

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTİTİSLİ OBEZ VE NORMAL KİLOLU  
BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SPEKSİN VE  
ADİPOSITOKİNLERİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

FURKAN MUTLUOL

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi FATMA UÇAN YARKAÇ

KONYA 2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTİTİSLİ OBEZ VE NORMAL KİLOLU  
BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SPEKSİN VE  
ADİPOSITOKİNLERİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

FURKAN MUTLUOL

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi FATMA UÇAN YARKAÇ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından **211924002** proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2021

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Görevlisi **Furkan MUTLUOL**'un “**Periodontitisli Obez ve Normal Kilolu Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısındaki Speksin ve Adipositokinlerin Seviyelerinin İncelenmesi**” başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / 2021

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Doç.Dr. Elif ÖNCÜ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Özkan KARATAŞ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından ..... tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

## **BEYANAT**

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 01.07.2021

Furkan MUTLUOL



## BENZERLİK

### PERİODONTİTİSLİ OBEZ VE NORMAL KİLOLU BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SPEKSİN VE ADİPOZİTOKİNLERİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>17</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>15</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>5</b> YAYINLAR	% <b>7</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	--------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="https://dspace.gazi.edu.tr">dspace.gazi.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>2</b>	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	% <b>2</b>
<b>3</b>	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="https://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="https://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	<a href="https://earsiv.atauni.edu.tr">earsiv.atauni.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="https://dspace.baskent.edu.tr">dspace.baskent.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="https://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalıőmamda bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösterici olan çalışma disiplini ve mesleki etik değerleriyle her zaman örnek aldığım tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ'a;

Uzmanlık eğitimimde değerli katkıları olan hocam Doç. Dr. Elif ÖNCÜ'ye;

Tüm alıőma arkadaşlarım ve bölüm personeline;

İlk tanıdığım günden bugüne kötü günümde iyi günümde her zaman yanımda olan zor şeyleri kolaylaőtıran güzel olan şeyleri daha da güzel yapan çok iyi bir anne ve hayat arkadaşı olan biricik eşim Esra MUTLUOL'a;

Çocukluğumdan beri üzerimde çok büyük emekleri olan ablalarım Tuba MUTLUOL ve Pınar MUTLUOL'a

Beni bugünlere getiren desteklerini hayatım boyunca hep hissettiğim bıkmadan usanmadan her koşulda yanımda olan babam Mehmet MUTLUOL ve canım annem Aydanur MUTLUOL'a;

Sonsuz teőekkürler.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
BEYANAT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT .....	xv
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Periodontal Hastalıklar.....	3
2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	4
2.2.1. Periodontal Sağlık.....	7
2.2.2. Gingivitis .....	8
2.2.3. Gingival Hastalıklar (Biyofilm Tarafından İndüklenmeyen).....	9
2.2.4. Periodontitis.....	9
2.2.4.1. Periodontitisin Evreleri .....	10
2.2.4.2. Periodontitisin Dereceleri .....	12
2.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi.....	14
2.4. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi.....	18
2.5. Obezite.....	19
2.5.1. Obezite Prevelansı .....	19
2.5.2. Obezite Tanı Yöntemleri .....	20
2.5.2.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	20
2.5.2.2. Bel Çevresi (BÇ) Ölçümü .....	21
2.5.2.3. Bel-Kalça Oranı (BKO).....	22
2.5.2.4. Vücut Yağ Oranı Ölçümü.....	22
2.5.3. Obezite İçin Risk Faktörleri.....	23
2.5.3.1. Genetik Faktörler .....	23
2.5.3.2. Kişiyeye Bağlı Faktörler .....	23

2.5.3.2.1. Beslenme .....	23
2.5.3.2.2. Fiziksel Aktivite, Hareket Azlığı, Uyku .....	24
2.5.3.3. Sosyoekonomik Faktörler .....	24
2.5.4. Obezite ve Enflamasyon .....	25
2.5.4.1. Leptin .....	26
2.5.4.2. Adiponektin .....	28
2.5.4.3. Rezistin .....	29
2.5.4.4. TNF- $\alpha$ .....	30
2.5.4.5. IL-1 $\beta$ .....	31
2.5.4.6. IL-6 .....	33
2.5.4.7. Speksin .....	33
2.6. Obezite Periodontitis İlişkisi .....	34
2.7. Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS) .....	36
2.7.1. Dişeti Oluşu Sıvısı Toplama Yöntemleri .....	37
2.7.1.1. Gingival Yıkama Yöntemi .....	38
2.7.1.2. Kapiller Tüp ve Mikro Pipet Yöntemi .....	38
2.7.1.3. Emici Kağıt Şerit Yöntemi .....	38
2.8. Amaç .....	39
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>40</b>
3.1. Hasta Seçimi .....	40
3.2. Çalışma Protokolü .....	41
3.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	42
3.3.1. Sondlamada Cep Derinliği (SCD) .....	42
3.3.2. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) .....	43
3.3.3. Plak İndeksi (PI) .....	43
3.3.4. Gingival İndeks (GI) .....	44
3.4. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi .....	44
3.5. Biyokimyasal Analizler .....	46
3.5.1. DOS Örnekleri İçin ELİSA Protokolü .....	47
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	48
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>50</b>
4.1. Demografik Bulgular .....	50
4.2. Antropometrik Bulgular .....	51

4.3. Klinik Bulgular .....	51
4.3.1. Plak İndeksi.....	52
4.3.2. Gingival İndeks .....	52
4.3.3. Sondlama cep derinliği.....	52
4.3.4.Klinik ataşman seviyesi .....	52
4.4. Biyokimyasal Bulgular .....	53
4.5. Korelasyon Analizi.....	58
<b>5.TARTIşMA.....</b>	<b>61</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>72</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>74</b>
<b>8. ÖZGEÇMİş .....</b>	<b>86</b>
<b>9.EKLER.....</b>	<b>87</b>
<i>EK-A: Etik Kurul Onay Belgesi.....</i>	<i>87</i>
<i>EK-B: Gönüllü Onam Formu .....</i>	<i>88</i>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b><math>\gamma</math></b>	: Gama
<b>%</b>	: Yüzde işareti
<b>&lt;</b>	: Küçüktür işareti
<b>&gt;</b>	: Büyüktür işareti
<b>®</b>	: Kayıtlı tescilli marka simgesi
<b>°C</b>	: Derece Santigrat
<b><math>\mu</math>L</b>	: Mikrolitre
<b>AAP</b>	: Amerika Periodontoloji Akademisi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>BÇ</b>	: Bel Çevresi
<b>BKO</b>	: Bel Kalça Oranı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DOS</b>	: Dişeti oluğu sıvısı
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DXA</b>	: Hidrodensitometri
<b>EFP</b>	: Avrupa Periodontoloji Federasyonu
<b>ELİSA</b>	: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
<b>GI</b>	: Gingival İndeks
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>HbA1c</b>	: Hemogloblin A1c
<b>(ICAM)-1</b>	: Hücre İçi Adezyon Molekülü
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>KAS</b>	: Klinik Ataşman Seviyesi
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>KÇ</b>	: Kalça Çevresi
<b>LH</b>	: Luteinize Edici Hormon
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>mL</b>	: Mililitre

<b>mm</b>	: Milimetre
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemotaktik Protein-1
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>MIF</b>	: Makrofaj Enflamatuvar Protein
<b>MI</b>	: Myokard Enfarktüsü
<b>NK</b>	: Doğal Öldürücü
<b>NPQ</b>	: Nöropeptid Q
<b>NF-kB</b>	: Nükleer faktör-kappa B
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>p</b>	: Anlamlılık değeri
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer Lökosit
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
<b>PBS</b>	: Fosfat Tamponlu Salin
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>PGE2</b>	: Prostaglandin E2
<b>PI</b>	: Plak İndeksi
<b>PMN</b>	: Polimorfonükleer hücre
<b>RELM</b>	: Rezistin Benzeri Molekül Ailesi
<b>SCD</b>	: Sondlama Cep Derinliği
<b>sn</b>	: Saniye
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz faktörü
<b>TURPED</b>	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. 2017 Periodontal Hastalık Sınıflaması (Caton ve ark., 2018).....	7
Şekil 2.2. Periodontitis Patogenezi (K Yadav ve ark., 2015).....	16
Şekil 2.3. Obezite ve Enflamasyon (Sheha ve ark., 2017).....	26
Şekil 2.4. Leptin ve Etkileri (Shimada ve ark., 2010) .....	27
Şekil 2.5. Obezite ve Periodontal Hastalık (Toshiyuki Saito ve ark., 1998) .....	35
Şekil 3.1 Çalışma protokolü şeması .....	42
Şekil 3.2. Williams periodontal sondu (Hu-Friedy®, Chicago, Illinois, ABD).....	43
Şekil 3.3. DOS Örneklerinin Alınması .....	46
Şekil 3.4. Elisa Kiti (Elabscience®, Biotechnology Inc., Houston, Texas).....	47
Şekil 3.5. Vortex Cihazı (Heidolph®, Heidolph Instruments GmbH & CO., Schwabach, Germany); Santrifüj Cihazı (Hanil® Hanil Scientific Inc., Gimpo, Korea).....	48

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Klinik Sağlık ve Gingivitis (Tonetti ve ark., 2018) .....	8
Tablo 2.2. Periodontitisin Evreleri (Tonetti ve ark., 2018).....	12
Tablo 2.3. Periodontitisin Dereceleri (Tonetti ve ark., 2018) .....	14
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verileri .....	50
Tablo 4.2. Hastaların Antropometrik Verileri .....	51
Tablo 4.3. Hastaların Periodontal İndeks verileri.....	51
Tablo 4.4. Biyokimyasal Veriler .....	53
Tablo 4.5. Gruplar Arası Korelasyon Tablosu .....	60



## GRAFİKLER LİSTESİ

<b>Grafik 4.1.</b> Periodontal Veriler.....	53
<b>Grafik 4.2.</b> Gruplar arası IL-6 Seviyeleri.....	54
<b>Grafik 4.3.</b> Gruplar Arası IL-1 $\beta$ Seviyeleri.....	54
<b>Grafik 4.4.</b> Gruplar Arası TNF- $\alpha$ Seviyeleri.....	55
<b>Grafik 4.5.</b> Gruplar Arası Leptin Seviyeleri.....	56
<b>Grafik 4.6.</b> Gruplar Arası Rezistin Seviyeleri.....	56
<b>Grafik 4.7.</b> Gruplar Arası Adiponektin Seviyeleri .....	57
<b>Grafik 4.8.</b> Gruplar Arası Speksin Seviyeleri .....	58



## ÖZET

# PERİODONTİTİSLİ OBEZ VE NORMAL KİLOLU BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ SPEKSİN VE ADİPOZİTOKİNLERİN İNCELENMESİ

Furkan MUTLUOL

## PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

### UZMANLIK TEZİ / KONYA 2021

**Amaç:** Periodontal hastalıklar ve obezite ortak patogenezi mekanizmalarına sahip, birbirleri ile ilişkili enflamatuvar hastalıklardır. Bu çalışmanın amacı, periodontal hastalıkların ve obezitenin dişeti oluşu sıvısındaki (DOS) tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6), leptin, adiponektin, rezistin ve speksin seviyelerine olan etkisini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran; normal kilolu periodontal olarak sağlıklı 22 birey (NK-S grubu), normal kilolu periodontitisli 22 birey (NK-P grubu), obez ve periodontal olarak sağlıklı 22 birey (O-S grubu) ve obez periodontitisli 22 birey (O-P grubu) olmak üzere, toplam 88 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her bireyin klinik ve radyografik muayeneleri yapıldıktan sonra klinik periodontal parametreleri (plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlamada cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS)) kaydedilmiştir. Bireylerin DOS örnekleri alındıktan sonra, DOS örneklerindeki TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, leptin, adiponektin, rezistin ve speksin seviyeleri ELİSA (Enzyme Linked İmmünosorbent Assay) yöntemi ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Klinik periodontal parametreler değerlendirildiğinde; Pİ, Gİ, SCD ve KAS ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). En yüksek klinik periodontal parametreler O-P grubu bireylerde gözlenirken, NK-S grubu bireylerde ise en düşük periodontal parametre değerleri tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). DOS IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leptin, adiponektin, rezistin ve speksin seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). DOS IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leptin ve rezistin seviyeleri en yüksek O-P grubunda, en düşük ise NK-S grubu bireylerde gözlenmiştir. Obez bireylerin DOS IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leptin ve rezistin seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). İlaveten, DOS adiponektin ve speksin seviyeleri en yüksek NK-S grubunda, en düşük ise O-P grubu bireylerde tespit edilmiştir. Obez bireylerin adiponektin ve speksin seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Sonuçlar:** Periodontal hastalık ve obezitenin patogenizinde rol oynayan proenflamatuvar adipositokinlerin vücut kütle indeksi ve klinik periodontal parametrelerle ilişkisi korele olarak obez periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. İlaveten, obez bireylere kıyasla normal kilolu bireylerde adiponektin ve speksin seviyelerinin daha yüksek olduğu ve periodontal parametreler ile negatif bir korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde her iki hastalığın da ortak patogeneze sahip olduğu ve periodontal hastalığının tanısında ve periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde anti-enflamatuvar karakterde olan speksinin alternatif bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Adipokin; obezite; periodontitis; rezistin; speksin

## ABSTRACT

# INVESTIGATION OF SPEXIN AND ADIPOCYTOKINES IN GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN OBESE AND NORMAL WEIGHT INDIVIDUALS WITH PERIODONTITIS

Furkan MUTLUOL

PERIODONTOLOGY DEPARTMENT

SPECIALIZATION THESIS / KONYA 2021

**Purpose:** Periodontal diseases and obesity are interrelated inflammatory diseases that create common inflammation mechanisms. The aim of this study was to determine the effects of periodontal diseases and obesity on tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), leptin, adiponectin, resistin and spexin levels in the gingival crevicular fluid (GCF).

**Method:** Applied to Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry Periodontology Clinic for this study; a total of 88 patients, including 22 normal-weight periodontally healthy individuals (NK-S group), 22 normal-weight individuals with periodontitis (NK-P group), 22 obese and periodontally healthy individuals (O-S group), 22 individuals with obese periodontitis (O-P group), were included in the study. After clinical and radiographic examinations of each individual included in the study, clinical periodontal parameters (plaque index (PI), gingival index (GI), probing pocket depth (SCD) and clinical attachment level (CAL)) were recorded. Then GCF samples were taken and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, leptin, adiponectin, resistin and spexin levels in GCF samples were determined by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method.

**Results:** When clinical periodontal parameters were evaluated; there was a statistically significant difference between the groups in terms of PI, GI, SCD and CAL measurements ( $p < 0.05$ ). While the highest clinical periodontal parameters were observed in O-P group individuals, the lowest periodontal parameter values were determined in NK-S group individuals ( $p < 0.05$ ). There was a statistically significant difference between the groups in GCF IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leptin, adiponectin, resistin and spexin levels ( $p < 0.05$ ). GCF IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leptin and resistin levels were highest in the O-P group and the lowest in the NK-S group. Obese individuals had higher GCF IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leptin and resistin levels compared to normal weight individuals ( $p < 0.05$ ). In addition, GCF adiponectin and spexin levels were highest in the NK-S group and lowest in the O-P group. It was observed that adiponectin and spexin levels of obese individuals were lower than those of normal weight ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It has been determined that proinflammatory adipocytokines, which play a role in the pathogenesis of periodontal disease and obesity, are higher in obese individuals with periodontitis in correlation with body mass index and clinical periodontal parameters. In addition, adiponectin and spexin levels are higher in normal-weight individuals compared to obese individuals, and they show a negative correlation with periodontal parameters. Within the limitations of this study, it was concluded that both diseases have common pathogenesis, and spexin, which has an antiinflammatory character, may be an alternative marker in the diagnosis of periodontal disease and in the evaluation of the effectiveness of periodontal treatment.

**Keywords:** Adipokine; obesity; periodontitis; resistin; spexin

## 1.GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak içerisinde bulunan patojen bakteriler ile konak savunma sistemleri arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan kronik enflamatuvar hastalıklardandır (Garcia ve ark., 2001). Tedavi edilmediği takdirde periodontal hastalıklarda, mikrobiyal dental plaktaki periodontopatojen bakteriler ataşman kaybı, alveol kemik yıkımı, cep oluşumu ve hatta diş kayıplarına neden olmaktadır. Periodontal dokularda geri dönüşümsüz doku kayıplarının en sık rastlanan sebebi periodontitistir (Newman ve ark., 2012). Birçok kronik enfeksiyöz hastalıkta olduğu gibi periodontitisin başlamasında ve ilerlemesinde de lokal ve sistemik çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır (Garcia ve ark., 2001; Orbak ve ark., 2002; Newman ve ark., 2012).

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olan lokal faktörler çürükler, maloklüzyonlar, kök rezorbsiyonları ve dişin anatomik yapısı gibi plak birikimine yol açan durumlar iken; sistemik faktörler ise diyabet, sigara, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi hastalıklardır (Lamster ve Lalla, 2001; Wactawski-Wende, 2001).

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; yağ dokusunun (adipoz dokunun) vücut sağlığını bozacak ölçüde anormal veya aşırı derecede birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin temel nedeni metabolizma ve fiziksel aktiviteler sırasında harcanan enerji miktarı ile diyetle alınan enerji miktarı arasındaki düzensizliktir. Bununla birlikte genetik ve çevresel faktörler de obezite gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Andersen ve ark., 1998; Day ve Loos, 2011; Mathes ve ark., 2011). Obezitenin tanısı sıklıkla vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi (BÇ) ölçümü ile yapılmaktadır. DSÖ'ne göre, VKİ'yi 25 ile 29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan kişiler aşırı kilolu; 30 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan kişiler ise obez bireyler olarak tanımlanmaktadır (WHO 2000).

Son yıllarda, obezite ile periodontal hastalıklar arasındaki olası ilişki araştırılmaya başlanmış ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinen obezitenin periodontitis için de önemli bir predispozan faktör olduğu belirtilmiştir (Genco ve ark., 2005; Pischon ve ark., 2007; Endo ve ark., 2010; Zimmermann ve ark., 2013).

Hem obezite hem de periodontitis kronik enflamatuvar hastalıklardandır. Obeziteyle birlikte ortaya çıkan yağ dokusu yıllarca trigliserit depolayan inert bir organ olarak kabul edilmiştir. Günümüzde yağ dokusunun, karmaşık ve metabolik olarak aktif bir endokrin doku olduğu bilinmektedir (Ritchie, 2007). Adipositler, pek çok immün düzenleyici faktör ile metabolizma ve vasküler biyolojide önemli roller alan bileşenler salgılamaktadır. Adipoz dokuyu oluşturan adipositlerden, preadipositler ve makrofajlar gibi hücrelerden, genel olarak adipokinler olarak bilinen 50'den fazla biyoaktif molekül salgılanmaktadır. Bunların bazıları yerel olarak etki ederken bazıları sistemik dolaşım yoluyla karaciğer, kaslar ve endotelde sinyal molekülü olarak fonksiyon göstermektedir (Fantuzzi, 2005).

Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, adipoz dokudan salgılanan hormon ve sitokinlerin periodontal hastalık gelişimine etki ettiği, adipokinlerin hiperenflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalıkların patofizyolojisinde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir. Dahası, periodontitise neden olabilecek risk faktörlerinden bağımsız olarak obezitenin periodontal hastalıklar için bir etken olabileceği belirtilmektedir (Al-Zahrani ve ark., 2003). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada periodontal hastalık ve obezite arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla obez ve obez olmayan bireylerde periodontal durum ve adipositokinlerin seviyelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, diş yüzeyine tutunmuş mikrobiyal dental biyofilm içindeki spesifik mikroorganizma ve/veya spesifik mikroorganizma gruplarının patojenitesine karşı konağın vermiş olduğu yanıt olup; konakla ilgili genetik, sosyoekonomik durum, yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık gibi faktörlerden de etkilenen multifaktöriyel kronik enflamatuvar hastalıklardır (Paquette ve Williams, 2000). Periodontal hastalıkların oldukça yüksek bir prevalansa sahip oldukları ve dünya popülasyonunun %90'ının bu hastalıklardan etkilendiği bildirilmiştir (Pihlstrom ve ark., 1999).

Periodontal hastalık tanımlaması gingivitis ve periodontitis formlarını içermektedir (Armitage, 1999). Gingivitis genellikle dental plak birikimiyle başlayan, dişetlerinde eritem, ödem, dişeti yüzeyindeki pürüzlülüğün kaybolması ve dişeti kanamasıyla karakterize, iltihabi bir dişeti hastalığıdır. Diş yüzeylerindeki dental plak ve biyofilm tabakası uzaklaştırıldığında, dişetinde gözlenen doku değişimleri kaybolur, bu nedenle gingivitis geri dönüşümlü bir hastalıktır. Mikrobiyal dental biyofilme bağlı gingivitis en sık karşılaşılan periodontal hastalık olup her yaş grubunda görülebilmektedir (Page,1985; Bath,1991). Gingivitis tedavi edilmediğinde diş destek dokularında yıkıma neden olarak periodontitise ilerleyebilmektedir. Periodontitis, klinik ataşman kaybına, alveolar kemik kaybına ve periodontal cep oluşumuna yol açan dişlerin destek dokularının ilerleyici ve kalıcı enflamatuvar hastalığıdır (Lim ve ark., 2020). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* vb. gibi bakteriler periodontitisli hastalarda dişeti oluğu sıvısında baskın mikroorganizmalardır. Yetersiz ağız hijyenine bağlı olarak periodontitisin ilerlemesine neden olan bu anaerobik mikroorganizmalar periodonsiyumun derin bölgelerine kolonize olarak yıkım sürecini başlatırlar. Genellikle ağrısız ve asemptomatik olarak seyreden bu hastalığın ilerlemesi halinde, kemik rezorpsiyonunu takip eden dişeti çekilmesi, mobilite ve diş migrasyonu gözlenir. Periodontitisin ilerleme hızı kişiler arasında farklılık göstermekle birlikte ağızda

farklı bölgelerde de farklı hızla gelişebilmektedir. Periodontitis aynı zamanda episodik bir hastalık olup; aktif ve pasif olmak üzere iki dönemi vardır. Hastalığın aktif döneminde doku yıkımı gerçekleşirken pasif dönemde doku yıkımı durmakta, hatta bir miktar doku tamiri gerçekleşebilmektedir (Arigbede ve ark., 2012).

## **2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması**

Hastalıkların etiolojisini, patogenezi ve tedavisini bilimsel olarak incelemek için sınıflandırma sistemleri gereklidir. Sınıflandırma sistemleri klinisyenlere hastalarının sağlık bakım ihtiyaçlarını düzenlemeleri için bir yol sağlar (Armitage, 1999). 1800'lerin sonlarında, günümüzde kronik periodontitis olarak bilinen durum, klinik olarak dişlerde diştaşı birikmesine bağlı olarak periodonsiyumun yavaş ilerleyen yıkımı veya tükürük ve serumdaki birikintilere bağlı olarak periodontal membranın kalsifik iltihabı olarak tarif edilmiştir. 20. yüzyılın çoğu boyunca, bu periodontitis formu, lokal iritanlar ve diş yüzeylerinde diş plağı (biyofilmler) oluşumu ile ilişkili enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmiştir (Armitage ve Cullinan, 2010). 1989 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflandırması, sınıflandırmada önemli bir gelişme olarak kabul edilmiştir. Bu sınıflamada özellikle sistemik hastalıkların periodontal sağlık üzerindeki etkisi fark edilmiş ve sistemik hastalıklar sınıflamaya eklenmiştir (Wiebe ve Putnins, 2000).

1999 yılında periodontal hastalıkların etiyojisi, epidemiyolojisi, tedavi şekli ve etkinliği değerlendirmek amacıyla yeni bir sınıflandırma yapılmış ve bu sınıflamada periodontal hastalıklar şu şekilde sınıflandırılmıştır (Armitage, 1999).

- 1) Gingival Hastalıklar
- 2) Kronik Periodontitis
- 3) Agresif Periodontitis
- 4) Sistemik Hastalıkların Bir Bulgusu Olarak Periodontitisler
- 5) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
- 6) Periodonsiyumun Abseleri

7) Endodontik Lezyonlarla ilişkili Periodontitis

8) Gelişimsel veya Edinsel Deformiteler ve Durumlar

1999 yılında yapılan sınıflamadan sonra periodontal hastalıkların patolojisi ve fizyolojisi hakkında elde edilen yeni bilgiler ışığında yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. 2017 yılında Amerika Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'ndan (EFP) uzman katılımcıların olduğu toplantı sonucu yeni bir sınıflama yapılmıştır. Gelecekte ortaya çıkabilecek biyolojik ve klinik ilerlemelere uyum sağlamak amacıyla düzenli olarak güncellenebilecek canlı bir sistem olarak düşünülerek bu sınıflamada, periodontal durumun ve hastalığın patogenezi, multifaktöriyel etiyojisi, hastalığın oluşma sebepleri ve peri-implant hastalıklar sınıflamaya dahil edilmiştir (Tonetti ve ark., 2018). 2017 yılında AAP ve EFP'ye göre periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

#### **A. Periodontal hastalıklar ve durumlar**

##### **1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar**

- Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
- Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen)
- Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen)

##### **2. Periodontitis**

- Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
- Periodontitis
- Sistemik Bir Hastalığın Bulgusu Olarak Periodontitis

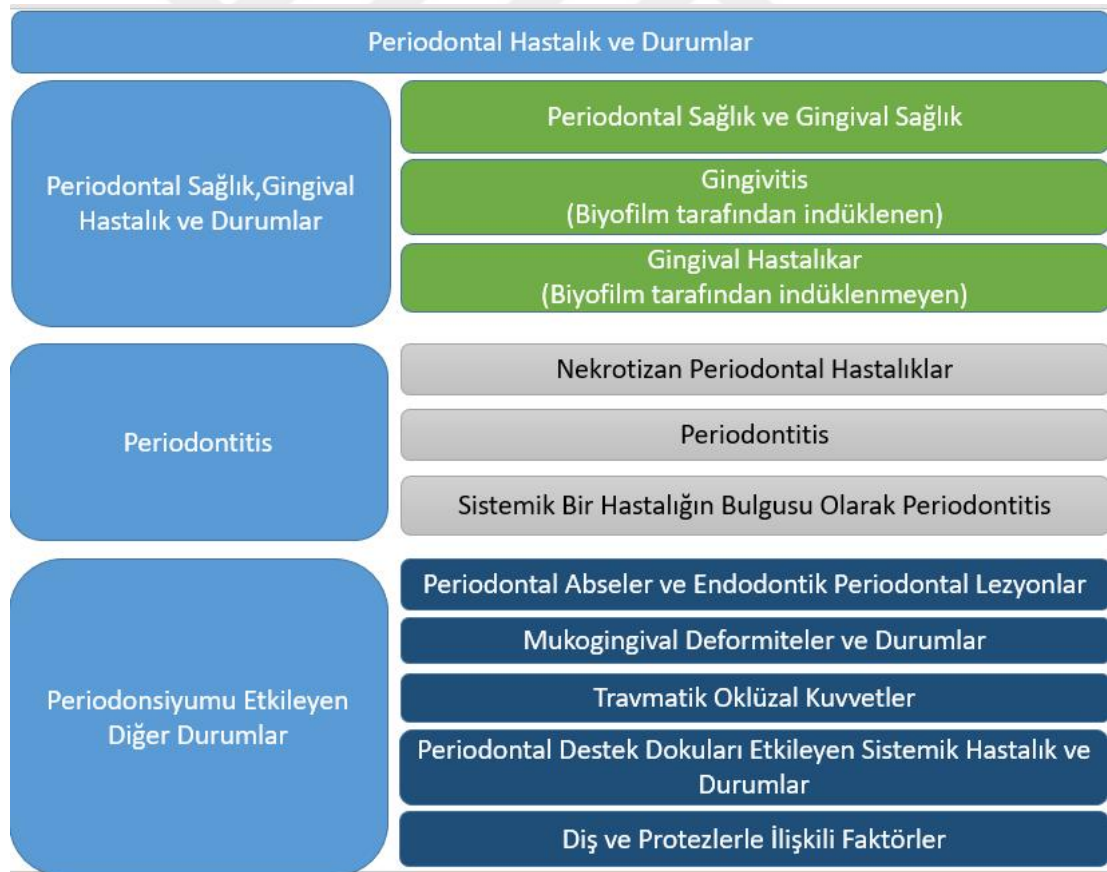
##### **3. Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar**

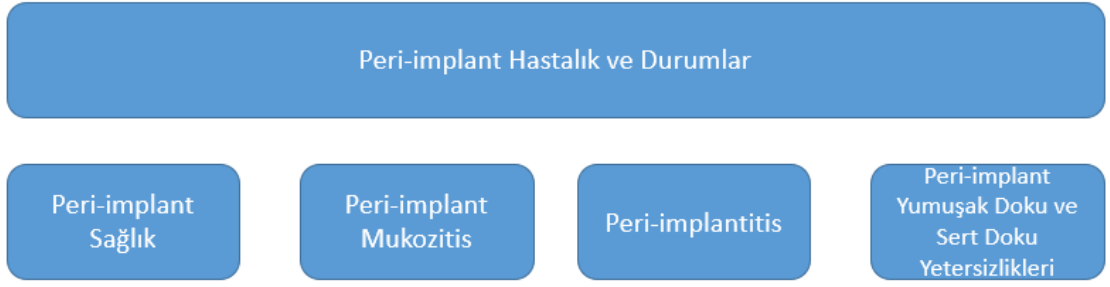
- Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar

- Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar
- Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
- Travmatik Oklüzal Kuvvetler
- Diş ve Protez İlişkili Faktörler

## B. Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar

- Peri-implant Sağlık
- Peri-implant Mukozitis
- Peri-implantitis
- Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri





Şekil 2.1. 2017 Periodontal Hastalık Sınıflaması (Caton ve ark., 2018)

## Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar

### 2.2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık klinik olarak değerlendirildiğinde periodontitis veya gingivitise bağlı enflamasyonun olmadığı durumdur. Periodontal sağlık; mutlak periodontal sağlık ve klinik periodontal sağlık olmak üzere iki farklı tanımlaması yapılmaktadır.

Periodontal dokuların klinik ve histolojik olarak sağlıklı olduğu, sondlamada kanamanın, periodontal cep varlığının, klinik ataşman kaybının ve radyografik kemik kaybının olmadığı, histolojik düzeyde enflamasyon bulgularının görülmediği ve periodonsiyumda anatomik bir değişikliğin olmadığı durumlar, mutlak periodontal sağlık olarak tanımlanır (Lang ve Bartold, 2018).

Sondlamada kanamanın görülmediği ya da çok minimal düzeyde (<%10) görüldüğü durum ise klinik periodontal sağlık olarak tanımlanır. Klinik periodontal sağlık anatomik olarak bozulmamış bir periodonsiyumda görülebileceği gibi azalmış periodonsiyumda da görülebilir. Periodontal ve gingival sağlık durumu “bozulmamış periodonsiyumda” ya da “azalmış periodonsiyumda” görülen sağlık formları olarak sınıflandırılır, her iki durumda da klinik olarak ödem, sondlamada kanama gibi klinik bulgular yoktur (Chapple ve ark., 2018).

**Bozulmamış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık:** Sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının, klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybının bulunmadığı bir durumdur. Fizyolojik kemik seviyesi mine sement sınırının 1-3 mm apikalindedir.

**Azalmış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık:** Sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının periodontal patolojik cebin bulunmadığı ancak klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybının bulunduğu bir durumu tarif eder (Sheiham, 1997).

### 2.2.2. Gingivitis

Gingivitis; diş yüzeyinde dental plak/biyofilm birikimiyle başlayan, dişetin geri dönüşümlü enflamasyondur. Gingivitiste dişetinde kızarıklık ve ödem gözlenirken, radyolojik olarak alveoler kemik kaybı görülmez. Sondlamada kanama ve DOS miktarında artış gingivitisin en erken görülen iki önemli bulgusudur (Sheiham, 1997; Huang ve ark., 2016). Plağın uzaklaştırılması ile gingivitis tablosu da elimine edilebilir.

**Tablo 2.1.** Klinik Sağlık ve Gingivitis (Tonetti ve ark., 2018).

<b>BOZULMAMIŞ PERİODONSİYUM</b>	<b>SAĞLIKLI</b>	<b>GİNGİVİTİS</b>
Ataşman kaybı	-	-
Sondlama derinliği	≤3 mm	≤3 mm
Sondlamada kanama	<%10	>%10
Radyolojik kemik kaybı	-	-
<b>AZALMIŞ PERİODONSİYUM</b>	<b>SAĞLIKLI</b>	<b>GİNGİVİTİS</b>
Ataşman kaybı	+	+
<b>Sondlama derinliği</b>	≤3 mm	≤3 mm
<b>Sondlamada kanama</b>	<%10	>%10
<b>Radyolojik kemik kaybı</b>	+/-	+/-
<b>TEDAVİ EDİLMİŞ (STABİL) PERİODONTİTİS</b>	<b>SAĞLIKLI</b>	<b>PERİODONTİTİS HİKAYESİ OLAN GİNGİVİTİS HASTASI</b>
Ataşman kaybı	+	+
<b>Sondlama derinliği</b>	≤4 mm	≤3 mm
<b>Sondlamada kanama</b>	<%10	>%10
<b>Radyolojik kemik kaybı</b>	+	+

### **2.2.3. Gingival Hastalıklar (Biyofilm Tarafından İndüklenmeyen)**

Bakteriyel plağın sebep olmadığı ve dolayısıyla plağın uzaklaştırılması ile düzelmeyen gingival hastalık tablosunun görüldüğü durumlardır (Tonetti ve ark., 2018). 2017 yılında AAP ve EFP'ye göre dental plak/biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalık ve durumlar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

**Genetik/Gelişimsel bozukluklar**  
**Spesifik enfeksiyonlar**  
**İnflamatuvar ve immün durumlar**  
**Reaktif süreçler**  
**Neoplazmlar**  
**Endokrin, Beslenme ve Metabolik hastalıklar**  
**Travmatik lezyonlar**  
**Gingival pigmentasyon**

### **2.2.4. Periodontitis**

Periodontitis, mikrobiyal plak birikimiyle ilişkili olan, diş destek dokularının yani periodontal ligament (PDL), alveoler kemik ve yumuşak dokunun enflamasyon sonucu yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Dolayısıyla periodontitiste mikrobiyal birikim, ataşman kaybı ve periodontal cep oluşumu görülmektedir ve bazen dişeti çekilmesi de bu duruma eşlik etmektedir.

Periodontitis, genellikle yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Ancak çevresel ve/veya sistemik faktörlerle konak yanıtının değişmesi hastalığın seyrini değiştirebilir. Literatürde periodontitis sigara, diyabet, lokal hazırlayıcı faktörler ve genetik faktörler ile ilişkilendirilmektedir.

2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'nda, periodontitis formları patofizyolojisine göre 3 alt grupta sınıflandırılmıştır: periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar ve sistemik bir hastalığın bulgusu olarak periodontitis;

Bu sınıflamaya göre:

1-Komşu olmayan iki veya daha fazla dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAS) veya,

2- İki veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep ile bukkal veya oral klinik ataşman kaybının 3 mm veya daha fazla olması durumu, periodontitis olarak kabul edilmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

Ancak periodontitis tanısı konulabilmesi için belirlenen klinik ataşman kaybı; servikal bölgeye uzanan çürük, travma kaynaklı dişeti çekilmesi, 3. molar dişin çekimi veya malpozisyonuyla ilişkili 2. molar dişin distalinde klinik ataşman kaybının olması, vertikal kök kırığı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar gibi periodontal kaynaklı olmayan nedenlerden olmamalıdır (Tonetti ve ark., 2018).

#### **2.2.4.1. Periodontitisin Evreleri**

**Evreleme (Stage):** Hastalığın kompleksliği ve yönetimi hakkında bilgi verir. Evre I'den IV'e kadar dört farklı kategori vardır. Evrelemede periodontal kaynaklı diş kaybı, klinik ataşman kaybı, furkasyon tutulumu, mobilite, kemik kaybının yüzdesi, açısal defektler gibi faktörler göz önünde bulundurulmaktadır (Papapanou ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018). Evreleme interdental klinik ataşman kaybı en fazla olan dişe göre değerlendirilir.

Komplekslilik faktörü; vertikal defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, diş malpozisyonu, diş kaybı, alveoler kret defektleri ve çiğneme işlevi kaybı gibi durumların değerlendirilmesini içermektedir. Evre III ve Evre IV arasındaki ayırım komplekslilik faktörlerine dayanmaktadır. Genel olarak, teşhisin daha yüksek bir evreye kaydırılması için sadece bir komplekslilik faktörünün varlığı yeterlidir (Tonetti ve ark., 2018).

#### **Evre I periodontitis**

Evre I periodontitis, ataşman kaybının erken aşamalarını temsil eder ve gingivitis ile periodontitis arasında sınır durumudur. Bu nedenle, Evre I periodontitisli hastalarda, dişeti iltihabının ve biyofilm disbiyozunun kalıcılığına yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybının bulunmadığı Evre I periodontistide koronal üçlüde %15'den az radyografik kemik kaybı bulunmaktadır. Klinik ataşman kaybı ise 1-2 mm arasındadır. Sondlamada cep derinliği 4 mm ve daha azdır. Periodontal sebeplere bağlı diş kaybı görülmemektedir.

Hastalık bu evrede oral hijyen alışkanlıklarının düzeltilmesiyle kontrol altına alınabilir. Sondlamada cep derinliği ölçümü teşhis için altın standart olsa da tükürük ve DOS'taki belirteçlerin değerlendirilmesi, erken teşhisi kolaylaştırabilir (Tonetti ve ark., 2018).

### **Evre II periodontitis**

Evre II periodontitis, yapılan klinik periodontal muayene sonrası periodontitisin diş destek dokularında karakteristik hasarlara neden olduğu yerleşmiş periodontitis olarak tanımlanır. Evre II periodontitis hastalarında standart tedavi ilkelerine yanıtın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Bu evrenin özelliklerine bağlı olarak ya da tedavi yanıtına bağlı olarak daha ileri tedavi prosedürleri gerekebilir.

Evre II periodontitiste periodontal hastalık nedeniyle diş kaybı bulunmaz. Klinik ataşman kaybı interdental bölgede en fazla 3-4 mm'dir. Koronal bölgede görülen kemik kaybı %15-33 arasında, sondlamada cep derinliği 5 mm veya daha azdır. Hastalığın erken teşhisi, periodontal tedavi ve oral hijyen alışkanlıklarının düzeltilmesiyle hastalık kontrol altına alınabilir (Tonetti ve ark., 2018).

### **Evre III periodontitis**

Evre III periodontitiste, periodontal ataşmanda ileri seviyede yıkım mevcuttur. Bu evre, kökün orta kısmına uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterize edilir. Furkasyon tutulumu, derin kemik içi defektlerin varlığı, diş kaybı (periodontal hastalığa bağlı), lokalize kret defektlerinin varlığı tedaviyi karmaşık hale getirmektedir. Klinik ataşman kaybı interdental bölgede 5 mm ya da daha fazladır, ayrıca 3 mm'den fazla vertikal kemik kayıpları görülebilir. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı en fazla 4 diş ile sınırlı iken, 6 mm veya daha fazla sondlamada cep derinlikleri mevcuttur. Diş kaybının görüldüğü bu evrede çiğneme fonksiyonu korunmuştur (Tonetti ve ark., 2018).

### **Evre IV periodontitis**

Evre IV periodontitiste, çiğneme fonksiyonu kaybına neden olabilecek destek dokularında önemli derecede yıkım mevcuttur. Bu aşama, kökün apikal kısmına

uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ve/veya çoklu diş kaybı öyküsü (5 ya da daha fazla) ile karakterize edilir. Genellikle Evre IV periodontitis hastalarında tedavi planlamasında çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu gerekmektedir. Kemik kaybı radyografda kökün ortasına veya daha ilerisine uzanmaktadır (Tonetti ve ark., 2018).

**Tablo 2.2.** Periodontitisin Evreleri (Tonetti ve ark., 2018)

<b>PERİODONTİTİS EVRELERİ</b>		<b>Evre I</b> Hafif periodontitis	<b>Evre II</b> Orta periodontitis	<b>Evre III</b> Şiddetli periodontitis Ek diş kaybı potansiyeli olan	<b>Evre IV</b> Şiddetli periodontitis Dentisyon kaybı potansiyeli olan
Şiddet	<b>En fazla kayıp olan bölgedeki interdental (KAS)</b>	1-2 mm	3-4 mm	≥5mm	≥5mm
	<b>Radyografik kemik kaybı</b>	Koronal üçlüde (< %15)	Koronal üçlüde (%15-%33)	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan
	<b>Diş kaybı</b>	Periodontal kaynaklı diş kaybı yoktur		Periodontitis kaynaklı diş kaybı ≤4 diş	Periodontitis kaynaklı diş kaybı ≥5 diş
Komplekslik	<b>Lokal SCD</b>	Maksimum SCD ≤4mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maksimum SCD ≤5mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: SCD ≥6mm Vertikal kemik kaybı ≥3mm Sınıf 2 ya da 3 furkasyon tutulumu Moderate kret defekti	Evre III'ye ek olarak: Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (mobilitesi derecesi ≥2) Şiddetli kret defekti Bite collaps, flaring, migrasyon 20'den az diş kalması (10 karşıt çift)
Boyut ve Dağılım	<b>Tanımlayıcı olarak evreye ekle</b>	Her bir evre için Lokalize < % 30 Generalize > % 30 Molar/keser dağılım			

#### 2.2.4.2. Periodontitisin Dereceleri

Periodontitis riski taşıyan kişilerin erken teşhisi ve tedavisi dişleri korumak ve ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini iyileştirmek açısından kritik bir öneme sahiptir. 2017 yılında yayınlanan periodontal hastalık sınıflaması hastalığın şiddetini belirlemenin yanı sıra geniş bir evrelendirme ve derecelendirme sistemidir (Du ve

ark., 2018). Derecelendirme hastanın periodontitise karşı duyarlılığını gösterir. Kemik kaybı/yaş oranı hastalığın derecesini belirlemede kullanılan önemli bir parametredir. Bu oran hastalığa yatkınlığı gösterebilecek en iyi tahmindir. Sigara kullanımı, Hemogloblin A1c (HbA1c) ve C-reaktif protein (CRP) gibi değerler ise hastalığı modifiye edici risk faktörleridir (Dietrich ve ark., 2019).

Derecelendirme sistemi; hastalığın ilerleme riskini, tedavi sonuçlarını, hastalığı veya tedaviyi olumsuz olarak etkileyebilecek faktörleri değerlendiren, hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlayan ve ilerleme hızına dair geçmişe dayalı bilgi veren bir değerlendirmedir (Papapanou ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

Derecelendirme hasta ile ilgili faktörleri içerir. Bu da teşhis ve tedavi aşamasında klinisyenlere yardımcı olmaktadır. Periodontal teşhiste hastalığın derecesi B olarak derecelendirilir. Daha sonrasında derece A veya derece C'ye kayması için belirli kanıtların varlığı sorgulanmalıdır (Tonetti ve ark. 2018).

**Derece A (Yavaş hızda ilerleme):** Son 5 yılda radyografik kemik kaybı ve klinik ataşman kaybı olmaması ve radyografik kemik kaybı/yaş oranının 0.25'ten az olması durumudur. Biyofilm birikimi fazla ancak kemik yıkımı fazla değildir. Diyabet ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri yoktur.

**Derece B (Orta hızda ilerleme):** Radyografik kemik kaybı ya da klinik ataşman kaybı 5 yıldan fazla sürede 2 mm'den az olması, radyografik kemik kaybı/yaş oranı 0.25-1 arasında olması durumudur. Biyofilm miktarı ile uyumlu kemik yıkımı mevcuttur. Hastalarda sigara kullanımı günde  $< 10$  ve HbA1c  $\leq 7$ 'dir.

**Derece C (Hızlı İlerleme):** Radyografik kemik kaybı ya da klinik ataşman kaybı 5 yıldan fazla sürede 2 mm veya daha fazla olması ve radyografik kemik kaybı/yaş oranının  $> 1$  olması durumudur. Mevcut biyofilme göre daha fazla kemik yıkımı görülür. Hastalarda sigara kullanımı günde  $\geq 10$  adet ve HbA1c değeri  $> 7$ 'dir.

**Tablo 2.3.** Periodontitisin Dereceleri (Tonetti ve ark., 2018)

PERİODONTİTİSİN DERECE Sİ			DERECE A	DERECE B	DERECE C
	Direkt ilerlemenin kanıtı	Radyografik kemik kaybı veya KAS	5 yıldan fazla kayıp yok	<2mm 5 yıldan fazla	$\geq 2$ mm 5 yıldan fazla
		% kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25-1	>1
Primer etken	İndirekt ilerlemenin kanıtı	Fenotip	Biyofilm miktarına göre düşük seviyede yıkım	Biyofilm ile uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım: Hızlı progresyon ve/ya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller (örn. Molarkesici paterni, standart tedaviye beklenen yanıtın olmaması)
Dereceyi modifiye ediciler	Risk faktörleri	Sigara	-	<10sigara/gün	$\geq 10$ sigara/gün
		Diyabet	-	HbA1c<7	HbA1c $\geq 7$

### 2.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontal hastalıklar kronik enflamasyonun birçok yönünün analizi için uygun bir deneysel modeldir. Dental plak içerisindeki etiyolojik ajanlar ile konak doku cevabı arasındaki kompleks ilişkinin bir sonucu olarak periodontitiste periodontal dokularda yıkım meydana gelmektedir. Periodontitiste, patojenik bakterilerin ürünlerine karşı oluşan spesifik enflamatuvar yanıt periodonsiyumu etkiler ve alveoler kemikte yıkım meydana gelir (Listgarten, 1986). Periodontitiste

etkili olan bu mikroorganizmaların patojenite gösterebilmeleri için en az üç özelliğinin olması gerektiği bilinmektedir. Bu özellikler; mikroorganizmaların periodontal dokularda koloni oluşturabilmesi, konağın antibakteriyel savunma mekanizmalarını aşabilmesi ve direkt olarak doku yıkımına neden olabilecek maddeler salgılayabilmesidir (Hajishengallis, 2014).

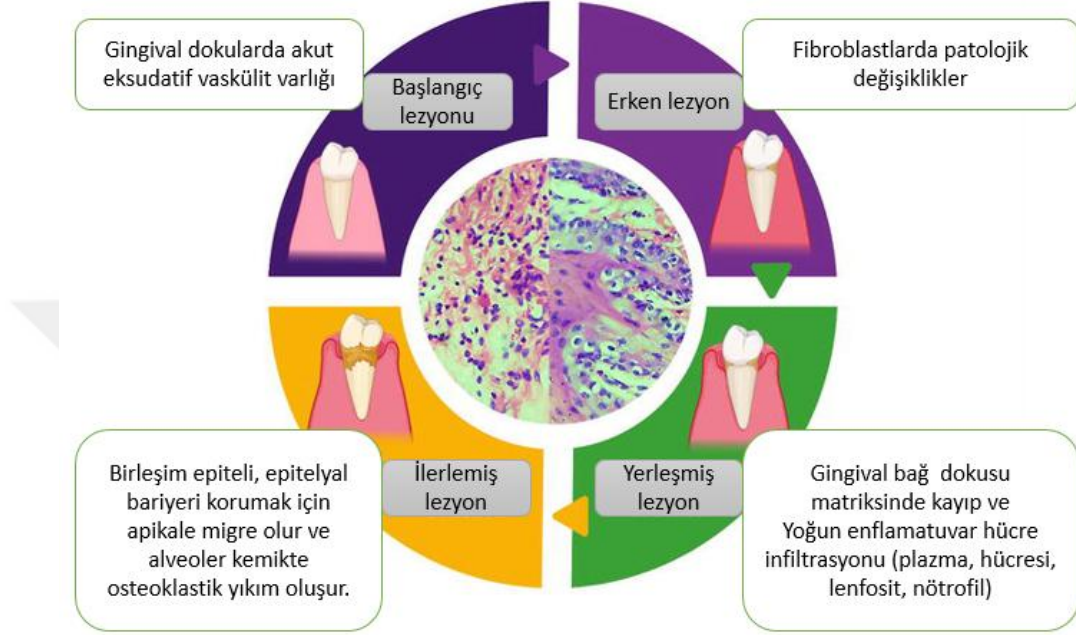
Periodontitisin patogenezi, doğal ve kazanılmış immün cevabı içeren enflamatuvar bir süreçtir. Bakterilerin periodontal dokulara invaze olmasıyla enflamasyon süreci başlar. Patojen mikroorganizmalar florada baskın hale gelmeye başladığında kompleman sistemi devreye girer. Kompleman sistemi, periodontopatojenleri kontrol etmede başarılı olamazsa periodontal enfeksiyon bölgesine polimorfonükleer lökosit (PMNL) migrasyonu başlar (Page ve Kornman, 1997). PMNL'ler, etken bakteri ve bakteri ürünlerini fagositoz, enzim ve serbest radikal salınımı yoluyla ortadan kaldırılabilselerse, periodontal hastalık gingivitisle sınırlı kalır. Fakat bu mekanizmalar yeterli olmazsa, bakteri ve bakteri ürünleri konak dokulara penetre olur, doku yıkımı görülür ve bu yıkımın ilerlemesi ile hastalık periodontitise dönüşür. Bu durumda konak monosit-lenfosit cevabı, araziidonik asit metabolitleri ve sitokinler gibi iltihabi mediyatörlerin lokal salgılanmasını başlatır. Bu mediyatörlerin başlattığı iltihabi cevap, bir yandan konak dokunun bakterilere ve bakteri ürünlerine karşı savunmasını gerçekleştirirken, diğer yandan da periodonsiyumu oluşturan bağ dokusunun ekstrasellüler matriksini etkileyerek periodontal cep oluşumu ve alveol kemik kaybı şeklinde ortaya çıkan sekonder doku yıkımına yol açar. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları, mikroorganizmaların çoğunlukla bakteriyel ürünleriyle değil de konak savunma sistemini etkileyerek dolaylı olarak doku yıkımına neden olduğu yönündedir (Taylor ve ark., 2013).

Gingival ve periodontal enflamasyonun gelişimi histopatolojik ve klinik olarak 4 faza ayrılır;

1. Başlangıç Lezyonu
2. Erken Lezyon
3. Yerleşmiş Lezyon

#### 4. İlerlemiş Lezyon

Bu fazlara göre başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken aşamalarını, yerleşik lezyon da kronik gingivitisini ifade etmektedir. İlerlemiş lezyon ise gingivitisin periodontitise ilerlediğini göstermektedir (Page ve Schroeder, 1976).



Şekil 2.2. Periodontitis Patogenezi (K Yadav ve ark., 2015)

Başlangıç lezyonu, yerleşik lökositlerin ve endotel hücrelerinin bakteriyel biyofilme verdiği yanıtıdır. Bu aşamada klinik enflamasyon belirtisi yoktur, dokulardaki değişiklikler ancak histolojik olarak değerlendirilebilir. Damar sisteminde belirgin bir genişleme, mikrosirkülasyonda yüksek hidrostatik basınç ve kılcal damarlardaki endotel hücreleri arasında artan boşluklar vardır ve bunların tümü mikrovasküler yatakta geçirgenliğin artmasına neden olur. Birleşim epiteline ve gingival sulkusa PMNL göçü izlenir. Enflamatuvar infiltrat oranı % 5-10 arasındadır. Başlangıç lezyonunun karakteristik özelliği enflamatuvar infiltrasyonun gerçekleşmesi ve kollajen kayıplarının olmasıdır. Histolojik olarak yapılan incelemede; enflamasyon bölgesinde kollajen kaybı olduğu ve enflamatuvar infiltrat alanının serum proteinleri ve enflamatuvar hücreleriyle dolu olduğu gözlenmektedir. Klinik olarak, plak biyofilmi tarafından üretilen zararlı maddelerin seyreltilmesine ve yıkanmasına yardımcı olan DOS miktarında artış gözlenir (Lang ve Lindhe, 2015; Kurgan ve Kantarci, 2018).

Erken lezyon plak birikimini takiben 4-7 gün sonra ortaya çıkar (Lang ve Lindhe, 2015). Başlangıç lezyonuna cevap olarak; konak defans mekanizmalarının yetersiz kalması ve enfeksiyonu ortadan kaldıramaması sonucu gelişir. Bağ dokusunda artan sayıda nötrofillerin, makrofajların, lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve mast hücrelerinin görünümü ile karakterizedir. Fibroblastlar, apoptoz yoluyla dejenerasyon belirtileri gösterir ve kollajen lifleri, lökosit infiltrasyonu için yer sağlamak üzere parçalanmaya başlar. Makrofajlar erken lezyonda baskın hücre tipidir ve önemli görevleri vardır (Kurtiş ve ark., 2005).

Erken lezyonda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımı da artar. Bu sitokinlerin başlıca görevi enflamasyon aktivasyonunu artırmak ve organize bir enflamatuvar yanıt oluşturmaktır (Reynolds ve ark., 1994). Ayrıca IL-8 ve makrofaj enflamatuvar protein (MIF) gibi kemokinler üretilip dişeti dokularına ve DOS içerisine alınır (Smith ve ark., 1997). Bu proenflamatuvar sitokin ve kemokinler bağışıklık sistemi hücrelerinin yaralanma ve bakteri saldırı bölgesine yönelmesini sağlar (Perdiguerro ve ark., 2007). Proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin etkilerini sınırlandırmak için makrofajlar ve T lenfosit hücreleri, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi anti-enflamatuvar sitokinleri üretmeye başlar. Lezyonun bu aşamasında klinik olarak ödem, eritem ve sondlamada kanama mevcuttur yani gingivitis bulguları vardır (Kurgan ve Kantarcı, 2018).

Yerleşik lezyon, dental plak oluşumunu takip eden 14-21 günde ortaya çıkan durumdur. Bu evre enflamasyonun durdurulamadığı veya çözülemediğini, kronik enflamasyon safhasına geçtiğini gösterir. Bu evrede lezyon kronik gingivitis olarak da tanımlanmaktadır. Makrofajların yanı sıra bu evrede plazma hücreleri, T ve B lenfositler baskın hale gelir (Gemmell ve ark., 2007). Venöz dolaşım bozulmuştur ve kan akımında yavaşlama gözlenir. Eritrositler bağ dokuya geçiş gösterir ve hemoglobin yıkımının sonucunda gingivada renk değişikliği oluşur. Enflamatuvar hücre infiltratı daha derin dokulara penetre olurken kollajen yıkımı devam eder. Bu sürede epitel çoğalmaya devam eder ve retepegler bakteri girişini engellemek ve epitelin bütünlüğünü korumak amacıyla bağ dokusunun derinlerine uzanır (Brex, 1991). Birleşim epiteli bakteriyel biyofilmin derinlere göçünü izin veren cep epiteline dönüşür (Lang ve Lindhe, 2015). Klinik olarak bu evrede dişetinde kanama,

renk ve kontur değişikliği ile seyreden orta şiddette dişeti iltihabı görülürken, kemikte ve periodontal ligamentte yıkım gözlenmez (J Lindhe ve Socransky, 1979).

İlerlemiş lezyon periodontal dokularda yıkımın başladığı, geri dönüşümsüz olduğu aşamadır. Ağırıklı olarak plazma hücrelerinden oluşan enflamatuvar hücre infiltrasyonu bağ dokusunda daha derin bölgelere uzanır (Kinane ve Lappin, 2001). Birleşim epiteli daha apikale göç eder ve kollajen liflerinde yıkım artar. Periodontal cebin derinleşmesiyle bakteriyel biyofilm apikale doğru ilerler. Bu aşamada ataşman kaybı ve kemik kaybı görülür (Jan Lindhe ve ark., 1978).

Dental plaktaki bakterilerin gingivitis ve periodontitise sebep olduğu bilinmesine rağmen, tüm gingivitis lezyonları periodontitise doğru ilerlememektedir. Gingivitisin oluşumu iyi bir immün yanıt olarak kabul edilebilir, ancak lezyonun periodontitise ilerlemesinde bakterilerin konak üzerindeki etkileri, konağın bağışıklık sistemi, genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Gingival enflamasyonun devam etmesinin sonucunda, dişe tutunan bağ dokusu ataşmanında meydana gelen kayıp periodontitisi gingivitisten ayıran önemli bir özelliktir. Periodontal ligament ve alveoler kemikteki kayıplar sonucunda epitelyal ataşman, periodontal cep oluşturacak şekilde kök yüzeyi boyunca apikale doğru göç etmektedir. Enflamatuvar süreç devam ettikçe ve periodontal cep derinleştikçe de mevcut yıkım daha da artmaktadır (Page ve Schroeder, 1976).

#### **2.4. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi**

Periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi, kişisel davranışlar ve sistemik risk faktörleri tarafından modifiye edilir ve konak yanıtı ile enfeksiyöz ajanlar arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından düzenlenir. Bireylerdeki mevcut sistemik hastalık veya durumlar bireyin konak yanıtını değiştirebilmekte ve periodontal durumu olumsuz etkileyerek, periodontal hastalıkların şiddetini artırabilmektedir (Klokkevoold ve Mealey 2006). Literatürde periodontal hastalığın şiddetinin ve ilerleme hızının, bireyin sistemik faktörlerle düzenlenen immün ve enflamatuvar cevabı doğrultusunda farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (Palmer ve Soory 2003).

Periodontal durumu etkileyebilen sistemik hastalık veya durumlar diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, olumsuz gebelik sonuçları (Offenbacher ve ark., 1998),

kronik obstruktif hastalıklar (Deo ve ark., 2009) ve obezitedir (Toshiyuki Saito ve ark., 1998).

## **2.5. Obezite**

Obezite, vücuda alınan gıdalar ile vücutta harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan; vücut ağırlığıyla ilişkili olarak adipoz dokuda yağ miktarının aşırı ve sağlıksız bir şekilde birikmesi olarak tanımlanabilir. DSÖ obeziteyi, adipoz dokunun vücutta genel sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı şekilde birikmesi şeklinde tanımlamıştır. Obezite; genetik, metabolik, endokrin, nörolojik, sosyoekonomik ve psikolojik faktörlere, fiziksel aktivite azlığına, yanlış beslenme alışkanlıklarına ve cinsiyete bağlı olarak gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır.

Aşırı kilo ile birlikte bugün dünya nüfusunun üçte birinden fazlasını etkileyen obezite karmaşık, çok faktörlü ve büyük ölçüde önlenemez bir hastalıktır (Stevens ve ark., 2012; Ng ve ark., 2014). Obezite eğilimlerini değerlendiren önceki çalışmalar, coğrafi bölge, etnik köken veya sosyoekonomik durum gözetmeksizin hem yetişkinlerde hem de her yaşta çocuklarda prevalansının arttığını göstermiştir (Chooi ve ark., 2019). 1970'lerden bu yana, küresel obezite prevalansı yetişkinlerde neredeyse üç katına çıkmış ve çocuklarda ve ergenlerde daha da dramatik bir şekilde yükselmiştir (Abarca-Gómez ve ark., 2017; Blüher, 2019). Düşük gelirli ülkelerde, obezite genellikle zengin ve kentsel ortamlardan gelen orta yaşlı yetişkinler (özellikle kadınlar) arasında daha yaygındır. Yüksek gelirli ülkelerde ise her iki cinsiyeti ve her yaşta etkileyebilmektedir. Obezitenin bireysel düzeydeki sonuçlarına ek olarak, obezite pandemisi toplum için çok büyük bir sağlık yükü oluşturabilir (Swinburn ve ark., 2011). Çeşitli çalışmalarda açıklanan birçok obezite önleyici stratejiye rağmen obezite salgını ve artan kilo eğilimleri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki popülasyonlarda artmaya devam etmektedir (Jönsson ve ark., 2005).

### **2.5.1. Obezite Prevelansı**

Tüm dünyada obezite prevelansı hızla artmaktadır. 2017 yılında DSÖ verilerine göre dünyada 1.9 milyar kilolu ve 650 milyon obez kişi bulunmaktadır (Orozco-Muñoz ve ark., 2017). Obezite görülme oranı olarak en dikkat çekici ülke

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'dir. ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (US National Center for Health Statistics) verilerine göre Amerika'da 2009-2010 yılları arasında 20 yaş ve üzeri 41 milyon (%35.8) kadın ve 37 milyon (%35.5) erkek olmak üzere toplam 78 milyondan fazla (>%35) yetişkin bireyin obez tanısı aldığını bildirilmiştir (Rosenthal ve ark., 2017).

Avrupa'da ise fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda %28-78 iken, obezite prevalansı erkeklerde %5-23, kadınlarda da %7-36 arasında değişmektedir (Marques ve ark., 2018).

Ülkemizde de birçok çalışmada obezite yaygınlığı kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Türkiye'deki obezite prevalansını belirlemeye yönelik yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada nüfusumuzun %30.9'unun vücut kitle indeksi (VKİ) <25 kg/m<sup>2</sup>, %39.6'sının (Kadın: %34.5, Erkek: %44.8) VKİ=25-30 kg/m<sup>2</sup>, %29.5'inin (Kadın: %41.5, Erkek: %21.2) ise VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalara göre ülkemizde nüfusun %30'unun obez, %40'ının ise aşırı kilolu olduğu görülmüştür. Ülkemizde obez birey sayısındaki artış obez bireylerde görülen ciddi sağlık sorunları göz önünde bulundurulduğunda obezite durumu dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (WHO, 2013).

### **2.5.2. Obezite Tanı Yöntemleri**

Obezitenin belirlenmesinde direkt ve indirekt olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İndirekt ölçüm yöntemleri (Antropometrik Ölçüm Yöntemleri) direkt yöntemlere göre daha kolay uygulanabilmesi, ölçüm aletlerinin ucuz ve kolay elde edilebilir olması, kişiye zarar vermeden ve girişim yapılmadan uygulanabilir olması nedeni ile obezitenin belirlenmesinde daha çok tercih edilmektedir.

#### **2.5.2.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)**

Vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) ve bel-kalça oranı (BKO) epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen, ucuz, basit ve güvenilir obezite tanı yöntemleridir (J.-P. Després ve Lemieux, 2006).

VKİ obeziteyi belirlemede en çok kullanılan yöntemdir. VKİ (Ortega ve ark., 2016) vücut ağırlığının kg cinsinden değerinin boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilir. VKİ'ne göre bireyler şu şekilde sınıflandırılır:

- 1- Düşük kilolu (VKİ 18.5 kg/m<sup>2</sup>'den daha az) bireyler,
- 2- Normal kilolu (VKİ 18.5 ile 24.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar) bireyler,
- 3- Aşırı kilolu (VKİ 25.0 ile 29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar) bireyler,
- 4-Obez (VKİ 30.0 kg/m<sup>2</sup>'den daha büyük olanlar) bireyler.

Obez bireyler de kendi içinde 3 alt gruba ayrılır;

- a) Sınıf I veya hafif obezite (VKİ 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar),
- b) Sınıf II veya orta obezite (VKİ 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar),
- c) Sınıf III veya aşırı obezite (Ekstrem-Morbid obezler) (VKİ 40.0 kg/m<sup>2</sup> 'den büyük olanlar) (Flegal ve ark., 2012).

VKİ yağsız vücut kütlelerini yağ kütlelerinden ayırt edememesine rağmen uygulama kolaylığı, güvenilirliği ve düşük maliyeti sebebiyle obezite tanısında sıklıkla kullanılmaktadır (Gallagher ve ark., 1996). Ancak VKİ yağ kütlelerinin genel bir göstergesi olup dağılımı hakkında bir fikir vermediği için hamilelerde, çocuklarda, sporcularda ve yaşlılarda tercih edilmemelidir (Toshiyuki Saito ve Shimazaki, 2007).

#### **2.5.2.2. Bel Çevresi (BÇ) Ölçümü**

Vücut yağ dağılımı obezite ile ilgili hastalıklar için risk faktörüdür (J.-P. Després ve Lemieux, 2006; Klein ve ark., 2007). Visseral yağ bileşenlerinin analizi hem pahalıdır, hem de klinik olarak uygulaması kolay değildir. Bu nedenle BÇ ölçümü buna alternatif olabilecek bir uygulamadır. BÇ ölçümü subkutan ve visseral yağ dokusu ile ilişkilendirilir (Despres ve ark., 1990; J. P. Després, 1998).

Erkeklerde >40 inç (102 cm) ve kadınlarda >35 inç (88 cm) BÇ ölçüm değerleri abdominal obeziteyi göstermektedir. VKİ indeksi 25 kg/m<sup>2</sup>-34.9 kg/m<sup>2</sup>

arasında olan bireylerde BÇ ölçümünün yüksek olması dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için önemli bir risk oluşturmaktadır.

### **2.5.2.3. Bel-Kalça Oranı (BKO)**

Bel-kalça oranı (BKO) bel çevresinin ölçümünün kalça çevresi ölçümüne bölünmesiyle elde edilen orandır ve abdominal obeziteyi değerlendirmek için kullanılan yaygın bir indekstir. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek BKO'nun kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ortega ve ark., 2016).

DSÖ erkeklerde  $>0.9$ , kadınlarda  $>0.85$  BKO değerlerinin metabolik sendromu belirleme kriteri olduğunu belirtmiştir (Larsson ve ark., 1984; Ohlson ve ark., 1985). Bazı çalışmalarda BKO değerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk taşıyan hastaları belirlemek için BÇ ölçümü ve VKİ indekslerine göre daha doğru sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (Pouliot ve ark., 1994). 52 ülkeden 27000 kişiyle yapılan retrospektif bir çalışmada BÇ ölçümü, VKİ ve BKO oranlarının myokard enfarktüsü (MI) ile ilişkilerine bakılmış, BKO değerinin hem kadınlarda hem de erkeklerde MI'nin en güçlü antropometrik göstergesi olduğu gösterilmiştir (Anand ve ark., 2009).

### **2.5.2.4. Vücut Yağ Oranı Ölçümü**

Vücut yağı, trigliserit depoları içeren hücrelerden oluşur (J.-P. Després ve Lemieux, 2006). Tüm vücut yağı miktarı, vücuttaki yağ oranı; yağsız vücut kütlelerinin sağlıklı vücut dokusu miktarına bölünmesiyle elde edilir. Toplam vücut yağının ölçmenin birçok yolu vardır. Yağ dokusunun kas ve kemik dokularına göre daha az yoğun olduğu teorisine dayanan hidrodensitometri (DXA) yöntemi altın standarttır. Bununla birlikte manyetik rezonans görüntüleme sistemi, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri de vücut yağ oranını belirlemede kullanılmaktadır.

Erkeklerde tüm vücut yağı oranı %11-15, kadınlarda ise %18–22 arasındadır. Erkeklerin vücut yağı oranı %20'nin, kadınlar da ise %30'un üzerinde olması obezite varlığı şeklinde tanımlanmaktadır (Klein ve ark., 2007).

### **2.5.3. Obezite İçin Risk Faktörleri**

Obezite alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki dengesizliğin sonucu olarak ortaya çıkar. Bu durum vücut ağırlığı ile sonuçlanan pozitif bir enerji dengesi oluşturur. Enerji düzensizliği bireyin kontrolü dışında sosyal ve ekonomik faktörlere bağlı ortaya çıkabilir. Obezitenin çevresel, genetik ve sosyoekonomik birçok risk faktörüne bağlı olarak ortaya çıkmasına rağmen kişisel davranış biçimleri de obezitenin önlenmesinde önemli ve etkin bir yere sahiptir (Klein ve ark., 2007).

#### **2.5.3.1. Genetik Faktörler**

Bugüne kadar 60'dan fazla genetik belirteç obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kalıtsal farklılıkların VKİ'deki varyasyonların %1.5'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (Dancott ve ark., 2003). Özellikle termogenezis mekanizmasında ve iştahın düzenlenmesinde ile önemli olan genler obezite için risk faktörüdür. Obezite açısından yüksek genetik risk taşıyan hastaların ortalama olarak 2.7 kg/m<sup>2</sup> daha yüksek VKİ değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (Speliotes ve ark., 2010). VKİ'deki düşük sayılabilecek bu fark gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan obez hasta sayısı göz önüne alındığında, genetik faktörlerin dışında başka risk faktörlerinin de oldukça etkili olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Neel, 1962).

#### **2.5.3.2. Kişiyeye Bağlı Faktörler**

##### **2.5.3.2.1. Beslenme**

21. yüzyıldan önceki yıllarda, obezite risk faktörleri üzerine yapılan araştırmaların büyük çoğunluğu bireysel düzeyde değiştirilebilir davranışlar üzerine odaklanmıştır (Mokdad ve ark., 2004). Roll ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada yüksek kalorili yiyeceklerin tüketilmesinin obezite gelişimine neden olduğunu göstermiştir (Rolls, 2003). Kalori kısıtlaması günümüzde en popüler kilo yönetimi ve kilo verme yaklaşımlarının ana odak noktası olmaya devam etmektedir. Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, diyet düzeninden bağımsız olarak kalori kısıtlamasının kilo yönetiminde daha iyi sonuçları olduğunu göstermiştir (Wadden ve ark., 2012).

### **2.5.3.2.2. Fiziksel Aktivite, Hareket Azlığı, Uyku**

Fiziksel aktivite, uyku, stres, hareketsiz yaşam gibi faktörler obezite ile ilişkilendirilmiştir. Beslenme alışkanlıkları ile birlikte bu faktörler bireyin sağlıklı bir vücut ağırlığına sahip olmasında önemli kümülatif etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalar kilo alımını önlemek ya da kilo vermeye yardımcı olması için haftada 150-200 dakika orta yoğunlukta aktivitenin, stresten uzak olunması gerektiğinin ve uyku düzeninin olması gerektiğini belirtmektedir (Hruby ve Hu, 2015).

### **2.5.3.3. Sosyoekonomik Faktörler**

Literatürde fazla kilo ve obezite gelişiminde yaş, cinsiyet, etnik köken, sosyokültürel (eğitim düzeyi, gelir düzeyi, medeni durum) durumların etkisi gösterilmektedir (Suvan ve ark., 2011). Gelir düzeyi obezite riskinde değişken bir role sahiptir. 20. yüzyılın ortalarına kadar ABD’de ve Avrupa ülkelerinde yüksek gelir düzeyi obezite ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda ise bu durum tersine dönmüştür. Özellikle ABD’de obez bireylerin daha çok yoksulluk düzeyinde ya da altında olduğu görülmüştür (Levine, 2011). Benzer şekilde Zhang ve ark. da gelir düzeyi ile obezite arasında ters bir orantı olduğunu bulmuşlardır (H. Zhang ve ark., 2017). Düşük gelir düzeyine sahip kişilerin obeziteye karşı savunmasız olmalarının nedeni bu kişilerin sağlık hizmetlerine erişiminin kısıtlı olması, beslenme ve psikososyal faktörler (stres, sosyal izolasyon, güvensizlik) ile açıklanmıştır (Ogden ve ark., 2017).

Obezite her iki cinsten görülür, fakat kadınlarda görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (Suvan ve ark., 2011). Ülkemizde de Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) obezite görülme sıklığının diğer çalışmalara benzer şekilde kadınlarda erkeklerden (Kadın: %41.5, Erkek: %21.2) daha fazla olduğunu ve obez bireylerin daha çok şehirlerde yaşayan bireyler olduğunu göstermiştir (Yumuk, 2005). Aynı zamanda çalışmalarda emekli olanlarda ve ev hanımlarında hareketli meslek gruplarına nazaran obezite görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (Alper ve ark., 2018).

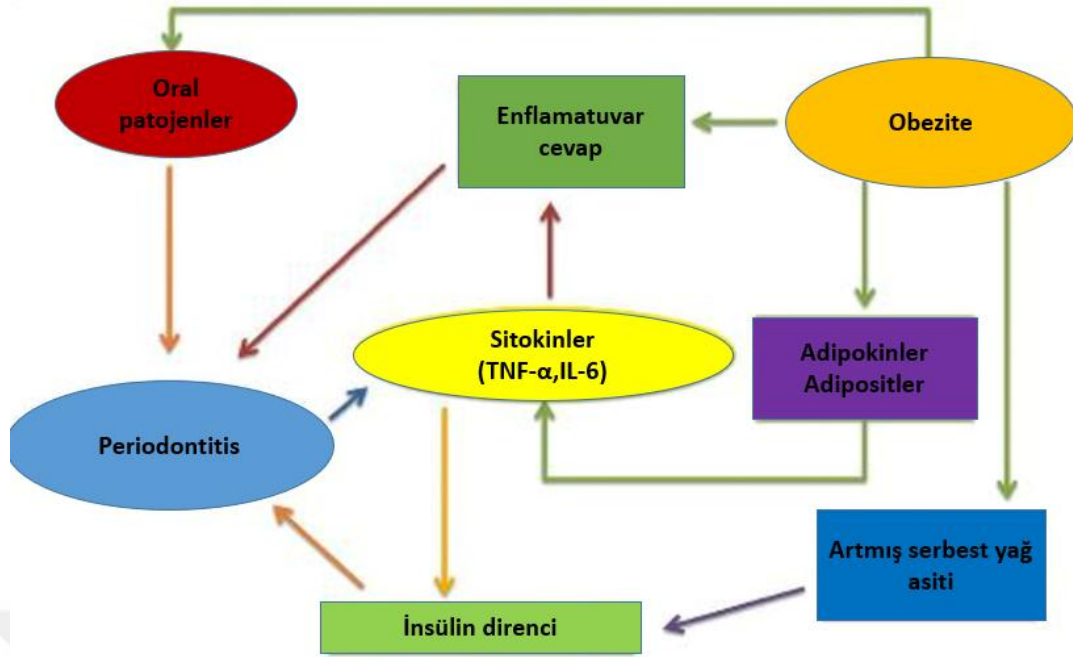
Eğitim seviyesi ile obezite arasında ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda ise düşük eğitim seviyesine sahip bireylerde (okur-yazar olmayan %33.4, üniversite

mezunu %10) obezite prevalansının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (H. Zhang ve ark., 2017).

#### **2.5.4. Obezite ve Enflamasyon**

Adipoz doku bir bağ dokusu matriksi ve makrofajlarda dahil olmak üzere çok sayıda bağışıklık sistemi hücreleri içeren iyi kanlanan ve inerve edilen bir dokudur (Weisberg ve ark., 2003). Yağ dokusunun oldukça aktif metabolik ve endokrin fonksiyonları vardır (Ahima ve Flier, 2000). Yağ dokusu beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılır. Yağ dokusunun büyük çoğunluğunu beyaz yağ dokusu oluşturur. Beyaz yağ dokusunun asıl görevi enerji depolamaktır. Kahverengi yağ dokusu ise ısı dengeden sorumludur (Curat ve ark., 2004). Organizmanın enerji dengesinin korunması, insülin duyarlılığının belirlenmesi, anjiyogenez, kan basıncı ve bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi de yağ dokusunun görevlerindedir (Gnacińska ve ark., 2009).

Adipoz doku hem lokal (otokrin/parakrin) hem de sistemik (endokrin) düzeyde etki gösteren adipokinler olarak bilinen çeşitli biyoaktif molekülleri salgılar (Grundy, 2004). TNF- $\alpha$ , interlökinler (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), monosit kemotaktik protein I (MCP-1) ve adipositler tarafından salgılanan enflamasyonla ilişkili sitokinlerdir. Leptin, rezistin, adiponektin, speksin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi adipokinler de enflamasyonda rol oynamaktadır. Makrofajlar ve adipositler tarafından üretilen çoğu proenflamatuvar sitokinin konsantrasyonu, vücut yağ kütesinin büyümesiyle birlikte artış gösterir ve bu artış obez bireylerde enflamasyon durumunun devamlılığını sağlar (Trayhurn, 2005; Gnacińska ve ark., 2009).



Şekil 2.3. Obezite ve Enflamasyon (Sheha ve ark., 2017)

Günümüzde obeziteye neden olan yağ dokusu tarafından salınan hormonlarının ve sitokinlerin oluşturduğu enflamatuvar değişikliklerin metabolik sendrom ve vasküler komplikasyonların gelişimini etkilediği varsayılmaktadır. Adipositokinlerin keşfinden bu yana, obezite ile ilişkili hastalıkların etiyojisi üzerine araştırmalar yağ dokusunun metabolik ve endokrin fonksiyonuna yönelmiştir ve bu çalışmalarda obezite ile ilişkili birçok biyobelirteç tanımlanmıştır (Steppan ve ark., 2001; Ronti ve ark., 2006).

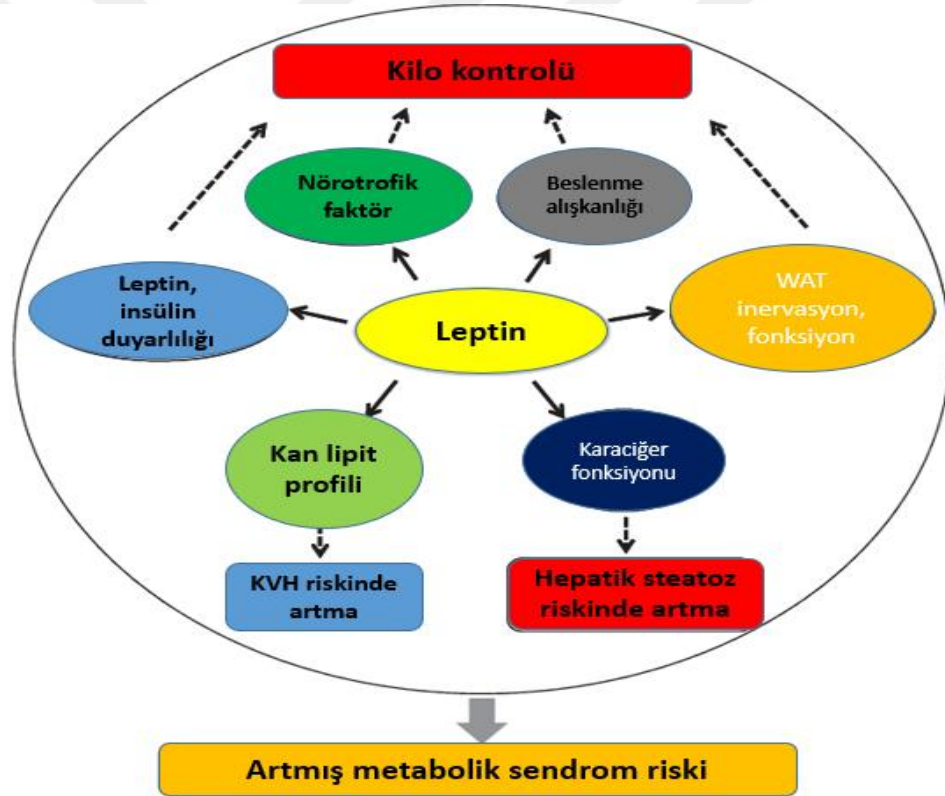
Yağ dokusu tarafından salgılandığı bilinen başlıca proteinler ve metabolizma üzerine etkileri şunlardır:

#### 2.5.4.1. Leptin

Leptin ob geni tarafından kodlanan 16 kDA'lık bir proteindir (Juge-Aubry ve ark., 2005). Leptin başlıca adipositler olmak üzere iskelet kasları, meme bezi, hipofiz ve gastirik epitel tarafından salgılanır (Ahima ve Flier, 2000). Leptinin dolaşımdaki miktarı doğrudan adipositlerin hücresel özelliği ve vücut yağ kütlesi ile ilişkilidir (Stofkova 2009). Obezite, glukokortikoidler, insülin, proenflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) gibi faktörler leptin üretimini artırırken; uzun süre açlık, tiroid

hormonları, büyüme hormonları ve serbest yağ asitleri leptin üretimini baskılamaktadır (Friedman ve Halaas, 1998; Fruhbeck ve ark., 2001).

Leptin enerji dengesinin kurulmasında, sitokin sentezinde, gıda alımında, monosit-makrofaj aktivasyonunda, anjiyogenezde, yara iyileşmesinde ve hematopoezde önemli rol oynamaktadır (Ahima ve Flier, 2000). İlâveten, kemik metabolizmasında osteoblastların diferansiyasyonu ve proliferasyonuna katılır ve osteoblastların apoptozunu inhibe eder (Shimada ve ark., 2010). Osteoklastlar üzerinde de inhibitör etkisiyle kemik rezorpsiyonu üzerinde negatif etkisi olduğu bildirilmiştir. (Howard ve ark., 2004). Gordeladze ve ark. çalışmalarında yüksek konsantrasyondaki leptin seviyelerinin konağı enflamasyona karşı koruduğu ve kemik seviyesindeki azalmayı önlediğini göstermişlerdir (Gordeladze ve ark., 2002).



Şekil 2.4. Leptin ve Etkileri (Shimada ve ark., 2010)

Leptinin literatürde belirtilen bu etkilerin yanısıra immünoenflamatuvar mekanizmada da rol oynadığı rapor edilmiştir (Lord ve ark., 1998). Leptin, T lenfositleri apoptozdan korur ve T-hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu düzenler. Leptin yetersizliği olan çocuklarda T lenfositlerden sitokin üretimi baskılanır ve leptin uygulamasıyla bu durum düzelir (Farooqi ve ark., 2002). T

lenfositler üzerindeki etkilerine ek olarak leptin; monosit aktivasyonunu, fagositoz ve sitokin üretimini de etkiler (Fantuzzi, 2005). Yapılan araştırmalarda leptinin doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive ettiği, makrofaj-monosit sistemini modüle ederek fagositozu artırdığı, TNF- $\alpha$  ve IL-6 salınımını indükleyerek enflamatuvar konak yanıtını etkilediği bildirilmiştir (Ahima ve Flier, 2000). Enflamatuvar hastalıklarda, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda leptin düzeyinin arttığı gözlenmiştir (Zarkesh-Esfahani ve ark., 2004). Proenflamatuvar sitokinlerin serum düzeyi (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), adipoz doku miktarı ve serum leptin düzeyi ile pozitif korelasyon göstermektedir (Stofkova, 2010).

#### **2.5.4.2. Adiponektin**

Adiponektin 30 kDa moleköl ağırlığında bir hormon ve adipokindir (Trujillo ve Scherer, 2005). Ağırlıklı olarak yağ dokusu tarafından üretilirken, yağ hücresi olmayan ancak yağ dokusu içindeki matriks hücreleri tarafından da salgılanır (Luo ve ark., 2006; Stofkova, 2010). Obezite ve diyabetin tedavisinde kullanılan; potansiyel peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- $\gamma$ ) agonistleri ve thiazolidinlerin de adiponektin salınımını artırdığı bildirilmiştir. Leptinin aksine, katekolaminler ve büyüme hormonları ise adiponektin salınımını azaltmaktadır (Koerner ve ark., 2005). İlaveten, serum ve plazma adiponektin düzeyleri de vücut yağlılık oranı, BKO ve intraabdominal yağ miktarı ile negatif korelasyon gösterir (Cnop ve ark., 2003).

Yüksek leptin seviyesi ve düşük adiponektin seviyesi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Aynı zamanda bu durum metabolik sendrom için de karakteristiktir. Bazı araştırmacılar, plazma adiponektin düzeylerinin kardiyovasküler hastalığı teşhis edilmemiş bir popölasyonda, kardiyovasküler hastalık oluşma riskini belirlemede kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Lindsay ve ark., 2002). İlaveten adiponektinin insülin duyarlılığını ve kan lipid düzeylerini iyileştirerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği düşünölmektedir.

Literatürde rekombinant adiponektinin makrofajların büyüme ve olgunlaşmasını baskıladığı, fagositoz ve TNF- $\alpha$  gen ekspresyonu gibi fonksiyonlarını da inhibe ettiği belirtilmektedir (Yokota ve ark., 2000). Hedef dokularda TNF- $\alpha$  ve adiponektinin her ikisinin de birbirine antagonistik etkileri olduğu gösterilmiştir

(Bruun ve ark., 2003). Adiponektin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar belirteçlerin monosit-makrofajlardan salımını olumsuz etkilerken, bu belirteçler de adiponektin salımını baskılamaktadır (Fantuzzi, 2005).

Adiponektinin antiinflamatuvar aktivitesi immün sistemde rezistine karşı bir etki gösterir (Silsval ve ark., 2005). Rezistin ve serum enflamatuvar belirteçleri ile adiponektin seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Ouchi ve ark., 2003). İlâveten, adiponektinin enflamatuvar özellikleri olan granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-6, IL-8 ve MCP-1 gibi moleküllerin üretimini artırdığı da rapor edilmiştir (Bruun ve ark., 2003; Ogunwobi ve ark., 2006). Adiponektin bu etkilerinden dolayı periodontitiste antiinflamatuvar bir etki gösterebileceği düşünülmektedir (Fruhbeck ve ark., 2001). İn vivo çalışmalarda adiponektinlerin periodontal dokuların rejeneratif ve proliferatif kapasitelerini artırdığı bildirilmektedir (Nokhbehssaim ve ark., 2014). Zhang ve ark. sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında, adiponektin seviyelerinin sağlıklı dişetinde yüksek, periodontitisli dişetlerinde ise düşük olduğunu rapor etmişlerdir ve adiponektinin periodontal dokularda oluşabilecek yıkıma karşı koruyucu etkisi olduğu savunmuşlardır (L. Zhang ve ark., 2014).

#### **2.5.4.3. Rezistin**

Rezistin 12.5 kDa molekül ağırlığında, sistin açısından zengin proteinlerden oluşan rezistin benzeri molekül ailesinin (RELM) bir üyesidir (Steppan ve ark., 2001). Ağırlıklı olarak yağ dokusu tarafından üretilirken; makrofajlar, kemik iliği ve pankreatik hücreler ve kas hücreleri tarafından da üretilmektedirler (Filková ve ark., 2009; Tiaka ve ark., 2011). Rezistin salımı enflamasyon, IL-6, hiperglisemi ve büyüme hormonları tarafından uyarılır (Mojiminiyi ve Abdella, 2007; Hivert ve ark., 2008).

Monosit-makrofajlarda (L. Patel ve ark., 2003) ve kemik iliğinde rezistinin tespit edilmesi, bu molekülün enflamasyonda rol aldığını, potansiyel immünoregülatör fonksiyonları olduğunu ve önemli bir enflamatuvar belirteç olabileceğini düşündürmektedir (Fantuzzi 2005). Rezistin enflamasyondaki rolü vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleme yeteneği ile ilişkilidir ve bu yolla dokularda lökosit infiltrasyonunun artmasına neden olur (Kawanami ve ark.,

2004; Kougias ve ark., 2005). Rezistin aynı zamanda proenflamatuvar belirteçlerin üretimini artırarak potansiyel proenflamatuvar bir etki oluşturur (Bokarewa ve ark., 2005; Filková ve ark., 2009). Sağlıklı bireylere kıyasla akut enflamasyon belirtileri gösteren bireylerde serum rezistin düzeyinin yüksek olduğu bulunmuş ve proenflamatuvar belirteçler (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, leptin) ile rezistin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (Stejskal ve ark., 2003).

Rezistin, diyabet, romatoid artrit, obezite ve periodontal hastalık gibi birçok enflamatuvar karakterli hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Fantuzzi, 2005; Pang ve Le, 2006). Obezitede beyaz adipoz doku miktarıyla orantılı olarak sirkülasyondaki rezistin miktarı artar ve proenflamatuvar etkileriyle sistemik enflamasyonu şiddetlendirir (Filková ve ark., 2009). Osteoblastlardan rezistin salgılandığı, osteoblast proliferasyonunu artırdığı ve osteoklastogenezi stimüle ederek kemik remodelinginde rol oynayan rezistin enflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin patogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (Thomas ve ark., 1999; Silswal ve ark., 2005; Federico, 2010). Yapılan çalışmalarda periodontitis hastalarında, DOS rezistin seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Periodontitiste bulunan yüksek DOS rezistin seviyeleri, periodontitiste bağ dokusunda bulunan çeşitli proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile uyumlu kronik enflamatuvar hücrelerin miktarı ile açıklanmıştır. Ayrıca, periodontal hastalıkta rol oynayan bakterilerin endotoksin lipopolisakkaritlerinin (LPS) makrofajları stimüle ederek rezistin üretimini artırdığı rapor edilmiştir (Akram ve ark., 2017).

#### **2.5.4.4. TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  hem bağışıklık sistemi hücreleri hem de adipositler tarafından salgılanan bir sitokindir. TNF- $\alpha$ , başlıca makrofajlar olmak üzere, polimorfonükleer lökositler, epitelial hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve osteoblastlar tarafından üretilen bir sitokindir (Stashenko ve ark., 1991). Endotelial hücre yüzeyinde selektinlerin üretimini uyararak lökositlerin enflamasyon alanına ulaşmalarını sağlar. Makrofajlardan IL-1 salınımını, makrofaj ve gingival fibroblastlardan prostaglandin E<sub>2</sub> salınımını uyarır. Bu fonksiyonların yanı sıra

mezenşimal hücreleri aktive ederek matriks metalloproteinazların (MMP'lerin) üretimini tetikleyerek bağ dokusu yıkımını artırır (Heasman ve ark., 1993).

Periferik kan dolaşımında salınan sitokinlerin artan konsantrasyonu, bağışıklık yanıtlarında olumsuz değişikliklere yol açabilir. TNF- $\alpha$  bu sitokinler içerisinde önemli bir yere sahiptir. TNF- $\alpha$ 'nın aşırı ve kontrolsüz üretimi septik şok gibi ciddi patolojik durumlara yol açabilir (Lantz ve ark., 1994).

Yapılan çalışmalarda, obezite ve insülin direncinde TNF- $\alpha$  miktarında artış olduğu saptanmıştır. Bu durum TNF- $\alpha$ 'nın obezite ve diyabet oluşumunda etkili olduğunu düşündürmektedir. Obez bireylerde normal kilolu bireylere göre adipoz dokuda TNF- $\alpha$  değerlerinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum aynı zamanda plazma insülin seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Hotamisligil ve ark., 1995). Obezitede artan TNF- $\alpha$  sentezi, lipoliz ve bazen de yağ hücrelerinin apoptozu yoluyla vücut kütlesi artışını sınırlar. TNF- $\alpha$  üretimi insülin direncine yol açan enflamatuvar süreci korur ve yoğunlaştırır (Bogdański ve ark., 2002). Vücut kütlelerinin azalması ve fiziksel aktivite ile de serum TNF- $\alpha$  seviyelerini düşürür (Sledziewski ve ark., 2003).

TNF- $\alpha$  aynı zamanda kronik enflamatuvar hastalıkların temel mediyatörlerindendir ve periodontal hastalıklarda doku yıkımını ve kemik kaybını başlatma potansiyeline sahiptir (Rossomando ve ark., 1990). Periodontal lezyonlarda TNF- $\alpha$ 'nın yüksek seviyelere ulaşması, enflamatuvar ve immün cevabın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Periodontitisli hastaların doku örneklerinde, hastalıklı bölgelerde TNF- $\alpha$  yüksek düzeylerde bulunmuş ve periodontal tedavi sonrasında TNF- $\alpha$  seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir (Kinane ve ark., 2001).

#### **2.5.4.5. IL-1 $\beta$**

IL-1 sitokinleri ve reseptörlerinin hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar süreçte rol oynarlar ve konak immün yanıtının düzenlenmesinde önemli bir etkiye sahiptirler ve adipoz doku miktarı ile pozitif korelasyon gösterir. Obezitede artmış IL-1 seviyeleri gözlenir (Stofkova, 2010). IL-1 ailesi sitokinleri enflamasyon ve immün cevaplarda fiziki hasar ve invaziv patojenik mikroorganizmalara karşı savunmanın öncül bileşenlerdir (Yuan ve ark., 2015). 11

üeyden oluşan IL-1 sitokin ailesinin en önemli alt grupları IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  'dır (Netea ve ark., 2015).

IL-1 $\beta$  enflamasyon ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynar ve en çok monositler, makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, epitelyal hücreler ve keratinositler tarafından üretilir (Kornman ve ark., 1997). IL-1 $\beta$  salındıktan sonra IL-8 üretimini uyarır. Böylece enflamatuvar süreç başlamış olur. İlavenen, IL-1 $\beta$  endotel hücrelerinde hücre içi adezyon molekülü (ICAM)-1 ve E-selektin ekspresyonunu artırır ve bunun sonucunda lökositler endotel duvarına tutunur (Rawlinson ve ark., 2000).

IL-1 $\beta$ , enflamatuvar reaksiyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan multifonksiyonel proenflamatuvar bir mediyatördür ve bağ doku yıkımı için güçlü bir uyarandır. Başlıca monosit-makrofajlardan, NK hücrelerinden ve B hücreleri tarafından üretilirler. Fibroblastlar, endotelyal hücreler ve keratinositler gibi çok sayıdaki hücre de IL-1 $\beta$  üretebilir. İlavenen, santral sinir sistemi hücrelerinin, astrositlerin ve mikroglia hücrelerin de IL-1 $\beta$  ürettiği bildirilmiştir (Besedovsky ve del Rey, 1996). IL-1 $\beta$ 'nin biyolojik aktivitesi çok yönlüdür. Akut faz proteinlerinin, prostoglandinlerin ve diğer sitokinlerin aktivasyonunu sağlar, aynı zamanda kollajenaz üretimini ve kemikteki kalsiyum rezorpsiyonunu indükler (Dinarello, 1991). Bunun yanısıra interferon sentezini inhibe eder, lenfosit proliferasyonunu uyarır ve T hücrelerinden lenfokin üretimini artırır. Böylece proenflamatuvar aktiviteye yol açar ve immün yanıtın seyrini etkiler (Hanson ve ark., 1983; Jelinek ve Lipsky, 1987). IL-1 $\beta$ 'in salınımı lenfositler, kompleman faktörler ve bakteri veya LPS'ler gibi çok sayıda madde tarafından uyarılır (Kunkel ve Chensue, 1985; Okusawa ve ark., 1987; Sisson ve Dinarello, 1988; Cavaillon ve ark., 2003). Bakteriler tarafından IL-1 $\beta$ 'nin lokal salınımı, özellikle de enflamatuvar periodontal hastalıkta dikkat çeker (Alexander, 1994). IL-1 $\beta$  periodontal hastalıklarla ilişkili majör enflamatuvar sitokindir. Periodontitisli hastalardan alınan dişeti biyopsilerinde IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun sağlıklı dişetlerine kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda klinik periodontal durum ile pozitif korelasyon gösteren IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun, periodontal tedaviyi takiben peridontal dokulardaki iyileşmeyle birlikte azaldığı bildirilmiştir (Delaleu ve Bickel, 2004).

#### 2.5.4.6. IL-6

IL-6 yaklaşık 26 kDa'luk bir kütleyle sahiptir. Mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktif T hücreleri tarafından üretilir. Dolaşımdaki IL-6'nın yaklaşık %30'u yağ dokusu kaynaklıdır ve bu miktar artan vücut kütlesi ile orantılı olarak artar. Yağ dokusunda IL-6 ekspresyonu ve serumdaki konsantrasyonu, hem obezite hem de insülin direnci ile pozitif ilişkilidir (Kershaw ve Flier, 2004). Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda serum IL-6 seviyesi, zayıf insanlara göre üç kat daha yüksektir ve vücut kütleindeki azalma, IL-6'nın ekspresyonunun ve konsantrasyonunun azalmasını sağlar (Pittas ve ark., 2004).

IL-6'nın, hem proenflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etkisi vardır ve enflamatuvar cevabın önemli mediyatörlerinden birisidir (Shao ve ark., 2009). IL-6 enflamatuvar uyarıya yanıt olarak sentezlenir. Aynı zamanda IL-1, IL-10 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımını düzenler. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ile birlikte kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur (Moreira ve ark., 2007).

IL-6 çok sayıda enflamatuvar hastalığın patogenezinde yer alır (Raunio ve ark., 2007). IL-6 varlığının, enflamasyona bağlı olarak periodontal dokularda ve DOS'ta konsantrasyonunun arttığı ve periodontal dokudaki yıkımı artırdığı rapor edilmiştir (Becerik ve ark., 2012). Periodontal hastalıkta cep derinliği arttıkça, DOS IL-6 konsantrasyonunun da arttığı bildirilmiştir (Johnson ve Serio, 2001). IL-6'nın periodontitisli bireylerin dişeti biyopsileri (Cole ve ark., 2008) ve serum örneklerinde (Altay ve ark., 2013) de yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Periodontal tedavi sonrası ise IL-6 seviyeleri azalmaktadır (Sobota ve ark., 2015).

#### 2.5.4.7. Speksin

Speksin, Markov modelleme yöntemi ile 2007 yılında bulunmuştur. Nöropeptit Q (NPQ) adıyla da bilinen speksin 14 aminoasitten oluşur (Mirabeau ve ark., 2007). Speksin iştah kontrolü, obezite, lipit ve glukoz metabolizması, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olan bir ajandır. Speksinin beslenme davranışları üzerindeki kritik önemi tokluk faktörü olarak görev almasıdır (Ma ve ark., 2017). Obez kemirgenlerde speksin enjeksiyonlarının kalori alımını azalttığı ve kilo kaybına neden olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca obez farelerde ve sağlıklı insanlarda yapılan in vitro çalışmada speksinin adipositlerde yağ asidi alımını engellediği bildirilmiştir (Walewski ve ark., 2014). Speksin hormona duyarlı lipazın fosforilasyonunu uyararak lipolizi artırır. Speksinin bunların yanında anksiyete, depresyon, ağrı, üreme fonksiyonlarını düzenleme gibi görevleri de vardır. Özellikle luteinize edici hormon (LH) salgısını önler (Kołodziejcki ve ark., 2018).

Speksin ile ilgili literatürde bulunan çalışmalar sınırlıdır. Genel etkilerinin enflamasyonu baskılama yönünde olduğu görülmüştür, bununla birlikte enflamasyondaki etkilerinin tam anlamıyla değerlendirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Gambaro ve ark., 2020).

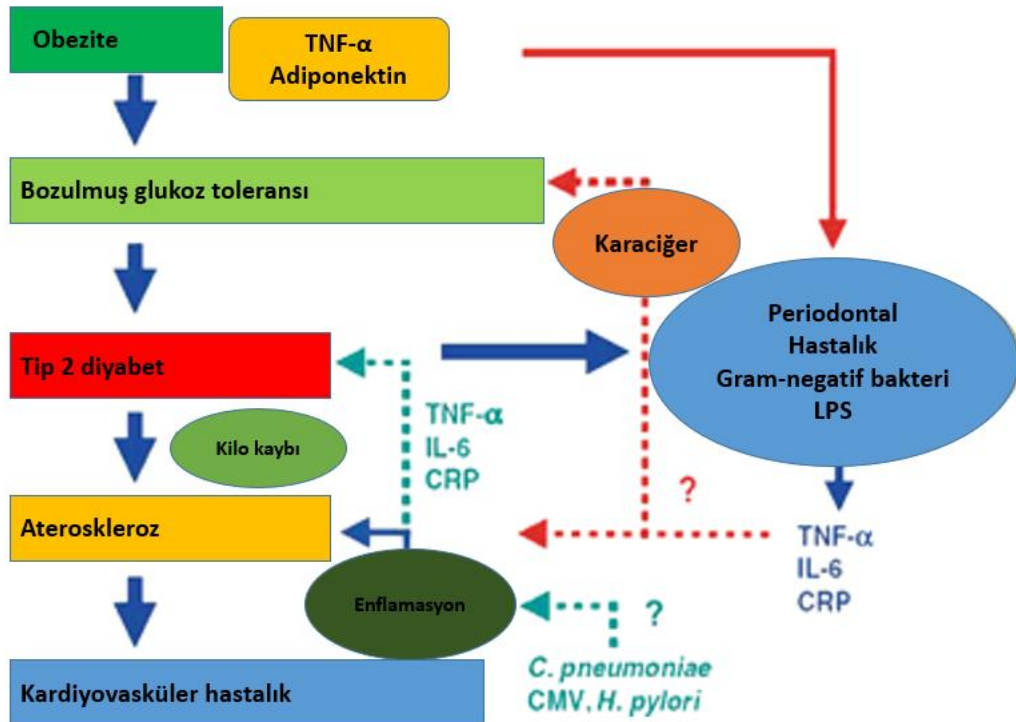
## **2.6. Obezite-Periodontitis İlişkisi**

Obezite birçok kronik hastalığın oluşumuna neden olan enflamatuvar bir durumdur. Obeziteye bağlı olarak dolaşımdaki proenflamatuvar sitokin seviyeleri artar. Kronik enflamatuvar yanıt, yağ dokusu ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır. Obezite yetersiz beslenme durumunda olduğu gibi bağışıklık fonksiyonunu bozar, lökosit sayılarını ve hücre aracılı bağışıklık yanıtını değiştirir (Gorman ve ark., 2004).

Obezite, enflamatuvar periodontal doku yıkımı açısından önemli bir kazanılmış risk faktörüdür. Obezite ve periodontitis arasındaki ilişki ilk kez 1977 yılında Perlstein ve Bissada tarafından gösterilmiştir (Perlstein ve Bissada, 1977). Bu çalışmada obez farelerde ve obez olmayan farelerde periodontitis oluşturulup periodontal doku kaybı değerlendirilmiştir. Obez farelerde kemik yıkımının daha fazla olduğu görülmüştür. İnsanlarda obezite ve periodontitis arasındaki ilişkiyi ise ilk kez Saito ve ark. 241 Japon üzerinde yaptığı çalışmada değerlendirmiş ve obezitenin vasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (T Saito ve ark., 2005). Pataro ve ark. 2012 yılında 594 kadın hastada yaptığı çalışmada, normal kilolu bireylere kıyasla obez ve aşırı kilolu kadınlarda sondlamada kanama yüzdesi ile sondlama cep derinliği >4 mm olma oranının önemli derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Pataro ve ark., 2012).

Yapılan sistematik derlemelerin sonuçları obezite ile periodontal hastalık arasında orta derecede pozitif bir ilişki olduğunu desteklemektedir (Di Spirito ve ark., 2019). 2010'da yapılan bir derleme ve meta analizde 28 bağımsız çalışma incelenmiş, periodontitis ve obezite arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (Chaffee ve Weston, 2010). 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada periodontitis ile obezite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu savunulmuş ve obez bireylerin periodontitise yakalanma riskinin 1.8 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Suvan ve ark., 2011). 8 prospektif, 5 klinik çalışmanın incelendiği bir derlemede, özellikle 20 yılın üzerinde takip süresi olan çalışmalardan elde edilen bulgular obezite, kilo artışı ve artmış BÇ'nin periodontitis gelişimi için risk faktörleri olabileceği gösterilmiştir (Keller ve ark., 2015).

Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişki birçok çalışmanın konusu olmuş, ancak bu ilişkinin olası biyolojik mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Bu ilişkiye yönelik genel görüş adipoz dokudan aşırı miktarda salınan sitokinlerin hiperenflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalık patogenezi etkileyebileceği şeklindedir.



Şekil 2.5. Obezite ve Periodontal Hastalık (Toshiyuki Saito ve ark., 1998)

TNF- $\alpha$ , obezite ve enflamasyon da görev alan proenflamatuvar bir sitokindir ve periodontitisin ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Obez bireylerin dolaşımında adipoz dokudan da salgılanan ve hem obezitenin hem de periodontitisin patofizyolojisinde yer alan TNF- $\alpha$  ve IL-6 yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Ayrıca bu sitokinlerin serum seviyeleri kilo kaybı ile birlikte azalabilmektedir. Obezitenin periodonsiyum üzerine etkisi bozulmuş glikoz toleransı, dislipidemi ve TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponektin ve leptin gibi enflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenebilmektedir (Toshiyuki Saito ve Shimazaki, 2007). Obez bireylerdeki yüksek seviyelerdeki TNF- $\alpha$ ; fibroblast stimülasyonu ve kemik rezorpsiyonunu aktive eden osteoklast stimülasyonu ile halihazırda bulunan periodontal hastalığın şiddetini artırabilmektedir ve bu durumun obez bireyleri periodontal hastalığa daha yatkın hale getirdiğini göstermektedir.

Yukarıda belirtilen proenflamatuvar sitokinlere ek olarak adipoz doku adiponektin gibi bazı antienflamatuvar sitokinleri de salgılamaktadır. Obez bireylerde normal kilolu bireylere kıyasla adiponektin gibi antienflamatuvar biyobelirteçlerin plazma seviyesinin daha düşük olduğu görülmüştür (Balsan ve ark., 2015). Aynı zamanda yapılan çalışmalar periodontal hastalığa sahip bireylerde de azalmış adiponektin serum seviyelerine ve fonksiyonlarına rastlandığını göstermektedir (Furugen ve ark., 2008; Wang ve ark., 2021). Adiponektinin enflamasyonu baskılaması periodontitise karşı antienflamatuvar bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir (Yamaguchi ve ark., 2007).

Obezite ve periodontitis arasındaki ilişki tam olarak açıklanamasa da obezitede adipoz dokudan salınan sitokinlerin ve hormonların artışıyla ilgili olarak oluşan enflamatuvar yanıtın periodontitiste yıkımı artırdığı düşünülmektedir (Al-Zahrani ve ark., 2003; Altay ve ark., 2013).

## **2.7. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)**

Dişeti oluğu sıvısı, dişleri çevreleyen dişeti oluğu ya da periodontal cep içerisinde bulunan, bir serum transudası ya da daha sıklıkla enflamatuvar bir eksuda olarak tanımlanan biyolojik bir sıvıdır. Yaklaşık 70 farklı komponenti olan, aktif ve inaktif yıkım bölgelerinin tespitinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemli bir diagnostik ve prognostik belirleyici olarak düşünülen DOS içeriği esas

olarak; hücresel elemanlar, elektrolitler organik bileşikler, bakteriyel ve metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, konak ve bakteri kaynaklı enzimler ve enzim inhibitörleri, immünoglobülinler, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır (Greenstein, 1984). DOS, periodontal dokuların savunmasında önemli bir role sahiptir. Sağlıklı durumda DOS akışı az miktarda bulunur ve enflamasyon derecesine göre değişkenlik gösterir. Sağlıklı sulkusta DOS miktarı oldukça azdır, DOS'taki artış aynı zamanda gingival enflamasyonun erken bir bulgusudur. Enflame dişetindeki DOS, başta serum olmak üzere dişeti bağ dokusu ve epitelinden de kaynaklanır ve dişeti bağ dokusundaki kan damarlarının permeabilitesinin artışı ve genişlemesi ile DOS miktarında artış gözlenir. Bu nedenle enflame doku enzimlerini, konak ve bakterinin doku yıkım ürünleri gibi diğer moleküllerini de taşır. Bu enzimler, dişeti hastalığının başlaması veya sağlığının devam ettirilmesi ile ilişkilidirler. Bu yüzden periodontolojide DOS, teşhis aracı olarak önemli bir yere sahiptir. Periodontitis bölgeye özgü bir hastalık olduğu için de DOS, periodontal durumun değerlendirilmesinde serumdan daha çok tercih edilmektedir. Sağlıklı sulkus ile kıyaslandığında, periodontitiste DOS akış oranı 30 kat artmaktadır (Fatima ve ark., 2021).

DOS, dişeti oluşunun yikanarak temizlenmesini sağlamakta ve içerdiği enzimler sayesinde antibakteriyel özellik göstermektedir. İzolasyon etkisinden dolayı dış ortamdaki maddelerin periodontal cebe kolaylıkla geçmesini önlemektedir. Bu etkilerinden dolayı dişeti için koruyucu bir rol üstlenmektedir. Konak savunma mekanizmasında önemli bir rol oynayan DOS, farklı durumlarda salınımı ve içerdiği bileşenler sebebiyle son zamanlarda periodontal hastalık gelişimiyle ilgili önemli bilgiler vermektedir. Enflamasyon durumunda uğradığı değişimlerden dolayı DOS içeriğinin incelenmesi, periodontal hastalık aktivitesini izlemek ve bölgedeki enflamatuvar değişimleri saptamak için kullanılan güvenilir bir kaynaktır. DOS'ta bulunan biyokimyasal mediyatörlerin incelenmesi, periodontal dokuların biyolojik durumunun saptanmasında ve periodontal tedaviden sonraki iyileşmenin değerlendirilmesinde tanısal bir değere sahiptir (Golub ve Kleinberg, 1976).

### **2.7.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri**

DOS elde etmede 3 temel yöntem tanımlanmıştır (Griffiths 2003). Bunlar;

## **Kapiller Tüp ve Mikro Pipet Yöntemi Yöntemi**

### **2- Gingival Yıkama Yöntemi**

### **3- Kağıt Strip Yöntemi**

#### **2.7.1.1. Gingival Yıkama Yöntemi**

Bu yöntem iki farklı şekilde uygulanmıştır. Her iki uygulamadaki temel yaklaşım, dişeti oluşunun belli miktarda bir sıvı ile yıkanması ve bu sıvının tekrar toplanmasıdır. İlk uygulamada rulo pamuklar ile izole edilen örneklem bölgesi özel bir solusyon ile yıkanır ve bir mikro şırınga ile DOS ve bölgeye verilen sıvı toplanır. Bu yöntemde yıkama sonrası sıvı tam olarak toplanamayabilir. Sonuç olarak elde edilen DOS örneğinin hacmi ve içeriği de doğru olmayabilir. Diğer uygulamada ise, içerisinde tüpler içeren akrilik plak bireye özel olarak hazırlanır. Dişeti oluşu yıkandıktan sonra plaklardaki tüpler ile DOS ve sıvı toplanır Ancak bireye özel plak hazırlanması bu yöntemin kullanımını kısıtlayan bir faktördür. Ayrıca her iki yöntemde de alt çenede kontaminasyon riski söz konusudur (Griffiths, 2003).

#### **2.7.1.2. Kapiller Tüp ve Mikro Pipet Yöntemi**

Örnek alınacak bölgenin kurutulmasından sonra, dişeti oluşunun girişine iç çapı bilinen kılcal tüpler yerleştirilir, mezial ve distal yönde hareket ettirilir ve bu sırada sıvı aspire edilmeye çalışılır. Aralıktan DOS, kılcal hareketle tüpe göç eder. İç çap bilindiğinden, toplanan sıvının hacmi, DOS'un hareket ettiği mesafe ölçülerek doğru bir şekilde belirlenebilir. Bu yöntemin önemli bir dezavantajı, sulkusa yerleştirilen ve bu bölgede hareket ettirilen tüplerin travmaya neden olabilmesi ve numunenin tamamını tüpten çıkarmanın zorluğudur (Griffiths, 2003).

#### **2.7.1.3. Emici Kağıt Şerit Yöntemi**

Bu yöntemde DOS elde etmede kağıt şeritler kullanılmaktadır. İntrakreviküler ve ekstrakreviküler yaklaşım olarak ikiye ayrılan teknik, günümüzde en sık kullanılan DOS toplama yöntemidir. Ekstrakreviküler yaklaşımda, kağıt şerit dişin bukkal yüzeyinde sulkus girişine yakın olarak yerleştirilir. Bu yaklaşımda kağıt şeritin konumundan dolayı kontaminasyon ihtimali fazladır (Nakashima ve ark., 1994). İntrakreviküler yaklaşımda ise kağıt şerit sulkus içerisinde direnç hissedilene

kadar ilerletilir ve DOS örneği bu şekilde sulkus içinden elde edilir (Tenenbaum ve ark., 1997).

Emici kağıt şerit yöntemi hızlı, kullanımı kolay ve doğru kullanıldığında en az travmatik olması gibi avantajlarından dolayı klinikte en fazla kullanılan yöntemdir (Griffiths, 2003).

DOS, periodontal araştırmalarda önemli bir rol oynayan periodonsiyuma erişmek için basit, invaziv olmayan bir yaklaşımdır. DOS analizi, gelecek yıllarda periodontal araştırmalarda önemli bir rol oynayan periodontal patogenezi ve tedavi sonrası iyileşme sonuçları konusundaki anlayışımızı son derece geliştirmiştir. Biyolojik belirteçlerin bir kaynağı olarak DOS'un en önemli özelliğı hastalık aktivitesinin ilgili risk göstergelerini temsil eden çok çeşitli konakçıdan türetilen molekülleri içeren örneğın bölgeye özgü olmasıdır (Wassall ve Preshaw, 2016).

Yakın tarihli bir çalışmaya dayanarak, periodontal patojenler ve klinik ölçümlerle birlikte DOS biyobelirteçlerinin belirlenmesi, periodontal hastalık ilerlemesini belirlemek için hassas bir yaklaşım sağlayabilir. Bu, epidemiyolojik çalışmalarda periodontitis hastalarının taranmasını kolaylaştırabilir ve periodontitis aktivitesinin tahmin edilmesini sağlayabilir (H. Zhang ve ark., 2017).

## **2.8. Amaç**

Çalışmamızda; obez periodontitisli bireylerde, normal kilolu periodontitisli bireylerde, obez periodontal sağlıklı bireylerde ve normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde her iki hastalığın patogeneziinde önemli rol oynadığı düşünölen DOS speksin, leptin, adiponektin, rezistin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerinin biyokimyasal yöntemlerle analiz edilmesi ve elde edilen verilerin birbirleri ve klinik periodontal parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na Ağustos 2020-Şubat 2021 arasında başvuran, yaşları 18 ila 65 arasında değişen, 22 normal kilolu ve periodontal sağlıklı birey, 22 normal kilolu ve periodontitisli birey, 22 obez ve periodontal sağlıklı birey, 22 obez ve periodontitisli birey olmak üzere toplam 88 birey (50'si kadın, 38'i erkek) dahil edilmiştir. Obez bireylerde DSÖ VKİ sınıflandırmasına göre VKİ'sinin 30 ve üstü olma şartı aranmıştır. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.07.2020 tarihli 2020/06 sayılı toplantı kararı ile etik onay alınmıştır (Ek-A).

Çalışmaya dahil edilen bireylere çalışmanın amacı, içeriği, yöntemi ve olası karşılaşılabilecek durumlar hakkında gerekli bilgiler verilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin yazılı ve sözlü onamları alınmıştır (Ek-B).

Hastaların seçiminde aşağıdaki kriterlerin sağlanması aranmıştır;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Sigara veya alkol kullanmamış olmaları,

Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş veya periodontal cerrahi tedavi geçirmemiş olmaları,

Kadın hastalar için hamilelik ya da emzirme döneminde olmamaları,

Ağzında üçüncü azı dişleri hariç en az 20 dişi bulunması,

Son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış olmaları,

18-65 yaş aralığında olmaları,

Obezite hastalığı olan veya peridontal durumu etkileyen herhangi bir sistemik hastalığının bulunmaması,

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Hemoglobin A1c (HbA1c) >6.5 olması,

Son 6 ay içerisinde herhangi bir antiinflamatuvar, antibiyotik, antioksidan veya kortikosteroid tedavisi görmüş olması,

DOS alınan dişlerde periodontal hastalık için predispozan faktörlerin (çürük, dolgu, kron vb.) olmaması,

Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olması

### **3.2. Çalışma Protokolü**

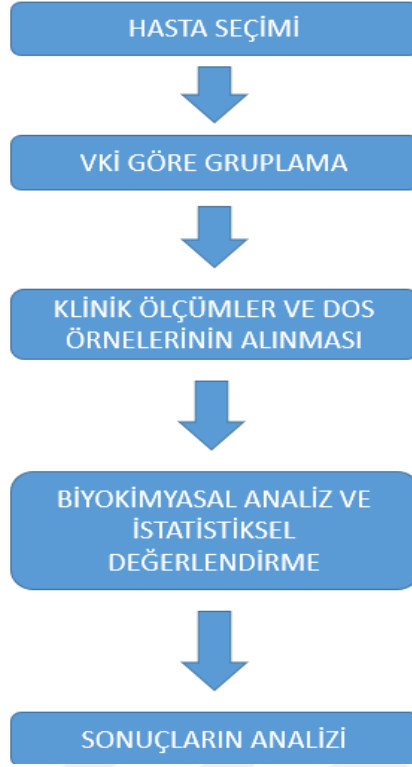
Bu çalışma tek merkezli, kontrollü, full-mouth, klinik bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmanın tasarımı Şekil 3.1’de verilmiştir. Çalışma protokolü gereği yukarıdaki kriterlere göre seçilen bireyler klinik ve radyografik incelemeler sonucu 4 gruba ayrılmıştır:

Grup 1: Normal kilolu periodontal olarak sağlıklı (NK-S) (Yaşları 18-57 arası değişen, 13 kadın, 9 erkekten oluşan 22 birey)

Grup 2: Normal kilolu ve periodontitisli bireyler (NK-P) (Yaşları 22-65 arası değişen, 9 kadın, 13 erkekten oluşan 22 birey)

Grup 3: Obez ve periodontal olarak sağlıklı bireyler (O-S) (Yaşları 20-65 arası değişen, 14 kadın, 8 erkekten oluşan 22 birey)

Grup 4: Obez ve periodontitisli ve bireyler (O-P). (Yaşları 19-65 arası değişen, 14 kadın, 8 erkekten oluşan 22 birey)



Şekil 3.1 Çalışma protokolü şeması

### 3.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışma grupları belirlendikten sonra çalışmaya dahil edilecek bireylerin klinik periodontal durumları değerlendirilmiştir. Bu kapsamda hastaların ağızındaki mevcut doğal dişlerin, sondlamada cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ), ölçümleri yapılmıştır. Ölçüm yapılan değerler her hasta için ayrı olacak şekilde ‘Muayene Formu’na kaydedilmiştir.

#### 3.3.1. Sondlamada Cep Derinliği (SCD)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm dişlerinin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual olmak üzere her dişin 6 noktasından cep derinliği ölçümü yapılmıştır. Ölçüm yapılırken Williams tipi periodontal sond (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) kullanılmış ve periodontal sond cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilip, serbest dişeti kenarı ile cep/sulkus tabanı arası mesafe mm cinsinden ölçülerek, elde edilen değer SCD olarak kaydedilmiştir. Her birey için

ortalama cep derinliği hesaplaması, tüm dişlerden kaydedilen cep derinliği ölçümleri toplanıp, var olan diş sayısının 6 ile çarpımına bölünmesi ile yapılmıştır.



Şekil 3.2. Williams periodontal sondu (Hu-Friedy®, Chicago, Illinois, ABD)

### 3.3.2. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm dişlerinin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual olmak üzere her dişin 6 noktasından klinik ataşman seviyesi ölçümü yapılmıştır. Ölçüm yapılırken Williams tipi periodontal sond (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) kullanılmış ve periodontal sond cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilip, mine sement sınırı ile cep/sulkus tabanı arası mesafe mm cinsinden ölçülerek, elde edilen değer KAS olarak kaydedilmiştir. Her hasta için ortalama KAS hesaplaması, tüm dişlerden kaydedilen ataşman seviyesi ölçümleri toplanıp, var olan diş sayısının 6 ile çarpımına bölünmesi ile yapılmıştır.

### 3.3.3. Plak İndeksi (Pİ)

Diş yüzeylerindeki plak oluşum ve birikim miktarını ölçmek için Silness ve Løe'nün Plak İndeksi (Pİ) (Silness & Løe, 1964) kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinin mezial, distal, vestibul ve lingual/palatinal yüzeylerinden plak indeksi değerleri alınmıştır. Alınan değerler toplanarak 4' bölünüp, her bir diş için Pİ skoru belirlenmiştir. Her bir diş için elde edilen Pİ skorları toplanıp mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Pİ skoru elde edilmiştir.

Plak İndeksi Skorları (Silness & Løe, 1964):

0: Plak yok,

1: Serbest dişeti kenarında periodontal sondun gezdirilmesi ile belirlenebilen ince biyofilm tabaka şeklinde plak varlığı,

2: Serbest dişeti kenarında gözle görülebilir şekilde orta derecede plak varlığı,

3: Serbest dişeti kenarı boyunca yoğun miktarda plak varlığı ve interdental plak ile kaplıdır.

#### **3.3.4. Gingival İndeks (Gİ)**

Dişeti enflamasyon düzeylerini belirlemek için Løe ve Silness'in Gingival İndeksi (Gİ) (Løe & Silness, 1963) kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm dişlerinin mezial, distal, vestibül, lingual/palatinal yüzeylerinden gingival indeks değerleri alınmıştır. Alınan değerler toplanarak 4' bölünüp, her bir diş için Gİ skoru belirlenmiştir. Her bir diş için elde edilen Gİ skorları toplanıp mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Gİ skoru elde edilmiştir.

Gingival İndeks Skorları (Løe & Silness, 1963):

0: Sağlıklı dişeti

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

2: Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondlamada kanama mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve kendiliğinden başlayan kanamaya eğilim mevcuttur.

#### **3.4. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi**

Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal muayeneleri yapıldıktan sonra indeks değerleri kaydedildikten sonra, bireylere DOS örneklerinin alınması için randevu verilmiştir. Bireylerin mevcut periodontal durumlarını etkilememek ve dişetlerinde mekanik bir uyarı oluşturmamak için DOS örnekleri sabah 09.00-11.00 saatleri arasında toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerden randevularından bir saat

önce yeme-içmeyi bitirmiş olmaları ve dişlerini fırçalamış olmaları istenmiştir. Örnek alınmadan önce bireylere bu protokole uyup uymadıkları sorulmuştur.

DOS alınacak bölgede steril pamuk rulolarla dişler izole edildikten sonra, dişlerin üzerindeki plak ve eklentiler steril küretlerle (Hu-Friedy Manufacturing Co. Inc, Chicago, IL, USA) uzaklaştırılmıştır. Bölge hava-su spreyi ile dişin uzun aksına dik olacak şekilde dikkatlice kurutularak, örneklerin kan ve tükürükle kontamine olması engellenmiştir. DOS örnekleri periodontitisli bireylerde 5-7 mm arası cep derinliği bulunan, dişlerden alınmıştır. Tükürük kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla üst çene dişleri tercih edilmiştir. Sağlıklı bireylerde ise üst çene premolar dişlerden örnekler alınmıştır.

DOS örneklerinin alınmasında kağıt şeritler (Oraflo Inc, New York, USA ) cep/sulkus içerisine hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilmiş ve 30 sn beklendikten sonra DOS örnekleri toplanmıştır. Kan ve tükürük ile kontamine olan kağıt şeritler çalışma dışı bırakılmıştır. İşlem bitiminde ise her bir bireyden alınan kağıt şeritler, önceden numaralandırılmış 2 mL'lik ependorf tüpüne aktarılarak, önce -20°C'de, ardından analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.





Şekil 3.3. DOS Örneklerinin Alınması

### 3.5. Biyokimyasal Analizler

DOS örneklerindeki IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , rezistin, leptin, adiponektin ve speksin konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılmıştır. DOS örnekleri biyobelirteçlere özel ELİSA kitleri (Elabscience Human IL-1 $\beta$  ELİSA Kit, Elabscience Human IL-6 ELİSA Kit, Elabscience Human TNF- $\alpha$  ELİSA Kit, Elabscience Human Rezistin ELİSA Kit, Elabscience Human Leptin ELİSA Kit, Elabscience Human Adipnektin ELİSA Kit ve Elabscience Human Speksin ELİSA Kit (Elabscience®, Biotechnology Inc. Houston, Texas)) ile değerlendirilmiştir.

Analiz gününden 24 saat önce DOS örnekleri ve ELİSA kitleri +4 °C buzdolabına aktarılmış, örnekler ve kitler analizin gerçekleştirileceği gün oda sıcaklığına (18-25°C ) getirilmiştir.



Şekil 3.4. Elisa Kiti (Elabscience®, Biotechnology Inc., Houston, Texas)

### 3.5.1. DOS Örnekleri İçin ELİSA Protokolü

DOS örneklerinin analizinde kullanılan çözeltiler üretici firmanın kullanım kılavuzunda belirtilen talimatlara göre hazırlanmıştır. DOS örneği alınmış her bir strip için 200 µl fosfat tampon solüsyonu (Phosphate Buffer Saline; PBS pH 7.2) eklenerek örnekler seyreltilmiştir. Kit kullanım kılavuzundaki talimatlara göre kuyucuklara fosfat tampon solüsyonu ile seyreltilmiş çözeltiden 100 µl her bir kuyucuğa eklenmiş ve 37 °C'de 90 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklardaki çözelti aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa 100 µl Biotinylated Detection Ab eklenerek ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildikten sonra plak, yıkama tamponu ile 3 kez yıkanmıştır. Daha sonra 100 µL HRP Konjugat kuyucuklara eklenerek, 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Plak yıkama tamponu ile 5 kez yıkandıktan sonra 90 µL substrat reaktifi eklenerek ve 37 °C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenmiş ve reaksiyon durdurulmuştur. 450 nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre biyobelirteçlerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.



Şekil 3.5. Vortex Cihazı (Heidolph®, Heidolph Instruments GmbH & CO., Schwabach, Germany); Santrifüj Cihazı (Hanil® Hanil Scientific Inc., Gimpo, Korea)

Okunan DOS IL-1 $\beta$  (pg/mL), IL-6 (pg/mL), TNF- $\alpha$  (pg/mL), speksin (pg/mL), adiponektin (pg/mL), leptin (pg/mL) ve rezistin (pg/mL) değerleri hesaplanırken, standart çözeltilerin absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbans değerine karşılık gelen konsantrasyonu belirlenmiştir.

### Vücut Kütle İndeksi Hesaplaması

Obezite ölçütü olarak kabul edilen VKİ kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilmiştir. DSÖ tarafından yapılan sınıflamada VKİ; 18.50-24.99 normal kilolu, 25-29.9 fazla kilolu,  $\geq 30$  obez bireyler olarak tanımlanmıştır.

### 3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada %95 güven aralığında  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde, 0.40 etki büyüklüğü ve 0.88 güç elde etmek için her grupta en az 22 hasta olmak üzere toplam 88 kişinin çalışmaya dahil edilmesine gerektiği belirlenmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20 (SPSS Inc, IL, USA) istatistik programı kullanılmıştır. Veriler ortalama, standart sapma olarak özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Simirnov testi kullanılmıştır. Klinik ve biyokimyasal parametrelerin gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi testi

kullanılmıştır. Tek yönlü varyans analizinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Post-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlenmiştir.

Grupları arasındaki nominal değişkenler Ki-Kare analizi ile değerlendirilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylere ait demografik bulgular Tablo 4.1’de sunulmuştur. Çalışma kapsamında yaşları 18 ile 65 arasında değişen, 22 periodontal sağlıklı ve normal kilolu, 22 periodontitisli ve normal kilolu, 22 periodontal sağlıklı ve obez birey, 22 periodontitisli ve obez bireyin bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 4.1).

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması  $35.64 \pm 11.98$ ’dir. Normal kilolu sağlıklı bireylerinin yaş ortalamaları  $30.13 \pm 10.45$ , normal kilolu periodontitisli bireylerin yaş ortalaması  $39.77 \pm 15.48$ , obez sağlıklı bireylerin yaş ortalaması  $35.27 \pm 10.17$ , obez periodontitisli bireylerin yaş ortalaması  $37.36 \pm 9.42$ ’dir. Demografik veriler değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p > 0.05$ ), eğitim seviyesi, fırçalama sıklığı ve toplam diş sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik Verileri

	<i>Normal kilolu sağlıklı</i>	<i>Normal kilolu periodontitisli</i>	<i>Obes sağlıklı</i>	<i>Obes periodontitisli</i>	<i>P</i>
<b>Yaş (Ort.±S.S.)</b>	30.13±10.45	39.77±15.48	35.27±10.17	37.36±9.42	0.057
<b>Total Diş Sayısı (Ort.±S.S.)</b>	27.27±1.42	25.95±1.99 <sup>a</sup>	27.27±1.77 <sup>b</sup>	26.09±1.87 <sup>ac</sup>	0.001*
<b>Cinsiyet N(%)</b>					
<b>Erkek</b>	9(40.9%)	13(59.1%)	8(36.4%)	8(36.4%)	0.369
<b>Kadın</b>	13(59.1%)	9(40.9%)	14(63.6%)	14(63.6%)	
<b>Eğitim Seviyesi N (%)</b>					
<b>İlköğretim</b>	1(4.5%)	8(36.4%)	8(36.4%)	12(54.5%)	0.001*
<b>Lise</b>	10(45.5%)	11(50.0%)	12(54.5%)	8(36.4%)	
<b>Üniversite</b>	11(50.0%)	3(13.6%)	2(9.1%)	2(9.1%)	
<b>Diş Fırçalama Sıklığı N(%)</b>					
<b>Günde 2 veya daha fazla</b>	12(54.5%)	3(13.6%)	13(59.1%)	8(36.4%)	0.001*
<b>Günde 1 kez veya daha az</b>	8(36.4%)	2(9.1%)	7(31.8%)	1(4.5%)	
<b>Diğer</b>	2(9.1%)	17(77.3%)	2(9.1%)	13(59.1%)	

N: örnek sayısı, Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. <sup>a</sup> $p < 0.05$  normal kilolu sağlıklı grubuna kıyasla, <sup>b</sup> $p < 0.05$  normal kilolu periodontitisli grubuna kıyasla, <sup>c</sup> $p < 0.05$  obez sağlıklı grubuna kıyasla anlamlı farklılığı göstermektedir.

## 4.2. Antropometrik Bulgular

Katılımcıların vücut kitle indeksleri ortalaması incelendiğinde; bireylerin VKİ ortalamaları  $28.07 \pm 5.20$  bulunmuştur. VKİ değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $23.44 \pm 2.74$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $24.28 \pm 2.99$ , obez sağlıklı bireylerde  $32.59 \pm 3.18$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $31.95 \pm 3.30$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Obez sağlıklı bireylerde en yüksek VKİ değerleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük VKİ değerleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin VKİ değerlerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4.2. Hastaların Antropometrik Verileri**

	<i>Normal kilolu sağlıklı</i>	<i>Normal kilolu periodontitisli</i>	<i>Obez sağlıklı</i>	<i>Obez periodontitisli</i>	<i>p</i>
<b>VKİ</b>	$23.44 \pm 2.74$	$24.28 \pm 2.99$	$32.59 \pm 3.18^{a,b}$	$31.95 \pm 3.30^{a,b}$	0.001*

VKİ: vücut kitle indeksi

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. <sup>a</sup> $p < 0.05$  normal kilolu sağlıklı grubuna kıyasla, <sup>b</sup> $p < 0.05$  normal kilolu periodontitisli grubuna kıyasla, <sup>c</sup> $p < 0.05$  obez sağlıklı grubuna kıyasla anlamlı farklılığı göstermektedir.

## 4.3. Klinik Bulgular

Tüm gruplara ait plak indeksi, gingival indeks, sondlama cep derinliği, klinik ataşman seviyeleri ve bu parametrelerin gruplar arası farklılıkları Tablo 4.3'de sunulmuştur.

**Tablo 4.3. Hastaların Periodontal İndeks verileri**

	<i>Normal kilolu sağlıklı</i>	<i>Normal kilolu periodontitisli</i>	<i>Obez sağlıklı</i>	<i>Obez periodontitisli</i>	<i>p</i>
<b>Gİ</b>	$0.53 \pm 0.31$	$1.74 \pm 0.60^a$	$0.76 \pm 0.33^b$	$2.09 \pm 0.38^{a,c}$	0.001*
<b>Pİ</b>	$0.59 \pm 0.51$	$2.03 \pm 0.99^a$	$1.01 \pm 0.56^b$	$2.29 \pm 0.43^{a,c}$	0.001*
<b>SCD</b>	$1.05 \pm 0.87$	$2.49 \pm 0.82^a$	$1.72 \pm 0.52^b$	$3.15 \pm 0.72^{a,c}$	0.001*
<b>KAS</b>	$0.00 \pm 0.00$	$3.05 \pm 1.51^a$	$0.00 \pm 0.00^b$	$3.08 \pm 0.94^{a,c}$	0.001*

Gİ: gingival indeks, Pİ: plak indeksi, SCD: sondlama cep derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi  
Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. <sup>a</sup> $p < 0.05$  normal kilolu sağlıklı grubuna kıyasla, <sup>b</sup> $p < 0.05$  normal kilolu periodontitisli grubuna kıyasla, <sup>c</sup> $p < 0.05$  obez sağlıklı grubuna kıyasla anlamlı farklılığı göstermektedir.

#### **4.3.1. Plak İndeksi**

Plak indeksi değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $0.59\pm 0.51$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $2.03\pm 0.99$ , obez sağlıklı bireylerde  $1.01\pm 0.56$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $2.29\pm 0.43$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek plak indeksi değerleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük plak indeksi değerleri tespit edilmiştir.

#### **4.3.2. Gingival İndeksi**

Gingival indeks değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $0.53\pm 0.31$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $1.74\pm 0.60$ , obez sağlıklı bireylerde  $0.76\pm 0.33$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $2.09\pm 0.38$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek gingival indeks değerleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük gingival indeks değerleri tespit edilmiştir.

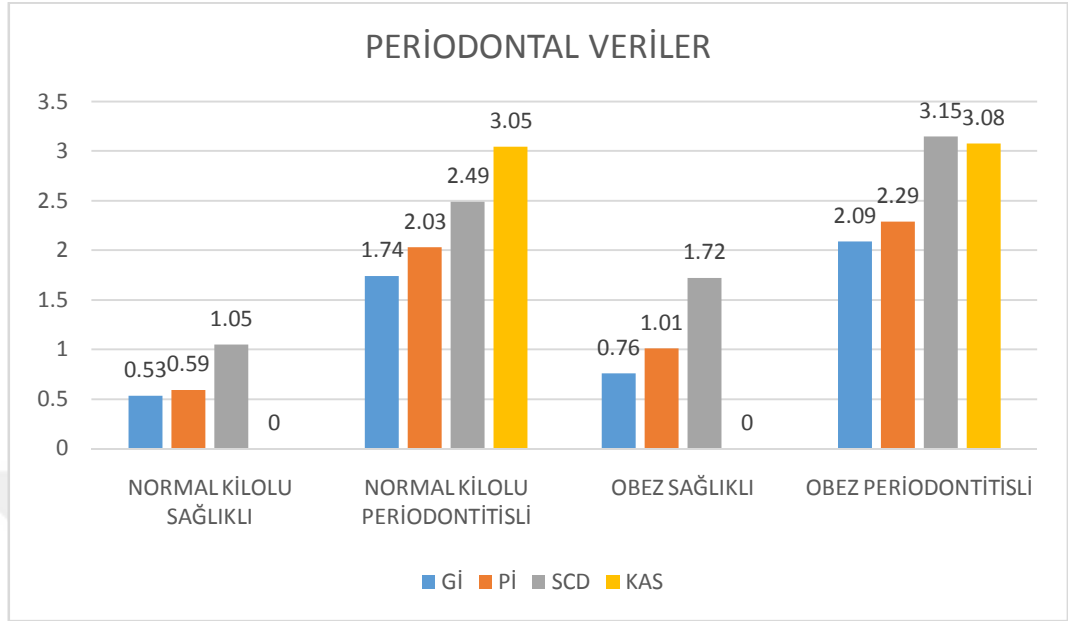
#### **4.3.3. Sondlama cep derinliği**

Sondlama cep derinliği değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $1.05\pm 0.87$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $2.49\pm 0.82$ , obez sağlıklı bireylerde  $1.72\pm 0.52$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $3.15\pm 0.72$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek sondlama cep derinliği değerleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük sondlama cep derinliği değerleri tespit edilmiştir.

#### **4.3.4. Klinik ataşman seviyesi**

Klinik ataşman seviyesi değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $0.00\pm 0.00$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $3.05\pm 1.51$ , obez sağlıklı bireylerde  $0.00\pm 0.00$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $3.08\pm 0.94$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek klinik ataşman

seviyeleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük klinik ataşman seviyeleri tespit edilmiştir.



Grafik 4.1. Periodontal Veriler

#### 4.4. Biyokimyasal Bulgular

Tüm gruplara ait DOS IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , adiponektin, leptin, speksin ve rezistin seviyeleri ve bu biyoberliteçlerin gruplar arası farklılıkları Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Biyokimyasal Veriler

	Normal kilolu sağlıklı	Normal kilolu periodontitisli	Obez sağlıklı	Obez periodontitisli	P
IL-6	6.74±1.13	10.20±3.12 <sup>a</sup>	9.77±3.78 <sup>a</sup>	14.49±4.54 <sup>a,b,c</sup>	0.001*
IL-1 $\beta$	8.96±1.50	14.95±3.68	15.50±8.17 <sup>a,b</sup>	19.46±6.39 <sup>a,b,c</sup>	0.001*
TNF- $\alpha$	7.39±0.84	9.10±1.64 <sup>a</sup>	9.93±1.95 <sup>a</sup>	12.43±4.24 <sup>a,b,c</sup>	0.001*
Adiponektin	9.53±0.78	7.85±2.15	7.81±2.36 <sup>a</sup>	6.66±1.84 <sup>a,b,c</sup>	0.001*
Leptin	8.28±0.79	9.55±1.24	9.00±1.07 <sup>a,b</sup>	10.58±1.49 <sup>a,b,c</sup>	0.001*
Rezistin	148.33±39.47	262.16±124.97 <sup>a</sup>	242.74±111.07 <sup>a</sup>	400.87±148.33 <sup>a,b,c</sup>	0.001*
Speksin	124.49±33.21	83.78±18.57 <sup>a</sup>	99.90±9.67 <sup>a</sup>	69.40±17.90 <sup>a,b,c</sup>	0.001*

IL: interlökin, TNF: tümör nekroz faktörü

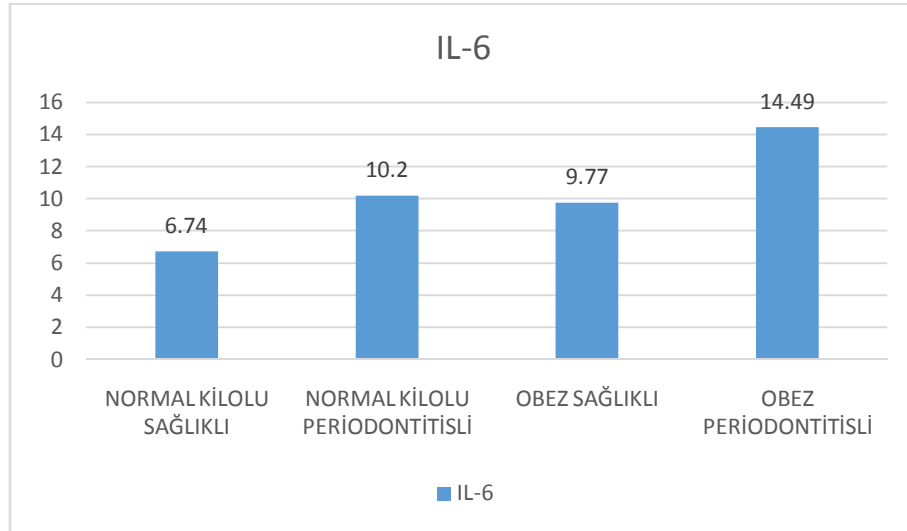
Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.

<sup>a</sup>p<0.05 normal kilolu sağlıklı grubuna kıyasla, <sup>b</sup>p<0.05 normal kilolu periodontitisli grubuna kıyasla,

<sup>c</sup>p<0.05 obez sağlıklı grubuna kıyasla anlamlılığı ifade etmektedir.

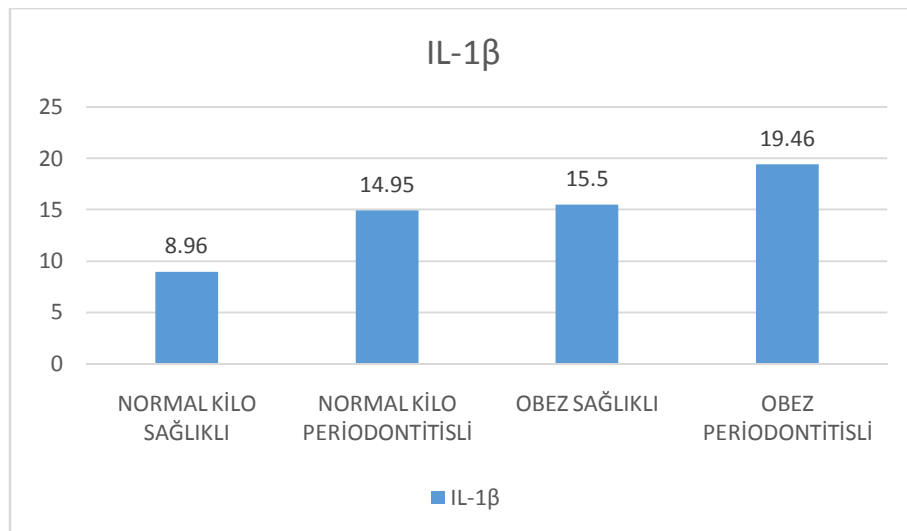
## DOS IL-6 Seviyeleri



**Grafik 4.2.** Gruplar arası IL-6 Seviyeleri

DOS IL-6 değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $6.74 \pm 1.13$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $10.20 \pm 3.12$ , obez sağlıklı bireylerde  $9.77 \pm 3.78$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $14.49 \pm 4.54$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yksek IL-6 seviyeleri gzlendirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en dufk IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin IL-6 seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yksek olduğu gzlendirilmiştir.

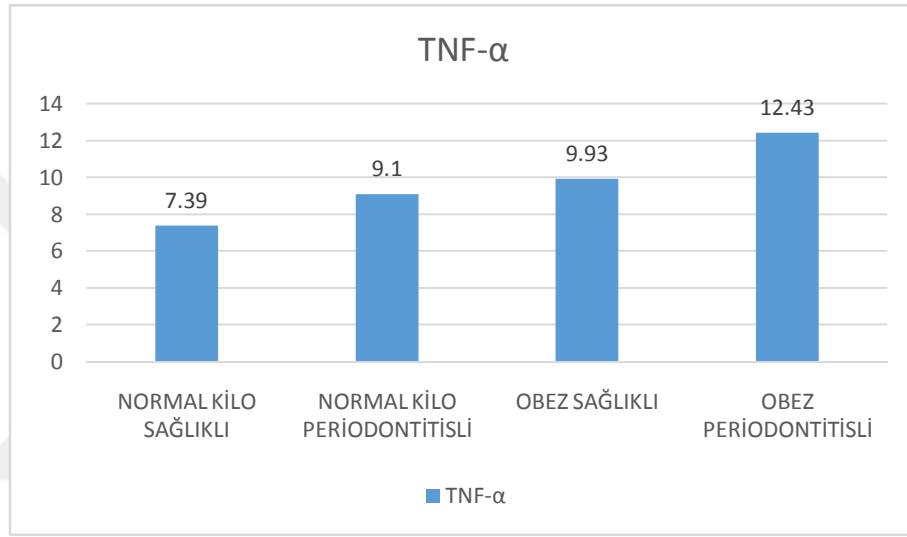
## DOS IL-1 $\beta$ Seviyeleri



**Grafik 4.3.** Gruplar Arası IL-1 $\beta$  Seviyeleri

DOS IL-1 $\beta$  değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $8.96\pm 1.50$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $14.95\pm 3.68$  obez sağlıklı bireylerde  $15.50\pm 8.17$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $19.46\pm 6.39$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek IL-1 $\beta$  seviyeleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük IL-1 $\beta$  seviyeleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin IL-1 $\beta$  seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

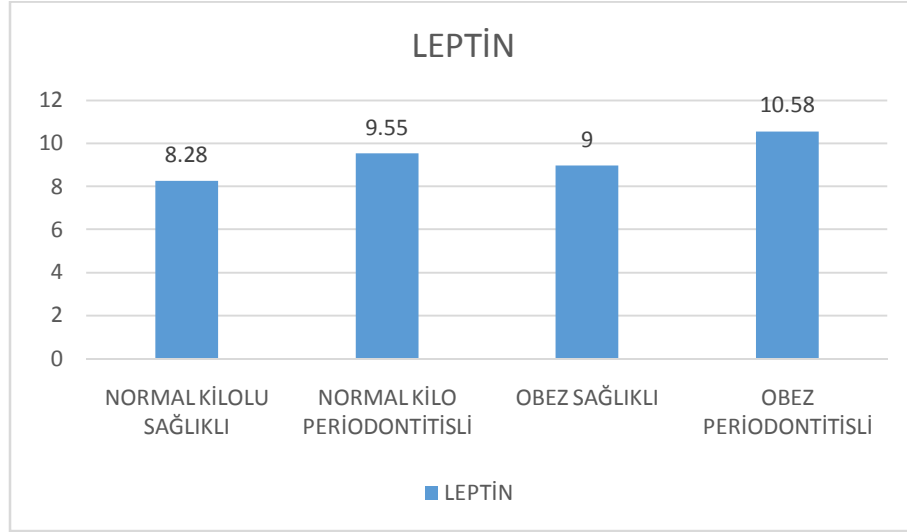
#### DOS TNF- $\alpha$ Seviyeleri



**Grafik 4.4.** Gruplar Arası TNF- $\alpha$  Seviyeleri

DOS TNF- $\alpha$  değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $7.39\pm 0.84$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $9.10\pm 1.64$  obez sağlıklı bireylerde  $9.93\pm 1.95$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $12.43\pm 4.24$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük TNF- $\alpha$  seviyeleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin TNF- $\alpha$  seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

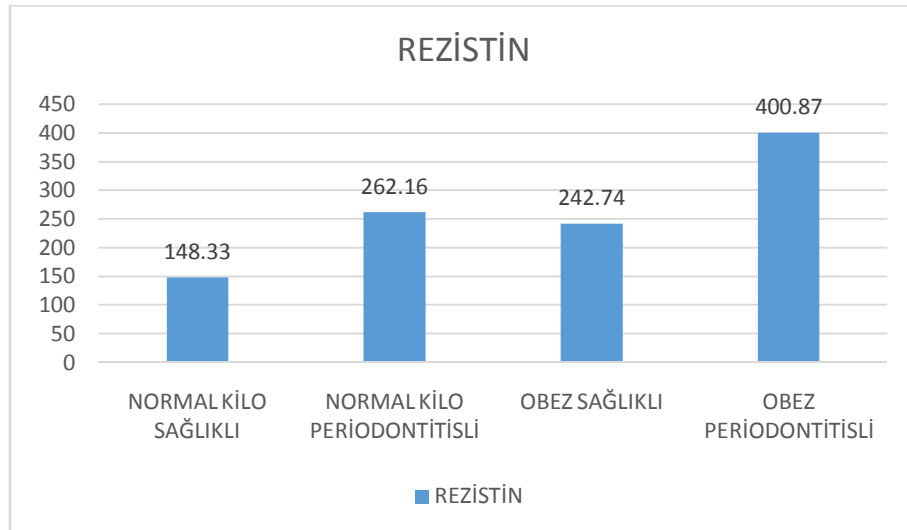
## DOS Leptin Seviyeleri



**Grafik 4.5.** Gruplar Arası Leptin Seviyeleri

DOS leptin değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $8.28 \pm 0.79$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $9.55 \pm 1.24$ , obez sağlıklı bireylerde  $9.00 \pm 1.07$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $10.58 \pm 1.49$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek leptin seviyeleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük leptin seviyeleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin leptin seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

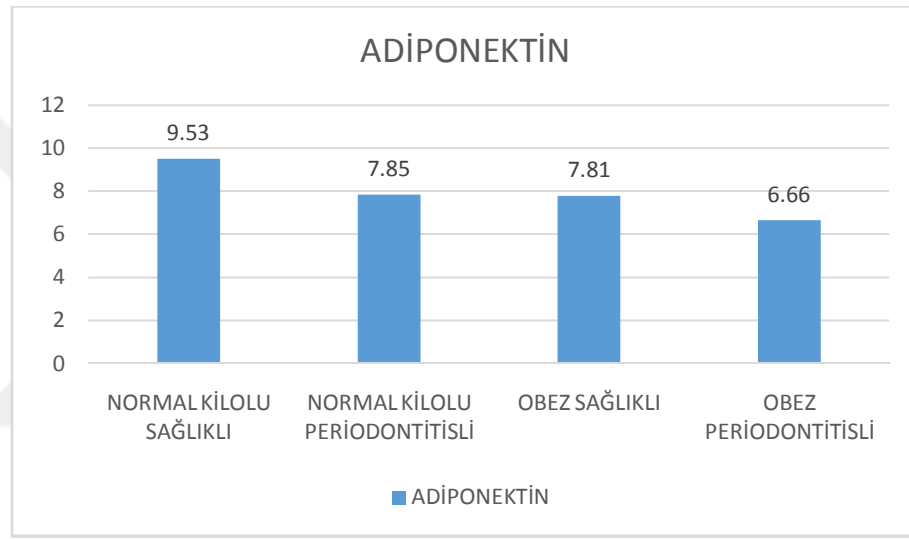
## DOS Rezistin Seviyeleri



**Grafik 4.6.** Gruplar Arası Rezistin Seviyeleri

DOS rezistin değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $148.33\pm39.47$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $262.16\pm124.97$ , obez sağlıklı bireylerde  $242.74\pm111.07$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $400.87\pm148.33$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Obez periodontitisli bireylerde en yüksek rezistin seviyeleri gözlenirken, normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde ise en düşük rezistin seviyeleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin rezistin seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

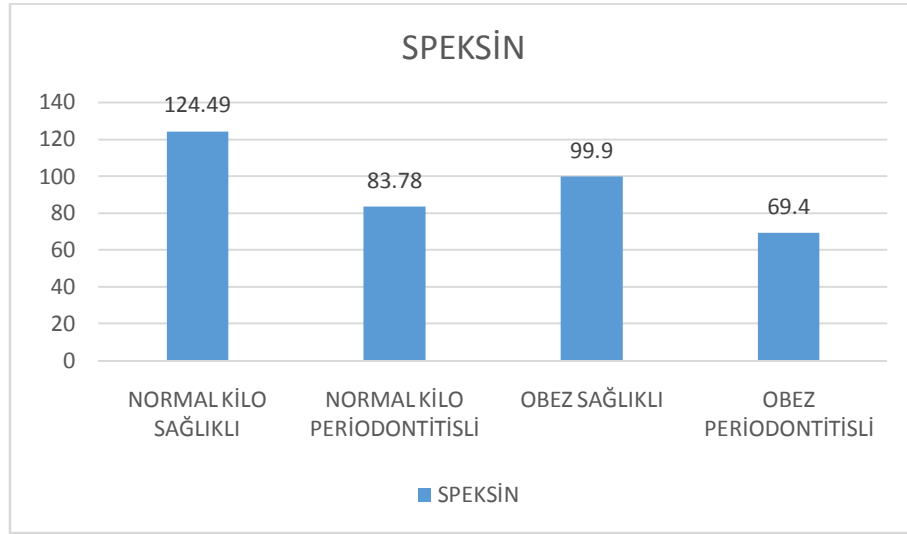
### DOS Adiponektin Seviyeleri



**Grafik 4.7.** Gruplar Arası Adiponektin Seviyeleri

DOS adiponektin değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $9.53\pm0.78$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $7.85\pm2.15$ , obez sağlıklı bireylerde  $7.81\pm2.36$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $6.66\pm1.84$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde en yüksek adiponektin seviyeleri gözlenirken, obez periodontitisli bireylerde ise en düşük adiponektin seviyeleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin adiponektin seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir.

## DOS Speksin Seviyeleri



**Grafik 4.8.** Gruplar Arası Speksin Seviyeleri

DOS speksin değerlerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde  $124.49 \pm 33.21$ , normal kilolu periodontitisli bireylerde  $83.78 \pm 18.57$  obez sağlıklı bireylerde  $99.90 \pm 9.67$ , obez periodontitisli bireylerde ise  $69.40 \pm 17.90$  olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde en yüksek speksin seviyeleri gözlenirken, obez periodontitisli bireylerde ise en düşük speksin seviyeleri tespit edilmiştir. Obez bireylerin speksin seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir.

### 4.5. Korelasyon Analizi

Ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek üzere korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.5.'de sunulmaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre; klinik periodontal parametreler ile  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ , rezistin ve leptin arasında pozitif bir korelasyon, klinik periodontal parametreler ile speksin ve adiponektin arasında ise negatif bir korelasyon bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ).

TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$ , IL-6, rezistin ve leptin arasında pozitif bir korelasyon, speksin ve adiponektin arasında ise negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

IL-1 $\beta$  ile TNF- $\alpha$ , IL-6, rezistin ve leptin arasında pozitif bir korelasyon, speksin ve adiponektin arasında ise negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

IL-6 ile TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , rezistin ve leptin arasında pozitif bir korelasyon, speksin ve adiponektin arasında ise negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

Rezistin ile IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve leptin arasında pozitif bir korelasyon, speksin ve adiponektin arasında ise negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

Leptin ile IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve rezistin arasında pozitif bir korelasyon, speksin ve adiponektin arasında ise negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

Speksin ile IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin ve rezistin arasında negatif bir korelasyon, adiponektin arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

Adiponektin ile IL-1 $\beta$  ile TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin ve rezistin arasında negatif bir korelasyon, speksin arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.5. Gruplar Arası Korelasyon Tablosu**

	<b>IL-6</b>	<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Adiponektin</b>	<b>Leptin</b>	<b>Rezistin</b>	<b>Speksin</b>	<b>Gİ</b>	<b>Pİ</b>	<b>SCD</b>	<b>KAS</b>
<b>IL-6</b>	1	.341*	.396*	-.245*	.380*	.490*	-.415*	.431*	.351*	.537*	.414*
<b>IL-1<math>\beta</math></b>		1	.382*	-.291*	.414*	.397*	-.366*	.417*	.371*	.408*	.275*
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>			1	-.417*	.343*	.461*	-.383*	.394*	.278*	.461*	.284*
<b>Adiponektin</b>				1	-.275*	-.306*	.397*	-.299*	-0.192	-.318*	-.231*
<b>Leptin</b>					1	.267*	-.402*	.467*	.419*	.495*	.451*
<b>Rezistin</b>						1	-.431*	.481*	.422*	.519*	.345*
<b>Speksin</b>							1	-.526*	-.476*	-.357*	-.586*
<b>Gİ</b>								1	.761*	.655*	.769*
<b>Pİ</b>									1	.577*	.675*
<b>SCD</b>										1	.607*
<b>KAS</b>											1

IL: interlökin, TNF: tümör nekroz faktörü, Gİ: gingival indeks, Pİ: plak indeksi, SCD: sondlama cep derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi  
 \*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.

## 5.TARTIŞMA

Periodontitis için primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak olmasına karşın, periodontal dokularda yıkıma neden etken dental plaktaki bakterilerin patojenitesi ve konak doku savunma mekanizması arasındaki karmaşık etkileşimlerdir (Haffajee, 1994). Hastalığın başlamasında primer etiyolojik faktör her ne kadar mikrobiyal dental plak olsa da, hastalığın ilerlemesi ve periodontal doku kaybının oluşmasında konak cevabı da oldukça önemlidir. Bakterilerin direkt patolojik etkilerine ilave olarak periodontal dokulardaki yıkım büyük ölçüde bakteri konak etkileşiminin neden olduğu indirekt mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir (Carranza ve ark., 2012). Periodontitiste sistemik olarak salgılanan bazı hormon ve sitokinlerin, bakteri veya bakteri ürünlerinin kan dolaşımına geçmesiyle, kronik enflamasyonun indüklendiği ve devamlılığının sağlandığı ve periodontal yıkıma bağlı olarak, tükürük, DOS ve serumda enflamatuvar mediyatörlerin arttığı da bildirilmektedir (Socransky ve Haffajee, 2005). Bu nedenle günümüzde periodontal hastalıkların etiopatolojisine ve fizyopatolojisi yönelik çalışmalar, mikrobiyolojik etkenlerin direkt etkilerinden ziyade konak savunmasında etkili olan indirekt mekanizmaların anlaşılmasına yönelmiştir. Periodontal doku kaybının oluşması ve şiddetlenmesinde rol oynayan konak yanıtı değiştirilemeyen genetik faktörlerden, sistemik hastalıklardan ve değiştirilebilen davranışsal faktörlerden etkilenmektedir (Kinane ve ark., 2001; Neđzi-Góra ve ark., 2017). Periodontal hastalıklar için bilinen en önemli değiştirilebilen sistemik risk faktörleri hamilelik, diyabet ve obezitedir (Van Dyke ve Dave, 2005).

Obezite farklı sosyal ve psikolojik etkileri bulunan her yaş grubunda görülebilen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için ciddi tehdit oluşturan karmaşık bir durumdur. Vücuda alınan gıdalar ile vücutta harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan obezite; vücut ağırlığıyla ilişkili olarak adipoz dokuda yağ miktarının aşırı ve sağlıksız bir şekilde birikmesi olarak tanımlanabilir. Obezitenin belirlenmesinde en çok tercih edilen yöntem VKİ ölçümüdür. VKİ, kg cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilir ( $\text{kg/m}^2$ ) ve tüm vücut yağ oranı hakkında bilgi verir. DSÖ'ye göre VKİ 30'un üstünde olan kişiler obez bireyler olarak tanımlanır. VKİ ölçümüne ilaveten daha az kullanılmakla beraber BÇ genişliği, BKO, deri kalınlığının ölçülmesi gibi yöntemler

de obezitenin belirlenmesinde kullanılmaktadırlar (Nuttall, 2015). Neovius ve ark. 2005 yılında 474 bireyle yaptıkları bir çalışmada; VKİ ile BÇ ölçümlerinin tanısal doğruluklarını kıyaslamışlar, vücuttaki yağ oranı ve VKİ ile BÇ genişliği arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (Neovius ve ark., 2005). VKİ, obezite için vekil bir ölçü olarak yaygın olarak birçok araştırmada kullanılmaktadır (Hooley ve ark. 2012). VKİ, sadece genel obezite'nin bir göstergesi değildir, aynı zamanda merkezi ve periferik obezitenin de bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Katz ve Bimstein, 2011). Bu nedenle çalışmamızda 4 grupta yer alan 88 bireyin obezite durumları VKİ kullanılarak belirlenmiştir. VKİ 30'un üstünde olan kişiler obez bireyler olarak tanımlanmıştır.

Obezite fiziksel aktivitede azalma, hareketsiz yaşam alışkanlıklarının yaygınlaşması, yüksek oranda yağ ve şeker içerikli gıda tüketimine ulaşılabilirliğin ve gıda tüketiminin artması gibi nedenlerden dolayı dünya genelinde yaygınlaşmaktadır. Obezite ciddi bir sağlık sorunudur ve DSÖ tarafından epidemi olarak kabul edilmektedir. Prevalansı tüm dünya genelinde artış gösteren obezite düşük seviyeli, sistemik ve kronik enflamatuvar cevapla karakterize, konak metabolizmasında değişikliklere neden olabilen patolojik bir durumdur (Swinburn ve ark., 2011). Obezitenin kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, kanser, depresyon, infertilite, tip 2 diyabet, solunum yolu hastalıkları, karaciğer yağlanması gibi çok sayıda hastalığa neden olabildiği düşünülmektedir (Fontaine ve Barofsky, 2001). Güncel çalışmalarda ise obezitenin ağız sağlığını da olumsuz etkilediği ve periodontitis ile ilişkili olabileceğine dair güçlü kanıtlar ortaya konulmuştur (Martinez-Herrera ve ark., 2017; Khan ve ark., 2020).

Obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan biyolojik mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da bu ilişkide adipoz doku kaynaklı sitokin ve hormonların anahtar bir role sahip olabilecekleri birçok çalışmada gösterilmiştir. Her iki hastalık arasındaki bu ilişki hakkındaki ortak görüş, artmış adipoz dokudan salınan sitokin ve hormonların aşırı enflamatuvar yanıtı neden olmasının bir sonucu olarak periodontal doku yıkımında rol alabilecekleri şeklindedir (Dalla Vecchia ve ark., 2005). Adipoz dokunun yıllarca sadece basit bir yağ deposu olarak işlev gördüğü düşünülmüştür ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokunun oldukça kompleks ve metabolik olarak aktif bir

endokrin organ şeklinde çalıştığı ortaya konulmuştur (Falagas ve Kompoti, 2006). Adipoz doku hücreleri olan adipositlerin çok sayıda adipokin ve adipositokin salgılayarak hiperenflamatuvar cevaba neden olabileceği ve periodontitis patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği bildirilmektedir (Andriankaja ve ark., 2010).

Çalışmamızda; obez periodontitisli bireylerde, normal kilolu periodontitisli bireylerde, obez periodontal sağlıklı bireylerde ve normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde her iki hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen adipositokinlerden olan, DOS speksin, leptin, adiponektin, rezistin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerinin biyokimyasal yöntemlerle analiz edilmesi ve elde edilen verilerin birbirleri ve klinik periodontal parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bir diğer amacımız ise obezitenin periodontitis patogenezindeki rolünün araştırılmasıdır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin mevcut periodontal durumlarının belirlenebilmesi amacıyla, Pİ, Gİ, SCD ve KAS ölçümleri yapılmıştır. Bu parametreler periodontal durumun değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Pİ skoru ağız hijyeni seviyesinin tespitinde kullanılmaktadır. SCD ölçümleri hastalığın prognozu ve periodontal tedaviye verilecek cevabın tahminini yansıtırken; KAS bağ dokusundaki yıkımı, Gİ skorları ise gingival enflamasyon seviyesini göstermektedir. VKİ ile periodontal parametreler arasındaki ilişki birçok çalışmada değerlendirilmiştir (Ekuni ve ark., 2008; Philips ve ark., 2021; Techatanawat ve Komchornrit, 2021). Socransky ve ark. VKİ değerlerine göre obezite tanısı alan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, obez bireylerde Pİ, Gİ, KAS ve SCD ölçümlerinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (Socransky ve Haffajee, 2005). Benzer şekilde, Saito ve ark. ve Sarlati ve ark. VKİ ve BÇ ölçümleri yaparak bireylerin obezite tanılarını koydukları çalışmalarında, Pİ, Gİ, KAS ve SCD ölçümlerinin obez bireylerde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (T Saito ve ark., 2005; Sarlati ve ark., 2008). Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre klinik periodontal parametrelerin daha yüksek seviyelerde olduğu ve obez periodontitisli bireylerde, obez olmayan periodontitisli bireylere kıyasla daha yüksek Pİ, Gİ, SCD ve KAS ölçümlerinin olduğu tespit edilmiştir. Bu durum obezitenin

periodontal hastalığın şiddetini etkileyebileceğini belirten literatür bilgileriyle de uyumludur.

Klinik ve radyografik periodontal parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirler ancak hastalık aktivitesinin ölçülmesinde bu parametreler yetersiz kalmaktadırlar. Periodontal hastalıkların tanısının konulmasında belirgin doku kaybının henüz oluşmadığı durumlarda ya da var olan doku kaybının zaman içerisindeki değişiminin tam olarak açıklanamadığı durumlarda, laboratuvar metodları ile konak doku cevabının analiz edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar periodontal durumun tespitinde ve tedavi gereksinimlerinin belirlenmesinde DOS ve tükürük gibi biyolojik sıvılardaki periodontal hastalıkların immünolojik ve biyokimyasal belirteçlerini araştırmaya başlamışlardır ve çalışmalar bu doğrultuda hız kazanmıştır. İnvaziv olmayan bir yöntem olan DOS'un incelenmesi, periodontal hastalıkların etiopatogenezi ve tanısı açısından oldukça önemlidir. DOS'un kolay, tekrarlanabilir ve travmatik bir şekilde elde edilebilmesi, periodontal hastalıklarda lokal yıkım alanında bulunması ve serum kaynaklı olması gibi avantajları ile DOS ölçümleri sık kullanılan bir araştırma metodu olmuştur (Nakashima ve ark., 1994; Armitage ve Cullinan, 2010). Çalışmamızda da periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla DOS örnekleri toplanmış ve DOS örnekleme standart kağıt şeritlerin periodontal cep içerisinde 30 sn bekletilmesiyle yapılmıştır. Ayrıca DOS içindeki enzimlerin ve sitokinlerin konsantrasyonlarına oranla total miktarlarının hastalık aktivitesi ile daha fazla ilişkili olduğu kabul edildiğinden bu çalışmada da DOS speksin, leptin, adiponektin, rezistin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerinin değerlendirilmesinde total miktar değerleri hesaplanmıştır.

TNF- $\alpha$ , bir dizi farklı hücre popülasyonları üzerinde çeşitli proenflamatuvar ve immünmodülatör etkisi olan monosit türevli bir proteindir (Meikle ve ark., 1989). Yapılan çalışmalarda yağ dokularının, obezite durumunda insan vücudunda salınan TNF- $\alpha$ 'nın temel kaynağı olduğu belirtilmiştir (Hotamisligil ve ark., 1995). Bununla birlikte dolaşımdaki yüksek TNF- $\alpha$  seviyelerinin artan adipoz ekspresyonundan kaynaklı olup olmadığı halen tartışma konusudur (Mohamed-Ali ve ark., 1997). TNF- $\alpha$  kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve prostaglandin E<sub>2</sub>'nin salınımını indükleyerek immün yanıtı aktive ettiği için, periodontitiste de immün yanıtın temel

bir aracısı olarak kabul edilmektedir (Yuan ve ark., 2015). Literatürdeki çok sayıda çalışmada farklı periodontitis türlerinde DOS'taki TNF- $\alpha$  konsantrasyonları, sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılmış ve periodontitisi olan bireylerde TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur (Engelbrecht ve ark., 1999; Kurtiş ve ark., 2005; Bastos ve ark., 2009; Fujita ve ark., 2012; Gokul, 2012; Arpağ ve ark., 2017). Lundin ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmalarında DOS'taki TNF- $\alpha$  konsantrasyonu ile VKİ arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Lundin ve ark., 2004). Bununla birlikte VKİ ile TNF- $\alpha$  seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde bazı çalışmalar obez olan ve olmayan periodontitisli bireylerdeki serum TNF- $\alpha$  seviyelerinin benzer olduğunu belirtirken (Zimmermann ve ark., 2013; Gonçaves ve ark., 2015), serum TNF- $\alpha$  seviyelerinin obez bireylerde obez olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Zuza ve ark., 2011; Altay ve ark., 2013). Mendoza ve ark. ise periodontal sağlıklı/hastalıklı, obez olan/olmayan bireylerin serum TNF- $\alpha$  seviyelerini incelemişler ve tüm gruplarda TNF- $\alpha$  seviyelerinin benzer olduğunu ve periodontitisten etkilenmediğini rapor etmişlerdir (Mendoza-Azpur ve ark., 2015). Obez bireylerde DOS'ta TNF- $\alpha$  düzeyi ile VKİ değerleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir diğer çalışmada; TNF- $\alpha$  seviyeleri ile VKİ değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu, periodontal sağlıklı obez bireylerin DOS TNF- $\alpha$  seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Lundin ve ark., 2004). Gonçaves ve ark. ve Zimmermann ve ark. yaptıkları çalışmalarda; obez periodontitisli bireylerde DOS TNF- $\alpha$  seviyelerinin obez olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu, obezitede özellikle TNF- $\alpha$  seviyesi açısından lokal bir proenflamatuvar durumun görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (Zimmermann ve ark., 2013; Gonçaves ve ark., 2015). Çalışmamızda da obez bireylerin DOS'taki TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının normal kilolu bireylerden daha fazla olduğu ve DOS TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun en fazla obez periodontitisli bireylerde olduğu görülmüştür. Bu sonuç TNF- $\alpha$ 'nın hem obezitede hemde periodontitis patogeneğinde rol oynadığını gösteren literatür bulgularını desteklemektedir. Ayrıca en yüksek konsantrasyonların obez periodontitisli bireylerde ölçülmüş olması düşük enflamatuvar duruma neden olan obezitenin, periodontitis ile birlikte görülmesi durumunda enflamatuvar yanıtın daha da arttığını düşündürmektedir (Lundin ve ark., 2004).

Obezitenin enflamasyondaki rolü üzerine yapılan güncel araştırmalar, yağ dokusu enflamasyonunun bir sonucu olarak insülin direnci ve özellikle hepatik steatoz olduğunu düşündürmektedir (Kabir ve ark., 2005). İlaveten, enflamatuvar uyarıya yanıt olarak, adiposit ekspresyonunda ve IL-1 $\beta$  sekresyonunda bir artış vardır (Shaul ve ark., 2010). Satpathy ve ark. 2015 yılında sigara içmeyen ve diyabeti olmayan 60 kişinin katılımıyla yaptığı bir çalışmada, serum IL-1 $\beta$  seviyelerinin, periodontal durumdan bağımsız olarak obez bireylerde obez olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (Satpathy ve ark., 2015). 2009 yılında Modeer ve ark. obez ve normal kilolu 104 bireyin periodontal durumlarını ve DOS sitokin konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, obez bireylerin dişeti enflamasyon seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve 4 mm'den derin periodontal cep sayısının obez bireylerde daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada DOS'taki IL-1 $\beta$ , IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar mediyatörler de değerlendirilmiş ve IL-1 $\beta$  ve IL-8 değerlerinin obez bireylerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (Modéer ve ark., 2011). Jentsch ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında VKİ değerleri 25'ten büyük ve 25'ten küçük olan periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerden oluşan çalışma gruplarında, DOS IL-1- $\beta$  seviyelerini değerlendirmişler ve çalışmalarında en yüksek IL-1 $\beta$  değerlerinin periodontitisli ve VKİ değerleri 25'in altında olan bireylerde olduğunu gözlemlemişlerdir (Jentsch ve ark., 2017). Alasqah ve ark. 2018 yılında 52 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada obez ve obez olmayan bireylerde DOS IL-6 ve IL-1 $\beta$  seviyeleri ve Pİ, sondlamada kanama gibi parametreleri değerlendirmişler ve obez bireylerde obez olmayan bireylere kıyasla IL-6 ve IL-1 $\beta$  değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Alasqah ve ark., 2019). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, DOS IL-1 $\beta$  değerlerinin en yüksek obez periodontitisli bireylerde, en düşük konsantrasyonun ise normal kilolu periodontal olarak sağlıklı bireylerde olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuç her iki hastalığın patogenezinde ortak sitokinlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Lökositlerden salınan ve doku yıkım mediyatörü olarak bilinen IL-6, proenflamatuvar sitokin olarak görev yapmaktadır ve enflamasyon sırasında IL-6 seviyelerinde artış görülmektedir. IL-6, ağız içerisinde lokal olan enflamasyon bölgesinde bulunmasının yanısıra, genel dolaşımda da gözlenir ve sistemik enflamasyonun modülasyonundan sorumludur. Kronik enflamatuvar bir hastalık olan

periodontitiste ve obez bireylerde bu sitokinlerin düzeylerinin arttığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Geivelis ve ark., 1993). Periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre serum IL-6 düzeyinin arttığını gösteren (Buhlin ve ark., 2003; D’Aiuto ve ark., 2004; Raunio ve ark., 2007; Shimada ve ark., 2010) raporların yanı sıra periodontal sağlıklı ve periodontitisli bireyde benzer serum IL-6 seviyelerinin elde edildiği çalışmalar (Furugen ve ark., 2008) da mevcuttur. Plazma örneklerinde de şiddetli periodontitisli hastalarda IL-6 düzeyinin arttığı rapor edilmiştir (Buhlin ve ark., 2003). Normal ağırlıklı ve sistemik sağlıklı kronik periodontitisli olan ve olmayan bireylerde serum IL-6 düzeyini inceleyen D’Aiuto ve ark. her iki grupta da benzer IL-6 seviyeleri olduğunu belirtmişlerdir (D’Aiuto ve ark., 2004). Aksine, Lin ve ark. DOS’taki IL-6 seviyesi ile periodontal hastalıkların şiddeti arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (Lin ve ark., 2005). Reis ve ark. ise IL-6 varlığının, periodontal dokularda genel etkisinin yıkımı artırma yönünde olduğunu savunmuşlardır (Reis ve ark., 2014). Benzer şekilde, Keleş ve ark. çalışmalarında, periodontitisli ya da gingivitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek DOS IL-6 seviyeleri olduğunu bildirmişlerdir (Keleş ve ark., 2014). Literatürde periodontal hastalığa benzer şekilde, obezitede de VKİ ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Raunio ve ark 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında yaşlı ve yüksek VKİ’ne sahip bireylerde serum IL-6 düzeyinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (Raunio ve ark., 2007). Zimmermann ve ark. da periodontitisli ve sağlıklı obez ve normal kilolu 78 hastada yaptığı çalışmada; en yüksek serum IL-6 seviyelerinin obez olan periodontitisli hastalarda olduğunu göstermiştir (Zimmermann ve ark., 2013). Benzer şekilde, Wu ve ark. ve Jiaxuan ve ark. ise periodontitisli obez ve obez olmayan bireylerde yaptığı çalışmalarında, obez periodontitisli hastaların DOS IL-6, leptin ve TNF- $\alpha$  değerlerinin obez olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (Jiaxuan ve ark., 2014; Wu ve ark., 2015). Çalışmamızın bulguları literatürü desteklemektedir. Çalışmamızda en yüksek IL-6 değerinin obez periodontitis hastalarında olduğu ve periodontitisli hastaların IL-6 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Yağ dokusu için potansiyel immünolojik özellikler kavramı, son on yılda kabul edilmiştir. Yağ dokusundan salgılanan rezistin, leptinin ve adiponektinin hem obezitede ve hem de periodontal hastalıkta etkili olabileceği öne sürülmüştür

(Berg ve Scherer, 2005). Akram ve ark. 10 çalışmayı inceledikleri bir meta analizde, DOS rezistin seviyelerini değerlendirmişler ve 6 çalışmanın tamamında periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek DOS rezistin seviyeleri olduğunu rapor etmişlerdir (Akram ve ark., 2017). Degawa ve ark. 27 normal kilolu ve 50 obez hastayla yaptıkları çalışmalarında, obez bireylerde normal kilolu bireylere kıyasla daha fazla serum rezistin seviyeleri olduğunu tespit etmişlerdir (Degawa-Yamauchi ve ark., 2003). Suresh ve ark. yaşları 20-45 arasında değişen 85 hastayla yaptıkları bir çalışmada DOS rezistin seviyelerini karşılaştırmış ve periodontitisli obez bireylerde DOS rezistin seviyelerinin periodontitisli obez olmayan bireylere kıyasla anlamlı dercede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda periodontitisli obez bireylerde yüksek DOS rezistin seviyelerinin VKİ, BÇ, KAS, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (Suresh ve ark., 2016). Benzer şekilde Patel ve ark. obez periodontitisli, obez olmayan periodontitisli ve obez olmayan sağlıklı bireylerden oluşan 90 bireyin katılımı ile yaptıkları çalışmalarında serum ve DOS rezistin seviyelerini değerlendirmişler ve en yüksek DOS rezistin değerlerinin obez periodontitisli hastalarda olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı zamanda yüksek rezistin seviyelerinin Gİ, Pİ, KAS ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (S. P. Patel ve Raju, 2014). Çalışmamızda gruplar arasında rezistin seviyelerinde anlamlı farklılık olduğu ve literatüre benzer şekilde en yüksek rezistin seviyelerinin obez periodontitisli bireylerde olduğu görülmüştür. İlaveten, periodontitisli bireylerin DOS rezistin seviyeleri sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Periodontitisli bireylerde yüksek rezistin seviyesi periodontal hastalıklarda artan enflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) seviyesi ile açıklanabilir.

Adiponektin antiinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasını ve proinflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını sağlar (Fantuzzi, 2013). Obez bireylerin beyaz yağ dokusunda artan TNF- $\alpha$ , adiponektin üretimini baskılar (Gnacińska ve ark., 2009). Adiponektin de TNF- $\alpha$  üretimini ve aktivitesini azaltır aynı zamanda IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistlerinin indüksiyonu ve IL-6 inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki gösterir (Kumada ve ark., 2004; Masaki ve ark., 2004; Wulster-Radcliffe ve ark., 2004). Fairlin 2019 yılında sağlıklı ve periodontitisli 50 kişiyle yaptığı çalışmada; DOS adiponektin ve rezistin seviyelerini değerlendirmiş ve periodontitisli bireylerde

rezistin seviyelerinin yüksek ve adiponektin seviyelerinin düşük olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca aynı çalışmada periodontal tedaviye bağlı olarak rezistin seviyelerinde düşüş ve adiponektin seviyelerinde ise artış olduğunu rapor etmiştir (Fairlin, 2019). Vivekannada ve Faizuddin 20 obez periodontitisli, 20 obez gingivitisli ve 20 obez periodontal sağlıklı 60 kişiyle yaptıkları çalışmalarında; bireylerin vücut ağırlığındaki azalmanın DOS adiponektin ve TNF- $\alpha$  seviyelerine etkisini değerlendirmişler ve vücut ağırlığındaki azalmaya bağlı olarak bireylerin adiponektin seviyelerinin yükseldiğini ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin ise azaldığını rapor etmişlerdir (Vivekannada ve Faizuddin, 2019). Morbid ve morbid olmayan obez hastalardaki adipokin seviyelerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise leptin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin morbid bireylerde morbid olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bireylerde kilo kaybı ile insülin direnci ve leptin düzeyleri azalırken, adiponektin düzeyleri artmıştır. İnsülin direncindeki iyileşme ile adiponektin düzeyindeki artma paralellik göstermiştir (Vendrell ve ark., 2004). Shetty ve ark. adiponektin ve rezistin obezite ve insülin direnciyle bağlantılı olduğunu, VKİ'nin adiponektin seviyesi ile negatif, rezistin seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Shetty ve ark., 2004). Danni ve ark. obez olan ve olmayan 80 hasta ile yaptıkları çalışmalarında serumda ve DOS'ta adiponektin seviyelerini değerlendirmişler ve en yüksek serum adiponektin seviyelerinin sağlıklı ve obez olmayan bireylerde, en düşük seviyelerin ise obez periodontitisli bireylerde olduğunu rapor etmişlerdir (Danni ve ark., 2017). Danni ve ark. çalışmalarının sonuçları doğrultusunda obezitenin adiponektin salınımını engelleyerek periodontal yıkımı artırabileceğini savunmuşlardır (Danni ve ark., 2017). Çalışmamızda gruplar arasında adiponektin seviyelerinde anlamlı farklılık olduğu en yüksek adiponektin seviyelerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde, en düşük adiponektin seviyelerinin ise obez periodontitisli bireylerde olduğu ve obez bireylerin adiponektin seviyelerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

Leptin bir peptit hormondur ve konak savunma mekanizmasında önemli rolü vardır. Leptin seviyesinin obezite ve periodontitis dahil olmak üzere birçok enflamatuvar hastalıkta değiştiği bildirilmiştir (Gangadhar ve ark., 2011). Leptin konak savunmasında rol oynadığı için enfeksiyonlarda, LPS ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar uyarıcılara yanıt olarak leptin seviyesinde artış gözlenir. Obezitede

TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinlerin artışına serbest yağ asitleri salınımında artış ve leptin gibi adipokinlerin düzensiz salgılanması eşlik eder. Kanoriya ve ark. yaşları 25 ila 45 arasında değişen obez periodontal sağlıklı, obez periodontitisli, obez olmayan periodontal sağlıklı ve obez olmayan periodontitisli olmak üzere 4 gruptan oluşan çalışmalarında DOS ve serum leptin seviyelerini değerlendirmişler ve GCF ve serum leptin seviyelerinin periodontitis ve obezitede enflamatuvar aktiviteyi gösteren olası bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (Kanoriya ve ark., 2017). Karthikeyan ve Pradeep periodontitisli olan hastalar ve sağlıklı bireyler arasında yaptıkları çalışmalarında; DOS leptin seviyesini değerlendirmişler ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde DOS leptin seviyesinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır (Karthikeyan ve Pradeep, 2007). Aksine, Selvarajan ve ark. periodontitisli, gingivitisli ve klinik olarak sağlıklı 60 kişiyle yaptıkları çalışmalarında, klinik olarak sağlıklı bireylerin DOS leptin seviyelerinin en yüksek olduğunu ve VKİ değerleri ile leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Selvarajan ve ark., 2015). Mendoza-Azpur ve ark. ise 2015 yılında 93 kişiyle yaptıkları çalışmalarında, obez periodontitis ve obez sağlıklı bireylerin benzer serum adiponektin ve leptin seviyelerine sahip olduğunu, bununla birlikte obez olan bireylerin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek adiponektin ve leptin seviyeleri gösterdiğini rapor etmişlerdir (Mendoza-Azpur ve ark., 2015). Ayrıca çalışmalarında obez bireylerde sondlamaya bağlı kanamanın sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla bölgede görüldüğünü belirtmişler ve çalışmalarının bulguları doğrultusunda obezitenin ve periodontitisin serum leptin seviyelerini yükseltebileceği sonucuna varmışlardır (Mendoza-Azpur ve ark., 2015). Çalışmamızda obez periodontitisli bireylerde en yüksek leptin değerleri ölçülürken, normal kilolu sağlıklı bireylerde ise en düşük leptin değerleri olduğu aynı zamanda periodontitisli bireylerdeki leptin değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızın bulguları Karthikeyan ve Pradeep'in çalışmalarının bulgularını desteklemektedir (Karthikeyan ve Pradeep, 2007).

Speksin iştah kontrolü, obezite, lipit ve glukoz metabolizması üzerinde önemli etkileri olan bir ajandır. Speksinin beslenme davranışları üzerindeki kritik önemi tokluk faktörü olarak görev almasıdır (Ma ve ark., 2017). Kolodziejcki ve ark. VKİ 25'ten küçük ve 35'ten büyük kadınlarda yaptıkları çalışmalarında serum speksin seviyelerini değerlendirmişler ve obez bireylerde serum speksin seviyelerinin

normal kilolu bireylere kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (Kołodziejcki ve ark., 2018). Kumar ve ark. 51 obez, 18 normal kilolu 69 çocukla yaptığı bir çalışmada speksin seviyelerinin obez çocuklarda anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir (Kumar ve ark., 2016). Bu sonuçlar speksinin obezite gelişimini önleyici etkisi olduğunu göstermektedir (Kołodziejcki ve ark., 2018). Literatürde speksin ve periodontal durum ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda yeni bir biyobelirteç olan speksinin periodontal durum ve obezite ile ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda en yüksek speksin seviyelerinin normal kilolu sağlıklı bireylerde, en düşük speksin seviyelerinin ise obez periodontitisli bireylerde olduğu görülmüştür. Aynı zamanda çalışmamızda periodontitisli bireylerde speksin seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular speksinin antiinflamatuvar karakterde bir biyobelirteç olduğunu ve hem obezitenin hem de periodontal hastalığın patogenezi etkilediğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında; periodontal dokular üzerine etkileri hakkında sınırlı literatür bilgisi bulunan speksin ve adipositokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, leptin, adiponektin ve rezistin) obez olan ve olmayan bireylerde periodontal durum ile ilişkileri, klinik veriler üzerinden, birbirleri ile aralarındaki etkileşimleri ise DOS ELİSA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışmamıza yaşları 18 ila 65 arasında değişen, 22 normal kilolu ve periodontal sağlıklı birey, 22 normal kilolu ve periodontitisli birey, 22 obez ve periodontal sağlıklı birey, 22 obez ve periodontitisli birey olmak üzere toplam 88 birey (50'si kadın, 38'i erkek) dahil edilmiştir. Elde edilen klinik ve biyokimyasal bulgular incelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Klinik periodontal parametreler değerlendirildiğinde; obez bireylerin klinik periodontal parametre değerlerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuş ve obez periodontitisli bireylerde en yüksek Pİ, Gİ, SCD ve KAS ölçümleri tespit edilmiştir.

2. DOS TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin periodontal parametrelere benzer şekilde obez periodontitisli bireylerde daha yüksek seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Obezitede gözlenen enflamatuvar sürecin bu sitokinlerin seviyelerini artırdığı düşünülmektedir.

3. Rezistin ve leptin değerlerinin en yüksek obez periodontitisli bireylerde, en düşük normal kilolu periodontal olarak sağlıklı bireylerde olduğu ve bu biyobelirteçlerin seviyelerinin periodontal parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir.

4. DOS adiponektin ölçümlerinin en yüksek değerleri normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerde, en düşük değerler ise obez periodontitisli bireylerde tespit edilmiş ve bu biyobelirteçlerin seviyelerinin periodontal parametreler ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

5. Obezitede etkisi yeni keşfedilen bir biyobelirteç olan speksinin DOS seviyelerinin, obez periodontitisli bireylerde en düşük seviyelerde olduğu ve periodontal yıkım ve VKİ değerleri artmasının DOS speksin seviyelerini azalttığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, adipositokinlerin hem periodontal hastalığın hem de obezitenin patogenezinde rol oynadığı, yeni bir biyobelirteç olan speksinin antiinflamatuvar karakterde olduğu ve periodontal durumla negatif korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bununla birlikte periodontitis ile obezite arasındaki patofizyolojik mekanizmanın açıklanması ve her iki hastalık durumu arasındaki ilişkilerin çok yönlü değerlendirebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 7.KAYNAKLAR

- Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., Aguilar-Salinas, C. A. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. *The lancet*, 390(10113), 2627-42.
- Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(8), 327-32.
- Akram, Z., Rahim, Z. H. A., Taiyeb-Ali, T. B., Shahdan, M. S. A., Baharuddin, N. A., Vaithilingam, R. D., & Safii, S. H. (2017). Resistin as potential biomarker for chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of oral biology*, 73, 311-20.
- Al-Zahrani, M. S., Bissada, N. F., & Borawski, E. A. (2003). Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of periodontology*, 74(5), 610-5.
- Alasqah, M. N., Al-Shibani, N., Al-Aali, K. A., Qutub, O. A., Abduljabbar, T., & Akram, Z. (2019). Clinical indices and local levels of inflammatory biomarkers in per-implant health of obese and nonobese individuals. *Clinical implant dentistry and related research*, 21(1), 80-4.
- Alper, Z., Ercan, İ., & Uncu, Y. (2018). A meta-analysis and an evaluation of trends in obesity prevalence among children and adolescents in Turkey: 1990 through 2015. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 10(1), 59.
- Altay, U., Gürkan, C. A., & Ağbaht, K. (2013). Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *Journal of periodontology*, 84(1), 13-23.
- Anand, S. S., Xie, C., Paré, G., Montpetit, A., Rangarajan, S., McQueen, M. J., Hudson, T. J. (2009). Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: The INTERHEART Genetics Study. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2(1), 16-25.
- Andersen, R. E., Crespo, C. J., Bartlett, S. J., Cheskin, L. J., & Pratt, M. (1998). Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 279(12), 938-42.
- Andriankaja, O., Sreenivasa, S., Dunford, R., & DeNardin, E. (2010). Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Australian dental journal*, 55(3), 252-9.
- Arigbede, A. O., Babatope, B. O., & Bamidele, M. K. (2012). Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(4), 487.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4(1), 1-6.
- Armitage, G. C., & Cullinan, M. P. (2010). Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53, 12-27.
- Arpağ, O. F., Dağ, A., İzol, B. S., Cimitay, G., & Uysal, E. (2017). Effects of vector ultrasonic system debridement and conventional instrumentation on the levels of TNF- $\alpha$  in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(9), 1419-24.
- Balsan, G. A., Vieira, J. L. d. C., Oliveira, A. M. d., & Portal, V. L. (2015). Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 61(1), 72-80.
- Bastos, M., Lima, J., Vieira, P., Mestnik, M., Faveri, M., & Duarte, P. (2009). TNF- $\alpha$  and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral diseases*, 15(1), 82-7.
- Becerik, S., Öztürk, V. Ö., Atmaca, H., Atilla, G., & Emingil, G. (2012). Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 83(10), 1304-13.
- Berg, A. H., & Scherer, P. E. (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation research*, 96(9), 939-49.
- Besedovsky, H. O., & del Rey, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 17(1), 64-102.
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288-98.

- Bogdański, P., Pupek-Musialik, D., Łuczak, M., Bryl, W., & Jabłecka, A. (2002). Czynniki martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) w procesie indukcji insulinooporności u osób z otyłością prostą. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*, 2(6), 449-8.
- Bokarewa, M., Nagaev, I., Dahlberg, L., Smith, U., & Tarkowski, A. (2005). Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *The Journal of Immunology*, 174(9), 5789-95.
- Brecx, M. (1991). *Histophysiology and histopathology of the gingiva*. Paper presented at the The Journal of the Western Society of Periodontology/periodontal Abstracts.
- Bruun, J. M., Lihn, A. S., Verdich, C., Pedersen, S. B., Toubro, S., Astrup, A., & Richelsen, B. (2003). Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 285(3), E527-E33.
- Buhlin, K., Gustafsson, A., Pockley, A. G., Frostegård, J., & Klinge, B. (2003). Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European heart journal*, 24(23), 2099-107.
- Carranza, F. A., Takei, H. H., Klokkevold, P. R., & Newman, M. G. (2012). Classification of Diseases and Conditions affecting the Periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology, 11th Edition. Missouri: Elsevier Saunders Inc*, 43-4.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification: Wiley Online Library.
- Cavaillon, J.-m., Adib-Conquy, M., Fitting, C., Adrie, C., & Payen, D. (2003). Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 35(9), 535-44.
- Chaffee, B. W., & Weston, S. J. (2010). Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 81(12), 1708-24.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Goldstein, M. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6-10.
- Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K., Carr, D., Sinha, M., Boyko, E., Kahn, S. E. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 46(4), 459-69.
- Cole, C., Sundararaj, K., Leite, R., Nareika, A., Slate, E., Sanders, J., Huang, Y. (2008). A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *Journal of periodontal research*, 43(6), 717-22.
- Curat, C. A., Miranville, A., Sengenès, C., Diehl, M., Tonus, C., Busse, R., & Bouloumié, A. (2004). From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*, 53(5), 1285-92.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P. M., Ready, D., & Tonetti, M. S. (2004). Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of dental research*, 83(2), 156-60.
- Dalla Vecchia, C. F., Susin, C., Rösing, C. K., Oppermann, R. V., & Albandar, J. M. (2005). Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *Journal of periodontology*, 76(10), 1721-8.
- Damcott, C. M., Sack, P., & Shuldiner, A. R. (2003). The genetics of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 32(4), 761-86.
- Danni, X., Jin, Y., Wang, Y., Song, L., & Lin, X. (2017). Expression of Adiponectin and Visfatin in the Gingival Crevicular Fluid and Serum of Patients with Obesity and Chronic Periodontitis. *Journal of China Medical University*, 46(12), 1129-32, 37.
- Day, F. R., & Loos, R. J. (2011). Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *Lifestyle Genomics*, 4(4), 222-38.
- Degawa-Yamauchi, M., Bovenkerk, J. E., Juliar, B. E., Watson, W., Kerr, K., Jones, R., Considine, R. V. (2003). Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(11), 5452-5.
- Delaleu, N., & Bickel, M. (2004). Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000*, 35(1), 42-52.

- Deo, V., Bhongade, M. L., Ansari, S., & Chavan, R. S. (2009). Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Indian Journal of Dental Research*, 20(4), 466.
- Després, J.-P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-7.
- Despres, J.-P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A., & Bouchard, C. (1990). Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc.*, 10(4), 497-511.
- Després, J. P. (1998). The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obesity research*, 6(S1), 8S-17S.
- Di Spirito, F., Sbordone, L., Pilone, V., & D'Ambrosio, F. (2019). Obesity and periodontal disease: A narrative review on current evidence and putative molecular links. *The Open Dentistry Journal*, 13(1).
- Dietrich, T., Ower, P., Tank, M., West, N., Walter, C., Needleman, I., Hodge, P. (2019). Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions—implementation in clinical practice. *British Dental Journal*, 226(1), 16-22.
- Du, M., Bo, T., Kapellas, K., & Peres, M. A. (2018). Prediction models for the incidence and progression of periodontitis: A systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 45(12), 1408-20.
- Ekuni, D., Yamamoto, T., Koyama, R., Tsuneishi, M., Naito, K., & Tobe, K. (2008). Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *Journal of periodontal research*, 43(4), 417-21.
- Endo, Y., Tomofuji, T., Ekuni, D., Irie, K., Azuma, T., Tamaki, N., Morita, M. (2010). Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity. *Journal of periodontology*, 81(4), 520-6.
- Engelbreton, S. P., Lamster, I. B., Herrera-Abreu, M., Celenti, R. S., Timms, J. M., Chaudhary, A. G., Kornman, K. S. (1999). The Influence of Interleukin Gene Polymorphism on Expression of Interleukin-1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Periodontal Tissue and Gingival Crevicular Fluid. *Journal of periodontology*, 70(6), 567-73.
- Fairlin, P. (2019). *Evaluation of Levels of Adiponectin and Resistin in Gingival Crevicular Fluid in Periodontal Health, Disease and After Treatment: A Clinico Biochemical Study*. JKK Nattraja Dental College and Hospital, Komarapalayam.
- Falagas, M. E., & Kompoti, M. (2006). Obesity and infection. *The Lancet infectious diseases*, 6(7), 438-46.
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and clinical immunology*, 115(5), 911-9.
- Fantuzzi, G. (2013). Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine*, 64(1), 1-10.
- Farooqi, I. S., Matarese, G., Lord, G. M., Keogh, J. M., Lawrence, E., Agwu, C., Fontana, S. (2002). Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *The Journal of clinical investigation*, 110(8), 1093-103.
- Fatima, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., & Shrivastava, D. (2021). Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*, 26(5), 1208.
- Federico, G. (2010). *Feeding the world*: Princeton University Press.
- Filková, M., Haluzík, M., Gay, S., & Šenolt, L. (2009). The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clinical immunology*, 133(2), 157-70.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *Jama*, 307(5), 491-7.
- Fontaine, K., & Barofsky, I. (2001). Obesity and health-related quality of life. *Obesity reviews*, 2(3), 173-82.
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-70.
- Fruhbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J., & Burrell, M. A. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 280(6), E827-E47.

- Fujita, Y., Ito, H., Sekino, S., & Numabe, Y. (2012). Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*, *100*(2), 215-21.
- Furugen, R., Hayashida, H., Yamaguchi, N., Yoshihara, A., Ogawa, H., Miyazaki, H., & Saito, T. (2008). The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *Journal of periodontal research*, *43*(5), 556-62.
- Gallagher, D., Visser, M., Sepulveda, D., Pierson, R. N., Harris, T., & Heymsfield, S. B. (1996). How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *American journal of epidemiology*, *143*(3), 228-39.
- Gambaro, S. E., Zubiría, M. G., Giordano, A. P., Portales, A. E., Alzamendi, A., Rumbo, M., & Giovambattista, A. (2020). Spexin improves adipose tissue inflammation and macrophage recruitment in obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1865*(7), 158700.
- Gangadhar, V., Ramesh, A., & Thomas, B. (2011). Correlation between leptin and the health of the gingiva: a predictor of medical risk. *Indian Journal of Dental Research*, *22*(4), 537.
- Garcia, R. I., Henshaw, M. M., & Krall, E. A. (2001). Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000*, *25*(1), 21-36.
- Geivelis, M., Turner, D. W., Pederson, E. D., & Lamberts, B. L. (1993). Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *J Periodontol*, *64*(10), 980-3. doi:10.1902/jop.1993.64.10.980
- Gemmell, E., Yamazaki, K., & Seymour, G. J. (2007). The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontology 2000*, *43*(1), 14-40.
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2005). A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of periodontology*, *76*, 2075-84.
- Gnacińska, M., Małgorzewicz, S., Stojek, M., Łysiak-Szydłowska, W., & Sworczak, K. (2009). Role of adipokines in complications related to obesity. A review. *Advances in Medical Sciences (De Gruyter Open)*, *54*(2).
- Gokul, K. (2012). Estimation of the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health and disease: a biochemical study. *Indian Journal of Dental Research*, *23*(3), 348.
- Golub, L. M., & Kleinberg, I. (1976). Gingival crevicular fluid: a new diagnostic aid in managing the periodontal patient. *Oral sciences reviews*(8), 49-61.
- Gonçalves, T. E., Zimmermann, G. S., Figueiredo, L. C., Souza Mde, C., da Cruz, D. F., Bastos, M. F., Duarte, P. M. (2015). Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol*, *42*(5), 431-9. doi:10.1111/jcpe.12396
- Gordeladze, J. O., Drevon, C. A., Syversen, U., & Reseland, J. E. (2002). Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *Journal of cellular biochemistry*, *85*(4), 825-36.
- Gorman, C., Park, A., & Dell, K. (2004). Health: the fires within. *Time*, *163*, 38-45.
- Greenstein, G. (1984). The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease: a literature review. *Journal of periodontology*, *55*(12), 684-8.
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, *31*, 32-42. doi:10.1034/j.1600-0757.2003.03103.x
- Grundy, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(6), 2595-600.
- Haffajee, A. D. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, *5*, 78-111.
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, *35*(1), 3-11.
- Hanson, D., Murphy, P., Silicano, R., & Shin, H. (1983). The effect of temperature on the activation of thymocytes by interleukins I and II. *The Journal of Immunology*, *130*(1), 216-21.
- Heasman, P., Collins, J., & Offenbacher, S. (1993). Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 $\beta$ , leukotriene B<sub>4</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, thromboxane B<sub>2</sub> and tumour necrosis factor  $\alpha$  in experimental gingivitis in humans. *Journal of periodontal research*, *28*(4), 241-7.

- Hivert, M.-F., Sullivan, L. M., Fox, C. S., Nathan, D. M., D'Agostino Sr, R. B., Wilson, P. W., & Meigs, J. B. (2008). Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(8), 3165-72.
- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 95(5), 2409-15.
- Howard, J. K., Cave, B. J., Oksanen, L. J., Tzamelis, I., Bjørbæk, C., & Flier, J. S. (2004). Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nature medicine*, 10(7), 734-8.
- Hruby, A., & Hu, F. B. (2015). The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*, 33(7), 673-89.
- Huang, S., Li, Z., He, T., Bo, C., Chang, J., Li, L., Li, R. (2016). Microbiota-based signature of gingivitis treatments: a randomized study. *Scientific reports*, 6(1), 1-9.
- Jelinek, D. F., & Lipsky, P. E. (1987). Enhancement of human B cell proliferation and differentiation by tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1. *The Journal of Immunology*, 139(9), 2970-6.
- Jentsch, H., Arnold, N., Richter, V., Deschner, J., Kantyka, T., & Eick, S. (2017). Salivary, gingival crevicular fluid and serum levels of ghrelin and chemerin in patients with periodontitis and overweight. *Journal of periodontal research*, 52(6), 1050-7.
- Jiaxuan, W., Qixin, Z., Jia, T., & Renchuan, T. (2014). THE LEVELS OF INTERLEUKIN 6, TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA AND LEPTIN IN GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN OBESITY WITH CHRONIC PERIODONTITIS. *Journal of Guangxi Medical University*, 02.
- Johnson, R., & Serio, F. (2001). Leptin within healthy and diseased human gingiva. *Journal of periodontology*, 72(9), 1254-7.
- Jönsson, T., Olsson, S., Ahrén, B., Bøg-Hansen, T. C., Dole, A., & Lindeberg, S. (2005). Agrarian diet and diseases of affluence—Do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance? *BMC Endocrine Disorders*, 5(1), 1-7.
- Juge-Aubry, C. E., Henrichot, E., & Meier, C. A. (2005). Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 19(4), 547-66.
- K Yadav, S., Khan, G., & Mishra, B. (2015). Advances in patents related to intrapocket technology for the management of periodontitis. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 9(2), 129-45.
- Kabir, M., Catalano, K. J., Ananthnarayan, S., Kim, S. P., Van Citters, G. W., Dea, M. K., & Bergman, R. N. (2005). Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 288(2), E454-E61.
- Kanoriya, D., Pradeep, A., Mallika, A., Singhal, S., & Garg, V. (2017). Correlation of crevicular fluid and serum levels of retinol-binding protein 4 and leptin in chronic periodontitis and obesity. *Clinical oral investigations*, 21(7), 2319-25.
- Karthikeyan, B. V., & Pradeep, A. R. (2007). Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*, 42(4), 300-4. doi:10.1111/j.1600-0765.2006.00948.x
- Kawanami, D., Maemura, K., Takeda, N., Harada, T., Nojiri, T., Imai, Y., Nagai, R. (2004). Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochemical and biophysical research communications*, 314(2), 415-9.
- Keles, Z. P., Keles, G. C., Avci, B., Cetinkaya, B. O., & Emingil, G. (2014). Analysis of YKL-40 acute-phase protein and interleukin-6 levels in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 85(9), 1240-6.
- Keller, A., Rohde, J. F., Raymond, K., & Heitmann, B. L. (2015). Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *Journal of periodontology*, 86(6), 766-76.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-56.
- Khan, M. S., Alasqah, M., Alammar, L. M., & Alkhaibari, Y. (2020). Obesity and periodontal disease: A review. *Journal of family medicine and primary care*, 9(6), 2650.
- Kinane, D. F., & Lappin, D. F. (2001). Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(3), 154-60.

- Kinane, D. F., Podmore, M., & Ebersole, J. (2001). Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontology 2000*, 26(1), 54-91.
- Klein, S., Allison, D. B., Heymsfield, S. B., Kelley, D. E., Leibel, R. L., Nonas, C., & Kahn, R. (2007). Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *The American journal of clinical nutrition*, 85(5), 1197-202.
- Koerner, A., Kratzsch, J., & Kiess, W. (2005). Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 19(4), 525-46.
- Kołodziejcki, P., Pruszyńska-Oszmałek, E., Korek, E., Sassek, M., Szczepankiewicz, D., Kaczmarek, P., Krauss, H. (2018). Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiological research*, 67(1), 45-56.
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14(1), 33-53.
- Kougiyas, P., Chai, H., Lin, P. H., Yao, Q., Lumsden, A. B., & Chen, C. (2005). Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *Journal of Surgical Research*, 126(1), 121-9.
- Kumada, M., Kihara, S., Ouchi, N., Kobayashi, H., Okamoto, Y., Ohashi, K., Maeda, N. (2004). Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*, 109(17), 2046-9.
- Kumar, S., Hossain, J., Nader, N., Aguirre, R., Sriram, S., & Balagopal, P. B. (2016). Decreased circulating levels of spexin in obese children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(7), 2931-6.
- Kunkel, S. L., & Chensue, S. W. (1985). Arachidonic acid metabolites regulate interleukin-1 production. *Biochemical and biophysical research communications*, 128(2), 892-7.
- Kurgan, S., & Kantarci, A. (2018). Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontology 2000*, 76(1), 51-67.
- Kurtiş, B., Tüter, G., Serdar, M., Akdemir, P., Uygur, C., Firatli, E., & Bal, B. (2005). Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 76(11), 1849-55.
- Lamster, I. B., & Lalla, E. (2001). Periodontal disease and diabetes mellitus: discussion, conclusions, and recommendations. *Annals of periodontology*, 6(1), 146-9.
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of periodontology*, 89, S9-S16.
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. John Wiley & Sons.
- Lantz, M., Björnberg, F., Olsson, I., & Richter, J. (1994). Adherence of neutrophils induces release of soluble tumor necrosis factor receptor forms. *The Journal of Immunology*, 152(3), 1362-9.
- Larsson, B., Svärdsudd, K., Welin, L., Wilhelmsen, L., Björntorp, P., & Tibblin, G. (1984). Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288(6428), 1401-4.
- Levine, J. A. (2011). Poverty and obesity in the US: Am Diabetes Assoc.
- Lim, G., Janu, U., Chiou, L.-L., Gandhi, K. K., Palomo, L., & John, V. (2020). Periodontal Health and Systemic Conditions. *Dentistry Journal*, 8(4), 130.
- Lin, S.-J., Chen, Y.-L., Kuo, M. Y.-B., Li, C.-L., & Lu, H.-K. (2005). Measurement of gp130 cytokines—Oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine*, 30(4), 160-7.
- Lindhe, J., Parodi, R., Liljenberg, B., & Fornell, J. (1978). Clinical and structural alterations characterizing healing gingiva. *Journal of periodontal research*, 13(5), 410-24.
- Lindhe, J., & Socransky, S. (1979). Chemotaxis and vascular permeability produced by human periodontopathic bacteria. *Journal of periodontal research*, 14(2), 138-46.
- Lindsay, R. S., Funahashi, T., Hanson, R. L., Matsuzawa, Y., Tanaka, S., Tataranni, P. A., Krakoff, J. (2002). Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *The lancet*, 360(9326), 57-8.
- Listgarten, M. A. (1986). Pathogenesis of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 13(5), 418-25.

- Lord, G. M., Matarese, G., Howard, J. K., Baker, R. J., Bloom, S. R., & Lechler, R. I. (1998). Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, *394*(6696), 897-901.
- Lundin, M., Yucel-Lindberg, T., Dahllöf, G., Marcus, C., & Modéer, T. (2004). Correlation between TNF $\alpha$  in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontologica Scandinavica*, *62*(5), 273-7.
- Luo, X. H., Guo, L. J., Xie, H., Yuan, L. Q., Wu, X. P., Zhou, H. D., & Liao, E. Y. (2006). Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *Journal of Bone and Mineral Research*, *21*(10), 1648-56.
- Ma, A., He, M., Bai, J., Wong, M. K., Ko, W. K., & Wong, A. O. (2017). Dual role of insulin in spexin regulation: functional link between food intake and spexin expression in a fish model. *Endocrinology*, *158*(3), 560-77.
- Marques, A., Peralta, M., Naia, A., Loureiro, N., & de Matos, M. G. (2018). Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *The European Journal of Public Health*, *28*(2), 295-300.
- Martinez-Herrera, M., Silvestre-Rangil, J., & Silvestre, F.-J. (2017). Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *22*(6), e708.
- Masaki, T., Chiba, S., Tatsukawa, H., Yasuda, T., Noguchi, H., Seike, M., & Yoshimatsu, H. (2004). Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- $\alpha$  in KK-Ay obese mice. *Hepatology*, *40*(1), 177-84.
- Mathes, W. F., Kelly, S. A., & Pomp, D. (2011). Advances in comparative genetics: influence of genetics on obesity. *British journal of nutrition*, *106*(S1), S1-S10.
- Meikle, M. C., Atkinson, S. J., Ward, R. V., Murphy, G., & Reynolds, J. J. (1989). Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metal loproteinases. *Journal of periodontal research*, *24*(3), 207-13.
- Mendoza-Azpur, G., Castro, C., Peña, L., Guerrero, M. E., De La Rosa, M., Mendes, C., & Chambrone, L. (2015). Adiponectin, leptin and TNF- $\alpha$  serum levels in obese and normal weight Peruvian adults with and without chronic periodontitis. *J Clin Exp Dent*, *7*(3), e380-6. doi:10.4317/jced.52350
- Mirabeau, O., Perlas, E., Severini, C., Audero, E., Gascuel, O., Possenti, R., Gross, C. (2007). Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome research*, *17*(3), 320-7.
- Modéer, T., Blomberg, C., Wondimu, B., Lindberg, T. Y., & Marcus, C. (2011). Association between obesity and periodontal risk indicators in adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity*, *6*(sup3), e264-70.
- Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D., Miles, J., Yudkin, J., Coppack, S. (1997). Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(12), 4196-200.
- Mojiminiyi, O., & Abdella, N. (2007). Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *67*(2), 215-25.
- Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F., & Gerberding, J. L. (2004). Actual causes of death in the United States, 2000. *Jama*, *291*(10), 1238-45.
- Moreira, P., Lima, P., Sathler, K., Imanishi, S., Costa, J., Gomez, R., Dutra, W. (2007). Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Clinical & Experimental Immunology*, *148*(1), 119-26.
- Nakashima, K., Roehrich, N., & Cimasoni, G. (1994). Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *Journal of clinical periodontology*, *21*(5), 327-33.
- Neđzi-Góra, M., Kowalski, J., & Górska, R. (2017). The immune response in periodontal tissues. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, *65*(5), 421-9.
- Neel, J. V. (1962). Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *American journal of human genetics*, *14*(4), 353.
- Neovius, M., Linne, Y., & Rossner, S. (2005). BMI, waist-circumference and waist-hip-ratio as diagnostic tests for fatness in adolescents. *International Journal of Obesity*, *29*(2), 163-9.

- Netea, M. G., van de Veerdonk, F. L., van der Meer, J. W., Dinarello, C. A., & Joosten, L. A. (2015). Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annual review of immunology*, 33, 49-77.
- Newman, M., Takei, H., & Klokkevold, P. (2012). Carranza's Clinical Periodontology 11th edition St. Louis: Mosby, 414-8.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Abera, S. F. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 384(9945), 766-81.
- Nokhbehsaim, M., Keser, S., Nogueira, A. V. B., Cirelli, J. A., Jepsen, S., Jäger, A., Deschner, J. (2014). Beneficial effects of adiponectin on periodontal ligament cells under normal and regenerative conditions. *Journal of diabetes research*, 2014.
- Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today*, 50(3), 117.
- Offenbacher, S., Jared, H., O'reilly, P., Wells, S., Salvi, G., Lawrence, H., Beck, J. (1998). Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. *Annals of periodontology*, 3(1), 233-50.
- Ogden, C. L., Fakhouri, T. H., Carroll, M. D., Hales, C. M., Fryar, C. D., Li, X., & Freedman, D. S. (2017). Prevalence of obesity among adults, by household income and education-United States, 2011–2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 66(50), 1369.
- Ogunwobi, O., Mutungi, G., & Beales, I. L. (2006). Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Endocrinology*, 147(9), 4505-16.
- Ohlson, L.-O., Larsson, B., Svärdsudd, K., Welin, L., Eriksson, H., Wilhelmsen, L., Tibblin, G. (1985). The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*, 34(10), 1055-8.
- Okusawa, S., Dinarello, C., Yancey, K., Endres, S., Lawley, T., Frank, M., Gelfand, J. (1987). C5a induction of human interleukin 1. Synergistic effect with endotoxin or interferon-gamma. *The Journal of Immunology*, 139(8), 2635-40.
- Orbak, R., Tezel, A., Canakci, V., & Demir, T. (2002). The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. *Journal of international medical research*, 30(2), 116-25.
- Orozco-Muñoz, C., Cañizares-Luna, O., & Sarasa-Muñoz, N. L. (2017). Postpartum Obesity in Cuba: Risk Outweighs Response. *Medic Review*, 19, 75-.
- Ortega, F. B., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2016). Obesity and cardiovascular disease. *Circulation research*, 118(11), 1752-70.
- Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., Kishida, K. (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107(5), 671-4.
- Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9-11.
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235-49.
- Pang, S. S., & Le, Y. Y. (2006). Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol*, 3(1), 29-34.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S82.
- Paquette, D. W., & Williams, R. C. (2000). Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 24, 239-52.
- Pataro, A. L., Costa, F. O., Cortelli, S. C., Cortelli, J. R., Abreu, M. H. N. G., & Costa, J. E. (2012). Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clinical oral investigations*, 16(3), 727-34.

- Patel, L., Buckels, A. C., Kinghorn, I. J., Murdock, P. R., Holbrook, J. D., Plumpton, C., Smith, S. A. (2003). Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR $\gamma$  activators. *Biochemical and biophysical research communications*, 300(2), 472-6.
- Patel, S. P., & Raju, P. A. (2014). Gingival crevicular fluid and serum levels of resistin in obese and non-obese subjects with and without periodontitis and association with single nucleotide polymorphism at- 420. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(5), 555.
- Perdiguerro, E., Ruiz-Bonilla, V., Serrano, A. L., & Muñoz-Cánoves, P. (2007). Genetic deficiency of p38 $\alpha$  reveals its critical role in myoblast cell cycle exit: the p38 $\alpha$ -JNK connection. *Cell cycle*, 6(11), 1298-303.
- Perlstein, M. I., & Bissada, N. F. (1977). Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 43(5), 707-19.
- Philips, K. H., Zhang, S., Moss, K., Ciarrocca, K., & Beck, J. D. (2021). Periodontal disease, undiagnosed diabetes, and body mass index: Implications for diabetes screening by dentists. *The Journal of the American Dental Association*, 152(1), 25-35.
- Pihlstrom, B. L., Hargreaves, K. M., Bouwsma, O. J., Myers, W. R., Goodale, M. B., & Doyle, M. J. (1999). Pain after periodontal scaling and root planing. *The Journal of the American Dental Association*, 130(6), 801-7.
- Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J.-P., Kleber, B.-M., Willich, S., & Pischon, T. (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of dental research*, 86(5), 400-9.
- Pittas, A. G., Joseph, N. A., & Greenberg, A. S. (2004). Adipocytokines and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 447-52.
- Pouliot, M.-C., Després, J.-P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., Lupien, P. J. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *The American journal of cardiology*, 73(7), 460-8.
- Raunio, T., Nixdorf, M., Knuutila, M., Karttunen, R., Vainio, O., & Tervonen, T. (2007). The extent of periodontal disease and the IL-6- 174 genotype as determinants of serum IL-6 level. *Journal of clinical periodontology*, 34(12), 1025-30.
- Rawlinson, A., Dalati, M. H. N., Rahman, S., Walsh, T. F., & Fairclough, A. L. (2000). Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *Journal of clinical periodontology*, 27(10), 738-43.
- Reis, C., Da Costa, A. V., Guimarães, J. T., Tuna, D., Braga, A. C., Pacheco, J. J., Cardoso, E. M. (2014). Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Experimental and therapeutic medicine*, 8(1), 323-7.
- Reynolds, J., Hembry, R., & Meikle, M. (1994). Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors. *Advances in dental research*, 8(2), 312-9.
- Ritchie, C. S. (2007). Obesity and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 44(1), 154-63.
- Rolls, B. J. (2003). The supersizing of America: portion size and the obesity epidemic. *Nutrition today*, 38(2), 42-53.
- Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical endocrinology*, 64(4), 355-65.
- Rosenthal, R. J., Morton, J., Brethauer, S., Mattar, S., De Maria, E., Benz, J. K., Sterrett, D. (2017). Obesity in America. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(10), 1643-50.
- Rossomando, E., Kennedy, J., & Hadjimichael, J. (1990). Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of oral biology*, 35(6), 431-4.
- Saito, T., & Shimazaki, Y. (2007). Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 43(1), 254-66.
- Saito, T., Shimazaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., Kubo, M., Iida, M., & Yamashita, Y. (2005). Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *Journal of periodontal research*, 40(4), 346-53.
- Saito, T., Shimazaki, Y., & Sakamoto, M. (1998). Obesity and periodontitis. *New England Journal of Medicine*, 339(7), 482-3.
- Sarlati, F., Akhondi, N., Ettehad, T., Neyestani, T., & Kamali, Z. (2008). Relationship between obesity and periodontal status in a sample of young Iranian adults. *International dental journal*, 58(1), 36-40.

- Satpathy, A., Ravindra, S., Thakur, S., Kulkarni, S., Porwal, A., & Panda, S. (2015). Serum interleukin-1 $\beta$  in subjects with abdominal obesity and periodontitis. *Obesity research & clinical practice*, 9(5), 513-21.
- Selvarajan, S., Perumalsamy, R., Emmadi, P., Thiagarajan, R., & Namasiyayam, A. (2015). Association between gingival crevicular fluid leptin levels and periodontal status—A biochemical study on Indian patients. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(5), ZC48.
- Shao, M.-y., Huang, P., Cheng, R., & Hu, T. (2009). Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Zhejiang University Science B*, 10(12), 920-7.
- Shaul, M. E., Bennett, G., Strissel, K. J., Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2010). Dynamic, M2-like remodeling phenotypes of CD11c<sup>+</sup> adipose tissue macrophages during high-fat diet-induced obesity in mice. *Diabetes*, 59(5), 1171-81.
- Sheha, E. A. A. E. M., Hassan, H. E., & Gamel, W. M. A. (2017). Association between pre-pregnant overweight and obesity and periodontal disease during pregnancy: a cross sectional study. *International Journal of Studies in Nursing*, 3(1), 1.
- Sheiham, A. (1997). Impact of dental treatment on the incidence of dental caries in children and adults. *Community dentistry and oral epidemiology*, 25(1), 104-12.
- Shetty, G. K., Economides, P. A., Horton, E. S., Mantzoros, C. S., & Veves, A. (2004). Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes care*, 27(10), 2450-7.
- Shimada, Y., Komatsu, Y., Ikezawa-Suzuki, I., Tai, H., Sugita, N., & Yoshie, H. (2010). The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Journal of periodontology*, 81(8), 1118-23.
- Silswal, N., Singh, A. K., Aruna, B., Mukhopadhyay, S., Ghosh, S., & Ehtesham, N. Z. (2005). Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in macrophages by NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 334(4), 1092-101.
- Sisson, S. D., & Dinarello, C. A. (1988). Production of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human mononuclear cells stimulated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [see comments].
- Sledziwski, A., Kinalski, M., & Terlikowski, S. (2003). Wpływ cytokiny TNF-alfa na metabolizm tkanki tłuszczowej. *Postępy Biologii Komórki*, 30(3), 405-18.
- Smith, R. S., Smith, T. J., Blieden, T. M., & Phipps, R. P. (1997). Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *The American journal of pathology*, 151(2), 317.
- Sobota, R., Mihara, T., Forrest, A., Featherstone, R. E., & Siegel, S. J. (2015). Oxytocin reduces amygdala activity, increases social interactions, and reduces anxiety-like behavior irrespective of NMDAR antagonism. *Behavioral neuroscience*, 129(4), 389.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38(1), 135-87.
- Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., Randall, J. C. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*, 42(11), 937-48.
- Stashenko, P., Jandinski, J. J., Fujiyoshi, P., Rynar, J., & Socransky, S. S. (1991). Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 62(8), 504-9.
- Stejskal, D., Adamovská, S., Bartek, J., Juráková, R., & Proskova, J. (2003). Resistin-concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 147(1), 63-9.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-12.
- Stevens, G. A., Singh, G. M., Lu, Y., Danaei, G., Lin, J. K., Finucane, M. M., Cowan, M. (2012). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population health metrics*, 10(1), 1-16.
- Stofkova, A. (2010). Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul*, 44(1), 25-36.

- Suresh, S., Mahendra, J., Singh, G., Pradeep, A. R., Sundaravikram, & Sekar, H. (2016). Comparative Analysis of GCF Resistin Levels in Obese Subjects with and without Periodontal Disease. *J Clin Diagn Res*, 10(5), Zc71-4. doi:10.7860/jcdr/2016/19066.7802
- Suvan, J., D'Aiuto, F., Moles, D. R., Petrie, A., & Donos, N. (2011). Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity reviews*, 12(5), e381-e404.
- Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The lancet*, 378(9793), 804-14.
- Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of clinical periodontology*, 40, S113-S34.
- Techatanawat, S., & Komchornrit, A. (2021). Association of Lipid Profile and Body Mass Index with Periodontal Status in Patients with Dyslipidemia with and without Lipid-lowering Medication: A Cross-sectional Study. *Oral Health Prev Dent*, 19, 149-56.
- Tenenbaum, H., Jehl, F., Gallion, C., & Dahan, M. (1997). Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *Journal of clinical periodontology*, 24(11), 804-7.
- Thomas, T., Gori, F., Khosla, S., Jensen, M. D., Burguera, B., & Riggs, B. L. (1999). Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 140(4), 1630-8.
- Tiaka, E. K., Manolakis, A. C., Kapsoritakis, A. N., & Potamianos, S. P. (2011). The implication of adiponectin and resistin in gastrointestinal diseases. *Cytokine & growth factor reviews*, 22(2), 109-19.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S72.
- Trayhurn, P. (2005). Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 184(4), 285-93.
- Trujillo, M., & Scherer, P. E. (2005). Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of internal medicine*, 257(2), 167-75.
- Van Dyke, T. E., & Dave, S. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(1), 3.
- Vendrell, J., Broch, M., Vilarrasa, N., Molina, A., Gómez, J. M., Gutiérrez, C., Richart, C. (2004). Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity research*, 12(6), 962-71.
- Vivekannada, L., & Faizuddin, M. (2019). Impact of Weight Reduction on Adiponectin and TNF- $\alpha$  Levels in the Gingival Crevicular Fluids of Obese Patients with and without Periodontal Disease. *The journal of contemporary dental practice*, 20(3), 355-62.
- Wactawski-Wende, J. (2001). Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Annals of periodontology*, 6(1), 197-208.
- Wadden, T. A., Webb, V. L., Moran, C. H., & Bailer, B. A. (2012). Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*, 125(9), 1157-70.
- Walewski, J. L., Ge, F., Lobdell IV, H., Levin, N., Schwartz, G. J., Vasselli, J. R., Berk, P. D. (2014). Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity*, 22(7), 1643-52.
- Wang, Z., Chen, Z., Fang, F., & Qiu, W. (2021). The role of adiponectin in periodontitis: Current state and future prospects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111358.
- Wassall, R. R., & Preshaw, P. M. (2016). Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000*, 70(1), 65-79. doi:10.1111/prd.12109
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1796-808.
- Wiebe, C. B., & Putnins, E. E. (2000). The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology—an update. *Journal-canadian dental association*, 66(11), 594-9.
- Wu, Y., Chen, L., Wei, B., Luo, K., & Yan, F. (2015). Effect of non-surgical periodontal treatment on visfatin concentrations in serum and gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*, 86(6), 795-800. doi:10.1902/jop.2015.140476

- Wulster-Radcliffe, M. C., Ajuwon, K. M., Wang, J., Christian, J. A., & Spurlock, M. E. (2004). Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*, 316(3), 924-9.
- Yamaguchi, N., Kukita, T., Li, Y.-J., Martinez Argueta, J. G., Saito, T., Hanazawa, S., & Yamashita, Y. (2007). Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 49(1), 28-34.
- Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I., Ishikawa, J., Matsuyama, A., Ouchi, N., Tomiyama, Y. (2000). Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 96(5), 1723-32.
- Yuan, X., Peng, X., Li, Y., & Li, M. (2015). Role of IL-38 and its related cytokines in inflammation. *Mediators of inflammation*, 2015.
- Yumuk, V. D. (2005). Prevalence of obesity in Turkey. *Obesity reviews*, 6(1), 9-10.
- Zarkesh-Esfahani, H., Pockley, A. G., Wu, Z., Hellewell, P. G., Weetman, A. P., & Ross, R. J. (2004). Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF- $\alpha$ . *The Journal of Immunology*, 172(3), 1809-14.
- Zhang, H., Xu, H., Song, F., Xu, W., Pallard-Borg, S., & Qi, X. (2017). Relation of socioeconomic status to overweight and obesity: a large population-based study of Chinese adults. *Annals of human biology*, 44(6), 495-501.
- Zhang, L., Meng, S., Tu, Q., Yu, L., Tang, Y., Dard, M. M., Chen, J. (2014). Adiponectin ameliorates experimental periodontitis in diet-induced obesity mice. *Plos one*, 9(5), e97824.
- Zimmermann, G. S., Bastos, M. F., Dias Gonçalves, T. E., Chambrone, L., & Duarte, P. M. (2013). Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 84(5), 624-33.
- Zuza, E. P., Barroso, E. M., Carrareto, A. L., Pires, J. R., Carlos, I. Z., Theodoro, L. H., & Toledo, B. E. (2011). The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol*, 82(5), 676-82. doi:10.1902/jop.2010.100545

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Konya’da doğdu. İlköğretimi Mehmet Hasan Sert İlköğretim Okulu’nda 1998’de, lise eğitimini Aksaray Fen Lisesi’nde 2004 yılında tamamladı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden 2013 yılında mezun oldu. 2018 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalında uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmaktadır.



## 9.EKLER

### EK-A: Etik Kurul Onay Belgesi



NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 2020/06

24.07.2020

*Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ*

*Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.07.2020 tarihinde yapılan 2020/06 sayılı toplantısında, yürütücüsü olduğunuz "Periodontitisli obez ve normal kilolu bireylerde dişeti oluşu sıvısındaki speksin ve adipositokinlerin seviyelerinin incelenmesi" başlıklı projenin bilimsel etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.*

*Saygılarımla...*

**Prof. Dr. Sevgi ÖZCAN**

NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi

## EK-B: Gönüllü Onam Formu

	<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>
---	--

**ÇALIŞMA:** Bu çalışma üniversitemiz içerisinde yapılan akademik bir araştırmadır.

**AMAÇ:** Bu çalışmada birincil periodontitisi obez bireylerdeki dişeti oluğu sıvısından alınan örneklerdeki speksin, leptin, adiponektin, rezistin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve -6 seviyelerinin belirlenmesi ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasıdır. Ayrıca bu belirteçlerin obezitedeki rolü, kemik metabolizmasını nasıl etkilediği ve enflamasyondaki rolü araştırılacaktır.

**UYGULANACAK TEDAVİLER:** Diş eti oluğu sıvısından örnek alınması

**UYGULANACAK YÖNTEMLER:** Diş eti oluğu sıvısından örnek alınması

**GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI:** Kendisine sözlü veya yazılı bildirilen işlem sonrası önerilere uymak, beklenmedik bir durumla karşılaşıldığında kendisi ile paylaşılmış irtibat numaraları üzerinden iletişime geçmek.

**ARAŞTIRMANIN DENEYSEL KISIMLARI:** Hastaların rutin periodontal tedavilerinden önce küçük kağıt şeritler ile dişeti oluğu sıvısı örneği alınacak ve bu örneklerde speksin, leptin, adiponektin, rezistin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve -6 seviyeleri ELISA yöntemiyle değerlendirilecektir.

**GÖNÜLLÜNÜN MARUZ KALACAGI RİSKLER:** Diş eti oluğu sıvısı alınması, gerekli önlemler alındığı takdirde, bilinen hayati bir riski yoktur.

**HEDEFLenen KLİNİK YARAR:** Bu araştırma bir in-vitro bir çalışma olduğu için, hastada amaçlanan klinik yarar bulunmamaktadır.

**UYGULANABİLECEK ALTERNATİF YÖNTEMLER:** Bu araştırmaya alternatif bir yöntem hastaya sunulmamaktadır.

**MEVZUAT GEREĞİNCE GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VEYA SAĞLANACAK**

**TEDAVİLER:** Gönüllünün / hastanın yasal hakları dışında, bu araştırmanın yapımı esnasında ve/veya sonucunda herhangi bir tazminat veya sağlanacak tedavi planlanmamıştır.

**GÖNÜLLÜNÜN ARAŞTIRMADAN ÇEKİLEBİLME HAKKI:** Gönüllünün araştırmaya katılımı rızasına bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma tabi olmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya dahil olmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi bilgilendirilecektir.

**GÖNÜLLÜNÜN GİZLİLİĞİ:** İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilir, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

**DİĞER BİLGİLER:** Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesine neden olacak durumlar veya nedenler yoktur. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için planlanan süre, sadece diş eti oluğu sıvısı toplama süresi kadardır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü / hasta sayısı yüzdür. Gönüllülerden / hastalardan elde edilecek olan biyolojik materyaller yukarıda bahsedilen amaçlar için kullanılacaktır. Biyolojik materyallerin analizleri yurtiçinde yapılacaktır.

**GÖNÜLLERİN / HASTALARIN İHTİYAÇ HALİNDE ERİŞEBİLECEĞİ KİŞİ VE İRTİBAT**

**NUMARASI:** Furkan Şutluoğlu, +905069443544

**GÖNÜLLÜ / HASTA ONAMI:** "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gereksiz veya gereksiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum."

	<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>
---	--

**Gözetimci / Hâzın Adı Soyadı**

**İmzası**

**Tarih**

**Araştırımacının Adı Soyadı**

**İmzası**

**Tarih**

**Tanıgn / Yasal Temsilcinin Adı Soyadı**

**İmzası**

**Tarih**

