



**OBEZ VE NORMAL KİLOLU PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE DİŞ ETİ  
OLUĞU SIVISI VE SERUM ASPROSİN SEVİYLERİNİN İNCELENMESİ**

**Buse Naz BÜYÜKAKÇALI ALTAY**

**UZMANLIK TEZİ  
PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**NİSAN 2025**

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Buse Naz BÜYÜKAKÇALI ALTAY

21/04./2025

# OBEZ VE NORMAL KİLOLU PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISI VE SERUM ASPROSİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Buse Naz BÜYÜKAKÇALI ALTAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Nisan 2025

## ÖZET

Araştırmamızın amacı, son yıllarda keşfedilen (2016) ve henüz periodontal dokular ile ilişkisi hakkında yeterli literatür bilgisi bulunmayan asprosinin obez ve normal kilolu periodontitisli bireylerin DOS ve serum düzeylerini tespit etmektir. Aynı zamanda araştırmamız TNF- $\alpha$ , IL-6 ve asprosinin lokal ve sistemik değerleri ile klinik periodontal ölçümlerin birlikte ele alınması sonucunda periodontitis ile obezite arasındaki patofizyolojik mekanizmaya ışık tutmayı da hedeflemektedir. Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran yaşları 18-65 arasında değişen erişkin bireylerden cinsiyet dağılımı gözetmeksizin; normal kiloya sahip 15 periodontitisli birey (NP), normal kiloya sahip periodontal olarak da sağlıklı 15 birey (NS), periodontitisli 15 obez birey (OP) ve periodontal olarak sağlıklı 15 obez birey (OS) olmak üzere, toplam 60 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her bireyin klinik ve radyografik muayeneleri yapıldıktan sonra klinik periodontal parametreleri; plak indeks (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlamada kanama indeksi (SKİ), sondlamada cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) değerleri kaydedilmiştir. Bireylerin DOS ve serum örneklerindeki asprosin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Gruplar arası verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis H Testi, Dunn-Bonferroni testi ve bağımsız t-testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's Rho korelasyon katsayısı uygulanmıştır. DOS ve serum asprosin seviyeleri ile VKİ arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda DOS total asprosin miktarı (ng), NS grubunda; OS ( $p<0.001$ ), OP ( $p<0.001$ ) ve NP ( $p=0.017$ ) gruplarına kıyasla daha düşük değerde bulunmuştur. Serum asprosin seviyelerinin de NS grubunda; OS ( $p<0.001$ ), OP ( $p<0.001$ ) ve NP ( $p=0.02$ ) gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, NP grubunun serum asprosin seviyesinin OS ( $p=0.012$ ) ve OP ( $p=0.033$ ) gruplarına göre daha düşük olduğu izlenmiştir. DOS total IL-6 miktarının NS ve OP ( $p=0.028$ ) grupları arasında anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Grupların DOS hacimleri karşılaştırıldığında, NS grubunun NP ( $p<0.001$ ) ve OP ( $p<0.001$ ) gruplarına göre, OS grubunun ise NP ( $p<0.001$ ) ve OP ( $p<0.001$ ) gruplarına göre anlamlı fark gösterdiği izlenmiştir. Serum asprosin seviyesi, DOS total asprosin miktarı ve VKİ ile pozitif yönlü anlamlı bir ilişki göstermiştir. Serum IL-6 seviyesi de DOS total asprosin miktarı ile pozitif yönlü anlamlı bir ilişki göstermiştir. DOS total asprosin miktarı, çeşitli klinik parametreler ile pozitif yönlü anlamlı ilişkiler göstermiştir. Cinsiyet açısından DOS ve serum asprosin seviyeleri bakımından bir fark bulunmamıştır. Regresyon analizi sonuçlarına göre, DOS asprosin miktarı ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız periodontal hastalıkların patofizyolojisinde asprosinin bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız periodontitisin, bilinen sistemik etkileri nedeniyle, dolaşımdaki asprosin seviyeleri üzerine, bir etkisi olabileceği varsayımını da ortaya koymaktadır.

Bilim Kodu : 10101.06  
Anahtar Kelimeler : Obezite; Periodontitis, Asprosin  
Sayfa Adedi : 84  
Danışman : Prof. Dr. Ayşen BODUR

# INVESTIGATION OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID AND SERUM ASPROSIN LEVELS IN OBESE AND NORMAL WEIGHT INDIVIDUALS WITH PERIODONTITIS

(Speciality Thesis)

Buse Naz BÜYÜKAKÇALI ALTAY

GAZİ UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

April 2025

## ABSTRACT

Our study aimed to assess the levels of asprosin in both gingival crevicular fluid (GCF) and serum from obese and normal-weight individuals with periodontitis. Asprosin was discovered in recent years (2016), and there is only one existing study regarding its relationship with periodontal tissues. Additionally, our study aims to elucidate the pathophysiological mechanisms linking periodontitis and obesity by evaluating local and systemic data on TNF- $\alpha$ , IL-6, and asprosin levels, alongside clinical periodontal measurements. A total of 60 participants were enrolled in our study, categorized into four groups: 15 individuals with normal weight and periodontitis (NP group), 15 individuals with normal weight who are periodontally healthy (NS group), 15 obese participants with periodontitis (OP group), and 15 obese participants who are periodontal health (OS group). Following comprehensive clinical and radiographic examinations for each participant, various clinical periodontal parameters, including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing pocket depth (PPD), and clinical attachment loss (CAL), were recorded. Asprosin, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in both the subgingival crevicular fluid (GCF) and serum samples were assessed using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Data analysis was conducted utilizing one-way analysis of variance (ANOVA), the Kruskal-Wallis H Test, the Dunn-Bonferroni test, and independent t-tests to compare the different groups. Spearman's Rho correlation coefficient was also employed to explore the relationships between numerical variables. Finally, the relationship between GCF and serum asprosin levels and Body Mass Index (BMI) was evaluated through linear regression analysis. In our study, GCF total asprosin (ng) was found to be statistically lower in the NS group compared to the OS ( $p<0.001$ ), OP ( $p<0.001$ ), and NP ( $p = 0.017$ ) groups. Serum asprosin levels were also statistically lower in the NS group compared to the OS ( $p<0.001$ ), OP ( $p<0.001$ ), and NP ( $p = 0.02$ ) groups. Serum asprosin levels were lower in the NP group compared to the OS ( $p=0.012$ ) and OP ( $p=0.033$ ) groups. GCF total IL-6 levels were significantly different between NS and OP ( $p=0.028$ ) groups. GCF volumes of the groups were compared, it was observed that NS group showed a statistically significant difference compared to NP ( $p<0.001$ ) and OP ( $p<0.001$ ) groups and OS group showed a statistically significant difference compared to NP ( $p<0.001$ ) and OP ( $p<0.001$ ) groups. Serum asprosin level significantly correlated with GCF total asprosin amount and BMI. Serum IL-6 level also significantly correlated with GCF total asprosin amount. GCF total asprosin levels showed significant positive correlations with various parameters (total PI, GI, SCD, BMI, SCI, GCF volume, total TNF- $\alpha$ , regional PI, GI, SCD, SCI, and BMI). According to the results of regression analysis, there was a significant relationship between GCF asprosin levels and BMI. Our findings suggest that asprosin may play a role in the development of periodontal diseases. Additionally, our study also suggests that periodontitis, due to its known systemic effects, may have an impact on circulating asprosin levels.

Science Code : 10101.06  
Key Words : Obesity; Periodontitis, Asprosin  
Page Number : 84  
Supervisor : Prof. Dr. Ayşen BODUR

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve akademik vizyonu bana ilham veren, yer aldığım her çalışmada beni yüreklendiren ve her adımda desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk ve ayrıcalık duyduğum, çok değerli tez danışmanım, mentörüm, Prof. Dr. Ayşen BODUR'a,

Akademik kariyerime ve hayat görüşüme yeni vizyonlar katan, profesyonel bakış açımı genişleten, yaptığı paha biçilemez rehberliği ve desteği ile yolculuğumda bir hocadan çok ağabey olan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Ulvi Kahraman GÜRSOY'a,

Bu sürecimi değerli bilgi ve destekleriyle kolaylaştıran, tecrübeleriyle yol gösteren Prof. Dr. M. Bülent KURTİŞ, Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN'a ve Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyelerine,

Tezimin laboratuvar aşamalarını büyük bir özveriyle gerçekleştiren, her türlü bilgiyi edinme imkanı sunduğu için saygıdeğer hocam Prof. Dr. Prof. Emin Ümit BAĞRIAÇIK'a ve tezimin gerçekleşmesindeki kıymetli destek ve katkılarından dolayı Dr. Nihan ÖRÜKLÜ'ye,

Her zaman samimi ve içten yardımlarıyla yanımda olan, tecrübeleriyle bana rehberlik eden değerli kıdemlim Dt. Halil Samet DEDEOĞLU' na,

Bana olan desteklerini kelimelerle ifade edemeyeceğim, tezimin her aşamasında bana destek olan, üzüntülerimi unutturan çok kıymetli eş kıdemlilerim Dt. Burcu CANÖZLER, Dt. Gülenay ÇOLAK'a ve Dt. Zeynep AKSU'ya,

İhtiyaç duyduğumda yanımda olan, özverili çalışmaları ve katkılarıyla tez sürecimdeki yardımlarını her daim hatırlayacağım Dt. Elvide Nur MISIRCI'ya,

Desteği ve arkadaşlığıyla yeni tecrübelerimde beni yalnız hissettirmeyen biricik arkadaşım Dr. Dt Bestegül GÜNAY'a,

Hayatımın her anında yanımda olan, desteği ve sevgisiyle güç veren, sabrı, anlayışı ve sonsuz sevgisi ile asla yalnız hissettirmeyen canım sevgilim, eşim Faruk ALTAY' a,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, koşulsuz sevgileriyle bana zorluklarla başa çıkma gücü veren, varlıklarından her zaman güç aldığım ve haklarını asla ödeyemeyeceğim kıymetli annem Mine BÜYÜKAKÇALI, canım babam Mehmet BÜYÜKAKÇALI ve canımdan can kardeşim Oęulcan BÜYÜKAKÇALI' ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından “TDH- 2023-8985” proje numarası ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

|                                                               | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| ÖZET .....                                                    | iv    |
| ABSTRACT.....                                                 | v     |
| TEŞEKKÜR.....                                                 | vi    |
| İÇİNDEKİLER .....                                             | viii  |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....                                     | xi    |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....                                      | xii   |
| RESİMLERİN LİSTESİ .....                                      | xiii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                  | xiv   |
| 1. GİRİŞ.....                                                 | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                       | 3     |
| 2.1. Periodontal Hastalıklar .....                            | 3     |
| 2.1.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması .....      | 4     |
| 2.1.2. Periodontitisin patogenezi.....                        | 8     |
| 2.1.3. Periodontal hastalıkların immünolojisi .....           | 10    |
| 2.2. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) .....                          | 11    |
| 2.2.1. Dişeti oluğu sıvısının içeriği .....                   | 11    |
| 2.2.2. DOS'un periodontal hastalık teşhisinde kullanımı ..... | 12    |
| 2.3. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi.....  | 13    |
| 2.4. Obezite Tanımı ve Genel Bilgiler.....                    | 15    |
| 2.4.1. Obezite tanı yöntemleri.....                           | 16    |
| 2.4.2. Obezite prevalansı ve epidemiyolojisi .....            | 18    |
| 2.4.3. Türkiye’de obezite prevalansı.....                     | 19    |
| 2.4.4. Obezitenin etyolojisi .....                            | 20    |
| 2.4.5. Obezite oluşumunda etkili çevresel faktörler.....      | 20    |

|                                                                    | <b>Sayfa</b> |
|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.4.6. Obezite oluşumunda etkili genetik faktörler .....           | 20           |
| 2.4.7. Obezite ve enflamasyon .....                                | 21           |
| 2.4.8. Obezite ve periodontitis ilişkisi.....                      | 24           |
| 2.5. IL-6 .....                                                    | 26           |
| 2.6. TNF- $\alpha$ .....                                           | 27           |
| 2.7. Asprosin .....                                                | 27           |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                    | <b>31</b>    |
| 3.1. Hasta Seçimi .....                                            | 31           |
| 3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: .....                    | 32           |
| 3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: .....                  | 32           |
| 3.2. Çalışma Protokolü.....                                        | 32           |
| 3.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi .....     | 34           |
| 3.3.1. İndekslerin ölçümünü yapan araştırmacının kalibrasyonu..... | 34           |
| 3.4. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi .....                          | 35           |
| 3.4.1. Total DOS biomarker miktarının belirlenmesi .....           | 36           |
| 3.5. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi .....                        | 37           |
| 3.6. Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması .....                         | 37           |
| 3.7. Biyokimyasal Analiz.....                                      | 38           |
| 3.7.1. DOS ve serum örnekleri için ELİSA protokolü.....            | 38           |
| 3.8. İstatistiksel Analiz.....                                     | 38           |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                           | <b>41</b>    |
| 4.1. Demografik Bulgular .....                                     | 41           |
| 4.2. Antropometrik Bulgular.....                                   | 41           |
| 4.3. Klinik Bulgular .....                                         | 42           |
| 4.3.1. Plak indeksi .....                                          | 42           |
| 4.3.2. Gingival indeks .....                                       | 43           |

|                                                                                                            | <b>Sayfa</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 4.3.3. Sondlama cep derinliği.....                                                                         | 43           |
| 4.3.4. Klinik ataşman seviyesi .....                                                                       | 44           |
| 4.3.5. Sondlamada kanama indeksi .....                                                                     | 44           |
| 4.4. DOS hacmi (µl).....                                                                                   | 44           |
| 4.5. Biyokimyasal Bulgular .....                                                                           | 45           |
| 4.5.1. DOS asprosin, TNF-α ve IL-6 total miktarları (ng).....                                              | 45           |
| 4.5.2. DOS asprosin, TNF-α ve IL-6 konsantrasyonları (ng/µl).....                                          | 47           |
| 4.5.3. Serum asprosin, TNF-α ve IL-6 seviyeleri (ng/ ml) .....                                             | 47           |
| 4.6. Tüm Gruplara Ait Biyobelirteçler ve Klinik Veriler Arasındaki İlişkiler .....                         | 48           |
| 4.7. DOS ve Serum Asprosin Seviyelerinin Cinsiyet Bazında Dağılımı.....                                    | 51           |
| 4.8. DOS ve Serum Asprosin Seviyeleri ile Vücut Kitle İndeksi Arasındaki Lineer Regresyon Analizleri ..... | 51           |
| 5. TARTIşMA .....                                                                                          | 53           |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                                                 | 59           |
| KAYNAKLAR .....                                                                                            | 61           |
| EKLER.....                                                                                                 | 77           |
| EK-1. Etik Kurul İzni.....                                                                                 | 78           |
| EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Dormu .....                                                            | 82           |
| ÖZGEÇMİş .....                                                                                             | 83           |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                                    | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 4.1. Demografik bulgular.....                                                      | 41    |
| Çizelge 4.2. Antropometrik bulgular .....                                                  | 42    |
| Çizelge 4.3. Klinik bulgular.....                                                          | 42    |
| Çizelge 4.4. DOS hacmi ( $\mu$ l) .....                                                    | 45    |
| Çizelge 4.5. DOS asprosin, TNF- $\alpha$ ve IL-6 total miktarları (ng).....                | 45    |
| Çizelge 4.6. DOS asprosin, TNF- $\alpha$ ve IL-6 konsantrasyonları (ng/ $\mu$ l) .....     | 47    |
| Çizelge 4.7. Serum asprosin, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyeleri (ng/ ml) .....               | 48    |
| Çizelge 4.8. Tüm gruplara ait biyobelirteçler ve klinik veriler arasındaki ilişkiler ..... | 50    |
| Çizelge 4.9. DOS ve serum asprosin seviyelerinin cinsiyet bazında dağılımı.....            | 51    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                                   | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Diş eti oluğu sıvısı içeriği .....                                                           | 12    |
| Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması .....                                                                 | 33    |
| Şekil 4.1. DOS asprosin total miktarları (ng).....                                                      | 46    |
| Şekil 4.2. DOS IL-6 total miktarları (ng) .....                                                         | 46    |
| Şekil 4.3. Serum asprosin seviyeleri (ng/ ml) .....                                                     | 48    |
| Şekil 4.4. Serum asprosin seviyeleri ile vücut kitle indeksi arasındaki lineer regresyon analizli ..... | 51    |
| Şekil 4.5. DOS asprosin miktarı ile vücut kitle indeksi arasındaki lineer regresyon analizi .....       | 52    |

**RESİMLERİN LİSTESİ**

| <b>Resim</b>                                                                    | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Resim 3.1. Periodontal parametrelerin ölçümünde kullanılan Williams Sondu ..... | 35           |
| Resim 3.2. Dos örneğinin periopaper yardımıyla toplanması .....                 | 36           |
| Resim 3.3. DOS hacminin ölçümünde kullanılan Periotron .....                    | 37           |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| Kısaltmalar   | Açıklamalar                       |
|---------------|-----------------------------------|
| %             | Yüzde                             |
| AAP           | Amerikan Periodontoloji Akademisi |
| CD            | Cep Derinliği                     |
| DOS           | Dişeti Oluğu Sıvısı               |
| EFP           | Avrupa Periodontoloji Federasyonu |
| GI            | Gingival İndeks                   |
| IL-6          | İnterlökin 6                      |
| KAS           | Klinik Ataşman Seviyesi           |
| ng            | Nanogram                          |
| PI            | Plak İndeksi                      |
| SKI           | Sondlamada Kanama İndeksi         |
| sn            | Saniye                            |
| TNF- $\alpha$ | Tümör Nekroz Faktör- alfa         |
| WHO           | World Healthy Organization        |

## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, adipoz dokunun vücutta genel sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı şekilde birikmesi şeklinde tanımlamıştır [1]. Obezite; genetik, metabolik, endokrin, nörolojik, sosyo-ekonomik ve psikolojik faktörlere, fiziksel aktivite azlığına, yanlış beslenme alışkanlıklarına ve cinsiyete bağlı olarak gelişebilen multifaktöriyel bir hastalıktır [2].

Periodontal hastalıklar, diş yüzeyine tutunmuş mikrobiyal dental biyofilm içindeki spesifik mikroorganizmaların patojenitesine karşı konağın vermiş olduğu yanıt sonucunda meydana gelir. Periodontitis konakla ilgili genetik, sosyo-ekonomik durum, yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık gibi faktörlerden de etkilenen multifaktöriyel kronik enflamatuvar bir hastalıktır [3].

Periodontal hastalıklar ve obezite ortak patogeneiz mekanizmalarına sahip, birbirleri ile ilişkili enflamatuvar hastalıklardır. 2017 yılında yapılan periodontal hastalıklar ve durumların sınıflandırılmasında obezite periodontal sağlığı etkileyen bir sistemik faktör olarak tanınmıştır. Özellikle obezitenin periodontal inflamasyonu arttırdığı ve periodontitis gelişme riskini etkilediği kabul edilmektedir [4]. Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılabilmesi için araştırmalar devam etmektedir. Adipoz dokudan salgılanan hormon ve sitokinlerin periodontal hastalık gelişimine etki ettiği, adipositokinlerin hiperenflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalıkların patofizyolojisinde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir [5]. Bunun yanında, periodontitise neden olabilecek risk faktörlerinden bağımsız olarak obezitenin periodontal hastalıklar için bir etken olabileceği de belirtilmektedir [5]. Adipoz doku hem lokal (otokrin/parakrin) hem de sistemik (endokrin) düzeyde etki gösteren adipositokinler olarak bilinen çeşitli biyoaktif molekülleri salgılar [6]. Leptin, rezistin, adiponektin, speksin ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi adipositokinler inflamasyonda rol oynamaktadır. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökinler (IL) (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), monosit kemotaktik protein I (MCP-1) adipositler tarafından salgılanan inflamasyonla ilişkili sitokinlerdir. Makrofajlar ve adipositler tarafından üretilen çoğu proenflamatuvar sitokin konsantrasyonu vücut yağ kütlelerinin büyümesiyle birlikte artış gösterir ve bu artış obez bireylerde enflamasyon durumunun devamlılığını sağlar [7].

Asprosin, 2016 yılında Romere ve ark. tarafından keşfedilen, memeliler tarafından beyaz adipoz dokularda üretilen ve karaciğeri kan dolaşımına glikoz salması için uyaran bir protein hormonudur. Asprosin, profibrilini kodlayan *FBNI* geninin C-terminal bölgesinden köken alır. Karaciğerde asprosin, siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı bir yol aracılığıyla hızlı glikoz salınımını aktive eder [8]. Yapılan çalışmalarda tip 2 diabetes mellitus (T2DM), polikistikover ve obezite gibi kronik inflamaur hastalıklarda serum ve tükürük asprosin düzeylerinin arttığı saptanmıştır [9-12].

Ortak patogeneiz mekanizmalarına sahip olan obezite ve periodontitis birlikteliğinde asprosinin rolü hakkında sınırlı literatür bilgisi mevcuttur. Araştırmamızın amacı, obez ve normal kilolu periodontitisli bireylerin DOS ve serum asprosin düzeylerini tespit etmektir. Aynı zamanda araştırmamız lokal ve sistemik TNF- $\alpha$ , IL-6 ve asprosin düzeyleri ile klinik periodontal ölçümlerin birlikte değerlendirilmesi sonucunda periodontitis ile obezite arasındaki patofizyolojik mekanizmaya da ışık tutmayı hedeflemektedir.

## 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 yaş, genetik, sosyoekonomik durum, cinsiyet ve sistemik hastalık gibi faktörlerden de etkilenen multifaktöriyel kronik enflamatuvar hastalıklardır [13]. Periodontal hastalıkların oldukça yüksek bir prevalansa sahip oldukları ve dünya nüfusunun %90'ının bu hastalıklardan etkilendiği bildirilmiştir [5]. Periodontal hastalık tanımlaması gingivitis ve periodontitis formlarını içermektedir [14].

Gingivitis çoğu zaman dişler üzerine dental plak akümüasyonu ile başlayan dişetinde eritem, ödem, yüzey pürüzlülüğünün kaybolması ve kanama ile 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 prevalansı en sık olan periodontal hastalık olup her yaş grubunda görülebilmektedir [13]. Gingivitis tedavi edilmediğinde dişin 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 [15]. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Bacteroides forsythus* (*B.forsythus*), *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*), *Campylobacter rectus* (*C.rectus*), *Treponema denticola* (*T.denticola*) ve *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*) gibi bakteriler periodontitisli hastalarda en yaygın bulunan baskın mikroorganizmalardır. Yetersiz ağız hijyenine bağlı olarak periodontitisin ilerlemesinde rol oynayan bu anaerobik mikroorganizmalar periodonsiyumun derin bölgelerine kolonize olarak periodontal dokularda yıkıma sebep olmaktadır. Genellikle periodontitis ağrısız ve asemptomatik olarak seyreder; kemik rezorbsiyonunu takiben sıklıkla dişeti çekilmesi, mobilite ve diş migrasyonu gözlenmektedir. Periodontitisin ilerleme hızı kişiler arasında farklılık göstermekle birlikte ağızda farklı bölgelerde farklı hızla da gelişebilmektedir. Periodontitis aynı zamanda episodik bir hastalık olup; aktif ve

pasif dönemlere sahiptir. Hastalığın aktif döneminde doku yıkımı gerçekleşirken pasif döneminde doku yıkımı durmakta, hatta bir miktar doku tamiri gerçekleşebilmektedir [16].

### **2.1.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması**

Amerikan Periodontoloji Akademisinin (AAP) düzenlemiş olduğu 1999 çalıştayından bu yana, nüfus çalışmalarından, temel bilim araştırmalarından, çevresel ve sistemik risk faktörlerini değerlendiren ileriye dönük çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda yeni bir sınıflandırma sistemine ihtiyaç duyulduğu anlaşılmıştır. Bu veriler doğrultusunda AAP ve Avrupa Periodontoloji Federasyonunun (EFP) ortak çalışmasıyla 2017 yılında yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir [17].

2017 Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların sınıflandırılması AAP ve EFP Dünya Çalıştayının 2017 Sınıflamasına göre periodontal ve peri-implant hastalık ve durumlar şu şekilde sınıflandırılmıştır [17]:

1. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar
  - A. Periodontal sağlık ve gingival sağlık
  - B. Dental plağa bağlı gingivitis
  - C. Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar
2. Periodontitis
  - A. Nekrotizan periodontal hastalıklar
  - B. Periodontitis
  - C. Sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis
3. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar
  - A. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar
  - B. Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar
  - C. Mukogingival deformiteler ve durumlar
  - D. Travmatik oklüzal kuvvetler
  - E. Diş ve protezle ilişkili faktörler
4. Peri-implant hastalıklar ve durumlar
  - A. Peri-implant sağlık

- B. Peri-implant mukozitis
- C. Peri-implantitis
- D. Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri

### Periodontitis

Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmi ile ilişkili ve dişi destekleyen dokuların yıkımı ile karakterize çok etkenli kronik inflamatuvar bir hastalıktır [18]. Birincil özellikleri arasında periodontal klinik ataşman kaybı, cep oluşumu, gingival kanama ve alveolar kemik kaybı yer almaktadır. Tedavi edilmediği durumlarda artmış mobilite ve diş kaybı ile sonuçlanmaktadır [19]. Güncel sınıflamaya göre periodontitis teşhisi konulabilmesi için birbirine komşu olmayan en az 2 dişte  $\geq 2$  mm interdental klinik ataşman kaybı veya en az iki dişin bukkal ve lingual yüzeylerinde  $\geq 3$  mm klinik ataşman kaybı ile birlikte  $>3$  mm sondlanabilen cep derinliğinin tespit edilebilir olması gerekmektedir [18, 19]. Ancak;

- Travmaya bağlı dişeti çekilmesi,
- Dişin servikal bölgesine kadar uzamış diş çürükleri,
- Üçüncü büyük azı dişinin yanlış pozisyonu
- Üçüncü büyük azı dişinin çekimi sonucu ikinci büyük azı dişinin distal yüzünde meydana gelen klinik ataşman kayıpları,
- Marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar
- Vertikal kök kırığına bağlı meydana gelen klinik ataşman kayıpları

periodontitisin teşhisinde değerlendirme dışı bırakılması gereken durumlardır [18, 19].

2017 dünya çalıştayında belirlenen güncel sınıflamaya göre periodontitis;

1. Nekrotizan periodontitis
2. Sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis
3. Periodontitis

olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır [18].

Bu sınıflamaya göre periodontitis formları, evrelendirme ve derecelendirme sistemi kullanılarak yapılmaktadır [18, 19]. Evre; hastalığın şiddeti ve tedavinin kompleksliği ile ilişkili olarak 4 alt gruba ayrılmaktadır [18].

- Evre 1 (Başlangıç periodontitis): Gingivitis ile periodontitis arasındaki geçiş safhasıdır ve ataşman kaybının erken aşamalarını temsil etmektedir [19]. Evre 1 periodontitis gingivitis ve biyofilm disbiyozunun sürekliliğine yanıt olarak periodontitis gelişmesidir [19]. Evre 1’de etkilenen bölgede 1-2 mm ataşman kaybı veya radyografik olarak kökün koronal 1/3’ünde %15’ten daha az kemik kaybı mevcuttur [18]. Bu evrede periodontal hastalığa bağlı diş kaybı yoktur ve mevcut kemik kaybı çoğunlukla horizontal seyretmektedir. Maksimum sondlama derinliği 4 mm veya daha azdır [18].
- Evre 2 (Orta derecede periodontitis): Yerleşmiş periodontisi temsil etmektedir [19]. Evre 2’de etkilenen bölgede 3-4 mm ataşman kaybı veya radyografik olarak kökün koronal 1/3’ünde %15 ve %33 arasında değişen kemik kaybı mevcuttur [18]. Evre 1 de olduğu gibi periodontal hastalığa bağlı diş kaybı yoktur ve mevcut kemik kaybı çoğunlukla horizontal seyretmektedir [20]. Maksimum sondlama derinliği 5 mm veya daha azdır [18]. Bu evrede hastanın standart tedavi ilkelerine yanıtının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü vakanın derecesi ve tedaviye vermiş olduğu yanıt, daha yoğun tedavi yönetimini gerektirebilmektedir [19].
- Evre 3 (İlave diş kaybı potansiyeline sahip şiddetli periodontitis): Bu evre periodontal ataşmanda şiddetli kayıplar, kökün orta kısmına kadar uzanan kemik içi defektler, furkasyon tutulumu, periodontal hastalığa bağlı diş kayıpları, lokalize alveolar kemik defektlerinin varlığı ile karakterizedir [19]. Evre 3’te etkilenen bölgede  $\geq 5$ mm ataşman kaybı veya radyografik olarak kökün orta üçlüsüne ve daha ötesine uzanan kemik kaybı vardır. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı mevcuttur ancak kayıp sayısı maksimum 4’tür [18]. Evre 2’ye ek olarak; 6 mm veya daha fazla sondlama derinliği, 3 mm veya daha fazla vertikal kemik kayıpları, Sınıf II veya III furkasyon defektleri ve orta şiddette alveolar kret kayıpları mevcuttur [20]. Evre 3 yönetimi komplike olan derin periodontal lezyonlar tedavi edilmediği takdirde diş kayıpları ile sonuçlanabilmektedir [19].
- Evre 4 (Yaygın diş kaybının olduğu ve dentisyon kaybı potansiyeli olan ileri periodontitis): Evre 4 periodontitis uygun şekilde tedavi edilmediği ve kontrol altına alınmadığı takdirde, periodontal desteğe büyük ölçüde zarar vererek önemli diş kayıplarına ve çiğneme fonksiyonunun kaybına neden olabilmektedir [19]. Evre 4’te etkilenen bölgede  $\geq 5$ mm ataşman kaybı veya radyografik olarak kökün orta üçlüsüne ve

daha ötesine uzanan kemik kaybı vardır [20]. Periodontal hastalığa bağlı diş kayıpları 5 veya daha fazlasıdır [18]. Evre 3'e ek olarak; çiğneme disfonksiyonu, şiddetli alveolar kret kayıpları, sekonder oklüzal travma ve diş kaybının sekellerine bağlı dişlerin hipermobilitesi, posterior bölgede oklüzyon kaybı ve oklüzyon problemleri vardır [18, 19]. Kökün apikal kısmına kadar uzanabilen derin periodontal lezyonlar ve çoklu diş kayıpları öyküsü ile karakterize bu evrede vaka yönetimi sıklıkla çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu/restorasyonunu gerektirir [19].

Derece; hastalığın ilerleme hızının geçmişe yönelik analizine dayanmaktadır [18]. İlerleme riskinin değerlendirilmesi, tedaviye verilen cevabın analizi ve hastalığın veya tedavisinin hastanın genel sağlığını etkileme durumu hakkında ek bilgi sağlamaktadır [18]. Sigara kullanımı veya diyabet gibi bilinen risk faktörleri periodontitisin ilerleme hızını etkilemekte ve bir aşamadan diğerine geçişi artırabilmektedir [19]. Hastalığın biyolojik özelliklerini yansıtan dereceler 3 alt gruba ayrılmaktadır [19].

- Derece A (Yavaş ilerleyen periodontitis): 5 yılı aşkın bir sürede klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı olmaması ya da kemik kaybı/yaş oranının %0,25'in altında olması ve yoğun biyofilm varlığına rağmen düşük yıkım seviyesi ile karakterize olmasıdır. Risk faktörleri ele alındığında hastalar sigara kullanmayan, normoglisemik bireylerdir [18].
- Derece B (Orta hızla ilerleyen periodontitis): 5 yılı aşkın bir sürede klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybının 2 mm'den az ya da kemik kaybı/yaş oranının %0,25 ile %1,0 arasında olması ve biyofilm varlığı ile orantılı yıkım seviyesi ile karakterizedir. Risk faktörleri ele alındığında günde 10 adetten az sigara kullanan ve HbA1c seviyeleri < %7.0 olan diyabetik bireylerdir [18].
- Derece C (Hızlı ilerleyen periodontitis): 5 yılı aşkın bir sürede klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybının 2 mm veya daha fazla ya da kemik kaybı/yaş oranının %1,0'in üzerinde olması ve biyofilm birikimi ile orantısız yıkım seviyesi ile karakterize olmasıdır. Hastalığın hızlı ilerlediğini ya da erken ortaya çıktığını gösteren keser/molar paterni, standart tedavide beklenen yanıtın alınamaması gibi klinik belirtiler mevcuttur. Risk faktörleri ele alındığında günde 10 adet veya daha fazla sigara kullanan ve HbA1c seviyesi  $\geq$  %7.0 olan diyabetik bireylerdir [18].

### 2.1.2. Periodontitisin patogenezi

Periodontal hastalıklar, diş yüzeyine tutunmuş mikrobiyal dental biyofilm içindeki spesifik mikroorganizmaların patojenitesine karşı konağın vermiş olduğu yanıt sonucunda meydana gelir. Periodontitis konakla ilgili genetik, sosyo-ekonomik durum, yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık gibi faktörlerden de etkilenen multifaktöriyel kronik enflamatuvar bir hastalıktır [3]. Oral plağın gingival inflamatuvar hastalıklarda primer etiyolojik faktör olduğu ve kontrol altına alındığında hastalığın da kontrol edilebileceği ilk olarak 1960 yılında anlaşılmıştır [21]. Mikrobiyal dental plağı oluşturan periodontopatojen bakteriler ve ürünlerine karşı konak tarafından başlatılan immün-inflamatuvar yanıtın genetik, çevresel ve birçok faktörün inflamasyon sürecinde olduğu düşünülmektedir [22]. Mikrobiyal dental plak diş yüzeyi, restorasyonlar ve protetik apareyler gibi sert yüzeylere sıkıca yapışan, tükürük glikoproteinlerinden ve hücre dışı mikrobiyal ürünlerden kaynaklanmaktadır. Organik matriksten oluşur ve mineralize bir yapı göstermez. Durulama veya hava- su spreyi ile uzaklaştırılamayan dirençli bir biyofilm tabakasıdır ve periodontal hastalıkların patogenezinde önemli bir etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir [23-27]. Mikrobiyal dental plakta başlangıçta gram-pozitif aerob bakteriler baskın olarak bulunurken periodontal hastalıkla ilişkisi kanıtlanmış patojen bakterilerin sekonder kolonizasyonu ile gram-negatif anaerob bakteriler baskın hale gelmektedir [28-30]. *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, ve *T. denticola* periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan temel patojen mikroorganizmalardır [28, 31]. Periodontal hastalıklarda doku yıkımı direkt ve indirekt etki mekanizmalarıyla gerçekleşebilmektedir [21, 32]. Bakteriler tarafından üretilen enzim ve toksinler direkt doku yıkımına neden olurken; bu oluşan ürünlerin konağın savunma sistemini harekete geçirmesiyle birlikte indirekt doku yıkımı meydana gelmektedir [33-35]. Periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan temel patojen mikroorganizmaların baskın hale gelmesi nedeniyle biyofilm ve konak immün-inflamatuvar yanıt arasındaki dengenin bozulması ile gelişen disbiyozla bağlı olarak periodontal hastalıklar meydana gelir [35-37]. Yaşamımızı sürdürebilmemiz için inflamatuvar yanıt hayati öneme sahiptir [38]. İnflamasyon patojenlere karşı oluşan savunma mekanizmasını, çevresel yanıtın düzenlenmesini ve yara iyileşmesini kontrol eder. Bir enfeksiyon ya da yaralanmaya karşı akut inflamatuvar yanıt anında oluşur [39]. Bu faz kısa sürelidir ve tamamen bir iyileşmeyle beraber homeostasinin tekrar sağlanmasıyla sonuçlanmaktadır. Akut inflamatuvar yanıt vasküler dokularda gerçekleşen konağı korumak ve hemostazının sağlanması için gerçekleşen fizyolojik bir yanıttır. Temelde inflamasyon, patojenlere veya yabancı cisimlere karşı veya konak

dokulardaki yaralanmalara karşı koruyucu bir yanıt olarak başlatılır. Bu süreç, vasküler yatakta genişleme, kılcal damarların artan geçirgenliği, artan kan akışı ve bölgeye lökosit toplanması ile karakterizedir [40]. Polimorfonükleer nötrofiller ilk yanıt oluşturan ve bölgeye ilk gelen lökositlerdir. Bu hücreler doğal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını oluşturur ve fagositik ve mikrobiyal fonksiyonları bulunmaktadır [40, 41]. Monositler inflamasyon bölgesine göç eder ve makrofajlara farklılaşırlar. Makrofajların birden fazla rolü vardır:

- (i) Bakteri ve virüslerin fagositozuna ve öldürülmesine katkı sağlarlar,
- (ii) Hücre kalıntıları ve fagositozdan kaynaklanan apoptotik nötrofilleri temizlerler,
- (iii) Bölgeye lenfositlerin toplanmasını sağlayarak doğal ve edinsel bağışıklık arasında bir köprü görevi görürler,
- (iv) Sitokin salımı yaparlar ve antijen sunarlar [42].

Birçok görevi bulan makrofajlar öncelikle uzun süreli inflamasyonun önlenmesinden sorumludur. Son zamanlarda M1 ve M2 olarak makrofaj fenotipleri tanımlanmıştır [43-45]. Periodontal hastalıklarda akut inflamatuvar aşama genellikle fark edilmeden kronik aşamaya geçmektedir. Bu durumun istisnası periodontal apseler, nekrotizan ülseratif gingivitis veya sistemik hastalıklarla ilişkili periodontal patolojilerdir. Bu akut periodontal hastalıklarla ilişkili klinik belirti ve semptomlar kanama, ağrı, renk değişikliği, koku ve şişlik olup, temel inflamatuvar bulguları göstermektedir. Ancak periodontal hastalıkların bu formları nadirdir. Akut inflamasyon çözülemediğinde kronik inflamasyona dönüşür. Kroniklik, inflamatuvar sürecin doğal bir tepkisidir ve konağın bağışıklık ve inflamatuvar yanıtlarının enflamasyonu ortadan kaldırma ve temizleme mekanizmasının yetersiz kalması sonucu ortaya çıkar [46]. Enflamasyonun mikrobiyal indükleyicileri, patojen bakteriler ve bunların spesifik virülans faktörleri, vücudun savunma sistemini kullanarak hastalığın devam etmesine neden olur. Vücut, uzun süreli ve kronik bir savaş başlatarak bakteri ve bakterilerin virülans faktörlerinden kaynaklanan patojenik uyarılara karşı kendini korumaya çalışır fakat bu kronik inflamatuvar yanıt doku tahribatıyla sonuçlanır [47, 48]. İyileşme ve yıkım süreci arasındaki denge hassastır. Hayvan modellerinde ve insan epidemiyolojik verilerinde gingivitis ve periodontitis arasındaki ilişkiye dair birçok çalışma bulunmaktadır. 1976'da Page ve Schroeder diş eti ve periodontal hastalığın gelişimini klinik ve histolojik bulgulara dayanarak başlangıç, erken, yerleşik ve ileri olmak üzere dört aşamada sınıflandırmıştır [49].

Bu gözlemler hala periodontal hastalığın ilerleme sırasındaki farklı aşamalarını anlamak için temel oluşturmaktadır [50].

### **2.1.3. Periodontal hastalıkların immünolojisi**

Mikroorganizmaların kendi aralarında ve konak ile yapmış olduğu etkileşimler periodontal hastalıkların ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu mikroorganizmalar arasında dominant olanı bakterilerdir. Diş eti plağında 500 civarında tür bulunabilmektedir. 16s rRNA gen çalışmaları sağlıklı durumda farklı bakteri türlerinin eş zamanlı görülebileceğini göstermiştir. Sağlıklı bireylerde yeşil kompleks bakterileri hakimken aynı zamanda turuncu ve kırmızı kompleks bakterileri de bulunabilmektedir. Kırmızı kompleks bakterilerinin artıp disbiyotik mikrobiyatada baskın hale geldiğinde periodontitis gelişme riski de artmaktadır. Bu nedenle periodontitis multimikrobiyal bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İnflamatuvar hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi konağın duyarlılığına ve biyofilm ile etkileşime göre değişmektedir [51, 52].

Diş yüzeyinde biyofilm oluşumunun ilk aşamasını ekstrasellüler matriks formasyonu oluşturmaktadır. Bu matriks yüzey ile bakteri arasındaki mikrobiyal etkileşimlerin gelişmesini kolaylaştıran adesiv ve bağlayıcı faktörler gibi farklı bileşenlerden oluşmaktadır [53]. Diş biyofilmi mineralize olana kadar oral kavitedeki bazı partiküller bu tabakaya tutunmaya devam etmektedir [54]. Biyofilm büyüyüp olgunlaştıkça, oksijen kademeli olarak azalmaktadır ve anaerobik mikroorganizmaların sayısında artış meydana gelmektedir.

Periodontal sağlıktan hastalığa geçiş süreci fakültatif bakterilerden oluşan simbiyotik mikrobiyal ortamın disbiyotik ortama doğru değişimidir. Bu disbiyotik ortam inflamatuvar bir ortam oluşturmak için gerekli olan virülans faktörlerce son derece zengindir [55].

Normal şartlarda subgingival alanın inflamatuvar mediatörler bakımından zengin olması patojen bakterilerin hayatta kalmasını zorlaştırmaktadır. Fakat konak immün yanıtındaki defektler ya da mikrobiyal ortamdaki değişiklikler bakterilerin büyümesi ve çoğalmasını kısıtlamada yetersiz kalabilmektedir [56].

İmmün sistem doğal bağışıklık sistemi ve kazanılmış bağışıklık sistemi olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır.

## 2.2. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS'un varlığı ilk olarak Waerhaug (1952) [57] ve Brill ve Krasse,'nin (1958) [58] yaptıkları hayvan çalışmalarında keşfedilmiştir. İnsanlarda DOS'un keşfi ise Brill ve Björn tarafından(1959) kağıt şeritler kullanarak yapılmıştır [59]. DOS'un total protein içeriği incelenerek DOS'un inflamatuvar bir eksuda olduğu tespit edilmiştir [60]. DOS, subgingival plak bakterileri tarafından doku invazyonunu önlemek için gerekli olan immün cevabın moleküllerini ve hücrel (nötrofiller ve plazma hücreleri) bileşenleri içermektedir [60, 61]. Periodontal sağlık durumunda, periodonsiyumdan gelen patojenler ve toksik metabolitlere karşı dişeti oluğu DOS ile yıkanır ve mikrobiyal atağa karşı tampon görevi görür [62]. Normal koşullarda dişeti oluğunda az miktarda DOS bulunur [140]. DOS'un akışı sirkadiyen periyodikliğine bağlı olarak sabah 06.00 ve gece 22.00'de yükselmektedir ve dinleme saatlerinde miktarı azalmaktadır [63]. Bununla birlikte marjinal dişetine uygulanan, kısa süreli mekanik stimülasyonun dişeti cebindeki sıvı akışını arttırdığı gösterilmiştir [64]. DOS, kan damarlarının gingival pleksusundan kaynaklanır ve gingival oluğa ulaşmak için eksternal bazal membrandan birleşim epiteline doğru akarak dişeti oluğuna ulaşmaktadır [65]. Periodontal hastalıkta DOS, periodontal hastalıklı dokulardan geçerken, mikro sirkülasyon kanallarından geçer ve inflamatuvar süreçle ilişkili biyolojik moleküller taşır [66]. Periodontal hastalıkta DOS içeriği, konak savunma moleküllerinin, antiinflamatuvar mediatörleri içeren inflamatuvar eksuda ile yer değiştirmesiyle karakterizedir [62]. DOS hacmindeki artış, inflamasyonun ilk belirtisidir [67]. Ayrıca inflamasyon ile DOS pH'sında da değişiklikler gözlenmektedir. İnflamasyonun şiddetindeki artış ile DOS pH'sının 6.90'dan 8.66'ya çıktığı gözlenmiştir [68].

### 2.2.1. Dişeti oluğu sıvısının içeriği

Dişeti oluğu sıvısı (Serum ve doku yıkım ürünleri, inflamatuvar mediatörler ve dental plak bakterilerine karşı yönlendirilmiş antikorlar gibi lokal olarak üretilen maddelerden oluşur.



Şekil 2.1. Diş eti oluğu sıvısı içeriği

### 2.2.2. DOS'un periodontal hastalık teşhisinde kullanımı

DOS'ta bulunan ve periodontitis ile ilişkili olan biyobelirteçler uzun zamandır araştırılmaktadır [63, 65]. DOS'ta yer alan biyobelirteçler; konak kaynaklı enzimler, inflamatuvar mediyatörler ve ürünler, doku yıkım ürünleri olarak sınıflandırılmaktadır [65]. DOS'taki belirteçlerin değerlendirilmesinde sonuçlar total miktar ve konsantrasyon olarak ele alınmaktadır. DOS örnekleri; dinlenme durumundaki hacim olan DOS dinlenme hacmi ve DOS toplanma zamanı ve DOS akış hızına bağlı olan DOS akış hacmi olarak ikiye ayrılmaktadır. DOS dinlenme hacmi cep derinliği arttıkça artmakta ve tekrarlayan örneklemelerde hacmi azalmaktadır. Bu nedenle aynı bölgeden örnekleme zamanı arttıkça DOS dinlenme hacmi azaldığından belirteçlerin total miktarında da azalma olmaktadır. Konsantrasyon ise cep derinliğinden bağımsız olarak, çevre dokulardaki difüzyon ile sulkus içerisine geçen seviyeyi yansıtmaktadır [65]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda DOS'ta yer alan çeşitli potansiyel biyobelirteçler olarak; konak kaynaklı enzimler olan matriks metalloproteinazlar (MMP's), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), beta glikuronidaz ( $\beta$ -glukuronidaz), elastaz, katepsin B, G, D, leptin, hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerini sayabiliriz. İnflamatuvar mediatörler

ve ürünleri arasında ise prostoglandin E2, substans P, paltelet aktive edici faktör, plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör, kalgranulin A, neopterin, vazoaaktif intestinal peptit, nörokinin A, CD14, TNF- $\alpha$ , interferon- $\alpha$ , monosit kemoatraktan protein 1, antibakteriyel antikorlar-immunoglobulinler (IgG1, G2, G3, G4, IgM, IgA), lökotrien B4, akut faz proteinleri, laktoferrin, transferin,  $\alpha$ 2 makroglobulin,  $\alpha$ 1 proteinaz inhibitörü, C reaktif proteini (CRP), IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  yer almaktadır [63]. Doku yıkım ürünleri olarak, laminin, kalprotektin, fibronektin, hemoglobulin  $\beta$  zincir peptitleri ve glikozaminoglikanı sayabiliriz [65]. Kemik ile ilişkili biyobelirteçler içinde hyaluronik asit, hidroksiprolin kondrotin 4-6 sülfat, osteonektin, [65] RANKL, osteoprotogerin (OPG), osteopontin, osteokalsin, [63] ve sklerostin (SOST) [69] yer almaktadır.

### 2.3. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi

Periodontal hastalıkların etiyoloji ve patogenezinin anlaşılmasında ve konak ile etkileşimlerinin incelenmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler 3 aşamada meydana gelmiştir [70].

1. Etiyopatogenez
2. Risk Faktörleri
3. Sistemik hastalık ve periodontal hastalık ilişkisi

1990'lı yıllardan bu yana yapılmış olan çok sayıda epidemiyolojik, deneysel ve girişimsel çalışmalara ait sonuçlar periodontitisin sistemik sağlığı etkileyebileceğini kanıtlamıştır [70]. Periodontitis yaşlanmaya bağlı kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar ve erken ölüm ile ilişkilidir [71].

Ulusal Sağlık Merkezi Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin istatistikleri'ne göre, 2010 yılında ABD'de önde gelen yedi ölüm nedeni [72]:

- Kalp hastalıkları
- Kanser
- Kronik alt solunum yolu hastalığı
- Felç/serebrovasküler hastalıklar
- Kasıtsız kazara yaralanmalar

- Alzheimer hastalığı
- Diyabet'tir.

Bu hastalıklardan kasıtsız kazara yaralanmalar dışındaki hastalıkların periodontitisle bir ilişkisi bulunmaktadır [72]. Periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar 2012 yılında ABD ve Avrupa'daki uzmanlardan oluşan bir panelde diyabet, hamilelik komplikasyonları ve kardiyovasküler hastalıklara (KVH) odaklanılarak incelenmiştir. Sonuç olarak periodontitis bakteriyal yükü arttırarak sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmakta ve diyabet, gebelik komplikasyonları ve KVH'ların patofizyolojisinde rol oynamaktadır [73-75].

Diabet, bireyleri sadece periodontal hastalığın başlamasına ve ilerlemesine yatkın hale getirmekle kalmaz, aynı zamanda metabolik ve enflamatuvar değişiklikler yoluyla hastalığın şiddetini de artırmaktadır [74, 76, 77]. Diyabetin hiperglisemik ortamı, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna, oksidatif stresin artmasına ve ardından periodontal dokuların bütünlüğünü bozan inflamatuvar mediatör üretimine yol açmaktadır [78, 79]. Konak immün yanıtlarında, kolajen metabolizmasında ve pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunda hiperglisemi kaynaklı değişiklikler, diyabetik bireylerde periodontal doku yıkımına karşı artan duyarlılığın temelini oluşturmaktadır [76, 80]. Eş zamanlı olarak, periodontal enflamasyonun sistemik glisemik regülasyonu olumsuz etkilediği görülmektedir [70, 74, 77]. Sonuç olarak diabet ve periodontal hastalıklar, birçok biyolojik ve klinik mekanizma aracılığıyla birbirleriyle yakından ilişkilidir.

Periodontal hastalık ve olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki son yıllarda önemli bir tartışma konusu olmuştur. Bazı çalışmalar maternal periodontitisin erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi gibi komplikasyonlara katkıda bulunabileceğini öne sürerken, diğerleri çelişkili sonuçlar bildirerek ilişkinin açık olmayabileceğini göstermektedir [81, 82].

Periodontal hastalıklar ile KVH arasındaki ilişki, kronik periodontitisten kaynaklanan enflamatuvar yükün KVH'nın gelişimine ve ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalarla kanıtlanmıştır [83, 84]. Periodontal patojenler tarafından tetiklenen enflamatuvar yanıt, bu iki hastalığın birbiri ile ilişkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Periodontal enfeksiyon, ateroskleroz patogenezinde rol oynayan

proinflatuar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının, özellikle de CRP ve IL-6 salınmasına neden olur [85, 86]. Çalışmalar, kronik periodontitisli hastaların periodontal durumu daha sağlıklı olan bireylere kıyasla daha yüksek düzeyde sistemik enflatuar belirteçler ve aterom oluşumu sergilediğini göstermiştir [87, 88]. Her iki durum da sigara, diyabet ve ileri yaş gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır ve endotel disfonksiyonuna yol açabilen aterogenezi teşvik edebilen kronik inflamatuvar durum mevcuttur [83, 89, 90]. Yapılan araştırmalar periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynayan sistemik inflamatuvar ortama katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Diyabet, sistemik enflamasyon, gebelik komplikasyonları ve kardiyovasküler hastalıklar hala araştırmaların ana odağı olsa da son zamanlarda metabolik hastalık, obezite, romatoid artrit, bazı kanserler, solunum yolu hastalıkları ve Alzheimer gibi bilişsel bozukluklar da periodontitis ile ilişkilendirilmiştir.

#### **2.4. Obezite Tanımı ve Genel Bilgiler**

Obezite, vücuda alınan besinler ile vücutta harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan, vücut ağırlığıyla ilişkili olarak adipoz dokuda yağ miktarının aşırı bir şekilde birikmesi olarak tanımlanmaktadır [91]. DSÖ obeziteyi, adipoz dokunun vücutta genel sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı şekilde birikmesi şeklinde tanımlamaktadır. Obezite; genetik, metabolik, endokrin, nörolojik, sosyoekonomik ve psikolojik faktörlere, fiziksel aktivite yetersizliğine, yanlış diyet alışkanlıklarına ve cinsiyete bağlı olarak meydana gelebilen multifaktöriyel bir hastalıktır [92]. Obezitenin oluşumunda yaşam biçiminin %70, genetik faktörlerin ise %30 etkili olduğu bildirilmektedir [93]. Obezitenin genel sağlık üzerindeki etkisinin yirmi yıllık yaşlanmaya eş değer olduğu; sigara ve alkolün vücuda olan etkisiyle karşılaştırıldığında daha fazla zararı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [92, 93]. Günlük alınan kalori miktarı harcanan enerji miktarının % 5 'inden fazla olduğunda ve bu durum sürekli meydana geldiğinde yıllık yaklaşık 5 kg ağırlık artışı gerçekleştiği bildirilmiştir [93]. Bu durum yıllara yayıldığında da bireyin gelecekte obezite açısından risk grubunda olacağı sonucuna varılmıştır [91, 93]. Obezite mortalite ve morbidite için bir risk faktörü olmakla beraber birçok kronik hastalık için de predispozan faktördür. Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, kanserler, metabolik sendrom, insülin direnci, T2DM, periodontal hastalıklar, kalp hastalıkları, aritmiler, miyokard enfarktüsü gibi pek çok hastalık obezite ile beraber seyredebilmektedir. Bu hastalık ve komplikasyonlar, genel yağ dokusu

birikiminden ziyade bel çevresi ve/veya üst vücut yağ dokusu birikimi ile ilişkilidir [93, 94]. Bu ilişkideki mekanizma tam olarak açıklanamamış olsa da yapılan çalışmalarda intraabdominal yağ dokusunun diğer yağ dokularına oranla daha fazla lipofilik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki; serbest yağ asitlerinin insülinin etkisini bozması ve adipositlerden salınan TNF- $\alpha$ 'nın insülinin etkisini bloke etmesi şeklinde iki mekanizmayla açıklanmıştır [92]. Obez hastalar kan glikoz dengesini sağlamak için daha fazla insüline ihtiyaç duyarlar ve bu durum hiperinsülinemi olarak adlandırılır. Obez bireylerde, sistemik olarak uzun süreli devam eden ve düşük dereceli enflamasyon mevcuttur [95]. Yapılan çalışmalarda obez çocuk ve yetişkinlerde kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu bilinen CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar mediatörlerin serumda yüksek seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir [93, 95]. Erken yaşlarda başlayan obezite veya genç erişkin dönemi obezitesinin yetişkinlik döneminde devam etmesi halinde ileri yaşlarda görülen obeziteye oranla sistemik sağlık açısından çok daha zararlı olabildiği gösterilmiştir[3]. Ölüm riskinin, normal ağırlıklı olan bireylere kıyasla fazla kilolu bireylerde %20-40 arasında arttığı, obezlerde ise bu oranın yaklaşık 2-3 kat arttığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [3, 92, 96]. Obezite her yaş grubunda görülmekle birlikte daha büyük oranda orta yaş grubunda gözlenmektedir. 55 yaşından sonra sıklığının azalmaya başladığı rapor edilmiştir [3, 96]. Obezite kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilememesi ve östrojenin adipoz dokuyu artırıcı etkisi yer almaktadır [97]. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar enfeksiyöz hastalıkların şiddetinin ve sıklığının obez bireylerde obez olmayan bireylere oranla daha fazla olduğunu göstermiştir [94, 98]. Obezitede gözlenen enfeksiyon insidansındaki artış ve zayıf antikor cevabının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, adipoz dokudaki düşük oksijen basıncı ve düşük mekanik ventilasyon fonksiyonu gibi lokal faktörler ile DM ve bozulmuş immün cevabın bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir [99]. Yapılan çalışmalarda obezitenin bozulmuş immün fonksiyonla da ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [98, 99].

#### **2.4.1. Obezite tanı yöntemleri**

##### Vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü

Obezite tanısında en sık kullanılan yöntem vücut VKİ ölçümüdür. Obezitenin tanımlanması, derecelendirilmesi ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinde çoğunlukla VKİ kullanılır [100].

VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilir ve elde edilen sonuç 4 grup olarak sınıflandırılır. Bu gruplar;

1. Düşük kilolu (VKİ 18,5 kg/m<sup>2</sup>'den daha az),
2. Normal kilolu (VKİ 18,5 ile 24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar)
3. Aşırı kilolu (VKİ 25,0 ile 29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar)
4. Obez (VKİ 30,0 kg/m<sup>2</sup>'den daha büyük olanlar) [100, 101]

Obez grubu da kendi içinde 3 alt gruba ayrılmaktadır

- a) Sınıf I (VKİ 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar)
- b) Sınıf II (VKİ 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar)
- c) Sınıf III (Ekstrem-Morbid obezler) (VKİ 40.0 kg/m<sup>2</sup> 'den büyük olanlar) [100]

Kendi ideal kilolarının %20-%40'ının üzerinde olan kişiler tüm obezlerin %90'ını oluşturmaktadır ve "ılımlı obez" olarak tanımlanmaktadır. Kendi ideal kilosunun %41-%99'u üzerinde olanlar "oldukça obez" olarak tanımlanmaktadır ve bu kategoride olanlarsa tüm obezlerin %7- 8'ini oluşturmaktadır. Kendi ideal kilosunu %100 veya daha fazla aşanlar ise "çok şiddetli, ölümcül obez" olarak tanımlanmaktadır ve bunlar da tüm obezlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır [94, 100]. VKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ ölçümü doğru sonuç vermeyeceğinden tercih edilmemelidir [99].

#### Bel çevresi genişliği (BÇG) ölçümü

BÇG, abdominal obeziteyi belirlemede kullanılan bir yöntemdir [100]. Erkekler için 94 cm, kadınlar için 80 cm BÇG referans değerleridir [101]. Bel çevresi açısından obezite için yüksek riskli sınır değer kadınlar için  $\geq 88$  cm, erkekler için ise  $\geq 102$  cm'dir. VKİ 25 kg/m<sup>2</sup>-34,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan hastalarda yüksek BÇG ölçümü T2DM, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturabileceği belirtilmektedir [102].

### Bel-kalça oranı (BKO) ölçümü

Obezite ile ilişkili hastalık riskinin öngörülmesi açısından abdominal yağ miktarının total vücut yağ miktarına kıyasla daha belirleyici ve yararlı bir ölçüm yöntemi olduğu bildirilmiştir [103]. BKO, bel çevresinin ölçümünün kalça çevresi ölçümüne bölünmesiyle elde edilen orandır.

### Tüm vücut yağı oranı ölçümü

Tüm vücut yağı miktarı, vücuttaki yağ oranı; yağsız vücut kütlelerinin sağlıklı vücut dokusunu miktarına bölünmesiyle elde edilir [104]. 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 [103].

### Diğer yöntemler

Obezite tanısında kullanılabilecek diğer yöntemler; triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü, hidrodensitometri, biyoelektrik empedans yöntemi, dual enerji X ışını absorpsiyometresi, vücut potasyumu ölçümü, vücut dansitesi ölçümü, vücut elektriksel geçirgenliği, nötron aktivasyonu, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve nükleer manyetik rezonans yöntemleri olarak sıralanabilir [6, 101-103].

## **2.4.2. Obezite prevalansı ve epidemiyolojisi**

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere gelişmekte olan ülkeler de dahil tüm dünyada obezite prevalansı hızla artmaktadır. DSÖ verilerine göre, 2017 yılında dünyada 650 milyon obez ve 1,9 milyar kilolu birey olduğu bildirilmiştir. Obezite görülme sıklığında ilk sırada bulunan ülke ABD'dir. ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (US National Center for Health Statistics) 2009-2010 yılları arasında sadece ABD'de 20 yaş ve üzeri 41 milyon (%35.8) kadın ve 37 milyon (%35.5) erkek olmak üzere toplam 78 milyondan fazla (>%35) yetişkinin obez olduğunu bildirmiştir [105]. Avrupa'da yetişkinler üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalara göre fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda %28-78; obezite prevalansı ise erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında değişmektedir [101, 106]. Obezite yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalık olması sebebiyle tüm dünyada sağlık otoritelerini endişelendirmektedir. Bu nedenle obezite ile mücadele, diyabet

tedavi programlarına benzer biçimde uluslararası zeminde başarıyı artıracak yeni yaklaşımlar ve programlar geliştirilerek yaygınlaştırılmaktadır [106].

Obezite, ülkemizde de hızla artan prevalansı ile gelişmiş ülke rakamlarına yaklaşmış önemli bir sağlık sorunudur. Beslenme her yaş grubunda olduğu gibi çocukluk ve ergenlik dönemlerinde de kritik öneme sahiptir. Bireyin çocukluk ve ergenlik dönemlerindeki beslenme şeklinin ileri yaşlarda büyük bir öneme sahip olduğu bilinmektedir [107]. Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde görülmekle beraber, tüm dünyada artan bir prevalansa sahiptir [94]. Bunun nedenleri arasında yüksek kalorili yiyeceklerin ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, teknolojik gelişmelerin etkisiyle gün içerisindeki fiziksel aktivitenin azalması yer almaktadır [94].

#### 2.4.3. Türkiye’de obezite prevalansı

Obezite prevalansı gerek gelişmiş ve gerekse gelişmekte olan ülkelerde kademeli bir artış göstermektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 2.6 milyon kişi obezite ile ilişkili nedenlerle hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde yetişkinlerdeki obezite prevalansını ortaya koymayı amaçlayan geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur [108]. ‘Türkiye Obezite Profili’ çalışması adı verilen bu çalışmalara göre ülkemizdeki bireylerin %30.9’unun VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> bulunmuştur. Bel çevresi ölçümü sonuçlarına göre ise; kadınlarda bel çevresinin ortalama 79.8 cm, erkeklerde ise ortalama 98.5 cm olduğu gösterilmiştir [109]. Bu çalışmaların bulguları beraber değerlendirildiğinde; ülkemiz nüfusunun yaklaşık %40’ının aşırı kilolu, yaklaşık %30’unun ise obez olduğu görülmektedir. Ayrıca, çalışmalar güncelleştikçe daha yüksek obezite oranlarının bildirilmiş olması ülkemizde de obezite prevalansının artan bir seyir izlediğini düşündürmektedir. Obezite ülkemiz için ciddi bir sağlık sorunudur. Obezite prevalansında görülen artışın nedenleri arasında

- Artan teknoloji ile özellikle ulaşım, üretim ve tarım alanlarında kolaylaşan yaşam biçimine bağlı fiziksel aktivitede azalma
- Modern yaşamdaki beslenme alışkanlıklarındaki değişimler gösterilebilir [92]. Türkiye’de kadınlardaki obezite sıklığının dünya ortalamalarına göre yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar, Türk kadınlarında fiziksel aktivite düşüklüğü, yüksek doğum sayısı, uzun laktasyon dönemleri, eşlik eden diyabet ve

hipertansiyon, düşük gelir ve düşük eğitim düzeyi gibi faktörlerin neden olduğunu göstermiştir [92, 108].

#### **2.4.4. Obezitenin etyolojisi**

Obezite etyolojisinde en önemli etken tüketilen enerji ve alınan enerji arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Enerji dengesi, bazal metabolizma ve fiziksel aktivite için harcanan enerjinin alınan enerjiye eşit olmasını gerektiren ve basit gibi görünen bu durumda her bir bileşenin genetik olarak farklılıklar göstermesidir [94]. Genetik farklılıkların öneminin kavranmasıyla, obezite sıklığındaki artışın aynı zamanda teknolojik gelişmelerin sonucu oluşan davranışsal ve çevresel değişikliklerle de ilişkili olduğu bildirilmiştir [5, 110, 111].

#### **2.4.5. Obezite oluşumunda etkili çevresel faktörler**

Genetik obezite için bir risk faktörü olsa da tek başına etken olarak gösterilememektedir. Fazla kilolu birey sayısında son yıllarda meydana gelen artışın nedenini tek başına genetiğe bağlayarak açıklamak pek mümkün değildir. Obeziteye neden olan davranışları etkileyen çevre; bu artışın en önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir [99, 112, 113]. Obezite temelde; fiziksel aktivite yetersizliği ve aşırı gıda alımının bir sonucu olmakla birlikte, bu iki faktörün ortaya çıkışını, dolayısıyla obezite oluşumunu kolaylaştıran bireysel ya da toplumsal olmak üzere pek çok faktörün de etkisi bulunmaktadır [3]. Çok sayıdaki epidemiyolojik çalışmada; yaş, cinsiyet, etnik köken, sosyo-kültürel etkenler (eğitim düzeyi, gelir, medeni durum) biyolojik ve davranışsal durumlar (diyet, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite) gibi bazı faktörlerin fazla kilo ve obezite gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir [96, 114]. Yüksek kalorili gıdaların fazla tüketilmesi, stresli yaşam ve fiziksel aktivite yetersizliği obezite riskini arttırmaktadır.

#### **2.4.6. Obezite oluşumunda etkili genetik faktörler**

Bugüne kadar 60'dan fazla genetik belirteç obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda genetik farklılıkların VKİ'deki varyasyonların %1.5'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir [114]. Özellikle termogenezis mekanizmasının ve iştahın düzenlenmesinde 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

[115]. 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 [116].

#### 2.4.7. Obezite ve enflamasyon

Obezite, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Obezitenin etiolojisinde genetik (farklı gen ekspresyonları, genetik polimorfizmler), nöroendokrin, ilaca bağlı ve çevresel faktörler (örn. hareketsiz yaşam yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları) gibi faktörler bulunmaktadır [117]. 2019 yılında Coronavirüs Pandemisi (COVID-19) bulaşıcı hastalıkların obezite gibi metabolik bozukluklarda ağır seyretme ihtimalinin daha yüksek olduğu konusunda toplumda farkındalığa neden olmuştur. Obezitede yağ dokusunda hemostazinin sağlanamaması immün hücrelerin yağ dokusunda aktivitelerini arttırmasına inflamatuvar sitokin ve kemokin üretimine neden olmaktadır [118, 119]. Sonuç olarak artan yağ dokusu inflamatuvar sitokinler ve hormonlar açısından zengin hale gelir. Yağ dokusu sadece trigliseritleri depolayan inert bir kütle değildir; immünomodülatör faktörleri salgılayan, böylece inflamasyonu ve bağışıklığı önemli ölçüde düzenleyen karmaşık ve metabolik açıdan aktif bir endokrin organdır [112]. Yağ dokusu beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kahverengi yağ dokusu insanlarda termojenik aktivitede rol oynamaktadır. Kahverengi yağ dokusu çevresel etmenlere göre değişkenlik gösterebilmektedir [120]. Beyaz yağ dokusu ise majör yağ deposu olmakla beraber en büyük endokrin organ olarak adipokinleri ve sitokinleri salgılamaktadır [121]. Beyaz yağ dokusu visceral (VYD) ve subkutanöz yağ dokusu (SYD) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. VYD, SYD'ye kıyasla daha kompleks ve yoğun enflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. VYD'nin makrofaj yoğunluğu obez bireylerde SYD'ye kıyasla daha yüksek miktarlarda bulunmuştur [122-124].

Obezitede artmış inflamatuvar yanıt ve azalmış anti-inflamatuvar mekanizma arasındaki dengesizliğe bağlı olarak sürekli düşük seviyede inflamasyon görülmektedir [125]. Bu düşük dereceli inflamasyon ve değişen metabolizma “metaflammation” olarak adlandırılmaktadır [126]. Çeşitli inflamatuvar süreçler obezite ve adipozite ile bağlantılıdır. Adipositler neredeyse her dokuda bulunmasından ötürü, obezite ve inflamatuvar süreçler birbiriyle lokal ve sistemik düzeyler de bağlantılıdır. Yağ adipositlerde depolanmaktadır. Obezitede adipositler hipertrofik halde bulunmaktadır [127]. İnflamatuvar yağ dokusu

obezitede metabolik sendromu tetikleyen bir faktördür. Adipositler makrofaj infiltrasyonunu ve inflamatuvar sitokin üretimini arttıran adipokinleri salgılamaktadır. Obezite doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını doğrudan bozduğu için plazma seviyelerinde artmış akut faz proteinleri ve pro-inflamatuvar sitokinlere sebep olmaktadır. Plazma düzeyinde artmış inflamatuvar sitokin miktarı nötrofilleri ve makrofajları doğrudan aktive ederek obez bireylerde "hiperinflamatuvar" fagosit fenotipine sebep olmaktadır [128]. Yapılan hayvan çalışmalarında, makrofajların yağ dokusuna doku düzeyinde infiltre olduklarını ve burada sayılarının artarak fonksiyonlarının bozuldukları gözlemlenmiştir. Yağ dokusuna infiltre olan makrofajlar fagositoz kapasiteleri azalma ve reaktif oksijen radikallerinin üretim miktarlarının değişmeyle karakterize edilmektedir. Sonuç olarak yağ dokusunda bulunan hiperaktif makrofajlar dokudaki yağ hücrelerinde inflamasyonuna ve doku hasar oluşumuna neden olmaktadır [128]. Obezitede doğal bağışıklık sisteminin bozulmasının sonuçlarından bir tanesi de yara iyileşmesindeki gecikmelerdir [128, 129]. Obezite toll benzeri reseptör -2 ve toll benzeri reseptör-4 aktivitelerinde bozukluğa neden olarak makrofajlarda sinyal iletiminin bozulmasına yol açmaktadır. Fakat dolaşımda bulunan proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan toll benzeri reseptör aktivasyonunda bir artış gözlenmemektedir. Bu bulgu fagositlerin ve toll benzeri reseptörleri eksprese eden ve kullanan diğer hücrelerin lokal doku hasarından ve yara iyileşmesinden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle obezitede inflamasyon doku düzeyinde ve çeşitli organlarda farklı bir süreçte ilerlemektedir [130].

Yağ dokusu vücudun metabolizmasını etkileyen ve düşük dereceli sistemik inflamasyona sebep olan çeşitli moleküller salgılamaktadır. Leptin, IL-6, TNF- $\alpha$ , adipisin, kompleman faktör C3, anjiyotensinojen ve plazminojen aktivatörü inhibitör-1 inflamasyona katılan yağ dokusunun inflamatuvar ürünleridir. TNF- $\alpha$  ve IL-6, CRP de dahil olmak üzere akut faz proteini üretimini indükleyen birincil inflamatuvar sitokinlerdir [131]. Hem TNF- $\alpha$  hem de IL-6'nın hücre içi insülin sinyali hasarına yol açarak insülin direncine sebep olduğu gösterilmiştir [132, 133]. İnsanlarda plazma TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP seviyeleri obezite ve insülin direnciyle yakından ilişkilidir [134, 135].

Adipositler enerji metabolizması, endokrin fonksiyonları üreme ve bağışıklık dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer alan leptini üretmektedirler. Leptinin, yağ dokusu üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır.

1. Harcanan enerji miktarını arttırmak ve gıda alımını azaltmak [136, 137].
2. Kemik metabolizmasını etkilemek [138, 139].
3. Enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde rol oynamak [140].

Yapılan hayvan deneylerinde, leptin seviyesinin endotoksinler (lipopolisakkarit) ve proinflamatuvar sitokinlere bağlı olarak akut bir şekilde arttığı gözlemlenmektedir [141]. İnsanlarda leptin üretiminin inflamatuvar bağırsak hastalığını ve romatoid artriti arttırdığı gözlenmiştir [140].

Adiponektin glikozda ve lipid metabolizmasında rol oynayan bir hormondur. Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet adiponektin düzeylerinin azalmasına neden olur, bu da adiponektinin insülin metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir [142]. Yapılan çalışmalar insülin duyarlılığının adiponektin ile artırılabilirliğini göstermiştir. Adiponektinin ayrıca anti-aterojenik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir[143]. Adiponektin seviyesinin düşük olması artan koroner kalp hastalıkları ve diyabetle ilişkilidir. Tüm bu etkileri inflamatuvar ve metabolik patolojilerin önlenmesinde adiponektinin kilit rolünü vurgulamaktadır [142].

Adipositler tarafından salgılanan ve lipid metabolizmasında kritik rol oynayan bir diğer molekül resistindir. Resistin insülin direncinde rol oynamaktadır [144]. İnsan resistini adipositlerde düşük seviyelerde eksprese edilmekteyken dolaşımdaki monositlerinden yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Bu durum resistinin insülin direnci fonksiyonuna kıyasla inflamatuvar süreçlerde daha aktif rol oynadığını göstermektedir [145]. Ayrıca koroner kalp hastalığı olan hastalarda resistin düzeylerinin arttığı ifade edilmektedir [146].

Vasküler inflamasyon, obezite ile ilişkili komplikasyon ve patolojilerin oluşumunda önemli bir mekanizmadır [112]. Yağ dokusundan salgılanan vasküler inflamasyonun düzenleyicilerinden biri olan anjiyotensinojen miktarı obezite ile artan seviyelerde gözlenmektedir [147]. Anjiyotensinojen damarları etki ederek vazokonstriktif etki göstermektedir. Vazokonstriktif etkisinden dolayı hipertansiyon gelişmesine neden olabilmektedir [148]. Obezite, hipertansiyonda ve aterogeneizde rol oynayan anjiyotensinojenik ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinin artmasıyla ilişkilidir [149]. Vasküler endotelial büyüme faktörü, diyabetik periferik vasküler hastalıkta vasküler remodasyonu ve kollateraller damar oluşumunu düzenlemektedir [150]. Adipositlerin inflamasyonunda

Endoplazmik Retikulum stress (ER stress), hipoksi ve hücrel yaşlanma mekanizmaları rol oynamaktadır.

ER stresi, ER'nin protein katlama kapasitesi ile işlenen protein yükü arasındaki dengenin yanlış katlanmış ya da katlanmamış protein birikimi ile sonuçlanması olarak tanımlanır [151]. ER stres obezitede ve diabette meydana gelen insülin direnciyle ilişkilidir. Farelerde yüksek yağlı diyet ER strese ve kronik inflamasyona beyaz yağ dokusunda bulunan serbest yağ asitlerinin aracılığıyla reaktif oksijen radikal türevlerinin üretimini gerçekleştirerek sağlamaktadır [152]. ER stresin belirteçleri obez hastalarda VKİ ve yağ oranıyla ilişkili bulunmuştur [153].

Hücrel yaşlanma obez bireylerde beyaz yağ dokusunda artmış inflamasyon ve adiposit ölümüne sebep olmaktadır [123]. P16, EGFP ve beta-glaktosidaz gibi hücrel yaşlanma belirteçleri visseral yağ dokusunda artmaktadır [154]. Obez bireylerde sayısı artan yaşlı hücreler proinflamatuvar sitokin salgılamaktadırlar bu da beyaz yağ dokusunda inflamasyona sebep olmaktadır [155].

Obez bireylerde yağ dokusunun genişlemesiyle birlikte doku yetersiz vaskülarizasyona bağlı olarak hipoksik bir hale gelmektedir [156]. Kompensatuvar vasküler mekanizmaya rağmen yağ dokusunda düşük oksijen seviyesi gözlenmektedir [156]. Devam eden hipoksik durum inflamatuvar adipokin salgılanmasını arttırmaktadır. Adiponektin seviyelerinde azalma görülürken hipoksia ile indüklenen faktör 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) ekspresyonunda artış görülmektedir [157]. HIF-1 $\alpha$  beyaz yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonunu arttırmaktadır [85].

#### **2.4.8. Obezite ve periodontitis ilişkisi**

Obezite birçok kronik hastalığın oluşumuna sebep olan enflamatuvar bir durumdur. Obeziteye bağlı olarak dolaşımdaki proenflamatuvar sitokin seviyeleri artmaktadır. Kronik enflamatuvar yanıt, yağ dokusu ve bağışıklık sistemi arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Obezite yetersiz beslenme durumunda olduğu gibi bağışıklık yanıtını etkilemektedir [158]. Obezite, enflamatuvar periodontal doku yıkımı açısından önemli bir kazanılmış risk faktörü olarak görülmektedir. Obezite ve periodontitis arasındaki ilişki ilk kez 1977 yılında Perlstein ve Bissada tarafından gösterilmiştir [159]. Bu çalışmada obez farelerde ve obez olmayan farelerde periodontitis oluşturulup periodontal doku kaybı

değerlendirilmiştir. Obez farelerde kemik yıkımının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. İnsanlarda obezite ve periodontitis arasındaki ilişkiyi ise ilk kez Saito ve ark.'nın 241 Japon üzerinde yaptığı çalışmada değerlendirmiş ve obezitenin vasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu belirtilmiştir [103]. Pataro ve ark.'nın 2012 yılında 594 kadın hasta üzerinde yaptığı çalışmada, normal kilolu bireylere kıyasla obez ve aşırı kilolu kadınlarda sondlamada kanama yüzdesi ile sondlama cep derinliğinin  $>4$  mm olma oranının önemli derecede yüksek olduğu belirtilmiştir [160].

Yapılan sistematik derlemelerin sonuçları, obezite ile periodontal hastalık arasında orta derecede pozitif bir ilişki olduğunu desteklemektedir [161]. 2010'da yapılan bir derleme ve meta analizde 28 bağımsız çalışma incelenmiş, periodontitis ve obezite arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur [3]. 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 [96]. 8 prospektif, 5 klinik çalışmanın incelendiği bir derlemede, özellikle 20 yılın üzerinde takip süresi olan çalışmalardan elde edilen bulgular obezite, kilo artışı ve artmış bel çevresi genişliğinin periodontitis gelişimi için risk faktörleri olabileceği gösterilmiştir [162].

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 patogenezini etkileyebileceği şeklindedir. TNF- $\alpha$ , obezite ve enflamasyon da görev alan proenflamatuvar bir sitokindir ve aynı zamanda 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 azalabilmektedir. Obezitenin periodonsiyum üzerine etkisi bozulmuş glikoz toleransı, dislipidemi ve TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponektin ve leptin gibi enflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenebilmektedir [163]. Yapılan çalışmalar, obezitenin periodontal hastalığın önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. VKİ'deki artışlar periodontitisin hem prevalansı hem de şiddetiyle ilişkili bulunmuştur [110, 164, 165]. Altta yatan mekanizmalar arasında TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinleri salgılayan yağ dokusunun neden olduğu sistemik enflamasyonun artması yer almaktadır [110]. Sitokinler, periodontal dokuların yıkımına ve metabolik bozukluklara neden olarak obezite ve periodontitis arasındaki ilişkide rol

oyunmaktadır. Obezite ilerledikçe, vücuttaki enflamatuvar ortam kötüleşir ve bu durum, hem periodontal dokularda hem de kan dolaşımında yüksek seviyelerde biyobelirteçler (örneğin, asprosin) ile karakterize edilen şiddetli bir enflamasyona yol açar [166]. Bu, obezitenin neden olduğu sistemik enflamasyonun, artan osteoklast oluşumu ve bağ dokusu bozulması gibi mekanizmalar aracılığıyla periodontal dokuların yıkımını artırabileceğini göstermektedir [166].

Ayrıca, periodontitisin varlığı obezite ile ilişkili metabolik fonksiyonları da etkileyebilir. Çalışmalar, kronik periodontal enfeksiyonların insülin direncine yol açabileceğini, bu durumun metabolik sağlığı bozarak obezite gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir [95]. Bu döngü, periodontitisin periodontal tedavi sonrası iyileşme süreçlerini engellemekte ve bu iki hastalığın birlikte yönetilmesindeki zorluklar ortaya çıkarmaktadır [167]. Özellikle, periodontitis ile ilişkili oral mikrobiyomun disbiyozisi, lokal ve sistemik enflamasyonu etkileyerek metabolik süreçleri değiştirip obezite gelişiminde etkisi olabileceği vurgulanmıştır [168].

Bu doğrudan etkileşimlerin yanı sıra, obezite ve periodontitis arasındaki ilişki, enflamasyon ve metabolik tepkileri düzenleyen birçok adipokin tarafından etkilenir. Örneğin, visfatin ve leptin seviyelerinin yükselmesi ve adiponektin seviyelerinin düşmesi, obezite ve periodontal sağlık arasındaki potansiyel bağlantılar olarak gözlemlenmiştir [169, 170]. Bu faktörler, obezitenin enflamatuvar ortamının periodontal bütünlüğü tehdit ettiği ve sistemik sağlık riskleri oluşturduğu ortak bir yolu vurgulamaktadır.

## 2.5. 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 [171]. Yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetli ve obez hastalarda serum IL-6 seviyesi, zayıf insanlara göre üç kat daha yüksek bulunmuştur ve vücut kütleindeki azalma, IL-6'nın ekspresyonunun ve konsantrasyonunun azalmasını sağlamıştır [172]. IL-6'nın hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar etkisi vardır ve enflamatuvar cevabın önemli mediyatörlerinden birisidir

[173]. 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 kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur [174]. IL-6 çok sayıda enflamatuvar hastalığın patogeneğinde yer alır [175]. IL-6 varlığının, enflamasyona bağlı olarak periodontal dokularda ve DOS'ta konsantrasyonunun arttığı ve periodontal doku yıkımını artırdığı rapor edilmiştir [176]. Periodontal hastalıkta cep derinliği arttıkça, DOS IL-6 konsantrasyonunun da arttığı bildirilmiştir [177]. IL-6'nın periodontitisli bireylerin dişeti biyopsileri [178] ve serum örneklerinde [113] de yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Periodontal tedavi sonrası ise IL-6 seviyeleri azalmaktadır [179].

## 2.6. TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  hem bağışıklık sistemi hücreleri hem de adipositler tarafından salgılanmaktadır. TNF- $\alpha$ , başlıca makrofajlar olmak üzere, polimorfonükleer lökositler, epitel hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve osteoblastlar tarafından üretilen bir sitokindir [180]. Endotelial hücre yüzeyinde selektinlerin üretimini uyararak lökositlerin enflamasyon alanına ulaşmalarını sağlar. Makrofajlardan IL-1 salınımını, makrofaj ve gingival fibroblastlardan prostaglandin E2 salınımını uyarır. Bu fonksiyonların yanı sıra mezenşimal hücreleri aktive ederek MMP'lerin üretimini tetikler ve bağ dokusu yıkımını artırır [181]. 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 [182].

## 2.7. Asprosin

Asprosin; obezite, non-alchoolic fatty karaciğer hastalığı (NAFLD), diyabet, polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolizma ile ilgili çeşitli hastalıklarda önemli bir rol oynayan fibrillin-1 bölünmesinden kaynaklanan yeni bir endokrin hormon olarak 2016 yılında ABD'de Romere ve çalışma grubu tarafından keşfedilmiştir. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanarak karaciğerden dolaşıma hızlı glikoz salınımını düzenlemektedir. Beyaz adipoz doku tarafından salgılandığı için bu hormona Yunanca 'beyaz' anlamına gelen asprosin adı verilmiştir[8]. Şimdiye kadar tanımlanan reseptörleri arasında Olfr734, Ptprd ve Toll benzeri reseptör-4 bulunmaktadır [166]. Asprosin, adiposit

ve makrofaj monokültürlerine kıyasla adiposit-makrofaj kokültürlerinde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve yüksek hareketlilik grubu box proteini 1 (HMGB1) gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Ayrıca, asprosin makrofajların göçünü indükleyebilmektedir [183].

Beyaz yağ dokusu sadece yağ depolanması için bir rezervuar olmakla kalmaz, aynı zamanda adipokinleri aktif olarak salgılayan ve metabolik hastalıklarla ilişkili patolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan en büyük endokrin organ olarak işlev görmektedir [184]. Bu bağlamda önemli bir molekül olan asprosin, öncelikle subkutan ve visseral beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır [8].

Karaciğer glikojen sentezi, depolanması, glukoneogenez ve glikolizi kapsayan glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda asprosinin başlıca hedef organını temsil eder [8]. Adipoz kaynaklı bir hormon olan asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır ve kanda dolaşır, daha sonra glukoneogenezi teşvik etmek için hepatositlerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere (OR4M1) bağlanır [185]. İkinci aracı olarak G protein c-adenozin monofosfat aktive protein kinaz (cAMP) yolağını kullanır. Romere ve ark. tarafından yapılan çalışmada, asprosinin açlık sırasında indüklenen bir glukojenik hormon olarak işlev gördüğü ve bu tür koşullarda tüm vücut enerji homeostazının korunmasından birincil olarak sorumlu olduğu ortaya konmuştur [8]. Yapılan araştırmalarda adipoz doku ve iskelet kasında insanlarda asprosin kodlayan genin (FBN1) mribonükleik asit (mRNA) aracılığı ile plazma asprosin düzeyinin artması insülin direnci patogenezi için temel mekanizma olarak düşünülmektedir. Bu iki organ ayrıca insülin direnci mekanizması ile ilişkilendirilen temel organlardır [8]. İnsanlarda FBN1 yokluğu kısmi lipodistrofi ve plazma insülin seviyelerinde düşüş ile sonuçlanır. Yüz ve ekstremiteleri etkileyen doğumsal kısmi lipodistrofi ile karakterize Neonatal Progeroid Sendromlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların glikoz ve insülin hemostaz durumları incelenmiş ve bu hastaların gece boyu açlık sonrası plazma insülin seviyeleri sağlıklı bireylere göre 2 kat daha düşük bulunmuştur. İncelenen NPS hastalarının FBN1 kodlama bölgesinin 3' ucunda 71 baz çiftlik alanda mutasyon olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak beyaz adipoz dokusu az olan insanlarda asprosin eksikliği görülmekte ve bu da asprosinin kaynağının adipoz doku olabileceğini düşündürmektedir [8]. İnsanlarda FBN1 mRNA profili incelendiğinde ise tüm dokular arasında en yüksek FBN1 mRNA ekspresyonunun yağ dokuda olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, FBN1'in çeşitli organlardaki yüksek ekspresyonu göz önüne alındığında (kalp,

adrenal, akciğer, böbrek gibi birçok dokuda kuvvetli sirkadiyen ritim göstermektedir) adipoz doku haricindeki organların da plazma asprosin kaynağı olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir [8]. Adipositlerin asprosin üretebilme ve sekrete edebilme yeteneği hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Havyan deneylerinde dışarıdan verilen bakterilerden elde edilen asprosinin ve endojen olarak adenovirüs kaynaklı asprosinin kan glikozu ve insülin düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Farelerde tek doz asprosin enjeksiyonu sonrası 30. dakikada glukoz piki saptanmış, 60. dk sonrasında ise kan glukoz düzeyinin kompensatuar olarak artan hiperinsülinemi ile normale geldiği gözlemlenmiştir. Artmış plazma asprosin seviyelerinin hepatik glikoz çıkışında artışa neden olmakla birlikte insüline yanıt olarak periferel dokuların glikoz alımı üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir [8].

Asprosinin cinsiyetler düzeyindeki farklılığı literatürde tartışmalı bir konudur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde asprosin düzeyleri açısından fark gözlenmemiştir [186]. Yapılan bir çalışmada ise obez erkek çocuklarda obez kız çocuklara göre plazma asprosin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmış olup obez olmayan kız ve erkek çocuklar arasında bu fark gözlenmemiştir [186].

Asprosin aynı zamanda santral etkili oreksijenik bir hormondur. Asprosin, korteks, serebellum ve hipotalamus dahil olmak üzere insan beyninin önemli bölgelerinde yağ dokusu ve koroner arterlerle karşılaştırıldığında düşük seviyelerde bulunmaktadır. Kan-beyin bariyerini aşarak doğrudan hipotalamus içindeki OLFR734 ( OR4M1) reseptörüne bağlanma yeteneğine sahiptir. Ayrıca, gama-aminobütirik asit (GABA) bağımlı bir şekilde anoreksijenik POMC + nöronal aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki göstermektedir [8]. Asprosinin serum seviyesi açlık ile artmakta ve akut bir şekilde yeniden besleme ile düşmektedir. Beslenme durumu ile koordinasyonu sirkadiyen ritim ile ilişkilidir [8].

Obezite ve periodontitisin ortak patogeneiz mekanizmalarına sahip olduğu bilinmektedir, ancak asprosinin bu birliktelikteki rolü hakkında sınırlı literatür bilgisi mevcuttur. Çalışmamızın hipotezi, obez ve normal kilolu bireylerin DOS ve serum asprosin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin periodontal sağlık durumlarına göre değişkenlik gösterebileceği yönündedir. Bu doğrultuda araştırmamızda:

- Obez ve normal kilolu periodontitisli bireylerin DOS ve serum asprosin düzeylerini tespit etmek,

- Lokal ve sistemik TNF- $\alpha$ , IL-6 ve asprosin düzeyleri ile klinik periodontal ölçümleri birlikte değerlendirerek periodontitis ile obezite arasındaki patofizyolojik mekanizmaya ışık tutmayı amaçlamaktayız.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Destek Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: 8985). Çalışmanın etik açısından uygunluğu ‘Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ tarafından E-21071282 sayılı karar ile onaylanmıştır (EK-1). Çalışmamız Clinical Trials.gov’a NCT06879951 kodu ile kayıtlıdır. Gerekli örneklem genişliğinin hesaplanmasında G\*Power yazılımı kullanılmıştır. Daha önce Visfatin DOS ve serum seviyelerinin değerlendirildiği çalışma [187] örnek alınarak yapılan analiz sonucunda, gruplardaki minimum örneklem sayısı 13 kişi olmak üzere toplamda en az 52 birey olarak belirlenmiştir. Bu durumda, testin gücü için beklenen değer %81.914’tür ( $f = 0.5$ ,  $\alpha$ -hata = 0.05). Örneklerde ortaya çıkabilecek olası sorunlar dikkate alınarak, her bir grupta 15 kişi olmak üzere toplamda 60 birey araştırmaya dahil edilmiştir.

Çalışma öncesinde çalışmada uygulanacak yöntemler ve kapsamla ilgili katılımcılar bilgilendirilip, katılımcılardan bilgilendirilmiş ıslak imzalı şekilde hasta onam formu alınmıştır (EK-2).

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı’na periodontal tedavi amacıyla başvuran bireyler dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil olacak bireyler arasında diyabeti olan kişilerin araştırmaya dahil edilmesini önlemek adına HemoglobınA1c (HbA1c), açlık kan şekeri (AKŞ)/oral veya glikoz tolerans testi (OGGT) tespiti ile VKİ ölçümlerinin (kg cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi- $\text{kg/m}^2$ ) belirlenmesi için hastalar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümüne yönlendirilmiştir. Çalışma kriterlerine uygun olan bireyler periodontal durumlarına göre, normal kilolu ve periodontal olarak sağlıklı (NS=15), normal kilolu ve periodontitisli (NP=15), obez ve periodontal olarak sağlıklı (OS=15) ve obez ve periodontitisli (OP= 15) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Hastaların çalışma ile ilgili verileri toplandıktan sonra gereken periodontal tedavileri tamamlanmış ve gerekli görülen diğer dental tedavilerine devam edilmek üzere ilgili ana bilim dallarına yönlendirilmiştir.

### 3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

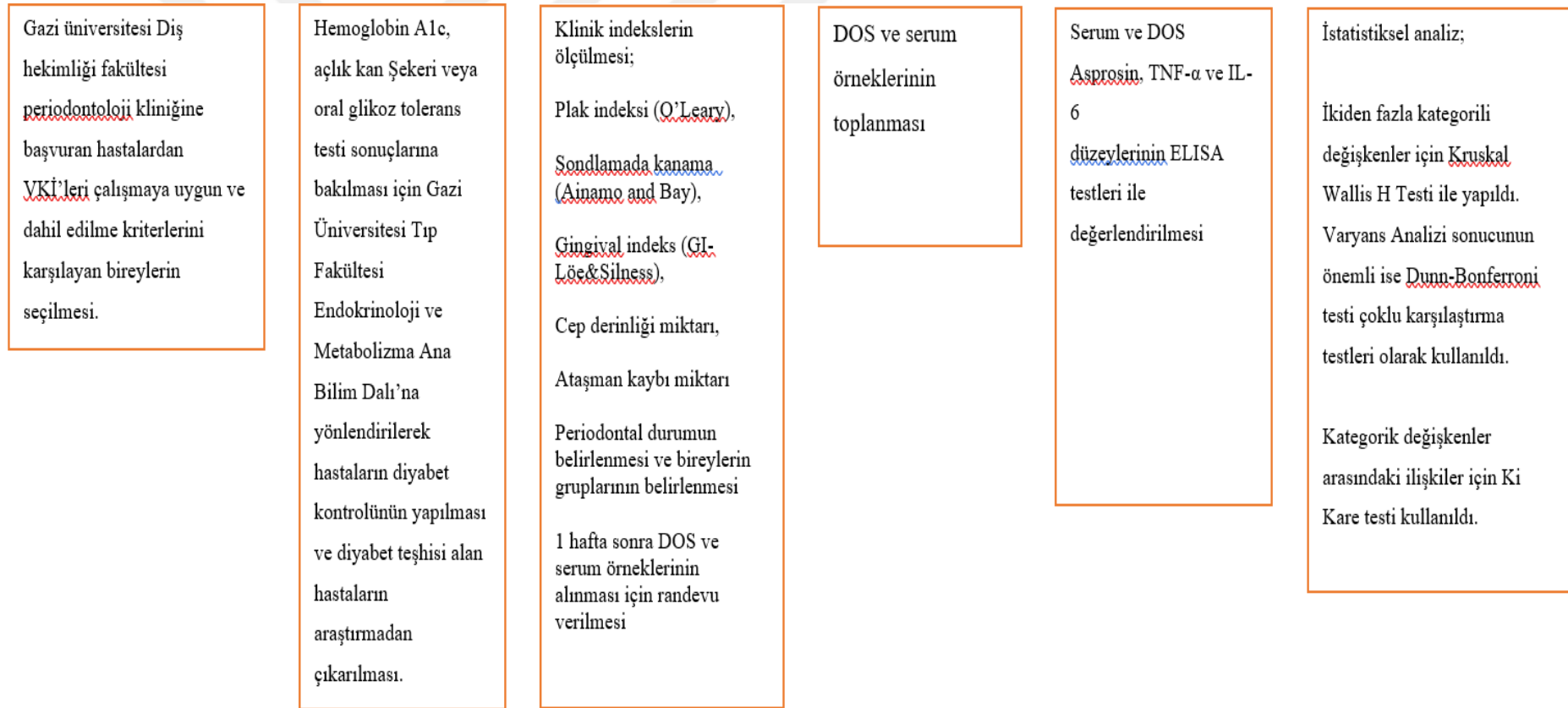
- Sigara içmemiş veya bırakmış olmaları
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi veya periodontal cerrahi tedavi geçirmemiş olmaları
- Kadın hastalar için hamilelik ya da emzirme döneminde olmamaları
- Ağızda üçüncü azı dişleri hariç en az 20 dişi bulunması
- Periodontitis evresi 2,3 ve 4 olan hastalar
- Son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış olmaları
- Obez bireylerin periodontal durumunu etkileyen herhangi bir sistemik hastalığının bulunmaması
- Normal kilolu periodontitisli ve normal kilolu periodontal sağlıklı bireylerin periodontal durumunu etkileyen herhangi bir sistemik hastalığının bulunmaması
- HbA1c düzeyinin <6.5 veya AKŞ'nin <126 olması veya OGTT'nin normal olması

### 3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi veya periodontal cerrahi tedavi görmüş olmaları
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir antienflamatuvar, antibiyotik, antioksidan veya kortikosteroid tedavisi görmüş olmaları
- HbA1c düzeyinin >6.5 olması veya AKŞ'nin >126 olması veya OGTT'nin normal olmaması

## 3.2. Çalışma Protokolü

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılıp, yazılı onamları (EK- 2) alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışma planı şekil 3.1'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması

### 3.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hastaların mevcut doğal dişlerine ait, tüm ağız ve örnek bölgesi olmak üzere, sondlamada cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) [188] gingival indeks (Gİ) (Löe&Silness) (1963) [189] ve sondlamada kanama yüzdesi (SKİ) [190] ölçümleri yapılmıştır. Ölçüm değerleri her bir hasta için klinik indeks formuna kaydedilmiş ve bireylerin periodontal klinik durumu “Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumların Sınıflaması 2017 Dünya Çalıştayı” kriterlerine uygun olarak tespit edilmiştir. Klinik ölçümler tüm dişlerin mesiobukkal, bukkal, distobukkal ve palatinal/lingual bölgeleri olmak üzere her bir dişin 4 noktasından Williams tipi periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Periodontal olarak sağlıklı bireylerde ise ölçümler maksiller dört anterior diştten elde edilmiştir. SCD ölçümü, periodontal sondun cep/sulkus tabanına hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilmesi ile serbest dişeti kenarı ile cep/sulkus tabanı arasındaki mesafenin “mm” cinsinden kaydedilmesiyle gerçekleştirilmiştir. KAS ölçümü, periodontal sondun cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilmesi ile mine sement sınırı ile cep/sulkus tabanı arası mesafenin mm cinsinden ölçülmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada dental plak varlığının değerlendirilmesinde O’Leary plak indeksi kullanılmıştır. Tüm ağız plak yüzdesinin hesaplanmasında her dişin dört bölgesinde tespit edilen plak “+” olarak işaretlenmiştir. Bölgesel ölçümlerde ise periodontitis hastalarında örnek alınan bölgelerdeki + değerler kaydedilirken; periodontal olarak sağlıklı bireylerde maksiller dört anterior diş değerlendirilmiştir. Gİ değerleri 0; sağlıklı dişeti, 1; hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize dişeti, sondlamada kanama yok. 2; orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemli, sondlamada kanama mevcut. 3; şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, ülserasyon ve kendiliğinden başlayan kanamaya eğilim mevcut. SKİ tüm ağız cep derinliği ölçümünü takiben ilk 10 saniyede dişeti kanaması olan alanların +, olmayan alanların ise – olarak kaydedilmesini takiben % olarak hesaplanmasını içermektedir.

#### 3.3.1. İndekslerin ölçümünü yapan araştırmacının kalibrasyonu

Çalışmaya katılmayı reddeden periodontitisli 10 kişiden oluşan bir örneklem grubu, çalışma başlamadan önce muayenehane içi kalibrasyon örneği olarak görev yapmıştır. 24 saat içinde, her hastanın CAL ve PD’si her dişte dört bölgede iki kez ölçülmüştür. Değerlendirmeler CAL

ve PD için belirlenen başarı kriterlerine ulaştıktan sonra (tekrarlanan ölçümler arasında 1 mm'lik uyum yüzdesi en az yüzde 90 olmalıdır), tekrarlanabilir olarak kabul edilmiştir.



Resim 3.1. Periodontal parametrelerin ölçümünde kullanılan Williams Sondu

### 3.4. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri sabah 09.00-11.00 saatleri arasında toplanmıştır. Örnekler periodontal hastalık için predispozan faktörlerin (çürük, dolgu, kron vb.) bulunmadığı dişlerden elde edilmiştir. DOS toplanırken bölge steril pamuk rulolar ile izole edilmiş ve dişlerin üzerindeki plak vb. eklemler steril küretlerle uzaklaştırılmıştır. Ardından bölge hava-su spreyi ile dişin uzun aksına dik olacak şekilde dikkatlice kurutularak, örneklerin kan ve tükürük ile kontamine olması engellenmiştir. DOS örnekleri periodontitisli bireylerde cep derinliği en derin olan dişlerden alınırken, periodontal olarak sağlıklı bireylerde tükürük kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla üst çene anterior dört diştten toplanmıştır. DOS örneklerinin alınmasında her bir kâğıt şerit cep/sulkus içerisine hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilmiş ve 30 sn beklendikten sonra toplanmıştır. Her bir hasta için dört adet periopaper kullanılmıştır. Kan ve tükürük ile kontamine olan kâğıt şeritler çalışma dışı bırakılmıştır. DOS örnekleri Periotron (Periotron 8000 Harco Electronics, Winnipeg, Canada) cihazı kullanılarak üretici firmanın önerisi doğrultusunda kâğıt şeritteki DOS hacmi elektriksel kapasitans yöntemiyle ölçülmüş ve elde edilen periotron ünitesi değerleri kalibrasyon sırasında elde edilen standart eğriye göre mikrolitre ( $\mu$ l)'ye çevrilerek

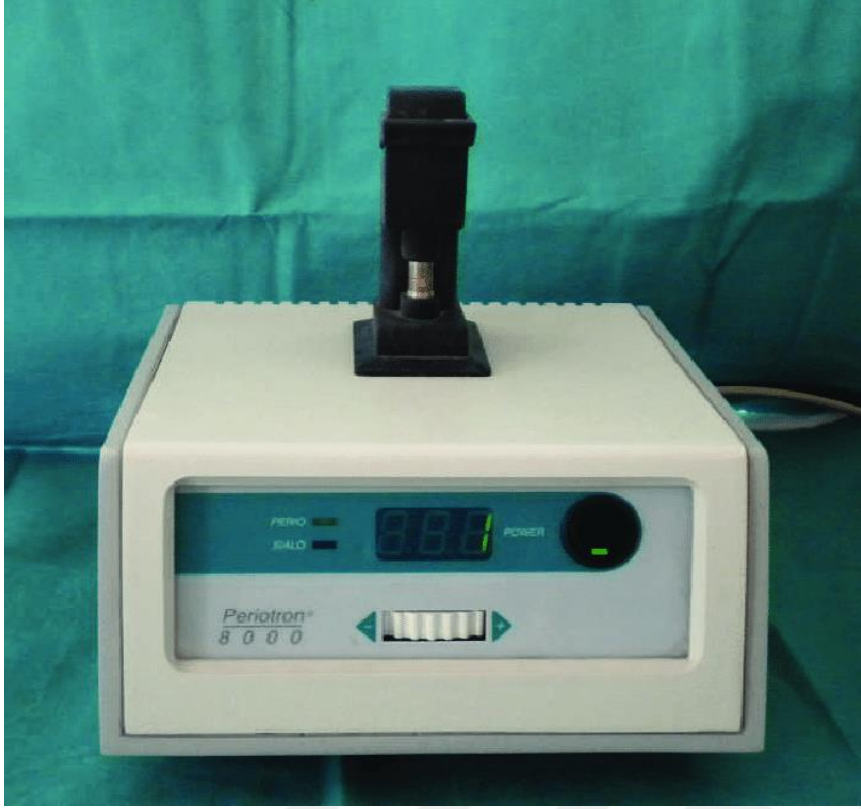
kaydedilmiştir. İşlem bitiminde ise her bir bireyden alınan kağıt şeritler, önceden numaralandırılmış 2 ml'lik ependorf tüplerine aktararak analiz gününe kadar  $-30^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir. DOS örneklerindeki asprosin, IL-6 ve  $\text{TNF-}\alpha$  konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılmıştır.



Resim 3.2. Dos örneğinin periopaper yardımıyla toplanması

#### **3.4.1. Total DOS biomarker miktarının belirlenmesi**

Konsantrasyonlar (pg/ml), Wassall ve Preshaw (2016) [191] tarafından açıklanan denklem kullanılarak 30 saniyede toplanan aracı miktarına (pg/30 s) dönüştürülmüştür.



Resim 3.3. DOS hacminin ölçümünde kullanılan Periotron

### 3.5. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Kan örnekleri sekiz saatlik gece açlığı sonrasında sabah 8.30-9.00 arasında alınmıştır. Kan alındıktan hemen sonra santrifüj (10 dakika 1,300 rpm) ile serum ile kan ayrılarak örnekler analiz tarihine kadar -30 derecede saklanılmıştır. Analiz gününden 24 saat önce serum örnekleri ve ELİSA kitleri +4 °C buzdolabına aktarılmış, örnekler ve kitler analizin gerçekleştirileceği gün oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Örnekler daha sonra asprosin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini belirlemek amacıyla uygun ELISA testlerinin yapılabilmesi için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalına transfer edilmiştir.

### 3.6. Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümünde baskül yardımıyla (Jadever-Türkter, NLD-W) VKİ hesaplaması gerçekleştirilmiştir. 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.

### 3.7. Biyokimyasal Analiz

DOS ve serum örneklerindeki asprosin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Analiz gününden 24 saat önce DOS, serum örnekleri ve ELİSA kitleri +4 °C buzdolabına aktarılmış, örnekler ve kitler analizin gerçekleştirileceği gün oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir.

#### 3.7.1. DOS ve serum örnekleri için ELİSA protokolü

DOS ve serum örneklerinin analizinde kullanılan çözeltiler üretici firmanın kullanım kılavuzunda bildirilen talimatlara göre hazırlanmıştır. Periopaperların bulunduğu her bir eppendorf tüpüne 200  $\mu$ l fosfat tampon solüsyonu (Phosphate Buffer Saline; PBS pH 7.2) eklenerek örnekler seyreltilmiş ve 3'er dakika vortekslenmiştir. Serum örneklerinin bulunduğu eppendorf tüpleri de 3'er dakika vortekslenmiş ve örnekler 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 1 gece daha +4°C'de bekletilmek üzere muhafaza edilmiştir. Bir gün sonra örnekler oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletilmiş ve mikrosantrifüj cihazı (Eppendorf AG, 5415D Centrifuge, Hamburg, Almanya) ile tüm DOS ve serum örnekleri 800 g (2900 rpm)'da 10 dakika santrifüj edilmiştir. DOS ve serum asprosin (Abcam Human Asprosin ELISA Kit), TNF- $\alpha$  (BT Lab TNF-  $\alpha$  ELISA Kit) ve IL-6 (BT Lab IL-6 ELISA Kit) konsantrasyonları hazır ticari ELISA kitleri kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda çalışılmıştır. Abcam Human Asprosin ELISA Kit hassasiyet düzeyi= 0.92 ng/mL; BT Lab TNF-  $\alpha$  ELISA Kit hassasiyet düzeyi= 1.52ng/L; BT Lab IL-6 ELISA Kit hassasiyet düzeyi= 1.03ng/L'dir.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin analizinde, veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler açığı olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler için verilerin normal dağılımı durumunda one-way analysis of variance (ANOVA), verilerin normal dağılmaması halinde Kruskal Wallis H Testi uygulanmıştır. Varyans Analizi sonucu anlamlı ise Dunn-Bonferroni testi çoklu karşılaştırma testleri olarak kullanılmıştır. Sayısal

değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's Rho korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Cinsiyete bağlı DOS ve serum asprosin miktarlarının karşılaştırılmasında bağımsız t-testi kullanılmıştır. DOS ve serum asprosin seviyeleri ile VKİ arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile incelenmiştir.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.





## 4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 18-65 arasında değişen 15 normal kiloya sahip sağlıklı (NS), 15 normal kilolu ve periodontitisli (NP), 15 obez ve periodontal olarak sağlıklı (OS) ve 15 obez periodontitisli (OP) olmak üzere toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen bireylere ait demografik veriler, tüm ağız ve örnek alınan bölgeye ait klinik ölçümler ve biyokimyasal analizlerin sonuçları elde edilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre yaşları [medyan ve (çeyrekler açığı)]; NS grubunda 23 (5), NP grubunda 46 (15), OS grubunda 24 (9) ve OP grubunda 54 (13) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ( $p < 0.001$ ). NS grubunun OP ( $p < 0.001$ ) ve NP ( $p < 0.001$ ) grubuna göre; OS grubunun ise OP ( $p < 0.001$ ) ve NP ( $p = 0.043$ ) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük yaşta olduğu tespit edilmiştir. Grupların cinsiyet dağılımında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.556$ ). Hastalara ait demografik veriler ve bu verilerin istatistiksel analizleri tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Demografik bulgular

|                   |       | NS (N=15) | NP (N=15)            | OS (N=15)           | OP (N=15)               | p                 |
|-------------------|-------|-----------|----------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|
| Yaş (Medyan, IQR) |       | 23 (5)    | 46 (15) <sup>a</sup> | 24 (9) <sup>b</sup> | 54 (13) <sup>a, c</sup> | <b>&lt;0.001*</b> |
| Cinsiyet (N, %)   | Kadın | 10        | 9                    | 8                   | 9                       | 0.556             |
|                   | Erkek | 5         | 6                    | 7                   | 6                       |                   |

N: örnek sayısı, veriler medyan ve çeyrekler açığı olarak verilmiştir.

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. <sup>a</sup>  $p < 0.05$  sağlıklı gruba 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

Dahil edilen bireylerin VKİ [medyan (çeyrekler açığı)]; NS grubunda 21.8 (3.15); NP grubunda 24.4 (2.3); OS grubunda 33.2 (2.5); OP grubunda 36.3 (4.10) olarak bulunmuştur. İkili grupların karşılaştırılmasında normal kilolu grupların VKİ’leri arasında (NS ve NP,  $p = 0.77$ ) ve obez grupların VKİ’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (OS ve OP,  $p = 0.221$ ). Hastalara ait VKİ verileri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Antropometrik bulgular

|                                    | NS (N=15)   | NP (N=15)   | OS (N=15)                  | OP (N=15)                   | p                   |
|------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| VKİ (Medyan ve çeyrekler açıklığı) | 21.8 (3.15) | 24.4 (2.30) | 33.2 (2.5) <sup>a, b</sup> | 36.3 (4.10) <sup>a, b</sup> | <0.001 <sup>*</sup> |

N: örnek sayısı, veriler medyan ve çeyrekler açıklığı olarak verilmiştir.

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. <sup>a</sup> p<0.05 sağlıklı gruba 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

Periodontitisli hastaların %'16.6'sı evre 4, %60'ı evre 3 ve %23,3'ü ise evre 2 periodontitis olarak tespit edilmiştir. Tüm gruplara ait Pİ, Gİ, SKİ, SCD ve KAS'a ait tüm ağız ve örnek alınan bölgedeki değerleri ile bu parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 4.3' de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Klinik bulgular

| Değişken (Medyan ve çeyrekler açıklığı) |          | NS<br>(N=15) | NP<br>(N=15)             | OS<br>(N=15)             | OP<br>(N=15)                | p                            |
|-----------------------------------------|----------|--------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Tüm Ağız Klinik Ölçümler                | Pİ (%)   | 9.8 (1)      | 40.78 (75) <sup>a</sup>  | 9.53 (5) <sup>b</sup>    | 70 (43) <sup>a, c</sup>     | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | Gİ       | 0.21 (0.85)  | 0.78 (0.64) <sup>a</sup> | 0.24 (0) <sup>b</sup>    | 1.32 (1) <sup>a, c</sup>    | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | SCD (mm) | 1.41 (0)     | 2.90 (1) <sup>a</sup>    | 1.74 (0) <sup>b</sup>    | 2.85 (0.57) <sup>a, c</sup> | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | KAS (mm) | 0            | 2.35 (1)                 | 0                        | 1.98 (1)                    | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | SKİ (%)  | 8.9 (3.93)   | 48.9 (65.4) <sup>a</sup> | 9.75 (2.46) <sup>b</sup> | 59.8 (28.3) <sup>a, c</sup> | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
| Bölgesel Klinik Ölçümler                | Pİ (%)   | 0            | 100 <sup>a</sup>         | 0 <sup>b</sup>           | 100 <sup>a, c</sup>         | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | Gİ       | 0            | 2 <sup>a</sup>           | 0 <sup>b</sup>           | 2 <sup>a, c</sup>           | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | SCD (mm) | 2 (1)        | 7 (2) <sup>a</sup>       | 1.5 (1) <sup>b</sup>     | 7 (1) <sup>a, c</sup>       | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | KAS (mm) | 0            | 7 (2) <sup>a</sup>       | 0 <sup>b</sup>           | 6 (2) <sup>a, c</sup>       | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                         | SKİ (%)  | 0            | 100 <sup>a</sup>         | 0 <sup>b</sup>           | 100 <sup>a, c</sup>         | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |

Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, SCD: Sondlamada Cep Derinliği, KAS: Klinik Atışman Seviyesi, SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi

Veriler medyan ve çeyrekler açıklığı olarak verilmiştir.

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. <sup>a</sup> p<0.05 sağlıklı gruba 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 indeksi

Tüm ağız Pİ skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p <0.001). NS grup ile NP (p <0.001) ve OP (p <0.001) grupları arasında ve OS grup ile NP (p <0.001) ve OP (p <0.001) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

varken NP ve OP grupları ve NS ve OS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bölgesel Pİ skoru incelendiğinde periodontal olarak sağlıklı grupların örnek alınan bölgelerinde plak mevcut değilken periodontitisli gruplarda bölgesel plak skorları + olarak tespit edilmiştir.

#### **4.3.2. Gingival indeks**

Tüm ağız Gİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ( $p < 0.001$ ). NS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında ve OS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında anlamlı fark görülürken; NP ve OP grupları ve NS ve OS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bölgesel Gİ değerlerinin analiz sonuçlarında periodontal sağlıklı grupların örnek alınan bölgelerinde Gİ=0 olarak tespit edilirken; periodontitisli gruplarda bölgesel Gİ=2 olarak tespit edilmiştir.

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

Tüm ağız SCD değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.001$ ). NS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında ve OS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken; NP ve OP grupları ve NS ve OS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bölgesel SCD'ne bakıldığında, NS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında ve OS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken, NP ve OP grupları ve NS ve OS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 4.3.4. Klinik ataşman seviyesi

Tüm ağız KAS yüzdesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ( $p < 0.001$ ). NS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında ve OS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken; NP ve OP grupları ve NS ve OS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bölgesel olarak KAS karşılaştırıldığında ise NP grubu ile OP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p = 0.452$ ).

#### 4.3.5. Sondlamada kanama indeksi

Tüm ağız klinik SKİ yüzdesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p < 0.001$ ). NS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında ve OS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken; NP ve OP grupları ve NS ve OS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bölgesel SKİ değerlerine bakıldığında periodontal olarak sağlıklı grupların örnek alınan bölgelerinde kanama görülmezken, periodontitisli gruplarda bölgesel kanama skorları + olarak tespit edilmiştir.

#### 4.4. DOS hacmi ( $\mu$ l)

Grupların DOS hacimleri karşılaştırıldığında, NS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında ve OS grup ile NP ( $p < 0.001$ ) ve OP ( $p < 0.001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken, NP ve OP grupları ( $p = 0.089$ ) ve NS ve OS ( $p = 0.998$ ) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DOS hacimleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 4.4' te verilmiştir.

Çizelge 4.4. DOS hacmi (µl)

| Değişken (Medyan ve çeyrekler açıklığı) | NS (N=15) | NP (N=15)              | OS (N=15)               | OP (N=15)                  | p                             |
|-----------------------------------------|-----------|------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Dos hacmi (µl)                          | 0.8 (0.4) | 1.5 (0.5) <sup>a</sup> | 0.63 (0.6) <sup>b</sup> | 2.1 (0.67) <sup>a, c</sup> | <b>&lt;0.001</b> <sup>*</sup> |

Veriler medyan ve çeyrekler açığı olarak verilmiştir.

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. <sup>a</sup>p<0.05 sağlıklı gruba 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.

#### 4.5. Biyokimyasal Bulgular

##### 4.5.1. DOS asprosin, TNF-α ve IL-6 total miktarları (ng)

DOS total asprosin miktarı NS grubunda OS (p<0.001), OP (p<0.001) ve NP (p= 0.017) gruplarına kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. NP grubu OP grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0.055).

DOS total TNF-α miktarı açısından gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

DOS total IL-6 miktarında NS ve OP (p=0.028) grupları arasında anlamlı bir fark bulunurken diğer gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Grupların total asprosin, TNF-α ve IL-6 miktarları (medyan ve çeyrekler açıklığı (ng)) tablo 4.5' da verilmiştir.

Çizelge 4.5. DOS asprosin, TNF-α ve IL-6 total miktarları (ng)

| Değişken (Medyan ve çeyrekler açıklığı)       |          | A/NS (N=15) | B/NP (N=15)              | C/OS (N=15)              | D/OP (N=15)              | p                             |
|-----------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| DOS total<br>Biyomarker<br>Miktarları<br>(ng) | Asprosin | 1.03 (1.66) | 2.63 (1.11) <sup>a</sup> | 3.36 (1.39) <sup>a</sup> | 3.73 (1.58) <sup>a</sup> | <b>&lt;0.001</b> <sup>*</sup> |
|                                               | TNF-α    | 0.09 (0.05) | 0.1 (0.01)               | 0.09 (0.03)              | 0.1 (0.04)               | 0.08                          |
|                                               | IL-6     | 0.03 (0.02) | 0.04 (0.01)              | 0.04 (0.01)              | 0.04 (0.03) <sup>a</sup> | <b>0.038</b> <sup>*</sup>     |

Veriler medyan ve çeyrekler açığı olarak verilmiştir.

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. <sup>a</sup>p<0.05 sağlıklı gruba 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.

Box plot showing DOS IL-6 levels (ng) for four groups: Normal Kilolu/ Sağlıklı, Normal Kilolu/ Periodontitis, Obez/ Sağlıklı, and Obez/ Periodontitis. The y-axis ranges from 0.00 to 0.125. A significant difference (p < 0.05) is indicated between the Normal Kilolu/ Sağlıklı group and the Obez/ Periodontitis group.

| Group                        | Median (ng) | Q1 (ng) | Q3 (ng) | Min (ng) | Max (ng) |
|------------------------------|-------------|---------|---------|----------|----------|
| Normal Kilolu/ Sağlıklı      | ~0.035      | ~0.025  | ~0.040  | ~0.015   | ~0.045   |
| Normal Kilolu/ Periodontitis | ~0.035      | ~0.030  | ~0.040  | ~0.025   | ~0.045   |
| Obez/ Sağlıklı               | ~0.035      | ~0.030  | ~0.040  | ~0.025   | ~0.045   |
| Obez/ Periodontitis          | ~0.035      | ~0.030  | ~0.055  | ~0.030   | ~0.080   |

p < 0.05 = \*

p < 0.001 = \*\*

Şekil 4.2. DOS IL-6 total miktarları (ng)

#### 4.5.2. DOS asprosin, TNF- $\alpha$ ve IL-6 konsantrasyonları (ng/ $\mu$ l)

DOS asprosin konsantrasyonu NS grubunda OS grubuna göre ( $p<0.001$ ) ve NP grubunda OS grubuna göre ( $p= 0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. OS grubu ile OP grubu arasında da anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p=0.020$ ).

DOS TNF- $\alpha$  konsantrasyonu NS grubunda OP ( $p= 0.018$ ) grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. OS grubu ile OP ( $p= 0.001$ ) ve NP ( $p= 0.019$ ) grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

DOS IL-6 konsantrasyonu NS grubunda NP ( $p=0.046$ ) grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. OS grubu ile OP ( $p= 0.022$ ) ve NP ( $p=0.012$ ) grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. DOS asprosin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları (ng/ $\mu$ l) ve istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 4.6' de verilmiştir.

Çizelge 4.6. DOS asprosin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları (ng/ $\mu$ l)

| Değişken (Medyan ve çeyrekler açıklığı)  |          | A/NS (N=15) | B/NP (N=15)              | C/OS (N=15)                | D/OP (N=15)                 | p                            |
|------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| DOS Biyomarker Konsantrasyonları (ng/μl) | Asprosin | 1.55 (2.41) | 1.64 (1.32)              | 4.26 (5.12) <sup>a,b</sup> | 2.21 (1.28) <sup>c</sup>    | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                          | TNF-α    | 0.12 (0.08) | 0.07 (0.02)              | 0.17 (0.17) <sup>b</sup>   | 0.05 (0.04) <sup>a, c</sup> | <b>&lt;0.001<sup>*</sup></b> |
|                                          | IL-6     | 0.05 (0.03) | 0.02 (0.01) <sup>a</sup> | 0.06 (0.07) <sup>b</sup>   | 0.02 (0.02) <sup>c</sup>    | <b>0.001<sup>*</sup></b>     |

Veriler medyan ve çeyrekler açığı olarak verilmiştir.

\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. <sup>a</sup> $p<0.05$  sağlıklı gruba 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.

#### 4.5.3. Serum asprosin, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyeleri (ng/ ml)

Serum asprosin seviyelerinin NS grubunda OS ( $p<0.001$ ), OP ( $p<0.001$ ) ve NP ( $p=0.02$ ) gruplarına göre, NP grubunda ise OS ( $p=0.012$ ) ve OP ( $p=0.033$ ) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Serum TNF-  $\alpha$  seviyesinde gruplar arasında herhangi anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

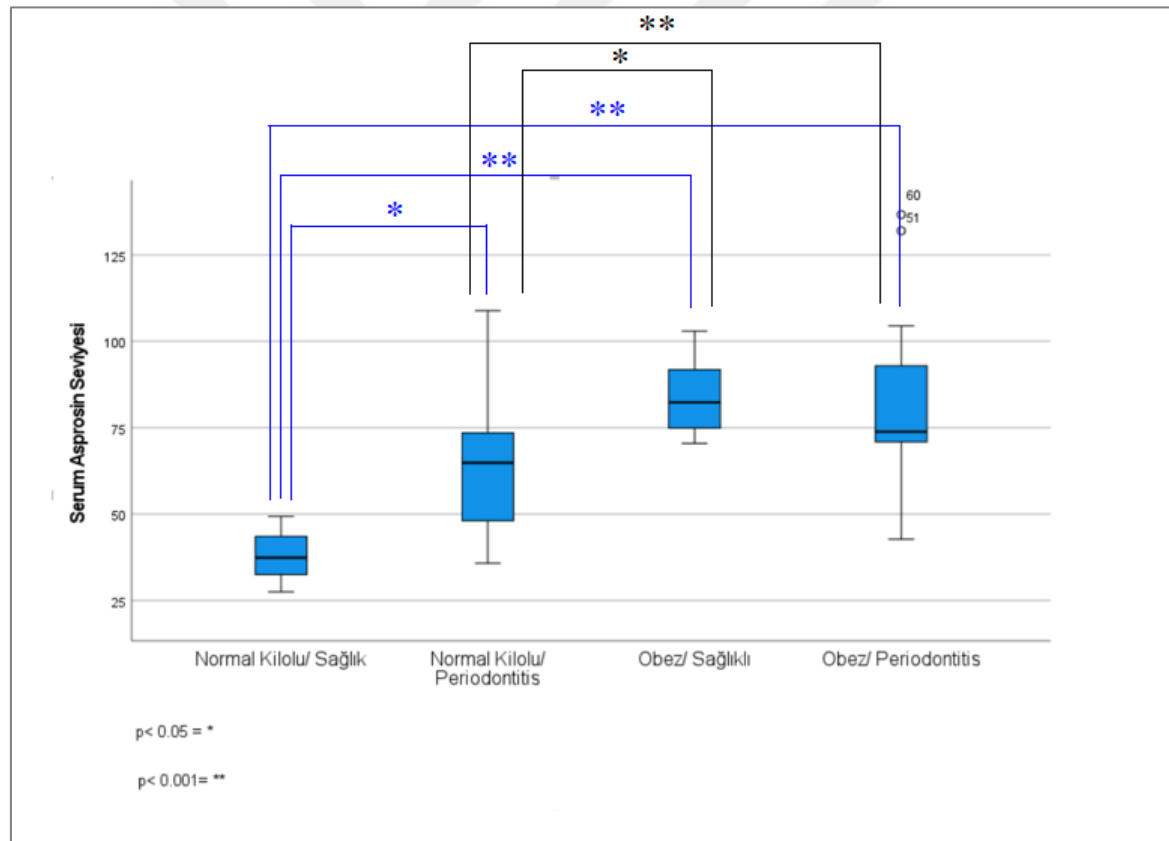
Serum IL-6 seviyesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Gruplara ait serum asprosin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri (ng/ ml) ve istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. Serum asprosin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri (ng/ ml)

| Değişken (Medyan ve çeyrekler açıklığı) |               | NS (N=15)    | NP (N=15)                 | OS (N=15)                   | OP (N=15)                    | p                             |
|-----------------------------------------|---------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Serum Biyomarker Seviyeleri (ng/ml)     | Asprosin      | 37.4 (13.11) | 64.8 (31.27) <sup>a</sup> | 82.4 (18.6) <sup>a, b</sup> | 73.85 (28.53) <sub>a,b</sub> | <b>&lt;0.001</b> <sup>*</sup> |
|                                         | TNF- $\alpha$ | 0.22 (0.15)  | 0.19 (0.20)               | 0.31 (0.84)                 | 0.35 (0.17)                  | 0.081                         |
|                                         | IL-6          | 0.19 (0.11)  | 0.15 (0.09)               | 0.26 (0.27)                 | 0.22 (0.21)                  | 0.05                          |

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan ve çeyrekler açıklığı olarak verilmiştir.

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. <sup>a</sup> p<0.05 sağlıklı gruba 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.



Şekil 4.3. Serum asprosin seviyeleri (ng/ ml)

#### 4.6. Tüm Gruplara Ait Biyobelirteçler ve Klinik Veriler Arasındaki İlişkiler

Serum asprosin seviyesi ile serum IL-6 ( $r=0.292$ ), DOS total asprosin miktarı ( $r=0.607$ ) ve VKİ arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Serum IL-6 seviyesi ile DOS total asprosin miktarı ( $r=0.261$ ) arasında da pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

DOS total asprosin miktarı ile total Pİ ( $r= 0.262$ ), Gİ ( $r= 0.709$ ), SCD ( $r= 0.598$ ), KAS ( $r=0.706$ ), SKİ ( $r= 0.322$ ), DOS hacmi ( $r= 0.376$ ), DOS total TNF- $\alpha$  miktarı ( $r=0.262$ ), bölgesel Pİ ( $r=0.416$ ), bölgesel Gİ ( $r=0.416$ ), bölgesel SCD ( $r= 0.265$ ), bölgesel KAS ( $r= 0.295$ ) ve VKİ ( $r= 0.711$ ) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Dos total TNF-  $\alpha$  miktarı ile total Pİ ( $r= 0.416$ ), Gİ ( $r= 0.401$ ) , KAS ( $r= 0.382$ ) , SKİ ( $r=0.422$ ), DOS hacmi ( $r=0.374$ ), bölgesel Pİ ( $r=0.424$ ), bölgesel Gİ ( $r=0.424$ ), bölgesel SCD ( $r= 0.343$ ), bölgesel KAS ( $r= 0.353$ ) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Dos total IL-6 miktarı ile Gİ ( $r=0.265$ ), KAS ( $r= 0.258$ ), bölgesel KAS ( $r=0.310$ ) ve VKİ ( $r= 0.268$ ) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Tüm gruplara ait biyobelirteçler ve klinik veriler arasındaki ilişkiler tablo 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Tüm gruplara ait biyobelirteçler ve klinik veriler arasındaki ilişkiler

|                              |   | Asprosin Serum Seviyesi | TNF- $\alpha$ Serum Seviyesi | IL-6 Serum Seviyesi | DOS hacmi      | Asprosin Dos Miktarı | TNF- $\alpha$ Dos Miktarı | IL-6 Dos Miktarı | Pİ (B)         | Gİ (B)         | SCD (B)        | KAS (B)        | SKİ (B)        | VKİ            |
|------------------------------|---|-------------------------|------------------------------|---------------------|----------------|----------------------|---------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Pİ                           | r | 0.083                   | -0.035                       | -0.075              | <b>0.716**</b> | <b>0.262*</b>        | <b>0.416**</b>            | 0.166            | <b>0.819**</b> | <b>0.819**</b> | <b>0.777**</b> | <b>0.771**</b> | <b>0.819**</b> | 0.232          |
|                              | p | 0.53                    | 0.792                        | 0.568               | <0.001         | 0.044                | <0.001                    | 0.205            | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | 0.74           |
| Gİ                           | r | 0.192                   | -0.014                       | -0.097              | <b>0.709**</b> | <b>0.354**</b>       | <b>0.401**</b>            | <b>0.265*</b>    | <b>0.867**</b> | <b>0.867**</b> | <b>0.778**</b> | <b>0.813**</b> | <b>0.867**</b> | <b>0.324*</b>  |
|                              | p | 0.142                   | 0.193                        | 0.463               | <0.001         | 0.005                | 0.001                     | 0.041            | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | 0.012          |
| SCD                          | r | 0.095                   | -0.055                       | -0.054              | <b>0.598**</b> | <b>0.299*</b>        | 0.219                     | 0.412            | <b>0.738**</b> | <b>0.738**</b> | <b>0.686**</b> | <b>0.758**</b> | <b>0.738**</b> | <b>0.300*</b>  |
|                              | p | 0.47                    | 0.68                         | 0.68                | <0.001         | 0.020                | 0.093                     | 0.001            | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | 0.020          |
| KAS                          | r | 0.091                   | -0.005                       | -0.196              | <b>0.706**</b> | <b>0.308*</b>        | <b>0.382*</b>             | <b>0.258*</b>    | <b>0.920**</b> | <b>0.920**</b> | <b>0.885**</b> | <b>0.957**</b> | <b>0.920**</b> | 0.214          |
|                              | p | 0.49                    | 0.97                         | 0.133               | <0.001         | 0.017                | 0.003                     | 0.047            | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | 0.1            |
| SKİ                          | r | 0.170                   | 0.042                        | -0.067              | <b>0.709**</b> | <b>0.322*</b>        | <b>0.422**</b>            | 0.230            | <b>0.867**</b> | <b>0.867**</b> | <b>0.779**</b> | <b>0.817**</b> | <b>0.867**</b> | <b>0.284*</b>  |
|                              | p | 0.194                   | 0.748                        | 0.610               | <0.001         | 0.012                | <0.001                    | 0.077            | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | 0.028          |
| Asprosin Serum Seviyesi      | r | 1                       | 0.132                        | <b>0.292*</b>       | 0.187          | <b>0.607**</b>       | 0.088                     | 0.219            | 0.178          | 0.178          | 0.065          | 0.086          | 0.178          | <b>0.703**</b> |
|                              | p | .                       | 0.314                        | 0.024               | 0.153          | <0.001               | 0.504                     | 0.092            | 0.174          | 0.174          | 0.622          | 0.511          | 0.174          | <0.001         |
| TNF- $\alpha$ Serum Seviyesi | r |                         | 1                            | 0.095               | 0.084          | 0.058                | 0.089                     | 0.058            | -0.010         | -0.010         | -0.071         | -0.035         | -0.010         | 0.229          |
|                              | p |                         | .                            | 0.469               | 0.525          | 0.66                 | 0.5                       | 0.66             | 0.94           | 0.94           | 0.6            | 0.8            | 0.94           | 0.079          |
| IL-6 Serum Seviyesi          | r |                         |                              | 1                   | 0.115          | 0.261*               | 0.048                     | 0.072            | -0.162         | -0.162         | -0.253         | -0.227         | -0.162         | 0.145          |
|                              | p |                         |                              | .                   | 0.38           | 0.044                | 0.72                      | 0.59             | 0.22           | 0.22           | 0.051          | 0.082          | 0.217          | 0.269          |
| DOS hacmi                    | r |                         |                              |                     | 1              | <b>0.376**</b>       | <b>0.374**</b>            | 0.204            | <b>0.750**</b> | <b>0.750**</b> | <b>0.599**</b> | <b>0.672**</b> | <b>0.750**</b> | <b>0.275*</b>  |
|                              | p |                         |                              |                     | .              | 0.003                | 0.003                     | 0.119            | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         | 0.034          |
| Asprosin Dos Miktarı         | r |                         |                              |                     |                | 1                    | <b>0.262*</b>             | 0.252            | <b>0.416**</b> | <b>0.416**</b> | <b>0.265*</b>  | <b>0.295*</b>  | <b>0.416**</b> | <b>0.711**</b> |
|                              | p |                         |                              |                     |                | .                    | 0.043                     | 0.052            | <0.001         | <0.001         | 0.041          | 0.022          | <0.001         | <0.001         |
| TNF- $\alpha$ Dos Miktarı    | r |                         |                              |                     |                |                      | 1                         | 0.128            | <b>0.424**</b> | <b>0.424**</b> | <b>0.343**</b> | <b>0.353**</b> | <b>0.424**</b> | 0.229          |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      | .                         | 0.33             | <0.001         | <0.001         | 0.007          | 0.006          | <0.001         | 0.079          |
| IL-6 Dos Miktarı             | r |                         |                              |                     |                |                      |                           | 1                | 0.2            | 0.2            | 0.2            | <b>0.31*</b>   | 0.21           | <b>0.286*</b>  |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      |                           | .                | 0.11           | 0.11           | 0.11           | 0.016          | 0.11           | 0.027          |
| Pİ (B)                       | r |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  | 1              |                |                |                |                | 0.232          |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  | .              |                |                |                |                | 0.74           |
| Gİ (B)                       | r |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                | 1              |                |                |                | <b>0.275*</b>  |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                | .              |                |                |                | 0.033          |
| SCD (B)                      | r |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                | 1              | <b>0.926**</b> | <b>0.871**</b> | 0.180          |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                | .              | <0.001         | <0.001         | 0.17           |
| KAS (B)                      | r |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                |                | 1              | <b>0.930**</b> | 0.187          |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                |                | .              | <0.001         | 0.153          |
| SKİ (B)                      | r |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                |                |                | 1              | <b>0.275*</b>  |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                |                |                | .              | 0.033          |
| VKİ                          | r |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                |                |                |                | 1              |
|                              | p |                         |                              |                     |                |                      |                           |                  |                |                |                |                |                | .              |

Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, SCD: Sondlamada Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi, B: Bölgesel

#### 4.7. DOS ve Serum Asprosin Seviyelerinin Cinsiyet Bazında Dağılımı

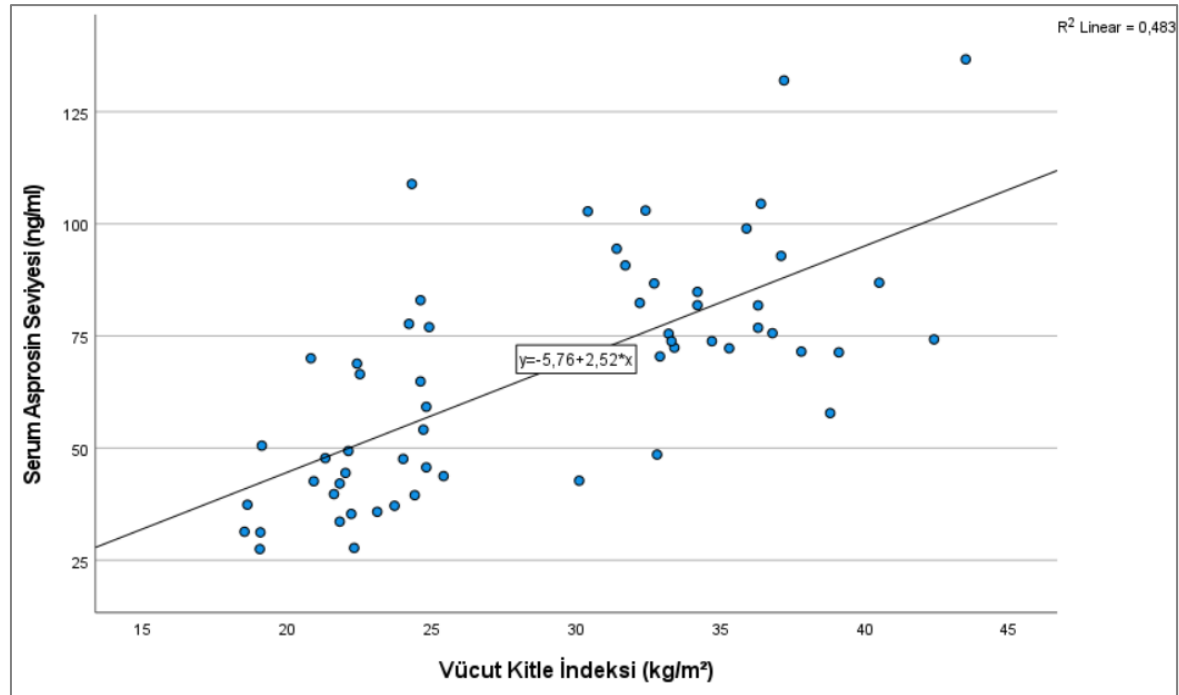
Çalışmaya katılan kadın ve erkek bireylerde DOS ve serum asprosin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.7$ ,  $p=0.9$ ). Veriler arasındaki ilişkiler Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. DOS ve serum asprosin seviyelerinin cinsiyet bazında dağılımı

|                        | Kadın             | Erkek             | p          |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Serum Asprosin (ng/ml) | $65.78 \pm 25.51$ | $68.35 \pm 25.56$ | <b>0.7</b> |
| DOS Asprosin (ng)      | $2.93 \pm 1.65$   | $2.94 \pm 1.27$   | <b>0.9</b> |

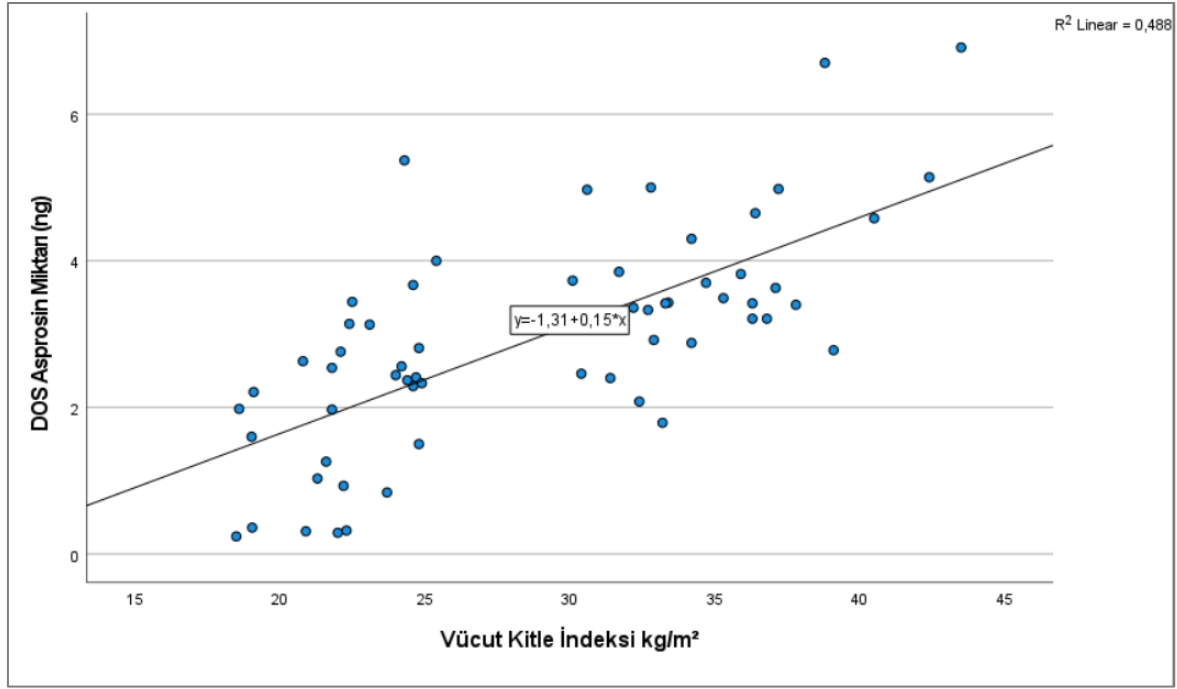
#### 4.8. DOS ve Serum Asprosin Seviyeleri ile Vücut Kitle İndeksi Arasındaki Lineer Regresyon Analizleri

Bu analizde, bağımlı değişken olarak serum asprosin ve bağımsız değişkenler olarak VKİ kullanılmıştır. Regresyon analizi sonuçlarına göre, serum asprosin ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r= 0.703$ ,  $p < 0.05$ ). Modelin  $R^2$  değeri 0.48 olup, bu değer modelin bağımlı değişkenin varyansının %48 'ini açıkladığını göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 4.4. Serum asprosin seviyeleri ile vücut kitle indeksi arasındaki lineer regresyon analizli

Bu analizde, bağımlı değişken olarak DOS asprosin miktarı ve bağımsız değişken olarak VKİ kullanılmıştır. Regresyon analizi sonuçlarına göre, DOS asprosin miktarı ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r = 0.711$ ,  $p < 0.05$ ). Modelin  $R^2$  değeri 0.48 olup, bu değer modelin bağımlı değişkenin varyansının %48 'ini açıkladığını göstermektedir (Şekil 3).



Şekil 4.5. DOS asprosin miktarı ile vücut kitle indeksi arasındaki lineer regresyon analizi

## 5. TARTIŞMA

Yeni keşfedilen bir adipokin olan asprosinin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılandığı, glikoz homeostazı da dahil olmak üzere metabolik süreçleri etkilediği ve obezite ile ilişkili metabolik işlev bozukluklarında rol oynadığı düşünülmektedir. Obezitenin, normal kilolu bireylere kıyasla yüksek serum ve tükürük asprosin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [192-195]. Serum asprosin seviyelerinin sınıf I ve II obeziteli bireylerde normal kilolu akranlarına göre iki ile üç kat daha fazla olabileceği belirtilmiştir [196]. Çalışmamızın sonuçlarına göre de serum asprosin seviyelerinin obez gruplarda normal kilolu gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Obez hastalarda yüksek serum asprosin seviyelerinin altında yatan birden fazla mekanizma ön görülmektedir. Asprosinin, obeziteye bağlı insülin direncinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Araştırmalar, yüksek asprosin seviyelerinin hepatik glikoz üretimini teşvik ettiğini ve metabolik düzensizlikle ilişkili olduğunu göstermektedir [197, 198]. Çalışmamıza dahil edilen obez ve normal kilolu bireylerin HbA1c düzeyinin <6.5, AKŞ'nin <126 veya OGTT'nin normal olmasına dikkat edilerek insülin direncinin enflamatuvar etkisinin sınırlandırılması hedeflenmiştir. Özellikle asprosinin, artmış trigliserit ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri de dahil olmak üzere çeşitli olumsuz metabolik sonuçlarla ilişkisi ve lipit metabolizması düzensizliğindeki rolü vurgulanmıştır [199, 200]. Bu durum, asprosin seviyeleri ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren bulgularla uyumludur ve aşırı yağ dokusunun asprosin gibi adipokinlerin normal işlevini bozabileceği fikrini güçlendirmektedir [201, 202]. Bizim araştırma sonuçlarımıza göre de serum asprosin seviyesi ve DOS asprosin miktarı ile VKİ arasındaki ilişki regresyon analiziyle desteklenmiş, VKİ'nin serum ve DOS asprosin seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Obeziteden kaynaklanan kronik enflamasyonda periodontitis şiddeti ile yakından ilişkili bulunmuş ve enflamatuvar durumlarda asprosinin yukarı regülasyonunun periodontal dokulardaki bozulmaları şiddetlendirebileceği bildirilmiştir [166]. Çalışmamızda normal kilolu periodontitisli grupta, normal kilolu periodontal olarak sağlıklı gruba göre, serum asprosin seviyeleri istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum periodontitisin bilinen sistemik etkileri nedeniyle dolaşımdaki asprosin seviyeleri üzerine de bir etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca periodontal olarak sağlıklı obez grupta serum asprosin seviyeleri, normal kilolu gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Bu bulgu bize asprosinin obez bireylerde periodontitis gelişme riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız doğrultusunda

ortaya koyduğumuz hipotezlerin doğrulanması ve genişletilmesi amacıyla uzun süreli kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, literatür incelendiğinde DOS asprosin miktarının periodontitis ve obezite ile ilişkisini inceleyen ilk araştırma niteliğindedir. Araştırmamızda DOS asprosin miktarı gruplar arasında karşılaştırıldığında, normal kilolu ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde istatistiksel olarak en düşük seviyede tespit edilmiştir. Sonuçlarımıza göre, obez gruplardaki DOS asprosin miktarı normal kilolu periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Normal kilolu periodontitisli bireylerin DOS asprosin seviyeleri de periodontal olarak sağlıklı normal kilolu bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında, normal kilolu periodontitisli grubun DOS asprosin miktarının yüksek oluşu ve DOS asprosin miktarının bölgesel KAS ile pozitif yönlü ilişkisi asprosinin aynı zamanda periodontitis patofizyolojisinde bir rol oynayabileceğini gösteriyor olabilir. Asprosin salgılanmasının, sadece beyaz yağ dokusundan değil aynı zamanda pankreas hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli dokulardan enflamasyona yanıt olarak üretildiği tespit edilmiştir. Bu durum, asprosinin metabolik düzenleme ve enflamasyonda çok yönlü bir rol oynadığını göstermektedir [203]. Asprosin etkilerini çeşitli dokulardaki enflamatuar yanıtları güçlendirmede önemli olan TLR4 sinyali aracılığıyla gerçekleştirmektedir [204]. Asprosin, sadece adipositlerden değil aynı zamanda makrofajlar dahil olmak üzere birçok hücreden belirli pro-enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını indükler [204]. Makrofajlar, periodontitis patofizyolojisinde hem enflamatuar yanıtı başlatan hem de enflamasyonu çözen doğal bağışıklık hücreleridir. Asprosin, periodontal dokularda enflamasyona yanıt olarak makrofajlardan pro-enflamatuar sitokin salgılanmasını indükleyebilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, obez periodontitisli grubun DOS IL-6 miktarı normal kilolu/periodontal olarak sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da asprosinin artmış adipoz dokudan enflamatuar yanıtı karşı yüksek miktarda salgılanması sonucu enflamatuar sitokin salgılanmasını indükleyebileceğini gösteriyor olabilir. Periodontitiste görülen uzamış enflamatuar yanıtın sonucu olarak asprosin salgılanmasının tetiklenebileceği düşünülebilir. Bu da normal kilolu periodontitisli hastalarda periodontal sağlıklı hastalara göre artmış DOS asprosin miktarını açıklayabilir. Yapılan bir çalışma periodontitisli bireylerde hem tükürük hem de serum asprosin seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olduğunu göstererek, bu adipokinin periodontal inflamasyon için bir biyobelirteç görevi görebileceği fikrini güçlendirmiştir [205].

DOS'a ait biyomarker konsantrasyonları (ng/ $\mu$ l) doğrudan numune hacminden etkilenmektedir. Sağlıklı bölgelerden toplanan DOS hacmi genellikle hastalıklı bölgelerdekinden daha düşüktür [206]. Çalışmamızın sonuçları periodontitisli grupların DOS hacminin periodontal olarak sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek değerlere sahip olduğunu göstermektedir. Periodontal olarak sağlıklı gruplarda incelenen biyomoleküllerin DOS konsantrasyonlarının periodontitisli gruplara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir [207]. Bu nedenle, 30 sn'de elde edilen DOS total biyomolekül miktarının, DOS aktivitesinin değerlendirilmesi için DOS konsantrasyonundan daha uygun bir gösterge olduğu belirtilmiştir (DOS hacmi geniş değişkenlikler gösterir) [208]. Çalışmamızın bulgularının yorumlanmasında ve klinik parametrelerle korelasyonunda incelenen biyomoleküllerin DOS total miktarları dikkate alınmıştır.

Sonuçlarımız incelendiğinde serum asprosin seviyesi ile DOS total asprosin miktarı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Literatür dahilinde henüz periodontitisli bireylerde DOS ve serum asprosin seviyelerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Asprosinin periodontisteki rolünün incelendiği bir araştırmada, tükürük ve serum asprosin değerleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [205]. Çalışmamızda, tükürük yerine DOS'un incelenmesi hedeflenmiş çünkü DOS'un bölgeye ve hastalığa ilişkin hücrelerle birlikte enflamatuar ürünleri de içermesinden dolayı, hastalık aktivitesinin belirteci olarak tükürüğün daha genel doğası nedeniyle sağlayamayacağı bilgileri sunduğu göz önüne alınmıştır [209]. Ayrıca, DOS'ta bulunan biyobelirteçlerin miktarı genellikle tükürükten daha yüksek olup, periodontal enflamasyonun değerlendirilmesinde kritik öneme sahip enflamatuar belirteçler için daha yüksek tespit hassasiyeti sağlamaktadır [210, 211]. Buna karşılık, tükürük toplanması ve analiz edilmesi daha kolay olsa da sistemik hastalık, diyet ve ağız hijyeni uygulamaları gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir ve bu da lokalize periodontal durumlar için tanısal bir sıvı olarak etkinliğini azaltabilir [212, 213]. Ayrıca, tükürükteki bazı biyobelirteçler periodontal hastalığın genel durumunu yansıtabilirken, lokalize enflamatuar süreçleri DOS kadar etkili bir şekilde yakalayamayabilir [214].

Çalışmamızda, serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. IL-6 ve TNF- $\alpha$ , insülin direnci ile de ilişkili inflammatuar sitokinlerdir [215]. Çalışmamıza dahil edilen obez ve normal kilolu bireylerin HbA1c düzeyinin <6.5, AKŞ seviyesinin <126 veya OGTT normal bireyler olması, insülin direncine bağlı olarak

gelişen artmış enflamatuvar yanıtın bu hastalarda görülmemesi ile ilişkilendirilebilir. Obez bireylerde lipid dengesinin bozulması nedeniyle statin kullanımı yaygın bir uygulamadır [216]. Statinler, lipid düşürücü tedavi için en sık reçete edilen oral ajanlardır [217]. Sistematik bir inceleme, statinlerin çeşitli hasta popülasyonlarında IL-6 ve TNF- $\alpha$  dahil olmak üzere çeşitli pro-enflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğunu ve sistemik inflamasyon üzerinde yararlı bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur [218]. Ayrıca, statinlerin Janus kinaz/sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK/STAT) yolları da dahil olmak üzere enflamatuvar yolları inhibe edebildiğini ve böylece vasküler endotel hücrelerinde IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığını gösteren kanıtlarla desteklenmektedir [219]. Çalışmamızın sonuçlarında serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir fark görülmemesi obez bireylerin kullanmış olduğu bu ilaçlarla ilişkilendirilebilir.

Araştırmamızda DOS IL-6 miktarı (ng) obez periodontitisli grupta normal kilolu ve periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek seviyede tespit edilmiştir [220].

Ayrıca, DOS total IL-6 miktarı ile bölgesel KAS arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. DOS IL-6 seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda bulgularımıza paralel olarak periodontitiste artmış seviyelerde bulunduğu bildirilirken serum seviyelerinin ilaçlar, hastalık durumları ve metabolik koşullar gibi dış faktörlerden etkilenebileceği vurgulanmıştır [221, 222]. Bazı çalışmalar, periodontal tedaviden sonra serum IL-6 seviyelerinde bir azalma yaşandığını, diğerlerinde ise seviyelerin değişmeden kaldığını hatta yükselebileceğini göstererek periodontal hastalıkla ilişkili sistemik inflamasyonda sitokin davranışının karmaşıklığını vurgulamıştır [223, 224].

Araştırmamızda DOS total TNF- $\alpha$  miktarı ile SKİ, bölgesel Pİ, bölgesel Gİ, bölgesel SCD, bölgesel KAS gibi klinik parametreler arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ayrıca DOS total asprosin miktarı ile de ilişkili bulunmuştur. Ancak, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, DOS total TNF- $\alpha$  miktarı ile periodontal hastalık şiddetinin klinik periodontal parametrelerle ilişkisini gösteren diğer çalışmalarla uyumludur [225-227]. Ayrıca DOS asprosin miktarı ile TNF- $\alpha$  miktarı arasındaki pozitif ilişki her iki biyomarkerın inflamasyonda artan seviyeleriyle periodontitis patogenezinde rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

Asprosinin cinsiyet dağılımı üzerine yapılan çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Bazı araştırmalar cinsiyetler arasında serum asprosin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu vurgularken [228] cinsiyetler arasında önemli bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır [229]. Bu da asprosin seviyelerinin tek başına cinsiyetten ziyade fizyolojik veya metabolik koşullardan daha güçlü bir şekilde etkilenebileceğini göstermektedir [228, 229]. Araştırmamızın sonuçlarına göre serum ve DOS asprosin düzeyleri arasında cinsiyet bazında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma tasarımıdır. Kesitsel çalışmaların limitasyonlarından bir tanesi de nedensel ilişkiler kurmanın zorluğudur. Bu tür çalışmalarda maruziyet ve sonucun eş zamanlı olarak ölçülmesi sitokin seviyelerinde gözlemlenen farklılıkların bir durumun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu belirlemeyi zorlaştırmaktadır [230]. Örneğin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin belirli patolojik durumlarda yükseldiği bildirilmiş olsa da, bu yükselmelerin hastalık sürecinin kendisinin bir sonucu mu yoksa sadece devam eden enflamatuvar yanıtın bir yansıması mı olduğu belirsizliğini korumaktadır [231]. Ayrıca, kesitsel çalışmaların doğasında olan anlık sonuçlar nedeniyle, çeşitli biyolojik veya çevresel faktörlere bağlı olarak zaman içinde sitokin seviyelerindeki dalgalanmalar gözden kaçabilir ve bu da bu sitokinlerin belirli hastalıklarda oynadığı rol hakkında potansiyel olarak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir [232].

Araştırmamızda obezite teşhisi için VKİ ( $\text{kg/m}^2$ ) kullanılmıştır. VKİ, boy ve ağırlığa göre bireyleri kategorize eden, basit ve maliyet etkin bir ölçüttür. DSÖ, VKİ'yi obezitenin sınıflandırılmasında önemli bir araç olarak kabul etmektedir. VKİ, invaziv prosedürlere gerek kalmadan obeziteyle ilişkili sağlık risklerini belirlemeye olanak tanır ve halk sağlığı müdahalelerine yardımcı olur. DSÖ'nün belirlediği standart eşikler (obezite için  $\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), raporlama ve müdahalelerde tekdüzeliği sağlar [233]. Ancak, VKİ yağ ve yağsız vücut kütlesi arasında ayırım yapamaz. Bu, özellikle kas kütlesi değişkenlik gösteren sporcular ve yaşlılar için yanıltıcı olabilir. VKİ, kas kütlesi ve yağ dağılımını doğru yansıtmaz; bu nedenle, DEXA gibi yöntemlerle ek değerlendirmeler gereklidir. VKİ, obezite teşhisinde temel bir ölçüt olmaya devam ederken, vücut kompozisyonunu doğru yansıtamaması ek değerlendirmelerin önemini vurgular [234].

Çalışmamızın sonuçları asprosinin periodontal hastalıkların patofizyolojisinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız, bilinen sistemik etkileri göz önüne

alındığında, periodontitisin dolaşımdaki asprosin seviyeleri üzerine de bir etkisi olabileceği varsayımını ortaya koymaktadır. Bu araştırma, obezite ve periodontitis arasındaki ilişkiyi anlamada asprosinin rolü hakkında önemli bir adım olup asprosinin bu ilişkideki etkisini vurgulamaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde:

- Serum asprosin seviyeleri, obez gruplarda normal kilolu gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.
- Serum asprosin seviyesi ve DOS asprosin miktarı ile VKİ arasında bir ilişki mevcuttur.
- Serum asprosin seviyeleri, normal kilolu periodontitisli grupta normal kilolu periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir.
- Serum asprosin seviyeleri, periodontal olarak sağlıklı obez grupta normal kilolu gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir.
- DOS asprosin miktarı, periodontal olarak sağlıklı normal kilolu bireylerde istatistiksel olarak anlamlı en düşük seviyede tespit edilmiştir.
- Obez gruplardaki DOS asprosin miktarı, normal kilolu periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- Normal kilolu periodontitisli bireylerin DOS asprosin seviyeleri, periodontal olarak sağlıklı normal kilolu bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- Normal kilolu periodontitisli grubun DOS asprosin miktarının bölgesel KAS ile pozitif yönlü bir ilişkisi mevcuttur.
- Serum asprosin seviyesi ile DOS total asprosin miktarı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- Serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
- DOS IL-6 miktarı (ng) obez periodontitisli grupta normal kilolu ve periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek seviyede tespit edilmiştir.
- DOS total IL-6 miktarı ile bölgesel KAS arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- DOS total TNF- $\alpha$  miktarı ile SKİ, bölgesel Pİ, bölgesel Gİ, bölgesel SCD, bölgesel KAS gibi klinik parametreler arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ayrıca DOS total TNF- $\alpha$  miktarı, DOS total asprosin miktarı ile de ilişkili bulunmuştur.

- Araştırmamızın sonuçlarına göre serum ve DOS asprosin düzeyleri arasında cinsiyet bazında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, normal kiloya sahip periodontal yönden sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında DOS asprosin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunması, asprosinin periodontal hastalıkların patofizyolojisinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Obez bireylerde gözlenen yüksek DOS ve serum asprosin seviyeleri, bu adipokinin obezite ile ilişkili inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu durum, obez bireylerde periodontal hastalıkların gelişimi ve ilerlemesine dair önemli ipuçları sunmaktadır.

Bilinen sistemik etkileri nedeniyle periodontitisin dolaşımdaki asprosin seviyeleri üzerine de etkisi olabileceği varsayılabilir. Serum ve DOS asprosin seviyeleri ile VKİ arasında saptanan güçlü korelasyon, asprosinin hem periodontal hastalıklarda hem de obezite ile ilişkili inflamatuvar süreçlerde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, obezite ve periodontitis arasındaki karmaşık ilişkiyi daha iyi anlamak ve bu hastalıkların yönetiminde yeni stratejiler geliştirmek için gelecekteki araştırmaların önemini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, uzun süreli ve geniş kapsamlı takip çalışmaları, obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkide asprosinin rolünü daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabilir. Böylece, obez bireylerde asprosin seviyelerinin izlenmesi, obezite ve periodontitisin erken teşhisi ve önlenmesinde değerli bir araç haline gelebilir. Bu tür çalışmalar, halk sağlığı müdahaleleri ve bireysel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunarak, toplumun genel sağlık durumuna pozitif yönlü etki edebilir.

Gelecekte asprosinin periodontitis süreci ve periodontal tedavideki rolünü daha iyi anlayabilmek için geniş kapsamlı boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, asprosinin periodontitis ve obezite ile ilişkisini araştırmayı hedefleyen çalışmalarda, obezite tanı kriterleri olarak VKİ'nin yanında visseral yağ oranının daha ayrıntılı ölçülebileceği ek tanı yöntemleriyle desteklenmesi de uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Chong, B., et al., *Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019*. eClinicalMedicine, 2023. **57**.
2. Clément, K., *Genetics of human obesity*. C R Biol, 2006. **329**(8): p. 608-22; discussion 653-5.
3. Chaffee, B.W. and S.J. Weston, *Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis*. J Periodontol, 2010. **81**(12): p. 1708-24.
4. Jepsen, S., et al., *Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*. J Periodontol, 2018. **89 Suppl 1**: p. S237-s248.
5. Al-Zahrani, M.S., N.F. Bissada, and E.A. Borawskit, *Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults*. J Periodontol, 2003. **74**(5): p. 610-5.
6. Fantuzzi, G., *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(5): p. 911-9; quiz 920.
7. Gnacińska, M., et al., *Role of adipokines in complications related to obesity: a review*. Adv Med Sci, 2009. **54**(2): p. 150-7.
8. Romere, C., et al., *Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone*. Cell, 2016. **165**(3): p. 566-79.
9. Alan, M., et al., *Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2019. **35**(3): p. 220-223.
10. Wang, C.Y., et al., *Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults*. Int J Obes (Lond), 2019. **43**(5): p. 1019-1025.
11. Li, X., et al., *Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases*. Mediators Inflamm, 2018. **2018**: p. 7375294.
12. Ugur, K. and S. Aydin, *Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity*. Int J Endocrinol, 2019. **2019**: p. 2521096.
13. Paquette, D.W. and R.C. Williams, *Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases*. Periodontol 2000, 2000. **24**: p. 239-52.
14. Armitage, G.C., *Development of a classification system for periodontal diseases and conditions*. Ann Periodontol, 1999. **4**(1): p. 1-6.
15. Lim, G., et al., *Periodontal Health and Systemic Conditions*. Dent J (Basel), 2020. **8**(4).

16. Arigbede, A.O., B.O. Babatope, and M.K. Bamidele, *Periodontitis and systemic diseases: A literature review*. J Indian Soc Periodontol, 2012. **16**(4): p. 487-91.
17. Caton, J.G., et al., *A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification*. Journal of Clinical Periodontology, 2018. **45**(S20): p. S1-S8.
18. Papapanou, P.N., et al., *Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*. J Periodontol, 2018. **89 Suppl 1**: p. S173-s182.
19. Tonetti, M.S., H. Greenwell, and K.S. Kornman, *Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition*. J Periodontol, 2018. **89 Suppl 1**: p. S159-s172.
20. Lang, N.P. and P.M. Bartold, *Periodontal health*. J Periodontol, 2018. **89 Suppl 1**: p. S9-s16.
21. Kornman, K.S. and H. Löe, *The role of local factors in the etiology of periodontal diseases*. Periodontol 2000, 1993. **2**: p. 83-97.
22. Page, R.C. and K.S. Kornman, *The pathogenesis of human periodontitis: an introduction*. Periodontol 2000, 1997. **14**: p. 9-11.
23. Listgarten, M.A., *The structure of dental plaque*. Periodontol 2000, 1994. **5**: p. 52-65.
24. Moore, W.E.C., *Microbiology of periodontal disease*. Journal of Periodontal Research, 1987. **22**(5): p. 335-341.
25. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee, *Evidence of bacterial etiology: a historical perspective*. Periodontol 2000, 1994. **5**: p. 7-25.
26. Hajishengallis, G. and R.J. Lamont, *Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology*. Mol Oral Microbiol, 2012. **27**(6): p. 409-19.
27. Marsh, P.D., *Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style*. J Clin Periodontol, 2005. **32 Suppl 6**: p. 7-15.
28. Yao, E.S., et al., *Interbacterial binding among strains of pathogenic and commensal oral bacterial species*. Oral Microbiol Immunol, 1996. **11**(1): p. 35-41.
29. Slots, J., *Subgingival microflora and periodontal disease*. J Clin Periodontol, 1979. **6**(5): p. 351-82.
30. Slots, J., *Microflora in the healthy gingival sulcus in man*. Scand J Dent Res, 1977. **85**(4): p. 247-54.
31. Holt, S.C. and J.L. Ebersole, *Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis*. Periodontol 2000, 2005. **38**: p. 72-122.

32. Graves, D., *Cytokines that promote periodontal tissue destruction*. J Periodontol, 2008. **79**(8 Suppl): p. 1585-91.
33. Kinane, D.F., *Causation and pathogenesis of periodontal disease*. Periodontol 2000, 2001. **25**: p. 8-20.
34. Cekici, A., et al., *Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease*. Periodontol 2000, 2014. **64**(1): p. 57-80.
35. Madianos, P.N., Y.A. Bobetsis, and D.F. Kinane, *Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva*. J Clin Periodontol, 2005. **32 Suppl 6**: p. 57-71.
36. Murakami, S., et al., *Dental plaque-induced gingival conditions*. J Periodontol, 2018. **89 Suppl 1**: p. S17-s27.
37. Kilian, M., et al., *The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals*. Br Dent J, 2016. **221**(10): p. 657-666.
38. Janeway, C.A., Jr., *Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1989. **54 Pt 1**: p. 1-13.
39. Barton, G.M., *A calculated response: control of inflammation by the innate immune system*. J Clin Invest, 2008. **118**(2): p. 413-20.
40. Kusumoto, Y., et al., *Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with Porphyromonas gingivalis via toll-like receptor 2*. J Periodontol, 2004. **75**(3): p. 370-9.
41. Morse, D., *The healing hand: Man and wound in the ancient world*. By Guido Majno. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts. 1975. xxiii + 571 pp., figures, bibliography, index. \$25.00 (cloth). American Journal of Physical Anthropology, 1978. **48**(2): p. 257-258.
42. O'Mahony, L., et al., *Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. **290**(4): p. G839-45.
43. Bhatavadekar, N.B. and R.C. Williams, *Modulation of the host inflammatory response in periodontal disease management: exciting new directions*. Int Dent J, 2009. **59**(5): p. 305-8.
44. Haffajee, A.D. and S.S. Socransky, *Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases*. Periodontol 2000, 1994. **5**: p. 78-111.
45. McMahon, B. and C. Godson, *Lipoxins: endogenous regulators of inflammation*. Am J Physiol Renal Physiol, 2004. **286**(2): p. F189-201.
46. Leask, A., et al., *Connective tissue growth factor gene regulation. Requirements for its induction by transforming growth factor-beta 2 in fibroblasts*. J Biol Chem, 2003. **278**(15): p. 13008-15.

47. Lee, J.C., et al., *A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis*. Nature, 1994. **372**(6508): p. 739-46.
48. Mori, Y., et al., *Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis*. Oral Microbiol Immunol, 2003. **18**(1): p. 54-8.
49. Page, R.C., *Gingivitis*. Journal of Clinical Periodontology, 1986. **13**(5): p. 345-355.
50. Velsko, I.M., et al., *Microbial differences between dental plaque and historic dental calculus are related to oral biofilm maturation stage*. Microbiome, 2019. **7**(1): p. 102.
51. Curtis, M.A., P.I. Diaz, and T.E. Van Dyke, *The role of the microbiota in periodontal disease*. Periodontol 2000, 2020. **83**(1): p. 14-25.
52. Fragkioudakis, I., M.P. Riggio, and D.A. Apatzidou, *Understanding the microbial components of periodontal diseases and periodontal treatment-induced microbiological shifts*. J Med Microbiol, 2021. **70**(1).
53. Senpuku, H., et al., *The inhibitory effects of polypyrrole on the biofilm formation of Streptococcus mutans*. PLoS One, 2019. **14**(11): p. e0225584.
54. Sakaue, Y., et al., *The effect of chlorhexidine on dental calculus formation: an in vitro study*. BMC Oral Health, 2018. **18**(1): p. 52.
55. Abusleme, L., et al., *The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation*. Isme j, 2013. **7**(5): p. 1016-25.
56. Borilova Linhartova, P., et al., *Interleukin Gene Variability and Periodontal Bacteria in Patients with Generalized Aggressive Form of Periodontitis*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(13).
57. Waerhaug, J., *The gingival pocket; anatomy, pathology, deepening and elimination*. Odontol Tidskr, 1952. **60**(Suppl 1): p. 1-186; 70 figures.
58. Brill, N. and B.O. and Krasse, *The Passage of Tissue Fluid into the Clinically Healthy Gingival Pocket*. Acta Odontologica Scandinavica, 1958. **16**(3): p. 233-245.
59. Brill, N. and H. and Björn, *Passage of Tissue Fluid Into Human Gingival Pockets*. Acta Odontologica Scandinavica, 1959. **17**(1): p. 11-21.
60. Bang, J.S. and G. Cimasoni, *Total protein in human crevicular fluid*. J Dent Res, 1971. **50**(6): p. 1683.
61. Taylor, J.J. and P.M. Preshaw, *Gingival crevicular fluid and saliva*. Periodontol 2000, 2016. **70**(1): p. 7-10.
62. Khurshid, Z., et al., *Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview*. Dent J (Basel), 2017. **5**(1).

63. Fatima, T., et al., *Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases*. Molecules, 2021. **26**(5).
64. Brill, N. and B. and Krasse, *Effect of Mechanical Stimulation on Flow of Tissue Fluid Through Gingival Pocket Epithelium*. Acta Odontologica Scandinavica, 1959. **17**(2): p. 115-130.
65. AlRowis, R., et al., *Oral fluid-based biomarkers in periodontal disease - part 2. Gingival crevicular fluid*. J Int Oral Health, 2014. **6**(5): p. 126-35.
66. Almeahmadi, A.H. and F. Alghamdi, *Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review*. Arch Oral Biol, 2018. **93**: p. 12-21.
67. Rüdin, H.J., H.F. Overdiek, and K.H. Rateitschak, *Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva*. Helv Odontol Acta, 1970. **14**(1): p. 21-6.
68. Bickel, M. and G. Cimasoni, *The pH of human crevicular fluid measured by a new microanalytical technique*. J Periodontal Res, 1985. **20**(1): p. 35-40.
69. Champagne, C.M., et al., *Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases*. Periodontol 2000, 2003. **31**: p. 167-80.
70. Genco, R.J. and M. Sanz, *Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview*. Periodontol 2000, 2020. **83**(1): p. 7-13.
71. Söder, B., et al., *Periodontitis and premature death: a 16-year longitudinal study in a Swedish urban population*. J Periodontal Res, 2007. **42**(4): p. 361-6.
72. Murphy, S.L., J. Xu, and K.D. Kochanek, *Deaths: final data for 2010*. Natl Vital Stat Rep, 2013. **61**(4): p. 1-117.
73. Tonetti, M.S. and T.E. Van Dyke, *Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases*. J Periodontol, 2013. **84**(4 Suppl): p. S24-9.
74. Chapple, I.L. and R. Genco, *Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases*. J Periodontol, 2013. **84**(4 Suppl): p. S106-12.
75. Sanz, M. and K. Kornman, *Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases*. J Periodontol, 2013. **84**(4 Suppl): p. S164-9.
76. Claudino, M., et al., *Alloxan-induced diabetes triggers the development of periodontal disease in rats*. PLoS One, 2007. **2**(12): p. e1320.
77. Lalla, E. and P.N. Papapanou, *Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases*. Nat Rev Endocrinol, 2011. **7**(12): p. 738-48.

78. Suzuki, S., et al., *Self-Reported Diabetes Mellitus and Tooth Extraction Due to Periodontal Disease and Dental Caries in the Japanese Population*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(17).
79. Genco, R.J., F. Graziani, and H. Hasturk, *Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus*. Periodontology 2000, 2020. **83**(1): p. 59-65.
80. Ranbhise, J.S., et al., *Chronic Inflammation and Glycemic Control: Exploring the Bidirectional Link Between Periodontitis and Diabetes*. Dent J (Basel), 2025. **13**(3).
81. Bobetsis, Y.A., et al., *Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes*. Periodontol 2000, 2020. **83**(1): p. 154-174.
82. Sá, P.C.S., et al., *Pregnant women with periodontal disease: can complete blood count be useful?* Braz J Med Biol Res, 2025. **58**: p. e14097.
83. Macedo Paizan, M.L. and J.F. Vilela-Martin, *Is there an association between periodontitis and hypertension?* Curr Cardiol Rev, 2014. **10**(4): p. 355-61.
84. Huck, O., et al., *Evaluating periodontal risk for patients at risk of or suffering from atherosclerosis: Recent biological hypotheses and therapeutic consequences*. Archives of Cardiovascular Diseases, 2011. **104**(5): p. 352-358.
85. Pasarica, M., et al., *Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response*. Diabetes, 2009. **58**(3): p. 718-25.
86. Ramamoorthy, R.D., et al., *A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine*. J Pharm Bioallied Sci, 2012. **4**(Suppl 2): p. S422-6.
87. Li, C., et al., *Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**(11): p. Cd009197.
88. Herrera, D., et al., *Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline*. J Clin Periodontol, 2023. **50 Suppl 26**: p. 4-76.
89. Saffi, M.A., et al., *Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article*. World J Cardiol, 2015. **7**(1): p. 26-30.
90. Schenkein, H.A. and B.G. Loos, *Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases*. J Clin Periodontol, 2013. **40 Suppl 14**(0 14): p. S51-69.
91. Karels, A.J. and B.R. Cooper, *Obesity and Its Role in Oral Health*. The Internet Journal of Allied Health Sciences & Practice, 2007. **5**: p. 4.
92. James, W.P., *The epidemiology of obesity: the size of the problem*. J Intern Med, 2008. **263**(4): p. 336-52.

93. Kopelman, P., *Health risks associated with overweight and obesity*. Obes Rev, 2007. **8 Suppl 1**: p. 13-7.
94. Nguyen, D.M. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of obesity*. Gastroenterol Clin North Am, 2010. **39**(1): p. 1-7.
95. Jagannathachary, S. and D. Kamaraj, *Obesity and periodontal disease*. J Indian Soc Periodontol, 2010. **14**(2): p. 96-100.
96. Suvan, J., et al., *Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review*. Obes Rev, 2011. **12**(5): p. e381-404.
97. Pischon, N., et al., *Obesity, inflammation, and periodontal disease*. J Dent Res, 2007. **86**(5): p. 400-9.
98. Bezerra, B.d.B., E.A. Sallum, and A.W. Sallum, *Obesity and periodontal disease: why suggest such relationship? An overview*. Brazilian Journal of Oral Sciences, 2016. **6**(23): p. 1420-1422.
99. Saito, T. and Y. Shimazaki, *Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease*. Periodontol 2000, 2007. **43**: p. 254-66.
100. Karaca Çelik, K.E., et al., *Obesity prevalence, nutritional status, and physical activity levels in Turkish adults during the COVID-19 pandemic*. Front Nutr, 2024. **11**: p. 1438054.
101. Ekuni, D., et al., *Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults*. J Periodontal Res, 2008. **43**(4): p. 417-21.
102. Falagas, M.E. and M. Kompoti, *Obesity and infection*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(7): p. 438-46.
103. Saito, T., et al., *Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study*. J Periodontal Res, 2005. **40**(4): p. 346-53.
104. Smith, R.S., et al., *Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation*. Am J Pathol, 1997. **151**(2): p. 317-22.
105. Maldonado-López, R., et al., *Role of CD8alpha+ and CD8alpha- dendritic cells in the induction of primary immune responses in vivo*. J Leukoc Biol, 1999. **66**(2): p. 242-6.
106. Forsythe, L.K., J.M. Wallace, and M.B. Livingstone, *Obesity and inflammation: the effects of weight loss*. Nutr Res Rev, 2008. **21**(2): p. 117-33.
107. Khader, Y.S., et al., *The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan*. J Clin Periodontol, 2009. **36**(1): p. 18-24.
108. Bagriacik, N., et al., *Obesity profile in Turkey*. International Journal of Diabetes and Metabolism, 2009. **17**.

109. Listgarten, M.A. and B. Ellegaard, *Experimental gingivitis in the monkey. Relationship of leukocyte counts in junctional epithelium, sulcus depth, and connective tissue inflammation scores*. J Periodontal Res, 1973. **8**(4): p. 199-214.
110. Genco, R.J., et al., *A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections*. J Periodontol, 2005. **76**(11 Suppl): p. 2075-84.
111. Linden, G., et al., *Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men*. J Clin Periodontol, 2007. **34**(6): p. 461-6.
112. Ritchie, C.S., *Obesity and periodontal disease*. Periodontol 2000, 2007. **44**: p. 154-63.
113. Altay, U., C.A. Gürkan, and K. Ağbaht, *Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity*. J Periodontol, 2013. **84**(1): p. 13-23.
114. Damcott, C.M., P. Sack, and A.R. Shuldiner, *The genetics of obesity*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2003. **32**(4): p. 761-786.
115. Speliotes, E.K., et al., *Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index*. Nat Genet, 2010. **42**(11): p. 937-48.
116. Neel, J.V., *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?* Am J Hum Genet, 1962. **14**(4): p. 353-62.
117. Schwenk, R.W., H. Vogel, and A. Schürmann, *Genetic and epigenetic control of metabolic health*. Mol Metab, 2013. **2**(4): p. 337-47.
118. Louwen, F., et al., *Insight into the development of obesity: functional alterations of adipose-derived mesenchymal stem cells*. Obes Rev, 2018. **19**(7): p. 888-904.
119. Donath, M.Y., C.A. Dinarello, and T. Mandrup-Poulsen, *Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes*. Nat Rev Immunol, 2019. **19**(12): p. 734-746.
120. Sidossis, L. and S. Kajimura, *Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis*. J Clin Invest, 2015. **125**(2): p. 478-86.
121. Ahima, R.S. and M.A. Lazar, *Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance*. Mol Endocrinol, 2008. **22**(5): p. 1023-31.
122. Altintas, M.M., et al., *Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice*. J Lipid Res, 2011. **52**(3): p. 480-8.
123. Murano, I., et al., *Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice*. J Lipid Res, 2008. **49**(7): p. 1562-8.
124. Okamoto, Y., et al., *Comparison of mitochondrial and macrophage content between subcutaneous and visceral fat in db/db mice*. Exp Mol Pathol, 2007. **83**(1): p. 73-83.
125. Akman, P.T., et al., *Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in obesity and periodontal disease*. J Periodontol, 2012. **83**(8): p. 1057-62.

126. Hotamisligil, G.S., *Inflammation and metabolic disorders*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 860-7.
127. Chouchani, E.T. and S. Kajimura, *Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue*. Nat Metab, 2019. **1**(2): p. 189-200.
128. Ding, Y., et al., *Activation of RAGE induces elevated O<sub>2</sub>- generation by mononuclear phagocytes in diabetes*. J Leukoc Biol, 2007. **81**(2): p. 520-7.
129. Karima, M., et al., *Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis*. J Leukoc Biol, 2005. **78**(4): p. 862-70.
130. Amar, S. and M. Engelke, *Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis*. Mol Oral Microbiol, 2015. **30**(3): p. 171-85.
131. Yudkin, J.S., et al., *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?* Atherosclerosis, 2000. **148**(2): p. 209-214.
132. Hotamisligil, G.S., *Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24 Suppl 4**: p. S23-7.
133. Rotter, V., I. Nagaev, and U. Smith, *Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects*. J Biol Chem, 2003. **278**(46): p. 45777-84.
134. Hotamisligil, G.S., *Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999. **107**(2): p. 119-25.
135. Kern, P.A., et al., *Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. **280**(5): p. E745-51.
136. Farooqi, I.S., et al., *Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency*. N Engl J Med, 1999. **341**(12): p. 879-84.
137. Margetic, S., et al., *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(11): p. 1407-33.
138. Gori, F., et al., *Differentiation of human marrow stromal precursor cells: bone morphogenetic protein-2 increases OSF2/CBFA1, enhances osteoblast commitment, and inhibits late adipocyte maturation*. J Bone Miner Res, 1999. **14**(9): p. 1522-35.
139. Thomas, T., et al., *Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes*. Endocrinology, 1999. **140**(4): p. 1630-8.
140. Otero, M., et al., *Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights*. FEBS Lett, 2005. **579**(2): p. 295-301.

141. Faggioni, R., et al., *IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation*. Am J Physiol, 1998. **274**(1): p. R204-8.
142. Berg, A.H., T.P. Combs, and P.E. Scherer, *ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism*. Trends Endocrinol Metab, 2002. **13**(2): p. 84-9.
143. Ouchi, N., et al., *Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway*. Circulation, 2000. **102**(11): p. 1296-301.
144. Stepan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-12.
145. Nagaev, I. and U. Smith, *Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle*. Biochem Biophys Res Commun, 2001. **285**(2): p. 561-4.
146. Pischon, T., et al., *Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men*. Jama, 2004. **291**(14): p. 1730-7.
147. Boustany, C.M., et al., *Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **287**(4): p. R943-9.
148. Engeli, S., et al., *The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome?* Int J Biochem Cell Biol, 2003. **35**(6): p. 807-25.
149. Miyazawa-Hoshimoto, S., et al., *Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects*. Diabetologia, 2003. **46**(11): p. 1483-8.
150. Dulak, J., et al., *Vascular endothelial growth factor synthesis in vascular smooth muscle cells is enhanced by 7-ketocholesterol and lysophosphatidylcholine independently of their effect on nitric oxide generation*. Atherosclerosis, 2001. **159**(2): p. 325-32.
151. Cnop, M., F. Foufelle, and L.A. Velloso, *Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes*. Trends Mol Med, 2012. **18**(1): p. 59-68.
152. Kawasaki, N., et al., *Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue*. Sci Rep, 2012. **2**: p. 799.
153. Sharma, N.K., et al., *Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11): p. 4532-41.
154. Schafer, M.J., et al., *Exercise Prevents Diet-Induced Cellular Senescence in Adipose Tissue*. Diabetes, 2016. **65**(6): p. 1606-15.
155. Coppé, J.P., et al., *The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression*. Annu Rev Pathol, 2010. **5**: p. 99-118.

156. Trayhurn, P., *Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity*. Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 1-21.
157. Hosogai, N., et al., *Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation*. Diabetes, 2007. **56**(4): p. 901-11.
158. Weinberg, J., *The fires within*. Cutis; cutaneous medicine for the practitioner, 2005. **75**: p. 4-5.
159. Perlstein, M.I. and N.F. Bissada, *Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1977. **43**(5): p. 707-19.
160. Pataro, A.L., et al., *Association between severity of body mass index and periodontal condition in women*. Clin Oral Investig, 2012. **16**(3): p. 727-34.
161. Di Spirito, F., et al., *Obesity and Periodontal Disease: A Narrative Review on Current Evidence and Putative Molecular Links*. The Open Dentistry Journal, 2019. **13**: p. 526-536.
162. Keller, A., et al., *Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review*. J Periodontol, 2015. **86**(6): p. 766-76.
163. Techatanawat, S. and A. Komchornrit, *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, 2021. **19**: p. 149-156.
164. Reytor-González, C., et al., *Obesity and periodontitis: a comprehensive review of their interconnected pathophysiology and clinical implications*. Front Nutr, 2024. **11**: p. 1440216.
165. Sahar, N., et al., *Association between obesity and periodontal disease among 35 - 44 years old patients visiting Teerthanker Mahaveer Dental College and Research Centre, Moradabad: A cross sectional study*. J Family Med Prim Care, 2023. **12**(1): p. 21-26.
166. Zhang, Y., et al., *Increased RBP4 and Asprosin Are Novel Contributors in Inflammation Process of Periodontitis in Obese Rats*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(23).
167. Checa-Ros, A., et al., *Obesity and Oral Health: The Link Between Adipokines and Periodontitis*. touchREV Endocrinol, 2024. **20**(1): p. 25-31.
168. Zhao, P., A. Xu, and W.K. Leung, *Obesity, Bone Loss, and Periodontitis: The Interlink*. Biomolecules, 2022. **12**(7).
169. Nokhbehshaim, M., et al., *Beneficial effects of adiponectin on periodontal ligament cells under normal and regenerative conditions*. J Diabetes Res, 2014. **2014**: p. 796565.
170. Toy, V.E., et al., *Obesity as a modifying factor of periodontal therapy outcomes: local and systemic adipocytokines and oxidative stress markers*. Clin Oral Investig, 2023. **27**(6): p. 2763-2773.

171. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2548-56.
172. Pittas, A.G., N.A. Joseph, and A.S. Greenberg, *Adipocytokines and Insulin Resistance*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(2): p. 447-452.
173. Shao, M.Y., et al., *Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. J Zhejiang Univ Sci B, 2009. **10**(12): p. 920-7.
174. Moreira, P.R., et al., *Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals*. Clin Exp Immunol, 2007. **148**(1): p. 119-26.
175. Raunio, T., et al., *The extent of periodontal disease and the IL-6 -174 genotype as determinants of serum IL-6 level*. J Clin Periodontol, 2007. **34**(12): p. 1025-30.
176. Becerik, S., et al., *Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases*. J Periodontol, 2012. **83**(10): p. 1304-13.
177. Johnson, R.B. and F.G. Serio, *Leptin within healthy and diseased human gingiva*. J Periodontol, 2001. **72**(9): p. 1254-7.
178. Cole, C.M., et al., *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*. J Periodontal Res, 2008. **43**(6): p. 717-22.
179. Sobota, R., et al., *Oxytocin reduces amygdala activity, increases social interactions, and reduces anxiety-like behavior irrespective of NMDAR antagonism*. Behav Neurosci, 2015. **129**(4): p. 389-98.
180. Stashenko, P., et al., *Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease*. J Periodontol, 1991. **62**(8): p. 504-9.
181. Heasman, P.A., J.G. Collins, and S. Offenbacher, *Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans*. J Periodontal Res, 1993. **28**(4): p. 241-7.
182. Lantz, M., et al., *Adherence of neutrophils induces release of soluble tumor necrosis factor receptor forms*. J Immunol, 1994. **152**(3): p. 1362-9.
183. Mazur-Bialy, A.I., *Asprosin Enhances Cytokine Production by a Co-Culture of Fully Differentiated Mature Adipocytes and Macrophages Leading to the Exacerbation of the Condition Typical of Obesity-Related Inflammation*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(6).
184. Scheja, L. and J. Heeren, *The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease*. Nat Rev Endocrinol, 2019. **15**(9): p. 507-524.
185. Li, E., et al., *OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin*. Cell Metab, 2019. **30**(2): p. 319-328.e8.

186. Zhang, Y., et al., *Asprosin: its function as a novel endocrine factor in metabolic-related diseases*. J Endocrinol Invest, 2024. **47**(8): p. 1839-1850.
187. Pradeep, A.R., et al., *Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their relationship in periodontal health and disease*. J Periodontol, 2011. **82**(9): p. 1314-9.
188. O'Leary, T.J., R.B. Drake, and J.E. Naylor, *The plaque control record*. J Periodontol, 1972. **43**(1): p. 38.
189. Löe, H., *The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems*. J Periodontol, 1967. **38**(6): p. Suppl:610-6.
190. Ainamo, J. and I. Bay, *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque*. Int Dent J, 1975. **25**(4): p. 229-35.
191. Wassall, R.R. and P.M. Preshaw, *Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid*. Periodontol 2000, 2016. **70**(1): p. 65-79.
192. Kılınç, A., *Asprosinin Obeziteyle İlişkisi ve Beslenmenin Asprosin Seviyelerine Etkisi*. Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 2024. **7**(3): p. 83-99.
193. Çantay, H., et al., *Investigation of Serum and Adipose Tissue Levels of Asprosin in Patients With Severe Obesity Undergoing Sleeve Gastrectomy*. Obesity, 2022. **30**(8): p. 1639-1646.
194. Mirr, M., et al., *Serum Asprosin Correlates With Indirect Insulin Resistance Indices*. Biomedicines, 2023. **11**(6): p. 1568.
195. Goodarzi, G., et al., *Circulating Levels of Asprosin and Its Association With Insulin Resistance and Renal Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy*. Molecular Biology Reports, 2021. **48**(7): p. 5443-5450.
196. Ceylan, H., et al., *Acute effect of moderate and high-intensity interval exercises on asprosin and BDNF levels in inactive normal weight and obese individuals*. Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 7040.
197. Jiang, A., et al., *Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus*. Diabetol Metab Syndr, 2021. **13**(1): p. 34.
198. Deng, X., et al., *Higher Serum Asprosin Level is Associated with Urinary Albumin Excretion and Renal Function in Type 2 Diabetes*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020. **13**: p. 4341-4351.
199. Karajibani, M., et al., *Effect of synbiotic supplementation on asprosin level in high fat diet-induced metabolic disorder in pregnant rats*. Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism, 2021. **15**: p. 1-10.
200. Lv, D., et al., *A study of the relationship between serum asprosin levels and MAFLD in a population undergoing physical examination*. Scientific Reports, 2024. **14**.

201. Nedeva, I.S., et al., *Circulating Asprosin Concentrations in Patients with Obesity and Carbohydrate Disturbances*. Horm Metab Res, 2023. **55**(4): p. 284-289.
202. Goodarzi, G., et al., *Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy*. Mol Biol Rep, 2021. **48**(7): p. 5443-5450.
203. Moradi, N., et al., *Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study*. Lipids Health Dis, 2021. **20**(1): p. 88.
204. Shabir, K., et al., *Asprosin Exerts Pro-Inflammatory Effects in THP-1 Macrophages Mediated via the Toll-like Receptor 4 (TLR4) Pathway*. Int J Mol Sci, 2022. **24**(1).
205. Gül, S.N.S., O. Birdal, and E. Laloğlu, *Serum asprosin levels are increased in patients with periodontitis and ST-segment elevation myocardial infarction and correlated with periodontal parameters: A case-control study*. J Periodontal Res, 2024. **59**(2): p. 259-266.
206. Günpınar, S., B. Meraci, and N. Dünder, *Netrin-1 and Its Receptor Unc5b as Markers of Periodontal Disease*. Journal of Periodontal Research, 2019. **55**(2): p. 267-276.
207. Sehdev, B., et al., *Evaluation of the Impact of the Clinical Periodontal Status on Volumetric Features of Gingival Crevicular Fluid by Using Periotron® 8000*. Journal of Hard Tissue Biology, 2017. **26**(2): p. 187-194.
208. Lamster, I.B., R.L. Oshrain, and J.M. Gordon, *Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites*. J Clin Periodontol, 1986. **13**(8): p. 799-804.
209. Koidou, V.P., et al., *Molecular profiling of intrabony defects' gingival crevicular fluid*. J Periodontal Res, 2022. **57**(1): p. 152-161.
210. Fujita, Y., et al., *Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis*. Odontology, 2012. **100**(2): p. 215-21.
211. Bellei, E., et al., *Proteomics Disclose the Potential of Gingival Crevicular Fluid (GCF) as a Source of Biomarkers for Severe Periodontitis*. Materials (Basel), 2022. **15**(6).
212. Zhu, X., et al., *The Correlation between Periodontal Parameters and Cell-Free DNA in the Gingival Crevicular Fluid, Saliva, and Plasma in Chinese Patients: A Cross-Sectional Study*. J Clin Med, 2022. **11**(23).
213. Kaushik, R., R.K. Yeltiwar, and K. Pushpanshu, *Salivary interleukin-1 $\beta$  levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study*. J Periodontol, 2011. **82**(9): p. 1353-9.
214. Afacan, B., et al., *Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and TNF- $\alpha$  levels in periodontal health and disease*. J Periodontol, 2019. **90**(7): p. 788-797.

215. Rehman, K. and M.S. Akash, *Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?* J Biomed Sci, 2016. **23**(1): p. 87.
216. Bourgeois, E., et al., *Impact of obesity on low density lipoprotein plasmatic levels 6 weeks after an acute coronary syndrome.* Cardiovasc Endocrinol Metab, 2025. **14**(1): p. e00320.
217. Reichel, M. and F. Knauf, *Statins, obesity, and the microbiome: a potential mechanism for the pleiotropic effects of statin therapy.* Kidney Int, 2021. **99**(3): p. 531-533.
218. Rodriguez, A.L., et al., *Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review.* J Thromb Thrombolysis, 2012. **33**(4): p. 371-82.
219. Jougasaki, M., et al., *Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells.* Br J Pharmacol, 2010. **159**(6): p. 1294-303.
220. Plowman, T.J., et al., *Role of Innate Immune and Inflammatory Responses in the Development of Secondary Diabetic Complications.* Curr Mol Med, 2023. **23**(9): p. 901-920.
221. Kobayashi, T., et al., *Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors.* Clin Exp Dent Res, 2015. **1**(2): p. 63-73.
222. Xynogala, I., et al., *Adiponectin and interleukin-6 levels in insulin-treated diabetic rats with experimental periodontitis.* Braz Oral Res, 2012. **26**(1): p. 71-6.
223. Fiorini, T., et al., *Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum.* J Periodontal Res, 2013. **48**(1): p. 126-33.
224. Babadi, F., *Salivary and Serum Levels of IL-6 and IL-8 in Diabetic Patients with Periodontal Disease: A Review Article.* Jundishapur Journal of Health Sciences, 2020. **In Press**.
225. Soubiya, et al., *Association of adipocyte fatty acid-binding protein and tumor necrosis factor alpha with periodontal health and disease: A cross-sectional investigation.* Dent Res J (Isfahan), 2021. **18**: p. 79.
226. Varghese, S.S., et al., *Estimation of salivary tumor necrosis factor-alpha in chronic and aggressive periodontitis patients.* Contemp Clin Dent, 2015. **6**(Suppl 1): p. S152-6.
227. Jakovljevic, A., et al., *Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: Correlation with clinical and histological findings.* Aust Endod J, 2015. **41**(2): p. 72-7.
228. Sünnetçi Silistre, E. and H.U. Hatipoğlu, *Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity.* Pediatr Int, 2020. **62**(4): p. 467-476.

229. Güven, C. and H. Kafadar, *Evaluation of Plasma Asprosin Concentration in Patients with Coronary Artery Disease*. Braz J Cardiovasc Surg, 2022. **37**(4): p. 493-500.
230. Hackshaw, A.K., *A concise guide to observational studies in healthcare*. 2015, Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell.
231. Tarrant, J.M., *Blood cytokines as biomarkers of in vivo toxicity in preclinical safety assessment: considerations for their use*. Toxicol Sci, 2010. **117**(1): p. 4-16.
232. Zhou, X., et al., *Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010. **13**(5): p. 541-7.
233. López-Sánchez, G.F., et al., *Body Composition in Children and Adolescents Residing in Southern Europe: Prevalence of Overweight and Obesity According to Different International References*. Front Physiol, 2019. **10**: p. 130.
234. Wu, Y., D. Li, and S.H. Vermund, *Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity*. Int J Environ Res Public Health, 2024. **21**(6).



**EKLER**

## EK-1. Etik Kurul İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.08.2023-E./20599



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Dış Hekimliği Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-21071282-050.99-720599  
Konu : Prof. Dr. Ayşen BODUR

10.08.2023

Sayın Prof. Dr. Ayşen BODUR  
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirilmek üzere sorumlu araştırmacı tarafından sunulan "Obez ve Normal Kilolu Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Asprosin Seviyelerinin İncelenmesi" konulu çalışmanız, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Önemli Not:** Sağlık Bakanlığına başvuruda bulunacak çalışmaların, Kurulumuz tarafından incelenmiş ve onaylanmış "**Değerlendirilen Belgeler**" kısmında belirtilmiş olan **Tarih ve Versiyon/Revizyon numaralarının ve "Karar Bilgileri"** kısmında belirtilmiş olan **karar numarasının** yazılması gerekmektedir. Aksi takdirde Sağlık Bakanlığına teslim edilen belgelerde Tarih ve Versiyon/Revizyon numaralarında uyumsuzluk yaşanmaktadır ve bu nedenle dosyalar reddedilmektedir. Bu konuya önem verilmesi bilgilerinize sunulur.

Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ  
Kurul Başkanı

Ek:Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

Belge Doğrulama Kodu :BSLFFUBEPZ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Bışkek Cad. No:4 kat 1 Emek/Ankara  
Tel:0 (312) 203 40 00 Faks:0 (312) 223 92 26  
e-Posta :dihbilisim@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://dent.gazi.edu.tr

Bilgi için :N. Cihan Ünay  
Birim Evrak Sorumlusu  
Telefon No:(0312) 203 40 69



## EK-1. (devam) Etik Kurul İzni

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Prof. Dr. Ayşen BODUR tarafından sunulan “Obez ve Normal Kilolu Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Asprosin Seviyelerinin İncelenmesi” konulu çalışmanın kabulüne, |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                                                                         |

|                      |                  |                                                                           |
|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | Bişkek Caddesi 82.Sokak No:4 E Blok Zemin Kat Çankaya ANKARA              |
|                      | TELEFON          | 0312 203 40 69                                                            |
|                      | FAKS             | 0312 203 41 39                                                            |
|                      | E-POSTA          | disetikkurul@gazi.edu.tr                                                  |

|                   |                                                                                        |                                                                                                                                          |                                       |                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof. Dr. Ayşen BODUR                                                                                                                    |                                       |                                            |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Peridontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı                                                                                                   |                                       |                                            |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi                                                                                                |                                       |                                            |
|                   | YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR                                                                | Prof. Dr. Füsün Saadet BALOŞ TÖRÜNER, Prof. Dr. Emin Ümit BAĞRIAÇIK, Uzm. Dr. Hülya Nur SODAN DR. Nihan ÖRÜKLÜ, Dt. Buse Naz BÜYÜKAKÇALI |                                       |                                            |
|                   | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                                                                                                          |                                       |                                            |
|                   | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                                                                                                          |                                       |                                            |
|                   | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                                                                          |                                       |                                            |
|                   | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                                                                                                                          |                                       |                                            |
|                   | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   |                                                                                        | FAZ 2                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   |                                                                                        | FAZ 3                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   |                                                                                        | FAZ 4                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   |                                                                                        | Gözlemsel ilaç çalışması                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   |                                                                                        | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                                                                           | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   |                                                                                        | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları                                                           | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   |                                                                                        | İlaç dışı klinik araştırma                                                                                                               | <input type="checkbox"/>              |                                            |
|                   | Diğer ise belirtiniz: İlaç Dışı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar                 |                                                                                                                                          |                                       |                                            |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                          | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                           | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> |
|                   |                                                                                        |                                                                                                                                          |                                       | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>      |

Etik Kurul Başk

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ

İmza:

Kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## EK-1. (devam) Etik Kurul İzni

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                 |                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI           | Prof. Dr. Ayşen BODUR tarafından sunulan “Obez ve Normal Kilolu Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Asprosin Seviyelerinin İncelenmesi” konulu çalışmanın kabulüne, |
| VARS ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                                                                         |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tarihi                              | Versiyon Numarası       | Dili                                       |                                    |                                |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 31.07.2023                          | Versiyon 2              | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 16.07.2023                          | Versiyon 1              | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 31.07.2023                          | Versiyon 2              | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |                         | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     | Açıklama                |                                            |                                    |                                |
|                                | SİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |                         |                                            |                                    |                                |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> | 16.07.2023 - Versiyon 1 |                                            |                                    |                                |
|                                | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            |                         |                                            |                                    |                                |
|                                | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>            |                         |                                            |                                    |                                |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |                         |                                            |                                    |                                |
|                                | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |                         |                                            |                                    |                                |
|                                | GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |                         |                                            |                                    |                                |
|                                | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |                         |                                            |                                    |                                |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No: GÜDHKA EK. 2023.15/1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tarih: 10.08.2023                   |                         |                                            |                                    |                                |
|                                | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                     |                         |                                            |                                    |                                |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                        |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ                                                                            |

| Unvanı/Adı/Soyadı                                          | Uzmanlık Alanı                | Kurumu                          | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                           |                                                                  | Katılım *                                             |                                                       |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ<br>(Etik Kurul Başkanı)        | Çocuk Diş Hekimliği           | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU                                    | Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi   | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Şebnem KAVAKLI                                   | Fizyoloji                     | Lokman Hekim Ü. Tıp Fakültesi   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Orhan Mecit ULUDAĞ                               | Farmakoloji                   | Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi     | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Ferhan EĞİLMEZ<br>(Etik Kurul Başkan Yardımcısı) | Protetik Diş Tedavisi         | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Mine Betül ÜÇTAŞLI                               | Restoratif Diş Tedavisi       | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. İlkey PEKER<br>(Bildirimlerden sorumlu olan üye) | Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Benay YILDIRIM                                   | Oral Patoloji                 | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Nehir CANIGÖR<br>BAVBEK                          | Ortodonti                     | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Mügem Aşlı EKİCİ                                  | Endodonti                     | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ

İmza:

Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## EK-1. (devam) Etik Kurul İzni

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                   |                                                                                                                                                                                         |                                       |                                       |                            |                            |                            |                            |  |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                   | Prof. Dr. Ayşen BODUR tarafından sunulan "Obez ve Normal Kilolu Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Asprosin Seviyelerinin İncelenmesi" konulu çalışmanın kabulüne, |                                       |                                       |                            |                            |                            |                            |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                   |                                                                                                                                                                                         |                                       |                                       |                            |                            |                            |                            |  |
| Doç. Dr. Hakan TÜZÜN             | Halk Sağlığı      | Gazi Ü. Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Sıla Çağrı İŞLER        | Periodontoloji    | Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi                                                                                                                                                         | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Av. Efe AYAZ                     | Avukat            | Serbest Avukat                                                                                                                                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| İlker YAVUZ                      | Fotoğraf Eğitmeni | -                                                                                                                                                                                       | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı  
İmza:

Dr. Mesut Enes ODABAŞ

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Dormu

| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNDA OLMASI GEREKEN ASGARİ BİLGİLER |       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| Tarih / Versiyon                                                      | Sayfa |
| /                                                                     | 1/3   |

Çalışmanın Adı: OBEZ VE NORMAL KİLOLU PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISI VE SERUM ASPROSİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Sayın gönüllü,

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda Dt. Buse Naz Büyükkakçılı tarafından yürütülen yukarıda adı verilen tez çalışmasına katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmaya katılım tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde, sizinle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, çalışma yayımlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. Çalışmaya katılmanız durumunda herhangi bir mali yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce, çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışma, dişeti hastalığı ve obezite arasındaki olası ilişkinin değerlendirmesi amacıyla yapılmaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden dişeti hastalığının düzeyini belirlemek için rutin periodontal klinik ölçümler yapılacaktır. Dişeti hastalığı ve asprosin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla dişeti ve diş arasında bulunan aralıktaki sıvı ve kan alınarak serum elde edilecektir. Katılımcılardan alınacak klinik ölçümler için klinikte kullanılan rutin bir sond kullanılacaktır. Dişeti ve diş arasında bulunan aralıktaki sıvıyı toplamak için sıvıyı emen, ince, kağıt şeritler kullanılacak ve sıvıyı toplamak için kağıt şeritler dişeti ve diş arasındaki aralığa yerleştirilecektir. Serum örnekleri için kan alınacaktır. Yapılacak ölçümlerden ve sıvı örneği alma işlemlerinden sonra şişlik, ağrı, kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlar beklenmemektedir. Gönüllüler çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra ölçümler yapılacak ve sıvı örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra çalışma sonlanacaktır. Toplanan sıvı örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalında incelenecektir.

"Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığımı kanıslındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermeme için yeterince zaman tanındı.

Bu koşullar altında, çalışma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayımlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim."

Gönüllünün Adı Soyadı:

\_\_\_\_\_

Tarih:

Araştırmacının Adı Soyadı:

İmza:

Tarih: 18.12.2019

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BÜYÜKAKÇALI ALTAY, Buse Naz  
 Uyruğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri :  
 Medeni hali :  
 Telefon :  
 e-mail :

### Eğitim

| Derece   | Eğitim Birimi                                    | Mezuniyet Tarihi |
|----------|--------------------------------------------------|------------------|
| Uzmanlık | Gazi Üniversitesi / Periodontoloji Anabilim Dalı | Devam Ediyor     |
| Lisans   | Kırıkkale Üniversitesi / Diş Hekimliği Fakültesi | 2020             |
| Lise     | Selçuklu Anadolu Lisesi                          | 2015             |

### İş Deneyimi

| Yıl               | Yer               | Görev          |
|-------------------|-------------------|----------------|
| 2021-devam ediyor | Gazi Üniversitesi | Araştırma Gör. |

### Yabancı Dil

İngilizce

### Yayınlar

1. Impact of Smoking on Macrophage-Related Chemokines During Initial Peri-Implantitis: A Prospective Cohort Study, Büyükaçali Altay B. N., Cankaya Z. T., Yilmaz M., Gürsoy M., Bodur A., Gürsoy U. K. Clinical Implant Dentistry and Related Research , vol.27, no.3, pp.1-9, 2025 (SCI-Expanded)

### Hakemli Bilimsel Konferanslarda Sunulan Bildiriler

1. Gürbüz S., Büyükaçali B. N. The LipStaT technique: To reduce postoperative pain which suturing technique? Two case reports, 10th Conference of the European Federation of Periodontology, Europerio 10, Kopenhag, Denmark, 15 June 2022, vol.49, pp.329

2. Binici A. K., Büyükakçalı B. N., Yalım M., Başarısız İmplantların Sert ve Yumuşak Doku Augmentasyonu ve İmplant ile Rehabilitasyonu: Vaka Raporu, Türk Periodontoloji Derneği 51. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 29. Bilimsel Sempozyumu, Antalya, Turkey, 6 - 09 November 2022
3. Gürbüz S., Bodur A., Büyükakçalı B. N., Reconstructive periodontal therapy of severed compromised maxillary central incisor with entire papilla preservation technique combined with splinting: 18-month follow-up, International Osteology Symposium 2023, Barcelona, Spain, 27 - 29 April 2023, pp.1

## Hobiler

-





*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*