülinde de belirgin artış olmaktadır. Yağ hücre kütlelerinin büyümesi ve insülin gereksiniminin artmasına karşın reseptör sayısının azalması insülin direncine yol açmaktadır. Bu nedenle özellikle son yıllarda sıklığının gittikçe artmasıyla gündeme gelen adolesan çağda tip II diyabetes mellitus hastalığının obez çocuklarda ortaya çıkışı kolaylaşmaktadır. NPY'nin sentez ve salınımını inhibe ederek kilo alımını engelleyen ve ob geni tarafından kodlanan leptin vücut ağırlığı ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Tokluk faktörü olarak leptin besin alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Leptin NPY sentezini ve salınımını azaltarak iştahı azaltmaktadır. Obezlerde leptin sinyalinde bir bozukluğa ya da leptin etkisine oluşan dirence bağlı serum leptin düzeyleri artmıştır.⁴³

2.3 Obezitenin Tanı Kriterleri

Obezitenin ölçümünde farklı metodlar tercih edilebilmektedir.⁴⁷ Bunlar:

1. *Boya Göre Ağırlık (Rölatif ağırlık) Ölçümü*: Çocuklarda obezite tanısında yaygın olarak kullanılan kriterdir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık değerlerini içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına (boyunun 50 percentilde olduğu yaş) göre olması gereken ağırlık (ideal ağırlık) bulunur. Rölatif ağırlık: Hastanın Ağırlığı x 100/ İdeal Ağırlık formülüyle hesaplanır. Rölatif ağırlık %110-120 arasında ise fazla tartılı (overweight), %120' nin üzerinde ise obezite olarak kabul edilir.

2. *Vücut Kitle İndeksi (Quetelet indeksi)*: Vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olarak kabul edilir. Ağırlık(kg)/ Boy(m²) formülüyle hesaplanır. Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş çizelgelerde 85. ila 95. percentil arası fazla tartılı, 95. percentil üzeri ise obezite olarak tanımlanır. Her ülkenin kendi çocuklarına ait vücut kitle indeksi percentil değerlerinin kullanılması uygundur. Ülkemizde de bu konuda değişik merkezlerde çalışmalar yürütülmektedir.

3. *Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü*: Obezitede fazla yağın büyük kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Triseps, biceps, subskapular, supra iliak bölgelerden kaliper ile ölçülerek cinsiyet ve yaşa göre geliştirilmiş tablolardan değerlendirilir. Tablolara göre 85. percentil üzeri fazla kilolu, 95. percentil üzeri obezite olarak tanımlanır. Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri ile total vücut adipozitesi arasındaki korelasyon %70-80 civarındadır.

4. *Bel/kalça oranı*: Yağ dağılımını belirleyen ölçütlerden biridir. Erişkinlerde özellikle obezite tiplendirmesinde kullanılmakla birlikte çocukluk yaş grubu için standart değerler henüz geliştirilmemiştir.

5. *Dual Enerji X-Işını absorpsiometresi (DEXA)*: Vücut kompartmanlarının Gamma ışınlarını farklı derecelerde tutması sonucu yağ dokusu, yağsız doku ve toplam

kemik mineral düzeyi saptanabilmektedir. Kolay uygulanabilirliği ve radyasyon dozunun düşüklüğü nedeniyle tercih edilmektedir.

6. *Diğer Yöntemler:* Vücut dansitesi ölçümü, vücut potasyumu ölçümü, Vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, vücut elektriksel geçirgenliği, nötron aktivasyonu, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve nükleer manyetik rezonans tanıda kullanılabilir yöntemlerdir.

2.4 Adölesanlarda Obezite

Obezitenin gelişmesinden çevresel, psikolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmasına rağmen yetişkinlerdekinin aksine çocuklarda genetik faktörlerden ziyade çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber ebeveyndeki obezite çocuklar için risk faktörüdür. Çevresel faktörlerin başında sedanter yaşam ve kolay erişilebilen enerji ve yağdan zengin beslenme gelmektedir. Yine ileri çocukluk dönemine ait çalışmalar çocukluk çağı obezitesinde genetik faktörlerin yanı sıra kültürel özelliklerin de önemli etken olduğunu desteklemektedir.⁴⁸ Birçok araştırmacı ise vücut yapısı ve ölçülerinde büyük değişikliklerin olduğu pubertal dönemin obeziteye katkısına odaklanmıştır.⁴⁹

Yetişkinlerde olduğu kadar çocukluk çağında da tüm dünyada hızla artan oranlar dikkat çekicidir.^{48,50} Eylül 2005'te yapılan WHO-Avrupa genel toplantısında çocukluk çağı obezitesi akut sağlık krizi olarak tanımlanmış ve tartışılmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, obezitenin çocukluk çağında neden olduğu sorunların yanı sıra, erişkin obezitesine çözüm arayışındaki rolü ve önemi aşikardır.⁴⁸

2.5 Obezite ve Periodontal Hastalık

Obezite; kardiovasküler hastalık, tip 2 diabet, ve bazı kanserlerin ortaya çıkma riskini artıran multisistem bir durum olarak tanımlanmıştır.⁴² Son yıllarda obezite ve periodontal hastalık arasında bağlantıyı araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Obezite

ve periodontal hastalık arasında ki ilişki kabul edilmekle birlikte bu bağlantının nasıl olduğu hakkında henüz ortak bir görüş mevcut değildir. Obezite ve periodontal hastalık ilişkisi hakkında değişik mekanizmalar öne sürülmüştür. Al-Zahrani 2003 yılında yaptığı araştırmada, aşırı kilolu genç bireylerin sağlıksız ve yetersiz diyet alışkanlıklarına sahip olduklarını, aşırı şekerli ve yağ içerikli besinler tüketerek periodontal hastalık riskini artırabileceklerini belirtilmiştir.¹⁷ Hayatın erken dönemlerinde kazanılan fazla yağlarla ilişkili olarak ortaya çıkan konak immunitesindeki değişiklikler ve artmış stres seviyesinin de aradaki ilişkide pay sahibi olabileceği savunulmuştur.⁵¹ Altta yatan biyolojik mekanizmalar halen çok net değildir. Bununla beraber adipoz doku kökenli sitokin ve hormonların da etken olabileceği sanılmaktadır.⁵²⁻⁵⁴ Yağ dokusu sadece pasif bir trigliserit deposu değildir. Aynı zamanda adipokin ve adipositokin olarak adlandırılan, periodontal dokuları da etkileyebilecek sitokinleri yüksek seviyede üretir.⁵⁵ Farklı çalışmalar leptin, adiponektin ve resistin gibi adipokinlerin inflamatuvar süreçle yakın ilişkisini ispatlamıştır.⁵⁶⁻⁵⁸ Obezite ayrıca periodontal hastalık durumunu kandaki lipit ve glikoz seviyesini artırarak da etkileyebilir.⁵⁹ Bu artış sitokin üretimini artırdığı kadar monosit/makrofaj fonksiyonunu ve T hücrelerini başkalaştırarak konakçı cevabında zararlı sonuçlara neden olur.^{19,60}

Sonuç olarak; obezitenin periodonsiyumu ne şekilde etkilediği tam anlaşılamamasına rağmen, periodontal hastalık patogenezi etkileyecek zararlı biyolojik etkilerinin olduğu aşıkardır.

3. Leptin

Leptin; keşfinden bu yana pek çok sistem üzerindeki etkileri yoğun olarak çalışılmakta olan, esas olarak metabolizma ve vücut ağırlığı regülasyonunda anahtar role sahip bir hormondur. Yunanca “Leptos: ince” kelimesinden türetilmiş bir

kelimedir.⁶ Sinir sistemi yolu ile yiyecek alımını düzenleyen ve enerji balansını regüle eden nöronlar üzerine etki eder. Leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleme; yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastro intestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi pek çok alanda da rolü olan multifonksiyonel bir hormondur.⁶¹

3.1 Leptinin Keşfi

Leptin, ilk kez ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir.⁶ Adipoz dokuda hipotalamus ile ilişkili ve vücut ağırlığını regüle eden bir biyomarkırın varlığı 1950' lerde, ob/ob farelerin keşfi sırasında düşünülmüş olsa da, 1994'e kadar farelerde obeziteden sorumlu gen olan ob geni tanımlanamamıştır.⁶²

Ob/ob fareler, kısır, vücut yağ fazlalığı olan resesif kalıtmı genetik obeziteye sahip farelerdir. Bununla beraber **ob/ob** ve **db/db** farelerdeki tek sorun obezite değildir. Ayrıca anormal üreme fonksiyonu, hormonal dengesizlik hemotopoitik ve immün sistemde değişikliklerle karakterize kompleks sendrom gösterirler.⁶²

Obez ve aynı zamanda hiperglisemik olan fareler ise Hummel tarafından keşfedilmiş ve bunlar da db/db fareler diye adlandırılmıştır.⁶³ Bu fareler ile ilgili Coleman'ın yaptığı çalışmada, ob/ob farelerin adipoz dokudan kana salınan bir maddeyi yapamadıkları ancak beyinlerinin bu maddeye cevap verdiği ve bu maddenin dışarıdan verilmesiyle yemenin azaldığı, db/db farelerin ise yağ dokularında bu maddeyi yapabildikleri fakat beyinlerinin bu maddeye cevap vermediği ve sonuçta ob/ob farelerin obez olduklarından leptin üretmedikleri, aksine db/db farelerin leptin seviyeleri yüksek olmasına rağmen leptine yanıt veremedikleri tespit edilmiştir.⁶⁴ 1994'te sekiz yıllık bir araştırmanın sonunda ob/ob farelere neden olan genetik defekt, Zhang ve arkadaşları⁶ tarafından yayınlanmıştır. 1995'te yapılan çalışmalar ile ob gen

ürünü olan leptin, açıkça gösterilmiştir ve ob/ob farelerin ob gen mutasyonu nedeniyle leptin üretemedikleri bildirilmiştir.^{65,66} İnsanlarda ise ilk konjenital leptin eksikliği, 1997 yılında Pakistan'lı bir ailenin iki çocuğunda erken başlayan obezite, hiperfaji, hiperinsülinemi, hipotermi, kemik yaşında ilerleme ve ölçülemeyecek kadar düşük leptin düzeylerinin bulunması ile tanımlanmıştır.⁶⁷

3.2 Leptinin Yapısı

Leptin; 167 aminoasitten oluşan bir proteindir. 16-kDa nonglikozylated peptid hormonudur.⁶ Hem leptinin hem reseptörünün yapısından dolayı sitokin olarak sınıflandırılmıştır.⁶⁸ Aslında IL 6, IL11, IL 12, lökosit inhibitör faktör (LIF), granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF), silier nörotrofik faktör (CNTF) ve onkostatın M (OSM) yi içeren uzun zincirli helikal sitokin üyelerine yapısal ve fonksiyon olarak benzerlik gösterir.⁶⁹ Zincirlemede benzerlik olmamasına karşın, dörtlü heliks demeti yapısı hem leptin hem diğer uzun zincirli helikal sitokin ailesinde bulunur.⁷⁰ Asıl gen ekspresyonu yeri beyaz adipoz doku olmasına rağmen leptin mRNA'sı, plasenta trofoblastlarında, amnion hücrelerinde de bulunur.⁶⁰ İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. Ob geni 3 egzon ve 2 intron'dan oluşmuştur ve glukokortikoid yanıt elemanı ile birkaç cAMP yanıt elemanı içerir. Yağ dokusundaki Ob mRNA'nın turnover hızı çok yüksektir. Yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.⁷¹

Leptinin reseptörleri sitokin klas I reseptör ailesindedir. Kısa ve uzun olmak üzere iki formu vardır. Uzun formu hipotalamus, kısa formu tüm vücutta baskın bulunur. Kısa formu leptinin periferik etkilerinden sorumludur.⁷

3.3 Leptinin Salgılanması

Başlıca yağ dokusu hücrelerinden salgılanan bir hormon olup, leptin'in esas salınım yeri beyaz yağ dokusudur. Çok az esmer yağ dokusundan salgılanır. Leptinin ön hipofiz bezinden, mide epitelyumundan ve plasentadan da az miktarda salgılandığı

gösterilmiştir.⁷²

Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken öğleden sonra en düşük düzeylere iner.⁷³ Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır.^{74,75}

3.3.1 Leptin Düzeyini Artıran Faktörler

Obezite

Glukoz

Gıda alımı

İnsülin

Kortizol

Endotoksinler

Sitokinler serum leptin düzeyini artırmaktadır.⁷⁶

3.3.2 Leptin Düzeyini Azaltan Faktörler

Ağırlık kaybı

Açlık

Tip I DM

Soğuğa maruz kalma serum leptin düzeylerini azaltmaktadır.⁷⁶

3.4 Leptin Enflamasyon ve İmmünite

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon / inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bakteri/virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan

sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir.⁶²

Leptin hormon olarak yiyecek alımı, bazal metabolizma gibi görevler görür. Sitokin olarak timik homeostazi ve IL-1 ve tümör nekroz faktör gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1 (Th1) hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar.⁷⁷ Leptinin lökosit sentezi üzerinde stimule edici etkisi vardır. Leptin hormonu veya leptin reseptör yokluğunda, aynı açlık durumlarında olduğu gibi T-lenfosit yanıtları baskılanır ve enfeksiyona direnç azalır. Ayrıca, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir.^{78,79} Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır.⁸⁰ Leptinin yara iyileşmesini hızlandırdığı neovaskülarizasyonu arttırdığı da tespit edilmiştir.⁸¹ Eksikliği enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlığı artırmaktadır.⁸²

Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve enfeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı bilinmektedir. Açlık özellikle T-lenfosit yanıtlarını baskılar ve enfeksiyona rezistansı azaltır. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir.⁷⁹ Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından

ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır.⁷⁷

3.5 Adolesanlarda Leptin

Leptinin büyüme, puberte, kemik gelişimi üzerine spesifik rolü neonatal hayatta başlar ve adolesan döneme doğru devam eder.⁸³

Leptin pubertenin başlangıcı, menstrüel siklus ve üreme yeteneği için gerekli olan yağ depolarının kritik miktarlarını beyne iletir.⁸⁴ Kesin mekanizması bilinmediği halde puberte öncesi farelere ve primatlara verildiğinde pubertenin hızlandığı görülmüştür. Normal çocuklarda vücut yağ kütlelerinin artması ile puberteden önce leptin düzeyleri yükselir ve pubertenin başlangıcında pik yapar. Buna göre insanlarda puberteyi leptinin başlatabileceği öne sürülmüştür.^{85,86}

Erişkin ve ergenlik dönemlerinde kadınlarda leptin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum kadınların daha fazla yağ dokusuna sahip olmaları, ile açıklanmıştır.^{72,87} Leptinin erkeklerde pubertenin başlamasından hemen önce yükseldiği, daha sonra testesteron yükselirken azaldığı bildirilmiştir.⁸⁸

3.6 Leptin ve Periodontal Hastalık

Leptin asıl olarak adipositlerden değişik miktarlarda kana verilen ve ağırlığı düzenleyen bir hormondur. Bu görevin yanısıra periferik mononükleer kan hücrelerinin proliferasyonunu⁸⁹, PMN hücrelerinin kemotaksisi ve oksidatif türlerin üretimini, makrofajların fagositozunu, insan monositlerinin İL-1R antagonisti salmasını⁹⁰, NK hücrelerinin gelişim ve devamlılığını indükleyerek immün mekanizmada görev alır.⁹¹ Daha da fazlası yakın çalışmalar osteoblast proliferasyonuna, farklılaşmasına ve apoptozisi inhibe ederek primer osteoblastların ömrünün uzamasına direkt etki ederek kemik formasyonunda rol aldığı öne sürmüştür.^{92,93} Ayrıca lokal olarak yüksek oranlarda bulunan leptin konağı inflamasyon ve infeksiyondan korur kemik seviyesinin devamlılığını sağlar.⁹³ Leptinin tüm bu fonksiyonları bilinmesi periodontal hastalık

leptin arasında da ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanlarda sağlıklı ve hastalıklı gingivada leptin konsantrasyonu çalışılmış periodontal hastalığın ilerlemesiyle leptin arasında negatif korelasyon bulunmuştur.⁵ Diğer bir çalışmada da benzer şekilde periodontal yıkım arttıkça DOS leptin konsantrasyonunun paralel şekilde düştüğü³, serum leptin seviyesinin ise aksine yükseldiği rapor edilmiştir.⁴

Yapılan bu çalışmalar leptinin gingiva için hastalığa karşı koruyucu olabileceği hipotezini doğrulamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Hasta Seçimi

Araştırmamıza Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine değişik nedenlerle başvuran, yaşları 12 ve 17 arasında değişen 56 adolesan dahil edildi. Bireyler, Olcay Neyzi ve arkadaşlarının 2006 yılında Türk çocukları için hazırlamış olduğu VKİ persentil eğrilerine göre obez ve normal kilolu olarak 28'erli iki gruba ayrıldı.⁵⁰

Her bir grup ise kendi arasında gingivitisli (20 birey) ve sağlıklı dişetine sahip (8 birey) olanlar olarak 2 alt gruba bölündü. Araştırmamıza dahil edilen tüm bireylere ve ebeveynlerine çalışmanın amaç ve yöntemi hakkında bilgi verilerek imzalı onayları alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin seçiminde belli kriterlere dikkat edildi. Herhangi sistemik rahatsızlığı bulunanlar, periodontitise sahip olanlar, sigara kullananlar, immun sistem anomalisi olanlar, periodontal durumunu etkileyecek ilaç kullananlar, son 6 ay içinde periodontal tedavi görenler çalışmaya dahil edilmedi.

Gingivitisli gruba uygulanan konvansiyonel tedaviden bir hafta sonra hastalar tekrar çağrılarak kontrol numuneleri alındı.

2. Klinik Çalışma

Tüm çalışma ve kontrol gruplarında periodontal durumu belirlemek için Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) aracılığıyla ile Silness ve Loe'nin plak indeksi ve Loe ve Silness'in gingival indeksi kullanıldı. Tüm indeks ölçümleri hazırlanan anamnez formuna kaydedildi (Ek1). Klinik ölçümler her bir dişin mezial, distal, meziolingual, distolingual, meziobukkal ve distobukkal yüzlerinden olmak üzere altı bölgede gerçekleştirildi. Bu değerler toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin ortalaması; daha sonra bu değerler toplanıp ortalamaları alınarak da bireyin Pİ, Gİ ortalaması elde edildi. Sonuçlar milimetrik olarak ifade edildi. Klinik indeks skorları aşağıdaki şekilde değerlendirildi.

Plak İndeksi Skorları : Silness ve Loe⁹⁴ (1964)

0: Dişeti bölgesinde bakteri plağı yok.

1: Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.

2: Gözle görülür tarzda dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.

3: Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti.

Gingival İndeks Skorları: Loe ve Silness⁹⁵ (1963)

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize dişeti, sondalamada kanama yok.

2: Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

Ayrıca tüm hastaların ağızlarında mevcut olan dolgu, çürük, kuron, protezler ve eksik dişler anamnez formuna kaydedildi.

3. Dişeti Oluğu Sıvısının Toplanması

Diş eti oluğu sıvısı her bir hasta için dört farklı bölgeden alınmakla beraber, kontaminasyonu en aza indirmek için üst çene ön bölgesine öncelik tanındı. Her bir diş bölgesi irritasyon meydana getirmeden hava spreyi ile kurutuldu ve pamuk tamponlarla dikkatli bir şekilde izole edildi. Hava spreyi ile kurutulurken uygulama yönünün gingival sulkus içine doğru olmamasına dikkat edildi. Örnekler; Pİ kaydından sonra, sondlamadan dolayı oluşabilecek mekanik irritasyon ve kanamadan kaçınmak içinse Gİ kaydından önce alındı. Tükürük ile kontaminasyonundan kaçınmak için sakşın

kullanıldı. Supragingival plak bir küret (Gracey,USA) yardımıyla temizlendikten sonra standart steril kağıt strip (Periopaper) sulkusun mezial ve distal orta noktalarına orta derecede direnç hissedilinceye kadar yerleştirildi. Her bir strip sulkusta 30 saniye tutuldu. Kan ve tükürkle kontamine olanlar atıldı. Toplanan DOS hacminin hesaplanması için zaman kaybetmeden daha önceden hacmi bilinen saf su ile kalibre edilmiş Periotron 8000'e aktarıldı. 16 saniye içerisinde periotron değerleri okundu. Her bir hastadan alınan 4 strip, önceden numaralandırılmış boş 2 ml'lik eppendorf tüpüne aktarıldı. Buharlaşmayı önlemek amacıyla kapak etrafı parafinle izole edildi. Analiz gününe kadar kadar -80 °C de saklandı.

Periotron 8000

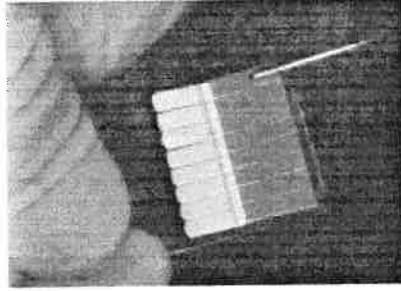
Periotron kapasitör prensibine göre çalışır. Aletin parçaları arasına yerleştirilen ıslak bir filtre kağıdı bandının elektriksel kapasitansını ölçer. Parçalar arasında karşıt yüklerin oluşturduğu elektrik alanı, parçalar arasındaki potansiyel farkını azaltan ve kapasitansını artıran moleküllerin polaritesini indükler. Böylece periotronun parçaları arasındaki polar moleküllerin sayısı ne kadar fazla ise kapasitansı da o kadar büyük ve periotron skoru da o kadar yüksek olur. Filtre kağıt bantlarındaki bilinmeyen hacimler, tam olarak ölçülmüş sıvı miktarları kullanılarak kurulan ayarlama eğrilerinden tayin edilebilir. Periotron 8000'de ölçüm değerleri PERİO.EXE programı çalıştıran bilgisayara bir seri bağlantı sonucunda gönderilir. Ayrıca okunan periotron değerlerini mikrolitreye çeviren ML CONVRT. EXE isimli program da kullanımdadır⁹⁶ (periotron 8000, Oraflow, USA).

Periotronun kalibrasyonu

Periotrondan okunan ham değerlerin bilgisayara daha önceden yüklenmiş olan ML CONVRT. EXE programı aracılığı ile hacimsel değeri olan µl'ye dönüştürülmesi için kalibrasyon eğrisinin oluşturulması gereklidir.



Resim 1: Periotron 8000 Cihazı



Resim 2: Standart periopaper stripler

Periotron 8000 üretici firmasının önerilerine göre çalışmamız süresince kalibrasyon eğrileri oluşturduk. Bir kalibrasyon eğrisi oluşturulması esnasında Hamilton şiringasına çekilen 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 ve 0.7 μ l'lik saf su hacimleri için ayrı ayrı olacak şekilde periotron değerleri ölçüldü. Bu işlem her bir hacim için üç kez tekrarlandı ve her hacim için elde edilen üç değerın ortalaması alınarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Kalibrasyon eğrisi her 5 hastadan sonra yenilendi.

4. Kan Örneklerinin Toplanması

Araştırmamıza dahil edilen bireylere, kan leptin seviyesinin gıda alımına ve günün ilerleyen saatlerinde uzamış açlığa bağlı değişmesi sebebiyle, sabahları aç karnına randevu verildi. Hastaların önkol venlerinden tek kullanımlık 20 numaralı plastik enjektörlerle 4-5 cc kan alınarak vakumlu biyokimya tüplerine (Vacutainer) aktarıldı. Tüpler oda sıcaklığında alınan kanın pıhtılaşması için bir saat bekletildikten sonra serumu ayırmak için santrifüj cihazında 3000 devirde 5 dakika çevrildi. Üstte kalan serum numaralandırılan başka bir boş tüpe aktarıldı ve -80 C°'de derin dondurucuda analiz gününe kadar bekletildi.

5. Leptin Analizine Ön Hazırlık

İlk olarak analiz günü donmuş olan numuneler toplu olarak çözüldü. Stripler içerdiği leptini salması amacıyla üzerine, % 0.5 sığır serum albümini içeren 100µl Hank's denge solüsyonu (Sigma, resim 3) eklenerek, 3000 devirde, 4C° 'de 15 dakika ve 2 kere santrifüj edildi. Elde edilen solüsyondaki leptin miktarı ölçüldü. Analizde, çok düşük miktarlardaki leptini belirlemek için yüksek hassasiyetli, Biosource firmasının üretmiş olduğu 'Leptin ELİSA plazma ve serum kiti' üretici önerilerine göre kullanıldı (Biosource Int., Camarillo, Ca, Resim 4).

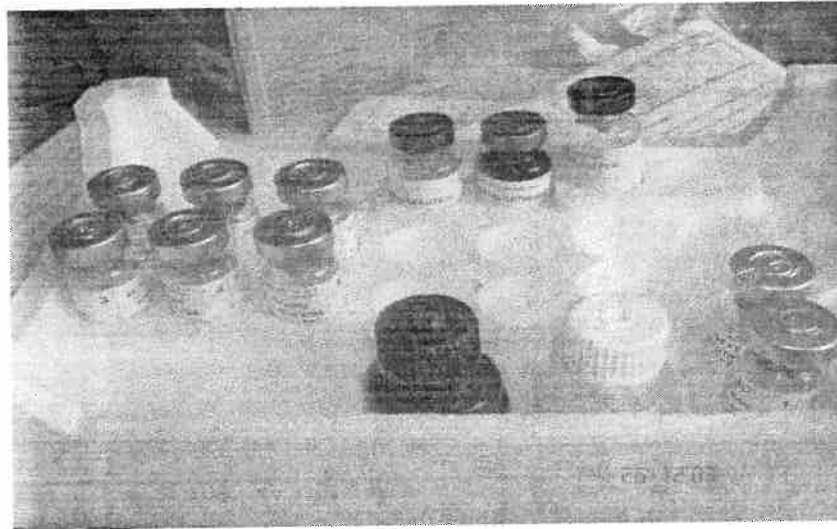
6. Leptin Analizi

Her bir kuyucuğa standart, kontrol ve örnekten 50µl koyuldu. Üzerlerine 100µl anti-leptin konjugat eklendi. Onun üzerine ise 50 µl inkubasyon tamponu ilave edildi. 700+/- 100 rpm hızında horizontal shake yapılarak 2 saat inkübe edildi ve boşaltıldı. Kuyucuklara 0.4ml wash solüsyonu koyularak 4 kez yıkama yapıldı ve sonra boşaltıldı. 15 dakika içinde boş kuyucukların içerisine pipetle 100 µl kromojenik solüsyon eklendi. Güneş ışığından korunarak, oda sıcaklığında , 700+/- 100 rpm de 30 dakika boyunca yatay shake yapıldı. Daha sonra stop reagenttan 200µl pipetle üzerine eklendi.

Spektrofotometre cihazında 405 nm de okunarak leptin konsantrasyon değerleri elde edildi.



Resim 3: Hank's solüsyonu



Resim 4: Leptin Kiti

7. Veri Analizi

Bireyler evrenden olasılıksız rastlantısal ve prospektif olarak (Complete Randomised Design) çalışmaya alındı. Bireyler genel sağlık durumlarına göre sağlıklı ve obez olarak sınıflandırıldıktan sonra gingival sağlık durumlarına göre de sağlıklı gingival ve gingivitisli olmak üzere 2 ayrı alt gruba bölündü. Bütün grupların cinsiyete göre dağılımı da belirlendi. Değişkenlerdeki (kan leptin konsantrasyonu, DOS leptin konsantrasyonu, gingival indeks ve plak indeksi) farklılık dolayısıyla 3-yönlü Varyans Analiz Yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Statistical Analysis Sytem paket programının PROC MIXED prosedürü (SAS, 2002)⁹⁷ kullanılarak aşağıda belirtilen lineer model geliştirildi:

$$y_{ijkl} = \mu + GIS_i + GiS_j + C_k + (GIS*GiS)_{ij} + (GIS*C)_{ik} + (GiS*C)_{jk} + (GIS*GiS*C)_{ijk} + Z_l + (GIS*Z)_{il} + (GiS*Z)_{jl} + (C*Z)_{kl} + (GIS*GiS*Z)_{ijl} + (GIS*C*Z)_{ikl} + (GiS*C*Z)_{jkl} + (GIS*GiS*C*Z)_{ijkl} + e_{ijkl}$$

Bu modelde y_{ijkl} = değişken, μ = populasyon ortalaması, $GIS_i = i^{ninci}$ genel sağlık durumu (sağlıklı vs. obez), $GiS_j = j^{ninci}$ gingival sağlık durumu (normal vs. gingivitis), $C_k = k^{ninci}$ cinsiyet (bayan vs. erkek), $Z_l = l^{ninci}$ zaman (tedavi öncesi vs. tedavi sonrası) ve e_{ijkl} = deneysel hata. Genel sağlık durumu, gingival sağlık durumu ve cinsiyet ana etkileri ve bunlar arasındaki ikili ve üçlü etkileşimlerin etkileri tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere bölünmüş plot (split-plot) ortamında test edilmiştir. Bireylerin dağılımı cinsiyet ve sayı bakımından homojen olmadığı için P değerlerinin elde edilmesinde Satterthwaite opsiyonu kullanılmıştır.⁹⁸ Ayrıca, Pearson's Korelasyon testi (PROC CORR) kullanılarak değişkenler arasındaki ilişki saptanmıştır. Yaş faktörü, bütün bireyler adolesan döneminde olduğundan kategorik değildi. Gruplar arasındaki etki $p < 0.05$ düzeyinde ise anlamlı ve $p < 0.10$ ise eğilim olarak kabul edildi.

BULGULAR

1. Biyokimyasal ölçümler

1.1. Kan Leptin Konsantrasyonu (KLLK)

Obez bireylerin kan plazması leptin düzeyi sağlıklı bireylerinkinin 3,6 katı olarak ölçüldü ($p < 0.001$, Tablo 1, Şekil 1). Gingival sağlık durumu dikkate alındığında, gingivitisli grupta KLLK daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.38$, Tablo 1). Bayanların KLLK erkeklerinkinden 1.83 kat daha yüksek olarak bulundu ($p < 0.0001$, Tablo 1, Şekil 2). İkili etkileşimler dikkate alındığında, KLLK'daki değişiklik genel sağlık durumu-gingival sağlık durumu ilişkisinden ($p > 0.35$) ve gingival sağlık durumu-cinsiyet ilişkisinden ($p > 0.82$) bağımsızdı. Ancak, genel sağlık durumu-cinsiyet ilişkisine bakıldığında KLLK değişti. Sağlıklı bayanların KLLK düzeyleri erkeklerle benzer iken, obez olma durumunda KLLK'daki artış bayanlarda çok daha yüksek olarak gözlemlendi ($p < 0.02$, Tablo 1, Şekil 3). KLLK tedavi sonrasında tedavi öncesine göre daha düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.77$, Tablo 1). Tablo 1' de gösterildiği üzere KLLK bireylerin genel sağlık durumu, gingival sağlık durumu ve cinsiyetleri dikkate alındığında gerek tedavi öncesi ve gerekse tedavi sonrası bir değişiklik arzetmemiştir.

1.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Leptin Konsantrasyonu (DLK)

Obez kişilerde normal kilolulara göre DLK daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.48$, Tablo 1, Şekil 4). DLK sağlıklı gingivalılarda, gingivitislilere göre daha yüksekti fakat bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.19$). Cinsiyetin de DLK üzerine herhangi bir etkisi bulunmadı ($p > 0.27$) (Tablo 1). Ancak, bireylerin genel sağlığı iyi olduğunda gingival sağlık halinin DOS leptin düzeyine etkisi bulunmazken, obez bireylerde gingivitisin DOS leptin düzeyini

düşürücü etkiye sahip olduğu gözlemlendi ($p<0.005$; Tablo 1, Şekil 5). Aynı şekilde, bireyler genel sağlığı iyi olduğunda cinsiyetlerinin DLK'ya etkisi bulunmazken, obez bayanların DLK'sı obez erkeklerinkinden daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0.02$; Tablo 1, Şekil 6). Gingival sağlık ve cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde DLK'a etkisi söz konusu değildir. Tedavi DLK'yı önemli derecede etkilemiştir ($p<0.0001$; Tablo 1 Şekil 7). Genel sağlık durumunun, tedaviye bağımlı olarak DLK'ya etkisi olmadığı bulunmuştur ($p>0.35$; Tablo 1). Gingival sağlık durumu ise tedaviye bağımlı olarak DOS leptin seviyesini önemli derecede değiştirmiştir ($p<0.0001$; Tablo 1, Şekil 8). Tedavi sonrası gingivitisli grup DOS leptin seviyesinde önemli derecede artış göstermiş ve sağlıklı bireylerinkinden daha yüksek konsantrasyona ulaşmıştır. Bireylerin genel sağlık, gingival sağlık, cinsiyetleri beraber göz önüne alındığında gerek tedavi öncesi gerek tedavi sonrası değişiklik bulunmamıştır.

2. Klinik Ölçümler

2.1. Gingival İndeks

Genel sağlık durumunun Gİ ye önemli etkisi bulunmazken ($p>0.50$; Tablo 1) , gingival sağlığın ($p<0.015$; Tablo 1) ve cinsiyetin önemli etkisi olduğu bulunmuştur ($p<0.05$; Tablo 1). Erkek hastalarda bayanlara göre Gİ daha yüksekti. Cinsiyet ve gingival sağlık etkileşimi de anlamlıydı ($p<0.04$; Tablo 1, Şekil 9). Gingival sağlıklı erkek hastalarda Gİ bayanlara göre daha yüksekti. Gingivitislilerde ise bayan ve erkek hastalar arasında Gİ açısından fark yoktu. Tedavi öncesi ve sonrasında Gİ çok önemli derecede farklılık gösterdi ($p<0.0001$; Tablo 1, Şekil 10). Genel sağlık durumu tedavi öncesi ve sonrasına göre Gİ' yi etkilemezken ($p>0.52$), farklı gingival duruma sahip hastaların tedavi öncesi ve sonrası Gİ anlamlı derecede farklıydı ($p<0.0001$; Tablo 1, Şekil 11). Tedavi sonrasında gingivitisli hastaların Gİ' i büyük ölçüde düşüş göstererek, kontrol grubundan daha düşük seviyeye indi. Tablo 1' de gösterildiği

üzere Gİ bireylerin global sağlık durumu, gingival sağlık durumu ve cinsiyetleri dikkate alındığında gerek tedavi öncesi ve gerekse tedavi sonrası bir değişiklik arzetmemiştir.

2.2. Plak İndeksi

Obez grupta Pİ daha yüksek bulunmasına rağmen bu istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.08$; Tablo1, Şekil 12). Gingival durumun ise Pİ' ni önemli derecede etkilediği bulundu ($p<0.0001$; Tablo 1, Şekil 13). Gingivitisli hastalarda kontrol grubuna göre Pİ oldukça yüksekti. Gingival durum ve cinsiyet bir arada değerlendirildiğinde, Pİ' ni önemli derecede etkiledi ($p<0.008$; Tablo 1, Şekil 14). Tedavi öncesi ve sonrası Pİ büyük seviyede farklılık gösterdi ($p<0.0001$; Tablo 1, Şekil 15). Tedavi öncesi ve sonrasındaki Pİ değeri üzerine hastaların genel sağlığı etki göstermezken ($p>0.55$), gingival sağlık durumu tedavi öncesi ve sonrasında Pİ üzerine anlamlı etki göstermiştir ($p<0.0001$; Tablo 1, Şekil 16). Tedavi öncesi Pİ gingivitislielerde kontrol grubuna göre daha yüksekken, tedavi sonunda kontrol grubundan daha düşük seviyeye inmiştir. Tablo 1' de gösterildiği üzere Pİ bireylerin global sağlık durumu, gingival sağlık durumu ve cinsiyetleri dikkate alındığında gerek tedavi öncesi ve gerekse tedavi sonrası bir değişiklik arzetmemiştir.

3. Diş Sağlığı Parametreleri Arasındaki Korelasyon

Tablo 2 diş sağlığı parametreleri arasındaki Pearson's korelasyon katsayıları özetlenmiştir. KLK DLK ile negatif korelasyon eğiliminde iken ($r = -0.16$, $p<0.10$, Tablo 2), plak indeksi ile pozitif korelasyon gösterdi ($r = 0.19$, $p< 0.05$, Tablo 2). DLK, hem gingiva indeksi ($r = -0.49$, $p<0.01$, Tablo 2) hem de plak indeksi ($r = -0.54$, $p<0.01$, Tablo 2) ile ters ilişkili bulundu. Beklendiği üzere, gingiva indeksi ile plak indeksi arasında pozitif ilişki mevcuttu ($r = 0.73$, $p<0.01$, Tablo 2).

Tablo 1. Genel ve gingival sağlık durumunun leptin konsantrasyonu ve gingival plak indeks düzeyine etkisi.

Genel sağlık (GIS)	Gruplar		Değişkenler			
	Gingival sağlık (GiS)	Cinsiyet (C)	Plasma leptin (pg/μl)	Dos leptin (pg/μl)	Gingival indeks	Plak indeks
Sağlıklı (n = 28)	Normal (n = 8)	Bayan (n = 5)	5.18	2.45	0.44	0.02
		Erkek (n = 3)	5.55	1.89	0.7	0.22
	Gingivitis (n = 20)	Bayan (n = 13)	9.45	2.39	1.09	0.74
		Erkek (n = 7)	1.00	2.51	1.02	0.64
Obez (n = 28)	Normal (n = 8)	Bayan (n = 6)	24.84	2.18	0.70	0.07
		Erkek (n = 2)	9.59	3.45	0.90	0.28
	Gingivitis (n = 20)	Bayan (n = 13)	23.66	2.07	1.01	0.91
		Erkek (n = 7)	18.42	2.05	1.04	0.78
OSH ³			2.23	0.24	0.18	2.23
VARYANS ANALİZİ			P < -----			
GIS			0.001	0.48	0.50	0.08
GiS			0.38	0.19	0.015	0.0001
C			0.0001	0.27	0.05	0.46
GIS x GiS			0.35	0.005	0.37	0.39
GIS x C			0.02	0.02	0.98	0.87
GiS x C			0.82	0.39	0.04	0.008
Zaman (Z)			0.77	0.0001	0.0001	0.0001
GIS x Z			0.90	0.35	0.52	0.55
GiS x Z			0.77	0.0001	0.0001	0.0001
GIS x GiS x Z			0.90	0.35	0.52	0.55
GIS x C x Z			0.97	0.91	0.86	0.83
GiS x C x Z			0.94	0.60	0.96	0.66
GIS x GiS x C x Z			0.97	0.91	0.86	0.83

¹GIS = genel sağlık durumu (sağlıklı vs. obez); GiS = gingival sağlık (normal vs. gingivitis); C = cinsiyet (bayan vs. erkek), Z = zaman (tedavi öncesi vs. tedavi sonrası).

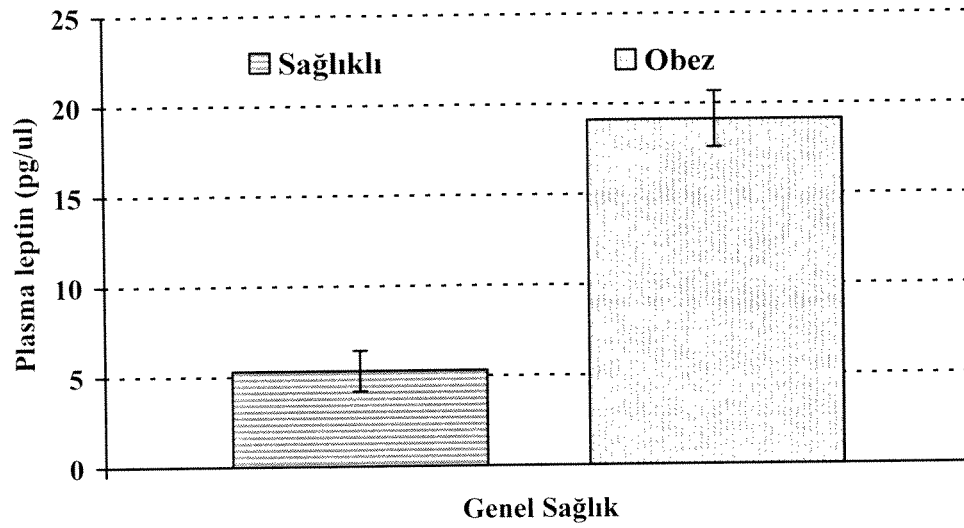
²DOS = dişeti oluşu sıvısı.

³OHS = ortalama standart hata.

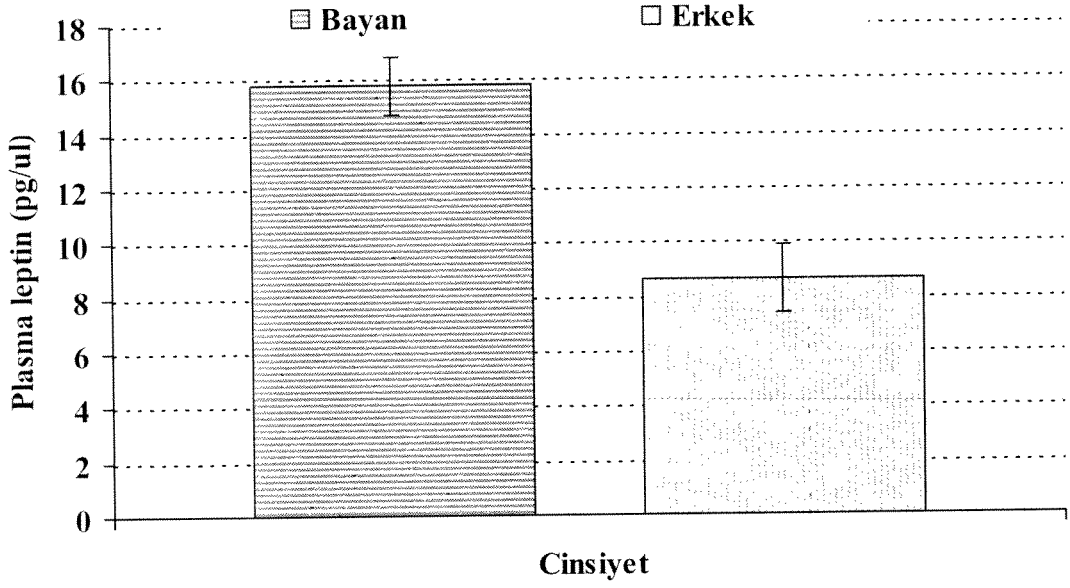
Tablo 2. Genel olarak değişkenler arasında Pearson's korelasyon katsayıları (*r*).

Değişkenler	Plasma leptin konsantrasyonu	DOS leptin konsantrasyonu	Gingiva indeksi	Plak indeksi
Plasma leptin konsantrasyonu	1	-0.16***	0.14	0.19**
DOS leptin konsantrasyonu		1	-0.49*	-0.54*
Gingiva indeksi			1	0.73*
Plak indeksi				1

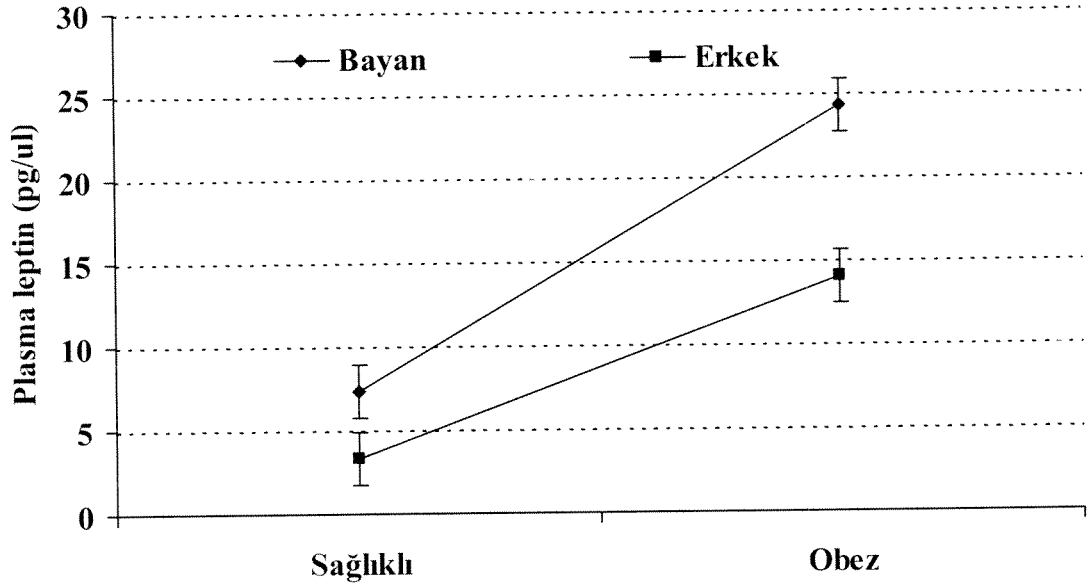
* $p < 0.01$: oldukça anlamlı, ** $p < 0.05$: anlamlı ilişki, *** $p < 0.10$: ilişki eğilim



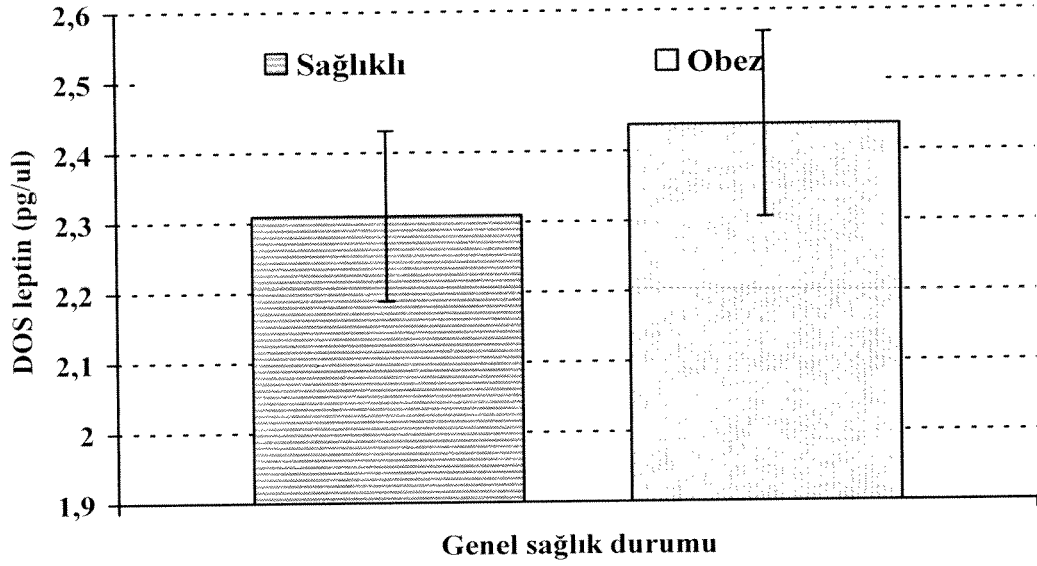
Şekil 1. Genel sağlık durumunun kan plazması leptin konsantrasyonuna etkisi



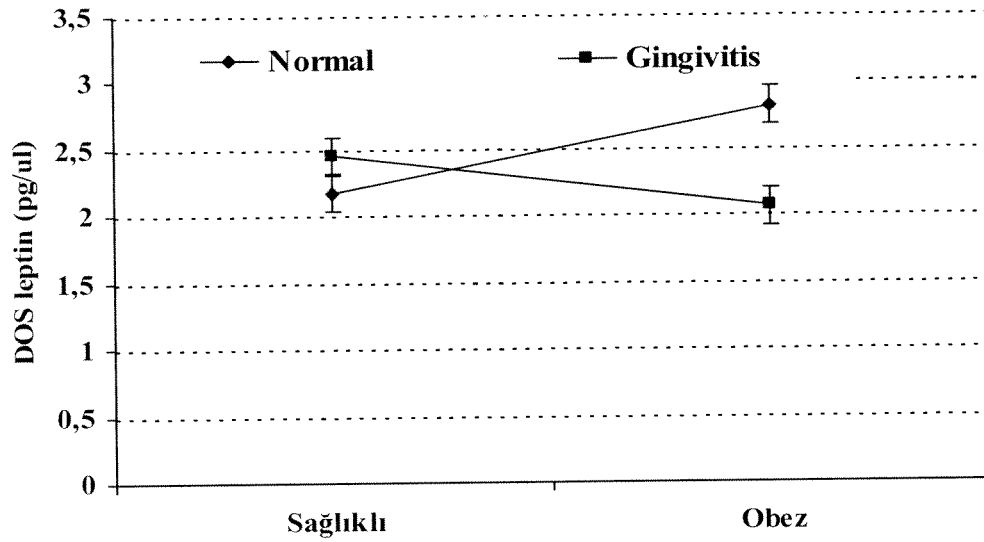
Şekil 2. Cinsiyetin kan plazması leptin konsantrasyonuna etkisi



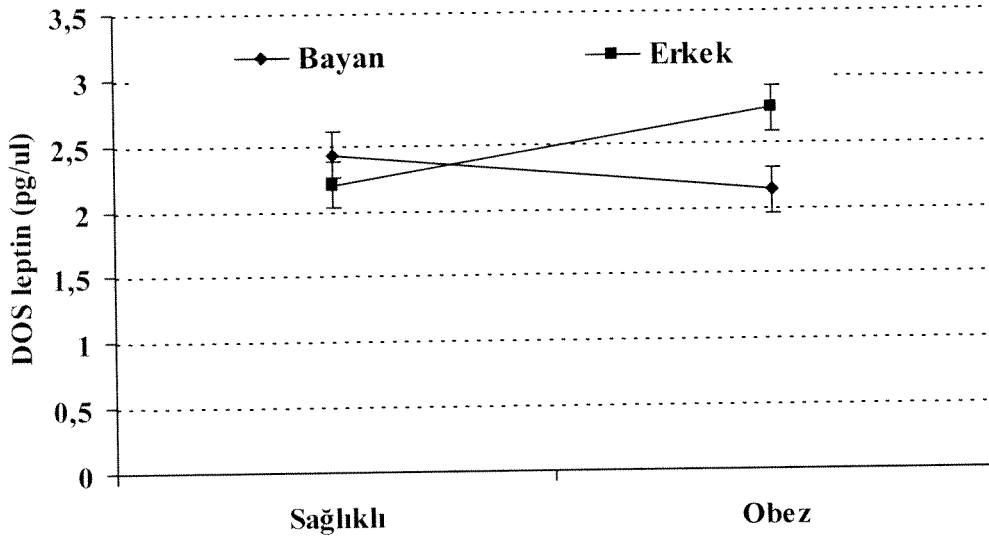
Şekil 3. Genel sağlık durumu ve cinsiyet etkileşiminin kan plazması leptin konsantrasyonuna etkisi



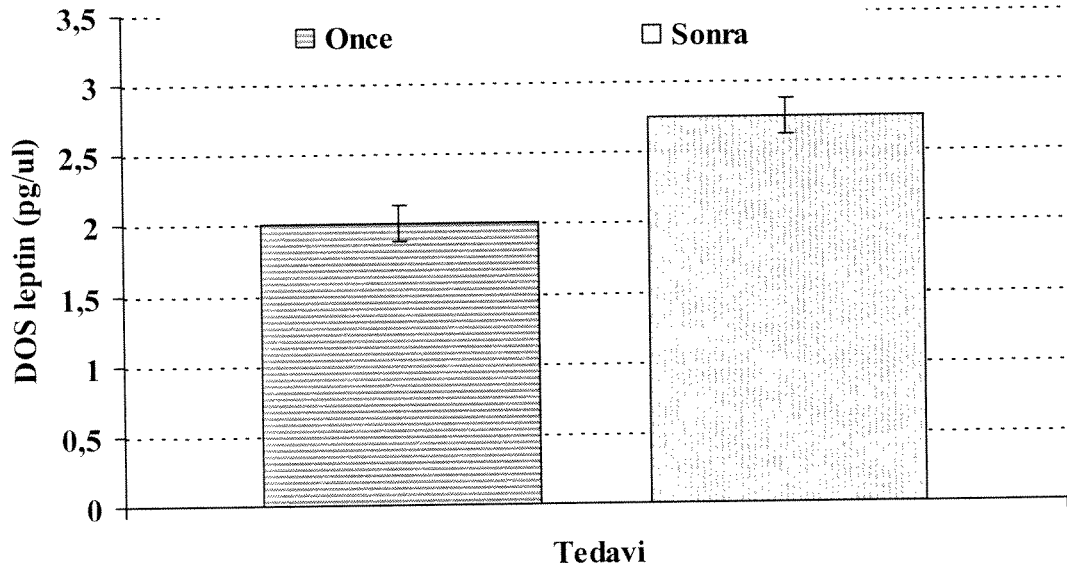
Şekil 4. Genel sağlık durumunun DOS leptin konsantrasyonuna etkisi



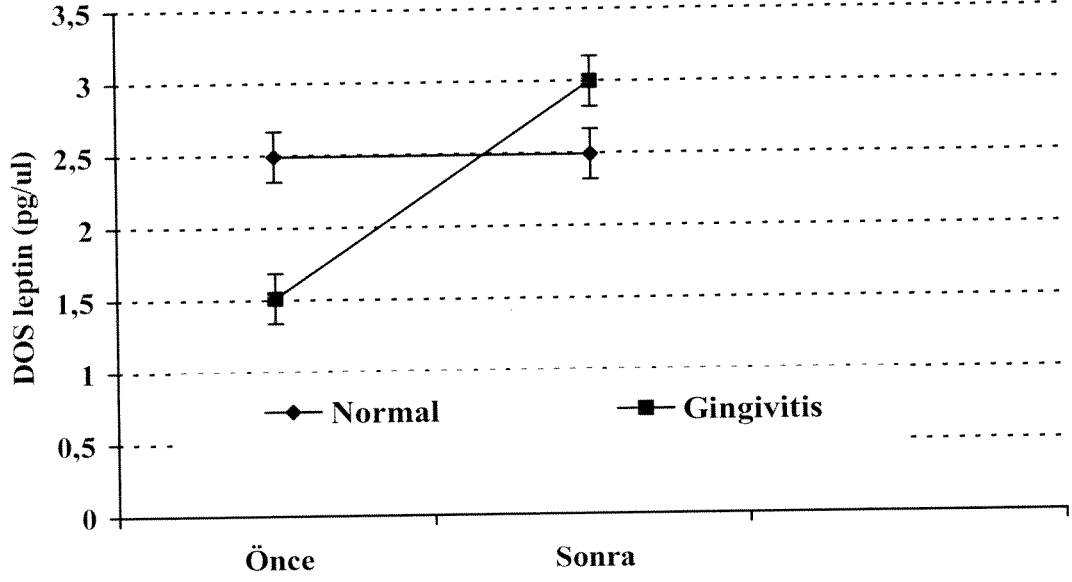
Şekil 5. Genel sağlık durumu ve gingival sağlık durumu etkileşiminin DOS leptin konsantrasyonuna etkisi



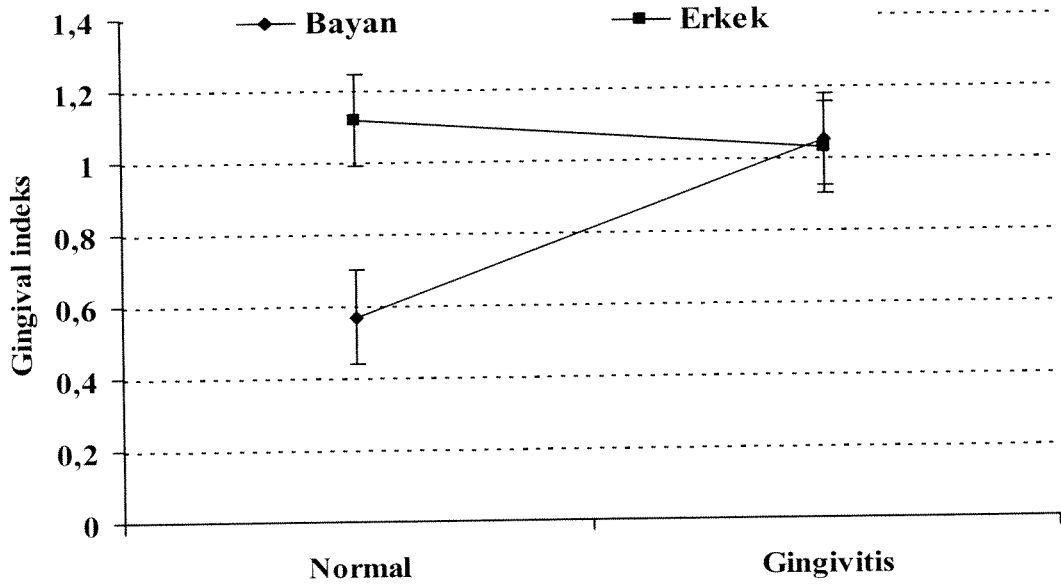
Şekil 6. Genel sağlık durumu ve cinsiyet etkileşiminin DOS leptin konsantrasyonuna etkisi



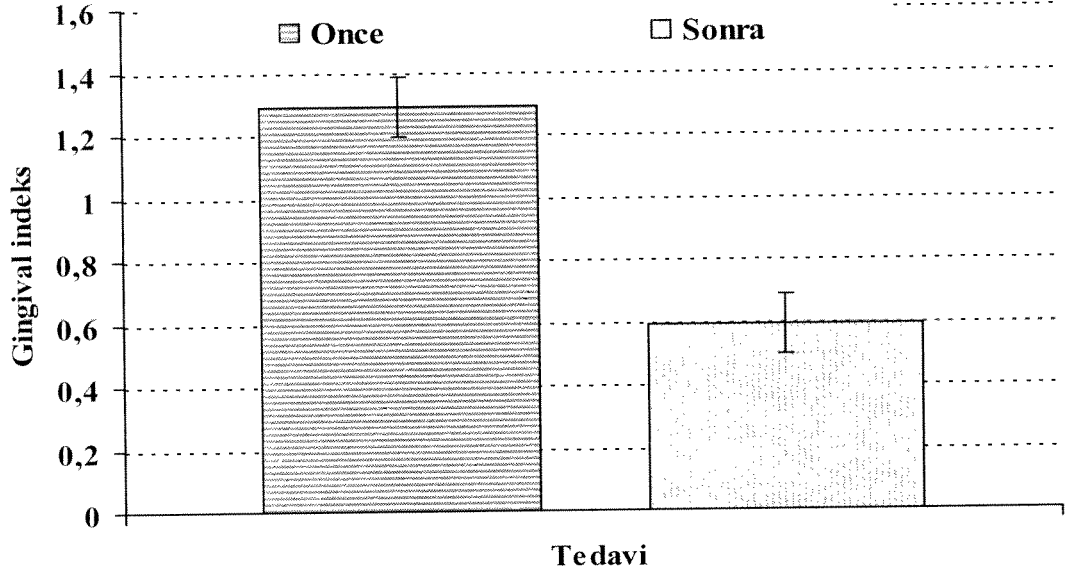
Şekil 7. Tedavinin DOS leptin konsantrasyonuna etkisi



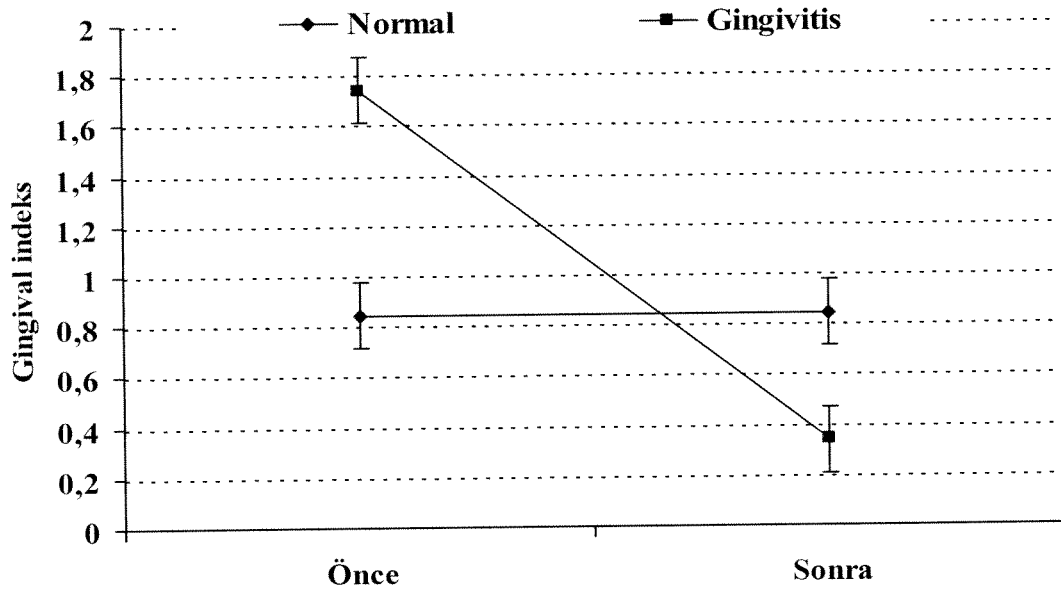
Şekil 8. Farklı gingival duruma sahip hastaların tedavi öncesi ve sonrası DOS leptin konsantrasyonu



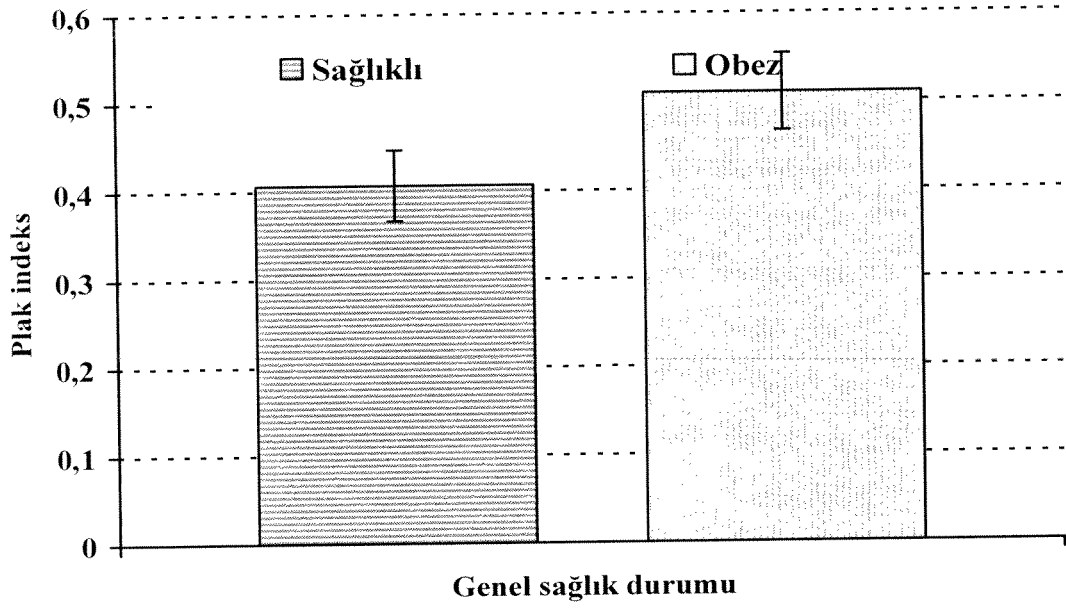
Şekil 9. Gingival sağlık durumu ve cinsiyet etkileşiminin gingival indekse etkisi



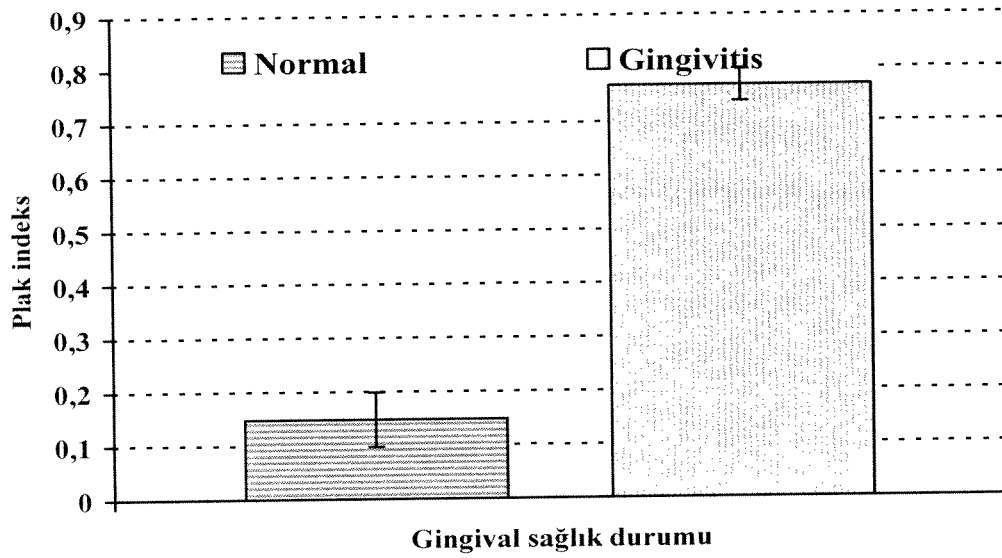
Şekil 10. Tedavinin gingival indekse etkisi.



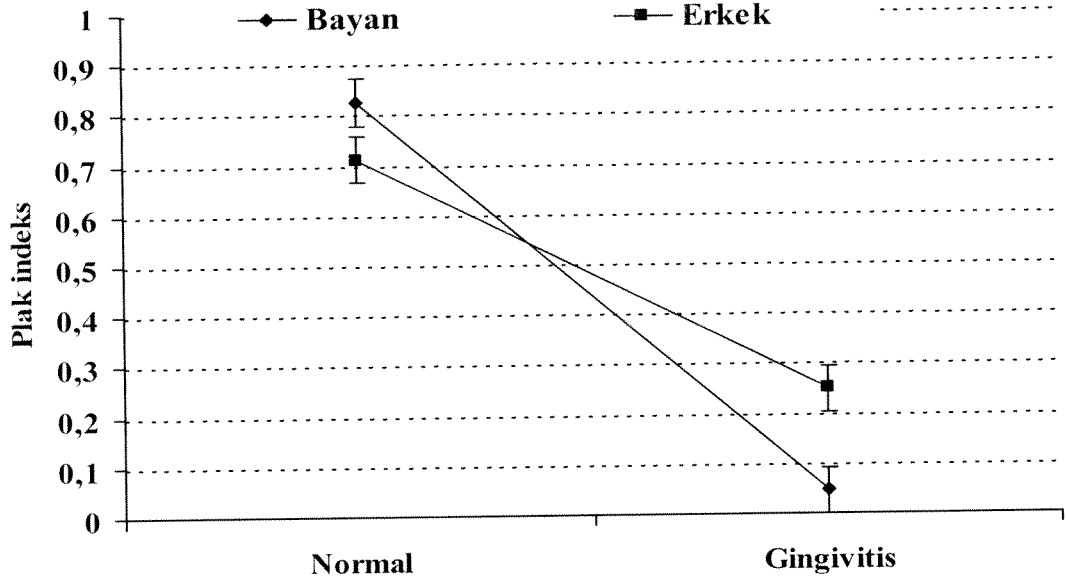
Şekil 11. Farklı gingival sağlık durumuna sahip hastaların tedavi öncesi ve sonrası gingival indeksi.



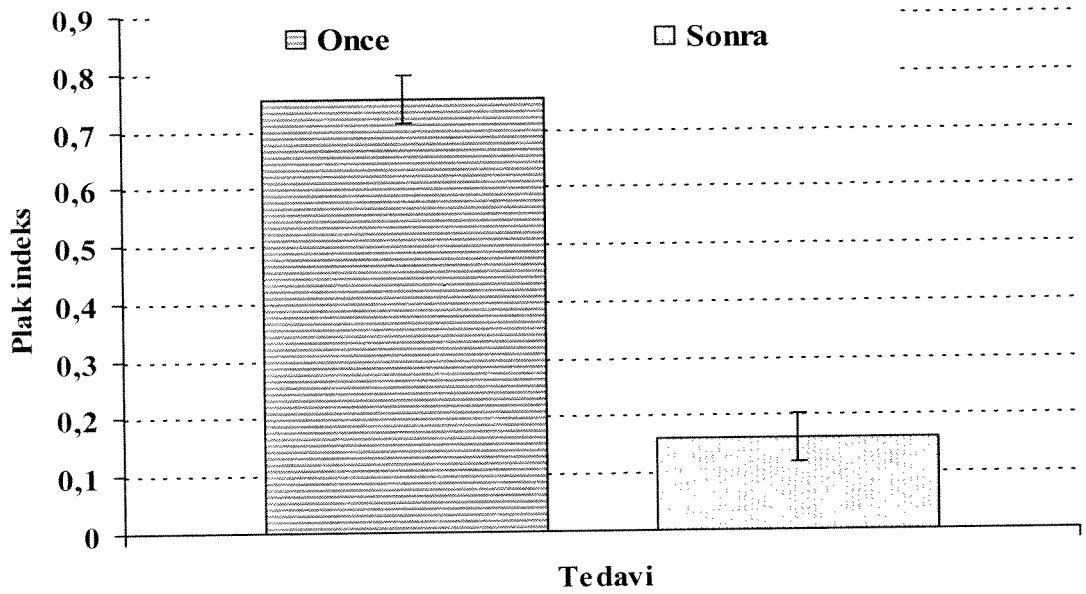
Şekil 12. Genel sağlık durumunun plak indeksine etkisi



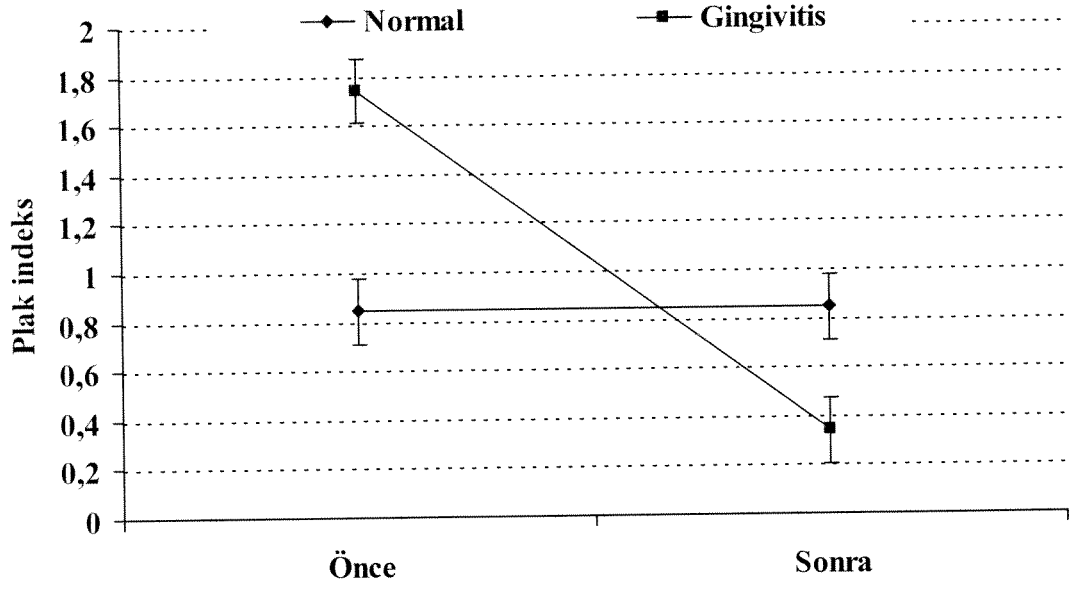
Şekil 13. Gingival sağlık durumunun plak indeksine etkisi



Şekil 14. Gingival sağlık durumu ve cinsiyet etkileşiminin plak indeksine etkisi



Şekil 15. Tedavinin plak indekse etkisi.



Şekil 16. Farklı gingival sağlık durumuna sahip hastaların tedavi öncesi ve sonrası plak indeksi.

TARTIŞMA

Normal kilolu ve obez bireylerde, adipoz doku kökenli sitokinlerden olan leptinin, periodontal hastalık üzerine olan etkisi klinik ve laboratuvar bulgular ışığında değerlendirildi.

Leptin, başlıca adipositlerden değişik miktarlarda kana salınan ve vücut ağırlığını düzenleyen bir hormondur.^{7,8,62} Yakın zamanlarda leptinin immunomodülatör rolü ile immün fonksiyon ve beslenme bağlantısı üzerine olan etkileri kanıtlanmıştır. Leptinin immün mekanizmadaki rolü; monosit ve fagositoz gibi makrofaj fonksiyonlarını aktive etmek, makrofajlardan sitokin üretimini artırmak⁹⁹, NK hücrelerinin gelişimi ve devamlılığını sağlamak⁹¹, T hücre proliferasyonu ve gelişmesine yardımcı olarak T hücre yanıtlarını düzenlemek⁷⁸, lökosit sentezini uyarmak olarak rapor edilmiştir.⁶² Diğer yandan kemik metabolizmasında da osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlayarak direkt görev aldığı bildirilmiştir.⁹³ Ayrıca lokal olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunan leptinin konağı inflamasyon ve enfeksiyondan koruduğu, kemik seviyesinin devamlılığını sağladığı öne sürülmüştür.⁹³ Periodontal hastalıkların immün sistemle içiçe enflamatuvar süreçler içermesi ve leptinin immün mekanizmadaki çok sayıda görevi, periodontal hastalık ve leptin arasında sıkı bir ilişki olabileceği fikrini doğurmaktadır.

Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişki ilk olarak 1977' de ele alınmış ve obez ratların normal ratlardan daha fazla periodontal hastalığa yatkınlık gösterdiği ortaya konulmuştur.¹⁶ İnsanlarda ise; 1998 yılında Japon bireylerde yapılan araştırmada obezlerin zayıf insanlara göre daha fazla periodontal hastalığa sahip olduğu bulunmuştur.¹⁰⁰

Yapılan pek çok araştırmada, vücut yağ ölçümleri ile periodontal hastalık

arasında pozitif ilişki olduğu öne sürülmüştür.^{17,101,102} Bazı araştırmacılar; obezitenin kardiovasküler rahatsızlıklar, belirli kanserler, tip II diabet gibi rahatsızlıklarda risk faktörü olmasının yanı sıra periodontal hastalık için de risk faktörü olduğunu^{20,100-107} iddia ederken, bazı araştırmacılar, obezitenin periodontitisle herhangi bir bağlantısı olmadığını beyan etmiştir.¹⁰⁸

Diş hekimliği alanında çok kısıtlı sayıda leptinle ilgili çalışmalar bulunmasıyla beraber, VKİ'ne göre normal ve obez olan adolesanların gingival sağlık ve hastalık durumunda kan ve DOS leptin konsantrasyonu arasındaki korelasyonu araştıran çalışmamızdan başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Araştırmamız adolesan dönemdeki obez ve normal kilolulardan oluşan iki grup üzerinde yürütüldü. Leptinin gingival hastalık ve sağlık durumundaki rolünü belirlemek için de gruplar gingivitisli ve sağlıklı gingivalı olmak üzere kendi aralarında alt gruplara ayrıldı.

İlk leptin çalışmaları immunopresipitasyon/Western blotting tekniğine ile semikantitatif olarak yapılmıştır. Daha sonra RIA ve IRMA kitleri üretilmiştir. Son dönemlerde ise ELİSA kitleri piyasaya sürülmüştür.¹⁰⁹ Johnson & Serio⁵ gingiva leptininin, Karthikeyan ve Pradeep^{3,4} hem kan hem DOS leptininin, Bozkurt ve arkadaşları¹¹⁰ yine DOS leptininin tayininde ELİSA yöntemini kullanmışlardır. Keza araştırmamızda da ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Diğer çalışmalarda açık olarak belirtilmiş olmamasına rağmen çalışmamızda ELİSA yöntemini tercih etme sebebimiz, gerek kanda gerekse DOS'ta küçük miktarlarda bulunan leptini ELİSA'nın daha kolay ve hassas bir şekilde tespit etmesidir.

Sağlıklı lokal ortamda leptinin yüksek konsantrasyonlarda bulunarak dokuları enfeksiyonlara karşı koruyucu etki sağladığı bildirilmiştir.^{3-5,93,110} Karthikeyan ve Pradeep⁴'in 2007 de yapmış olduğu başka bir çalışmasından elde edilen diğer önemli

bulgu ise leptinin enfeksiyon/enflamasyon durumunda lokal konsantrasyonunun düşmesine karşın kandaki konsantrasyonunun yükselmesidir. Bu nedenle çalışmamız leptinin gingiva sağlığı yönünden önemini araştırmak, enflamasyon esnasında kandaki seviyesini tespit etmek ve bulunan iki değer arasındaki korelasyonu ortaya koymak için DOS ve kan üzerinde yürütüldü.

Leptinin uzamış açlıkta azaldığı beslenmede arttığı bildirilmiştir.¹⁰⁹ Bu nedenle yapılan çalışmalarda hastaların numuneleri sabahları aç karnına iken alınmıştır^{75,111} Bizim de çalışmaya dahil ettiğimiz bireylerden gerek kan ve gerekse DOS numuneleri sabahları aç karnına alındı.

Çalışmamızda laboratuvar verilerinin yanı sıra klinik bulgular da değerlendirildi. Klinik bulguları farklı skorlarla değerlendiren çok sayıda indeks mevcuttur. İdeal indeks sade, kolay, güvenilir ve tekrarlanabilir olanıdır. Pek çok çalışmada tüm bu özelliklerinden dolayı gingival sağlığı değerlendirmede Silness-Löe'nin plak indeksi ve Löe Silness'in gingival indeksi tercih edilmiştir.¹¹²⁻¹¹⁴ Keza araştırmamızda da bu indeksler kullanılmıştır.

Obez insanların büyük çoğunluğunda kan leptin konsantrasyonlarının yüksek olduğu ve kilo verimi ile tekrar azaldığı tespit edilmiştir.^{74,75,115} Yaptığımız araştırmada da obez bireylerin kan leptin düzeyi normal kilolu bireylerinkinden önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).

Bayanlarda erkeklere oranla leptinin hem vücut yağ kitlesi hem de VKİ ile arasındaki pozitif korelasyonunun daha belirgin olduğu öne sürülmüştür.^{74,75} Bu durumun adolesan ve erişkinlik dönemi için de geçerli olduğu iddia edilmiştir.^{72,87} Nitekim çalışmamızda da bayanların KKK'sı erkeklerinkinden anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.0001$).

Benzer ilişki, obez olma durumunda da gösterilmiş, leptinin obezlerde

erkeklerle oranla bayanlarda daha fazla olduğu saptanmıştır.^{74,75} Bu artış, bayanların daha fazla yağ dokusuna sahip olması ile açıklanmıştır. Literatürlerle uyumlu olarak araştırmamızda da obez bayanların KKK'sı obez erkeklerinkinden daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.02$).

Sarraf ve arkadaşları¹¹⁶, 1997 yılında denek farelerdeki enfeksiyonlarda kan leptin konsantrasyonunu araştırdıkları çalışmada kan leptin konsantrasyonunun enfeksiyona bağlı olarak arttığını bulmuşlardır. Grunfeld ve arkadaşları¹¹⁷ da benzer şekilde, leptin seviyesinin enfeksiyöz ve enflamatuar uyaranda akut olarak arttığını beyan etmiştir. Daha sonraki yıllarda Karthikeyan ve Pradeep⁴' in periodontal hastalıklı ve sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı karşılaştırmalı çalışmada da periodontal enflamasyon arttıkça KKK' nın arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamız Karthikeyan ve Pradeep⁴' in çalışmasıyla uyumlu olup gingivitisli grupta KKK daha yüksek oranda bulunmuştur. Gingivitisin enflamatuar bir rahatsızlık olması ve leptinin enflamasyonda yükselmesi, kanımızca bu artışı açıklamaktadır.

Gingivitisin konvansiyonel tedavisi hasta ve hekim kooperasyonu ile uygulanan ilk tedavi aşamaları ile gerçekleşmektedir. Bu aşama motivasyon, bilgilendirme, oral hijyen eğitimi, kontrol ve profesyonel olarak supragingival plak ve dıştaşı uzaklaştırılması işlemlerinden oluşmaktadır.¹¹⁸ Nitekim araştırmamızda gingivitisli gruplarda tedavi prosedürü aynen takip edildi. Tedavi ettiğimiz periodontal hastalıklı gruplarda iyileşme indeks bulgularıyla test edildi. Gingivitisli bireylerin tedavisiyle bağlantılı olarak kan leptin konsantrasyonu tedavi sonrasında tedavi öncesine göre daha düşük oranda bulundu. Bu düşüş inflamasyonlu gingival dokunun tedaviyle normale dönmesi olarak açıklanabilir. Elde edilen sonuç beklenen bir sonuçtu.

Çalışmamızda sadece KKK değerlendirilmeyip DLK bulguları da irdelendi. Karthikeyan ve Pradeep³'in obez kişilerde DOS leptin seviyesini değerlendirdikleri

çalışmada, VKİ arttıkça DOS leptin seviyesinin de arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgu bu çalışma ile uyumludur. Obez kişilerde DLK daha yüksek oranda bulunmuştur. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.48$).

DLK'yı değerlendiren çalışmalarda sağlıklı gingivada hastalıklı gingivaya göre DLK daha yüksek bulunmuştur. Gingivada leptin seviyesinin araştırıldığı ilk çalışmada cep derinliği esas alınmış; 3mm'den daha az cebe sahip bölgenin komşu sağlıklı gingivası ile 3 mm'den daha derin cebin komşu hemorajik gingivasından biopsi alınarak ELISA yöntemiyle gingiva leptin seviyesini değerlendirilmiş, leptinin sağlıklı ve marjinal inflame gingivada yüksek, cep derinliği arttıkça azaldığı bulunmuştur.⁵ Başka bir çalışmada sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli bireylerin DLK 'sı karşılaştırılmış ve sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük DLK rapor edilmiştir.¹¹⁰ Daha sonra yapılan çalışmalarda ise sağlıklı gingivadan hastalıklı gingivaya doğru gittikçe DLK 'nın düştüğü rapor edilmiştir.^{3,4} Bu çalışmalara göre en yüksek DLK sağlıklı gingiva grubunda, daha sonra kronik gingivitis grubunda, en düşük seviye de kronik periodontitis grubunda bulunmuş ve DLK ile hastalığın ilerlemesi arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda da DLK istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemesine rağmen sağlıklı gingivalı bireylerde, gingivitisli bireylere göre daha yüksekti ($p>0.48$).

Yaptığımız literatür taramalarında cinsiyet ile DLK ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Araştırmamızda cinsiyet ile DLK ilişkisi değerlendirilmiş olup, cinsiyetin DLK üzerine herhangi bir etkisi tespit edilememiştir. Sadece obez grupta, bayanların DLK'sı erkeklerin DLK' sından düşük bulunmuştur ($p<0,02$). Bu bakımdan elde ettiğimiz bulgular literatürler ışığında geniş olarak tartışılmamış sadece sonuç bildirilmiştir.

Leptinin lokal etkilerinin değerlendirildiği değişik çalışmalar mevcuttur. Klein ve arkadaşları¹¹⁹,nın 1998 yılında yaptığı çalışmada obezlerde leptinin kemik kütlesini koruduğu rapor edilmiştir. Ayrıca kemik iliği kök hücreleri ve osteoblastlar gibi bazı hücre sistemleri üzerinde apoptozisi engelleyici ajan olarak görev yaptığı bildirilmiştir.¹²⁰⁻¹²² Bu bağlamda lokal ortamdaki leptinin bulunduğu doku üzerine yararlı etkileri bulunduğu düşüncesiyle dişeti dokusu da lokal olarak ele alınmış gerek dişeti dokusunda gerekse dişeti oluşundan salınan sıvıda hem sağlık durumunda hem de gingival hastalık durumunda leptin konsantrasyonu incelenmiştir. Bütün bu çalışmalarda ortak nokta leptinin dokular için koruyucu bir ajan olarak rol oynadığıdır. DLK'nın gingiva üzerindeki koruyucu rolü göz önünde bulundurulursa, obezlerde hastalık halinde leptinin daha belirgin düşmesi obezlerde hastalığa yatkınlığın daha fazla olacağı şeklinde yorumlanabilir. Keza yapılan pek çok çalışmada obezite ve periodontal hastalık arasında sıkı ilişki bulunmuştur.^{20,100-107} Araştırmamızda normal kilolu gingivitisli bireyleri normal kilolu sağlıklı bireylerle karşılaştırdığımız zaman gingivitisin DLK'yı az oranda düşürdüğü tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer değerlendirme obez grupta yapıldı. Gingivitisin DLK'yı daha büyük oranda düşürdüğü tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.005$).

Sağlıklı gingivada hastalıklı gingivaya göre DLK'yı daha yüksek belirten çalışmalar ışığında, yapılan konvansiyonel periodontal tedavilerin DLK üzerine olumlu etkileri beklenmelidir. Bu anlamda literatürlerle karşılaştırma imkanı bulamadığımız verilerimizi tedavi öncesi ve sonrası olarak yorumladığımızda, yapmış olduğumuz konvansiyonel tedavinin DLK'yı önemli derecede etkilediği tespit edildi ($p<0.0001$). Tedavi sonrası gingivitisli grup DOS leptin seviyesinde önemli derecede artış göstermiş ve sağlıklı bireylerinkinden daha yüksek konsantrasyona ulaşmıştır. Tedaviden sonra

elde edilen sağlıklı gingivada DLK'yı daha yüksek bulmamız diğer araştırmaların sonuçlarıyla paraleldir.

Araştırmamızda laboratuvar bulgularının paralelinde klinik bulgular da değerlendirildi. Oral hijyen eğitimi bireylerin dişeti sağlığının teminini ve idamesini sağlar. Hastanın bireysel bakımının yetersiz kaldığı ve dişeti hastalığının ilerlediği durumlarda konvansiyonel tedaviye geçilir. Bireylerin oral hijyen düzeyini bildiren en iyi göstergeler gerek plak indeksleri gerekse gingival indekslerdir. Biz de çalışmamızda periodontal sağlığı değerlendirirken Löe-Silness⁹⁴ ve Silness-Löe⁹⁵'nin indekslerinden yararlandık.^{94,95} Elde ettiğimiz veriler ışıkında çalışma grubunda; tedavi sonrası gözlenen Pİ değerlerindeki düşme OHE'nin ve uygulanan konvansiyonel tedavi yönteminin, hastanın yaptığı plak kontrolü üzerine etkin olduğunu göstermiştir. Sonuçlarımız farklı populasyonlarda yapılan çalışmalarla uyum içerisindedir.^{113,123}

Sağlıklı hiçbir doku kanamaz. Kanamanın olup olmaması diğer dokularda olduğu gibi dişetinde de sağlığın önemli bir göstergesidir. Westfeld ve arkadaşları¹²⁴ periodontal hastalıklı bireyler üzerinde yaptıkları çalışmalarında diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini karşılaştırmışlar ve her iki yöntemin de Gİ değerlerini aynı oranda düşürdüğünü saptamışlardır. Becker ve arkadaşları¹²⁵ da yakın sonuçlar elde etmişlerdir. Konvansiyonel tedavi uyguladığımız bireylerin Gİ değerlerinde bir azalma saptanmıştır. Bu sonuç yaptığımız konvansiyonel tedavinin başarısını bizlere verirken aynı zamanda hastalıklı dişeti dokusundaki geri dönüşümünde belirleyicisidir. Bizim sonuçlarımız da bu sonuçlarla uyum teşkil etmektedir.

Klinik indeks değerlerindeki değişimlerin laboratuvar bulgularının üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalarda Karthikeyan ve Pradeep⁴ periodontal durumu değerlendiren indeksler ile (Gİ, PDİ ve KAS) ile DLK'nın negatif korelasyon, kan leptini ile ise pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçla benzer

şekilde Bozkurt ve arkadaşları da Gİ ve DLK'nın negatif korelasyon gösterdiğini bulmuştur.¹¹⁰ Karthikeyan ve Pradeep³'in diğer bir çalışmasında da Gİ arttıkça DLK'nın düştüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da DLK'nın hem Pİ hem de Gİ ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Diğer yandan Pİ ile kan leptin seviyesi ise pozitif korele olarak saptanmıştır.

VKİ ve klinik parametreler arasındaki ilişkiye dair farklı sonuçlar ileri sürülmüştür. Duran ve arkadaşları¹²⁶, obezler ve normal kiloluların periodontal durumunu incelediği çalışmalarında iki grup arasında sadece Pİ'in aşırı obez grupta önemli derecede arttığını Gİ ve diğer parametrelerin anlamlı fark göstermediğini ileri sürmüştür. Khader ve arkadaşları¹²⁷ ise Ürdünlü yetişkinler üzerinde yürüttüğü çalışmalarında hem Pİ'nin hem Gİ 'in obezlerde normal VKİ'ne sahip olanlara göre çok anlamlı derecede yüksek olduğunu beyan etmiştir. Sınırlı sayıda yapılan bu çalışmalardan farklı olarak elde ettiğimiz sonuçlara göre bireylerin VKİ'nin Pİ ve Gİ üzerine etkisi bulunmamıştır.

Cinsiyetin oral hijyen üzerine etkisini araştıran farklı çalışmalarda erkeklerin oral sağlığa ilişkin alışkanlıklarının kadınlara göre daha kötü olduğunu bildiren sonuçlar rapor edilmiştir. Bu raporlara göre; erkeklerin diş fırçalama sıklığı ve dental ziyaretleri kadınlara göre daha az, dental plak, kanama ve diştaşı ise daha fazladır.^{53,128-130} Bizim sonuçlarımıza göre de erkek hastalarda bayan hastalara göre Gİ daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı şekilde Pİ de değer olarak daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı derecede değildi. Ayrıca cinsiyet ve gingival sağlık etkileşimi de anlamlıydı. Gingival sağlıklı erkek hastalarda Gİ bayanlara göre daha yüksekti. Gingivitislielerde ise bayan ve erkek hastalar arasında Gİ açısından fark yoktu. Elde ettiğimiz bulgular diğer çalışmalarla uyum içerisindedir.

Sonuç olarak; dişetinde sağlıktan hastalığa doğru gidildikçe DOS leptin konsantrasyonu düşerken, kan leptin konsantrasyonu yükselme eğilimi göstermektedir. Bu bulgu leptinin dişetini koruyucu bir ajan olabileceği fikrini doğurmaktadır. Obez bireylerde gingivitiste normal kilolu bireylere göre DOS leptin konsantrasyonunun daha çok düşmesi, hastalığın daha ağır seyredeceğine dair bir kanıt olabilir. Bu konuda ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- Araştırmamıza dahil edilen sağlıklı bireyler obez bireylerle karşılaştırıldığında, KLLK önemli derecede yüksek bulundu.
- Çalışmamızın gingival sağlıklı bireylerine nazaran gingivitisli bireylerinde KLLK daha yüksek değerde olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Grup ayrımı gözetmeksizin araştırma kapsamındaki bütün kadınların KLLK'sı erkeklerinkinden yaklaşık iki kat daha yüksek olarak bulundu.
- VKİ esas alınarak yapılan gruplandırmaya göre kadın ve erkeklerin KLLK değerlerine bakıldığında;
Normal kilolu grubumuzda, kadınların KLLK'sı erkeklerle benzerdi.
Obez grubumuzda ise KLLK daki artış kadınlarda çok daha yüksek bulundu.
- Yaptığımız periodontal tedavi öncesi ve sonrası KLLK'yı karşılaştırdığımızda leptinin tedavi sonrasındaki oranı tedavi öncesine göre daha düşüktü. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Obez bireylerde normal kilolu bireylere göre DLK daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Obez ve normal kilolu birey ayrımı yapmaksızın, gingival sağlık durumuna göre gruplandırma yaptığımızda DLK sağlıklı gingivalılarda, gingivitisli bireylere göre daha yüksek bulundu fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Araştırmaya dahil edilen bütün bireylerde cinsiyetin DLK üzerine herhangi bir etkisi bulunmadı.
- Bireylerin genel sağlığı iyi olduğunda gingival sağlık halinin DOS leptin düzeyine etkisi bulunmazken, obez bireylerde gingivitisin DOS leptin düzeyini düşürücü etkiye sahip olduğu gözlemlendi.

- Normal kilolu bireylerde cinsiyetin DLK üzerine herhangi bir etkisi bulunmazken, obez kadınların DLK'sı obez erkeklerinkinden daha düşük olarak bulunmuştur.
- Tedavi sonrası gingivitisli grubun DOS leptin seviyesi önemli derecede arttı ve sağlıklı bireylerinkinden daha yüksek konsantrasyona ulaştı.
- Oral hijyen durumunun VKİ ile herhangi bir ilişkisi yoktu.Gİ değerlerindeki değişimler bireylerin obez veya normal kilolu olmasıyla ilişkili değildi.
- Araştırmaya dahil edilen bütün erkek hastaların Gİ kadınlardan daha yüksekti.
- Gİ yapılan periodontal tedaviyle önemli derecede farklılık gösterdi. Tedavi sonrasında gingivitisli hastaların Gİ değerleri kontrol grubundan da daha düşük seviyede ölçüldü.
- Obez grupta Pİ daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Çalışmaya katılan gingivitisli hastalarda kontrol grubuna göre Pİ oldukça yüksekti.
- Pİ değerleri Gİ değerlerine paralel şekilde düzelmeye gösterdi. Gİ'ye benzer şekilde Pİ tedavi sonunda kontrol grubundan daha da düşük seviyede tespit edildi.
- Pİ değeri KKK ile pozitif korelasyon gösterdi.
- Hem Gİ hem de Pİ, DLK ile negatif korelasyon gösterdi.
- KKK, DLK ile negatif korelasyon gösterdi.

KAYNAKLAR

1. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001; 25: 8-20.
2. Taichman N, Lindhe J. Pathogenesis of plaque-associated periodontal disease. In: Lindhe J.(ed). *Textbook of Clinical Periodontology*. 2nd ed. Munsgaard. Copenhagen, 1992:153-190.
3. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodont Res* 2007; 42: 300-304.
4. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 467-472
5. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2001;72:1254-1257.
6. Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J. M. Friedman. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature* 1994;372: 425-43.
7. Houseknecht KL ,Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of Leptin: A review. *J Animal Science* 1998. 76:1405-1420.
8. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, Sakaguchi I, et al. Structure-Function Studies of Human Leptin. *J Biol Chem* 1998; 273 (52): 35245-35249).
9. Prolo P, Wong M, Licinio J. Molecules in Focus Leptin. *The Int J of Biochem & Cell Bio* 1998; 30:1285-1290.
10. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004: 92: 347–355.

11. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The Role of Leptin and Ghrelin in the Regulation of Food Intake and Body Weight in Humans: Review. *Obes Rev* 2007;8: 21-34.
12. Halaas JL, Friedman JM. Leptin and the regulation of body weight in mammals *Nature*, 1998; 395: 763-770.
13. Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res* 2002; 10; 14S-21S.
14. Greenburg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83; 461S-465S.
15. Saito & Shimazaki 2007 Saito T, Shimazaki Y Metabolic Disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 43; 254-266.
16. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of Obesity and hypertension on the Severity of Periodontitis in Rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43:707-719.
17. Al Zahrani M S, Bissada N F & Borawski E. Obesity and periodontal disease in young, middle aged and older adults. *J Periodontol* 2003; 74: 610-615.
18. Stallone DD. The Influence of obesity and its treatment on the immun system. *Nutr Rev* 1994; 52; 37-50.
19. Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immun function relationships. *Obes Rev* 2001; 2: 131-140.
20. Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance- lessons from obesity. *J Dent Res* 2001; 80; 1690-1694.
21. Brown LJ, L oe H. Prevalance, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993; 2; 57-71.
22. Pilot T. The periodontal disease problem. A comparison between industrialised and developing countries. *Int Dent J* 1998; 48 (3 Suppl): 221-232.

23. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2002: 398-402.
24. The American Academy of Periodontology. The pathogenesis periodontal diseases(position paper) J Periodontol 1999; 70(4): 457-470.
25. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4:1-7.
26. Grant DA, Stern IB, Listgarten MA. Periodontics.6th ed.St.Louis, CV Mosby, 1988.
27. Ranney RR. Classification of periodontal disease. Periodontol 2000. 1993; 2:13-17.
28. Williams RC. Periodontal Diseases. N Engl J Med 1990; 322: 373-381.
29. Page R, Schroeder H. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: A summary of current work. Lab Invest 1976; 33; 235-249.
30. Kinane DF, Lindhe J. Pathogenesis of periodontol disease. In: Lindhe J, ed. Textbook of Periodontology, Copenhagen: Munksgaard, 1997; 153-193.
31. Løe H, Theilade E, Jensen S. Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol 1965; 36:177-187.
32. Zachrisson B. A histological study of experimental gingivitis in man. J Periodont Res 1968; 3: 293-298.
33. Payne W, Rafe R, Ogilvie A, Hall W. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. J Periodont Res 1975; 10: 51-64.
34. Schroeder H, Graft-de-Beer M, Attström R. Initial gingivitis in dogs. J Periodont Res 1975;110:128.
35. Brex M, Gautchi M, Gehr P, Lang N. Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. J Periodont Res 1987; 22: 468-472.

36. Brex M, Frölicher I, Gehr P, Lang NP. Stereological observations on long term experimental gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 621-627.
37. Seymour G, Powell R, Cole K, Aitken J, Brooks D, Beckham I, Zola H, Bradley J, Burns G. Experimental gingivitis in human. A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. *J Periodont Res* 1983; 18: 375-385.
38. Okada H, Kida T, Yamagami H. Identification and distribution of immunocompetent cells in inflamed gingiva of human chronic periodontitis. *Infect Immun* 1983; 41: 172-179.
39. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
40. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
41. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1581-1586.
42. Haslam DW & James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209.
43. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite. *Sted* 2002; 11(1): 8-10.
44. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention: An introduction. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 5-7.
45. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001;9:228-233.
46. Kandemir N. Obezitenin Sınıflandırması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4)500-506.
47. Cinaz P, Bideci A. *Pediatric Endocrinoloji*, 1. basım, Ankara, 2003; 493-494.

48. Dişçigil G. Günümüzün Çocukluk ve Adolesan Çağı Epidemisi: Obezite. Türk Aile Hek Derg 2007; 11(2): 92-96.
49. Berberoğlu M. Adolesanlarda obezite. Adolesan Sağlığı II sempozyum dizisi no 63 Mart 2008; 79,80.
50. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body Mass Index for Turkish Children Acta Pædiatr, 2006; 95: 194-198.
51. 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: 894-899.
52. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation and periodontal disease. J Dent Res 2007; 86: 400-409.
53. Khosravi R, Khosravi R, Tran SD, Lambert M, O'Loughlin J, Ka K, Feine JS, Caron C, Tremblay A, Nicolau BF. Adiposity and gingival crevicular fluid TNF- α levels in children. J Clin Periodontol 2009; 36: 301-307.
54. Saxlin T, Suominen Taipale L, Leiviska J, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Role of serum cytokines TNF- α and IL-6 in the association between body weight and periodontal infection. J Clin Periodontol 2009; 36: 100-105.
55. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-2556.
56. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002; 13; 84-89.
57. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. Circulation 2003; 108: 736-740.
58. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. Periodontol 2000 2007; 44: 154-163.

59. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess Body Weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 401-410.
60. Samartin S, Chandra RK. Obesity, overnutrition and immune system. *Nutr Res* 2001; 21: 23-262.
61. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil A. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fak Der* 2004; 30(2): 113-118.
62. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leuk Bio* 2000; 68: 437-446.
63. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the Mouse. *Science* 1966; 153: 1127-1128.
64. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 294-298.
65. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei S L, Cohen BT, Chait D et al. Weight reducing effects the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546.
66. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Bone T, Collins F. Effets of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
67. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
68. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M et al. The full length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6- type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14304-14307.
69. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 413-437.

70. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL et al. Crystal structure of the obese protein leptin- E100. *Nature* 1997; 387: 206-209.
71. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analyses of the human obese gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 3971-4.
72. Christos S, Mantzoros MD. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: a Review of Current Evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680.
73. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419-23.
74. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37:717-23.
75. Hellstroem L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S & Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin level. *J Intern Med* 2000; 247: 457-462.
76. Ünal M. Leptin. *İst Tıp Fak Mec* 2004; 67:1.
77. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82:4-11.
78. Lord GM, Materese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR and Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppration. *Nature* 1998; 384:897.
79. Faggionni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition *The FASEB J* 2001; 15:2565-2571.
80. Lee FYJ, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin deficient obese mice. *Am J Physiol* 1999; 276: 386-94.

81. Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-66.
82. Yegen B. İnfeksiyon ve inflamasyonda leptin. *Genel Tıp Dergisi* 2003; 13:2.
83. Shalitin S, Philip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth- a review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 869-874.
84. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-203.
85. Garcia Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2849-2855.
86. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-1070.
87. Kirel B, Doğruel N. Yeni Bir Hormon Leptin. *Sür Tıp Eği Derg* 1998;7:421-423.
88. Rogol AD. Leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1089-1090.
89. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65 .
90. Gabay C, Dreyer MG, Pellegrinelli N et al. Leptin directly induces the secretion of interleukin-1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 783-791.
91. Zhao Y, Sun R, You L, Gao C & Tian Z. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Com* 2003; 300: 247-252.

92. Thomas T, Gor F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630-1638.
93. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825-836.
94. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-134.
95. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalance and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-551.
96. Strecfus CF, Dai X, Tucci MA. Protein recovery from several papre types used to collect gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 1999;34: 283- 289.
97. SAS User's Guide. Statistics, Version 9th. Statistical Analysis System. SAS Inst., Inc., Cary, NC.
98. Littell CR, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger FD. 1996. SAS® System for Mixed Models. SAS Inst., Inc., Cary, NC.
99. Caldefie-chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action. *J Leuk Biology* 2001; 69: 414-418.
100. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 482-483.
101. Genco R, Grossi S, Ho A, Nishimura Y, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76: 2075-2084.

102. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 321-327.
103. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80: 1631-1636.
104. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, Opperman RV, Albandar JV. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005; 76: 1721-1728.
105. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese Women: the Hisayama study. *J Periodont Res* 2005; 40: 346-353.
106. Ylöstalo P, Suominen Taipale L, Reunanen A, Knuuttila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 297-304.
107. Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodont Res* 2008; 43: 417-421.
108. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol* 2005; 76: 558-565.
109. Wallace M. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 244-252.
110. F. Yeşim Bozkurt, Z. Yetkin Ay, R. Sütçü, N. Delibaş, R. Demirel. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. *J Periodontol* 2006; 77: 634-640.

111. Gültürk S, Özdemir E, Erdal S, Demir T. Tip I diabetes mellitus'lu hastalarda serum leptin düzeyi ile kan lipitleri ve vücut adipozitesi arasındaki ilişki C Ü Tıp Fak Der 2005; 27 (3):105 – 112.
112. Doğru AG, Sarıbaş EE, Doğru M. Tip I ve tip II diabetes mellitus hastalarında dişeti cep sıvısı beta-glukuronidaz enzim seviyesinin incelenmesi. Dicle Tıp Der 2003; 30: 54-60.
113. Pawlowski AP, Chen A, Hacker BM, Mancl LA, Page RC, Roberts FA: Clinical effects of scaling and root planing on untreated teeth. J Clin Periodontol 2005; 32: 21–28.
114. Derdilopoulou FV, Nonhoff J, Neuman K, Kielbassa AM. Microbiological findings after periodontal therapy using curettes, Er: YAG laser, sonic and ultrasonic scalers. J Clin Periodontol 2007; 34: 588-598.
115. Lönnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thörne A, Schalling M, Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. J Clin Invest 1997; 99(10): 2398-2404.
116. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: Potential role in inflammatory anorexia. J Exp Medic 1997; 185: 171-175.
117. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, Feingold K R. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. J Clin Invest 1996; 97: 2152-2157.
118. Klaus H. Rateitschak, Herbert F. Wolf. Parodontologie. Dişhekimliğinin Renkli Atlası 1: Gürhan Çağlayan, Ankara, Palme Yayıncılık, 2007; s: 249.

119. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. 1998. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 45:984–987.
120. Shimabukuro M, Wang MY, Zhou YT, Newgard CB, Unger RH. Protection against lipoapoptosis of beta cells through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:9558–9561.
121. Takeda K, Kaisho Y, Yoshida N, Takeda J, Kishimoto T, Akira S. STAT3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: generation and characterization of T cell-specific STAT3-deficient mice. *J Immunol* 1998; 161: 4652–4660.
122. Konopleva M, Mikhail A, Estrov Z, Zhao S, Harris D, Sanchez-Williams G, Kornblau SM, Dong J, Kliche KO, Jiang S, Snodgrass HR, Estey EH, Andreeff M. Expression and function of leptin receptor isoforms in myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: proliferative and anti-apoptotic activities. *Blood* 1999; 93: 1668–1676.
123. Berglundh T, Liljenberg B, Lindhe J: Some effects of periodontal therapy on local and systemic immunological parameters. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 91-98.
124. Westfeld E, Bragd L, Socransky SS, Haffajee AD, Nyman S. Improved periodontal conditions following therapy. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 283-293.
125. Becker W, Becker BE, Oschenbein C, Kerry G, Caffesse R. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery, and modified widman procedures. Result after one year. *J Periodontol* 1988; 59: 351-365
126. Duran İ, Okudan N, Gökbel H, Hakkı S. Obezitenin klinik periodontal duruma ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) miktarına etkisinin incelenmesi. *Hacettepe Dişhek Fak Der* 2005; 29:62-67.

127. 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: 18-24.
128. Freire MC, Sheiham A, Hardy R. Adolescents' sense of coherence, oral health status, and oral health-related behaviours. *Com Dent Oral Epid* 2001; 29: 204-212.
129. Nicolau B, Marcenes W, Bartley M & Sheiham A. Associations between socio-economic circumstances at two stages of life and adolescents' oral health status. *J Public Health Dent* 2005; 65: 14-20.
130. Lopez R, Baelum V. Gender differences in tooth loss among Chilean adolescents: socio-economic and behavioral correlates. *Acta Odont Scand* 2006; 64: 169-176.

