



PERİODONTAL ENFEKSİYONUN TEŞİS VE PROGNOZUNDA UMUT VADEDEN BİYOBELİRTEÇLER

PROMISING BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PERIODONTAL INFECTION

Uzm. Dt. Özlem ŞAHİN ATA*

Dr. Öğr. Üyesi Yelda ÖZKAN**

Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI**

Makale Kodu/Article code: 4027

Makale Gönderilme tarihi: 29.03.2019

Kabul Tarihi: 17.05.2019

DOI : 10.17567/ataunidfd.566916

Özlem Şahin Ata: ORCID ID: 0000-0002-9496-9511

Yelda Özkan: ORCID ID: 0000-0002-7333-0524

C. Fatih Çanakçı: ORCID ID: 0000-0003-4620-6437

ÖZ

Periodontal hastalıklar çeşitli mikroorganizmalar tarafından başlatılmış olsa da, kompleks mikroflorası ve konak yanıtı periodontal durumu etkilemekte ve spesifik hastalık belirteçlerini tanımlamayı zorlaştırmaktadır. Periodontal hastalık tanısında kullanılan sondalamada kanama, cep derinliği, klinik ataçman seviyesi ve radyolojik kemik miktarı gibi klinik periodontal parametreler, hastalığın şiddetinin, prognozunun ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, dişeti oluğu sıvısı, tükürük ve serum örneklerinde tespit edilebilen çeşitli biyobelirteçler bu konuda bize umut ışığı olmaktadır. Son dönemlerde, doku savunma hücreleri olan adipositlerden salınan ve adipokinler olarak adlandırılan bazı proteinler rapor edilmiştir. Bu derlemede, çeşitli periodontal hastalıklarda çalışılmış adipokinler incelenmiş ve gelecekte adipokinlerin bir biyobelirteç olarak periodontoloji alanında uygulanabilirliği tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adipokin, Yağ doku, Periodontal hastalık, biyobelirteç

ABSTRACT

Although periodontal disease is started by various bacteria, complex microflora and the host response affects periodontal condition and makes it difficult to identify specific disease marker. Clinical parameters including such as bleeding on probing, probing depth, clinical attachment level and radiographic bone amount which used in the diagnosis of periodontal disease, are insufficient to evaluate the severity and prognosis of disease and response to treatment. Therefore, various biomarkers that can be detected in gingival fluid, saliva and serum samples are the light of hope for us. Recently, some proteins, called adipokines, which have been released from adipocytes as tissue defense cells, have been reported. In this review, adipokines studied in various periodontal diseases are investigated and the applicability of adipokines as a biomarker in the field of periodontology is discussed.

Key Words: Adipokines, adipose tissue, periodontal disease, biomarkers

* Ataşehir Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, İstanbul.

**Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Kaynakça Bilgisi: Şahin Ata Ö, Özkan Y, Çanakçı CF. Periodontal Enfeksiyonun Teşhis ve Prognozunda Umut Vadeden Biyobelirteçler. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2020; 30: 499-506.

Citation Information: Sahin Ata O, Ozkan Y, Canakci CF. Promising Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Periodontal Infection. J Dent Fac Atatürk Uni 2020; 30: 499-506

GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, dişlere destek olan dişeti, periodontal ligament, sement ve alveoler kemik gibi diş çevresi yapılar da meydana gelen yıkım sürecini ifade eder. Epidemiyolojik çalışmalar, dünya nüfusunun üçte ikisinden fazlasının periodontal hastalığın kronik formlarının en az birinden müzdarip olduğunu ortaya koymaktadır.¹ Periodontitis, kronik bakteriyel enfeksiyon yolu ile başlatılan oral enflamatuvar bir hastalık olarak bilinmektedir. Bu güne kadar yazılmış literatürler temel alındığında, gram-negatif anaerobik

ve aerofilik bakterileri barındıran oral biyofilmin, hastalığın başlaması ve ilerlemesinden sorumlu tutulduğu görülmüştür.² Kronik periodontitis, akut sürecinde, periodontal doku liflerini ve bağlantı epitelinin apikale migrasyonuna ve dişlerin etrafında derin periodontal ceplerin oluşumuna neden olabilen destekleyici kemiği yıkıma uğratmaktadır. Tedavi edilmemiş periodontal cepler, inflamatuvar-immun cevaba ve doku yıkımına neden olan çeşitli virülans mikroorganizmaları barındırmaktadır.^{3, 4} Mikrobiyolojik ajanlara karşı doku savunma sistemi aktivitesinin bir sonucu olarak sitokinler, kemokinler, arasıdonik asit metabolitleri ve proteolitik



enzimleri içeren inflamatuvar mediyatörler salınır. Salınan bu moleküller, konak dokusunda dolaylı yoldan kemik resorpsiyonuna ve yumuşak dokuda degregasyona neden olur.

Son dönemlerde, yağ dokusundan doku savunma hücreleri olarak salınan, aynı zamanda pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri de bulunan adipokinler olarak adlandırılan bazı proteinler rapor edilmiştir.^{5, 6} Adipokinler, beslenme, iştah, insülin ve glukoz metabolizması, enerji dengesi, kan basıncının düzenlenmesi, lipid metabolizması, koagülasyon, vasküler remodeling ve inflamasyon gibi vücudun çeşitli işlevlerinde rol oynamaktadırlar. Daha önceleri, trigliseridler için bir depo veya serbest yağ asidi kaynağı olarak görülen yağ dokusu, günümüzde, salgıladığı pek çok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Günümüzde, periodontal hastalıkları ve neden oldukları hasarı azaltmak için bilim adamları bu moleküllerle giderek artan bir oranda ilgilenmektedirler ve tükürük, dişeti oluşu sıvısı (DOS) ve serumda en spesifik ve hassas biyobelirteçleri (biomarker) tespit etmeye çalışmaktadırlar.

Bazı adipokinler çeşitli periodontal hastalıklarda çalışılmış ve belirli adipokinlerin periodontal enfeksiyonun teşhisi ve prognozu hakkında bilgi verdiği ve aynı zamanda tedaviye yanıtının izlenmesinde faydalı olduğu rapor edilmiştir. Bu derlemede amaç; periodontal hastalıklarla ilişkilendirilmiş adipokinleri incelemek ve gelecekte adipokinlerin bir biyobelirteç olarak periodontoloji alanında uygulanabilirliğini tartışmaktır.

1. Visfatin

Visfatin, pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/ nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) olarak da adlandırılan, 2005 yılında tanımlanmış yeni adipokinlerden bir tanesidir. Fare ve insanlarda diğer dokulara oranla visceral yağ dokusundan daha fazla salgılandığı tespit edilerek (visceral fat protein) visfatin ismini almıştır.⁷ 52 kDa ağırlığında olan ve 491 amino asit tarafından genetik kodlandığı bilinen bu protein, adipoz doku, makrofaj ve lökositlerden özellikle de granülosit ve monositlerden salınmaktadır.^{8, 9} Visfatin, B hücre aktivasyonu yolu ile immünoregülatör ve pro-inflamatuvar özellikler sergilemektedir, böylece lökosit aktivasyonunu, adezyon moleküllerinin sentezini ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkilemektedir.

Ayrıca, enfeksiyon sürecinde interlökin-1beta (IL-1β), tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) ve IL-6'nın visfatin tarafından uyarıldığı rapor edilmiştir.¹⁰ Akut ve kronik inflamatuvar durumlarda visfatin ekspresyonu artmaktadır.¹¹

Pradeep ve ark.¹² ilk kez periodontal hastalığa sahip bireylerde serum ve diş eti oluşu sıvısı (DOS) örneklerinde visfatin konsantrasyonunu araştırmışlar ve kronik periodontitisli hastalarda hem gingivitisli hem de periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla visfatin değerlerinin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ve visfatinin periodontal hastalıklarda enflamasyonun belirteci olarak tartışılmasını önermişlerdir. Tabari ve ark.'nın¹³ yürüttüğü bir araştırmada ise periodontal enfeksiyon sürecinde tükürük visfatin konsantrasyonda artış olduğu bildirilmiştir. Bir diğer araştırmada ise; gingivitis ve periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında tükürük visfatin seviyesinin artmış olduğu rapor edilmiştir.⁵ Raghavendra ve ark.¹⁴ kronik periodontitisli hastalarda artmış olan DOS ve serum visfatin değerlerinin periodontal tedavi tamamlandıktan sonra düştüğünü analiz etmişlerdir. Bu konuda çalışılmış diğer araştırmaların sonuçları da benzerlik göstermektedir.¹⁵⁻²⁰ Tüm bu literatürler ışığında, visfatin'in periodontal hastalıklarda enfeksiyon varlığının tespiti için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

2. Resistin

Resistin, resistin benzeri molekül (*RELM*) hormon ailesinin bir üyesi olan 108 amino asit sekan-sından oluşan 12.5 kDa büyüklüğünde sistinden zengin salgılanan bir proteindir.²¹ İnsanda yağ dokudan ve özellikle yüksek oranda yağ dokusu dışı dokulardan salgılanır, bu dokular; monosit/makrofaj, nötrofil ve lenfositlerdir. Adipoz dokunun stromal kompartımanında bulunan makrofajlar adipoz dokudan salgılanan resistinin önemli bir kısmını sentezler.²² Diyabet ve obezite ilişkisinde rolü olduğu öne sürülen resistinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda metabolik, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki moleküler yolları düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Resistinin inflamatuvar süreçte oynadığı rol tam olarak bilinmemle birlikte in vivo ve in vitro olarak proinflamatuvar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir. Periferik kan mononükleer hücrelerden resistin ekspresyonunun artışı IL-1β, IL-6 ve TNF-α tarafından uyarılmaktadır ve resistinin etkilerini NF-κB sinyal yolağı aracılığı ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir.^{23, 24}

Resistin, inflamasyon sürecinde makrofaj ve PMN'lerden salınan inflamatuvar bir sitokindir. TNF-α



ve IL-12 sentezini stimüle eden pro-inflamatuvar bir molekül olarak görev yapmaktadır.²⁵ Ayrıca, resistin seviyesi *Porphyromonas gingivalis*'in ürettiği lipopolisakkaritlerin neden olduğu nötrofilik stimülasyonla da artmaktadır.²⁶ Bu nedenlerden dolayı, resistin periodontitis gibi inflamatuvar hastalıkların şiddetini inceleyebilmek için bir marker olarak düşünülebilir. Bu güne kadar yapılmış birçok araştırmada periodontal hastalığa sahip bireylerde sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında resistinin DOS, serum veya tükürük örneklerinde konsantrasyonu artmış olarak saptanmıştır.²⁷⁻³³ Bunun dışında bazı araştırmalarda da resistin seviyesinin plak indeksi (PI), gingival indeks (GI) ve sonlanabilen cep derinliği (SCD) gibi klinik periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir.²⁷ Tüm bu araştırmaların sonuçları, resistin'in inflamasyondaki rolünü vurgulamaktadır ve periodontal hastalıklarda enfeksiyonun saptanmasında da güvenilir bir marker olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

3. Leptin

Leptin, 16 kDa ağırlığında, 167 aminoasitten oluşan, sinir sistemi yolu ile yiyecek alınımını düzenleyen ve enerji dengesini regüle eden nöronlar üzerinde etkileri olan, non-glikolize peptid hormondur.³⁴ Leptin vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenir, ayrıca plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Keşfedilmesinden bu yana pek çok sistem üzerindeki etkileri yoğun olarak çalışılmakta olan, esas olarak metabolizma ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar role sahip bir hormondur.³⁵ Leptin obezitenin yanısıra insan vücudunda santral sinir sistemi, termogenez, immün sistem, hematopoez ve anjiyogenez, kemik metabolizması, üreme ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem üzerinde de etki gösterebilen bir hormondur.^{36, 37}

Diş hekimliği alanında leptin ilk defa Johnson ve Serio tarafından araştırılmıştır ve araştırmacılar leptin varlığını sağlıklı ve hastalıklı dişetlerinde tespit etmişler ve dişetinde hastalık şiddeti arttıkça leptin seviyesinin azaldığını rapor etmişlerdir.³⁸ Leptinin periodontal dokularda etkisine yönelik yapılmış diğer birçok çalışmada da, periodontal hastalık şiddeti ile DOS ve serum leptin seviyesi arasında negatif yönde bir ilişkinin olduğu bulunmuştur.^{39, 40 41-43} Ayrıca sigaranın da DOS leptin seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar leptinin periodontal dokular üzerinde koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir.⁴⁴ Sonuç olarak leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak

obezite gelişimini önleyen bir hormon değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, kemik gelişimi gibi pek çok alanda üstlendiği önemli görevler yanında, periodontal sağlığı koruyucu olarak da rol oynadığı ifade edilebilir.

4. Omentin

Omentin, diğer bir adıyla intelektin, subkutan yağ dokusuna kıyasla visceral yağ dokusunda daha fazla ve selektif olarak sentezlenen yeni tanımlanmış bir adipokindir. Omentin, omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere iki gen tarafından kodlanmakla birlikte omentin-1'in dolaşımdaki major omentin formu olduğu bildirilmiştir.⁴⁵ Omentin seviyesi; bel çevresi, vücut kitle indeksi ve leptin düzeyleri gibi obezite ile ilişkili markerlar ile ters orantılıdır. Buna ek olarak, tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya polikistik over sendromu olan hastalarda da omentin seviyelerinin normal populasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür.⁴⁶ Koroner arter hastalığı ve romatoid artriti olan hastalarda da omentin seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir.^{47, 48} Omentin endotel hücrelerinin migrasyonunu ve anjiogenezi invitro olarak azaltmakta ve sıçanlarda ERK / NF-κB yolağını baskılayarak vasodilatasyonu artırır ve endotel hücrelerinde TNF-α ile tetiklenen adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmaktadır, böylece anjiogenez ve ateroskleroz üzerinde de etkilerini göstermektedir.⁴⁹⁻⁵¹ Bu hastalıklarda görülen inflamasyonun patogenezinde omentin seviyelerindeki azalmanın rol oynayabileceği düşünülmüş ve ayrıca omentinin CRP düzeyini düşürmesi de bu düşünceyi desteklemektedir.^{49, 52}

Periodontal enfeksiyonun dişeti oluşu sıvısı omentin seviyesinde bir değişikliğe neden olup olmadığını Bozkurt Doğan ve ark.⁵³ tarafından araştırılmış ve omentin-1 seviyesinin kronik periodontitisli bireylerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve periodontal tedavi sonrasında bu seviyenin yükseldiğini rapor etmişlerdir. Omentin seviyesinin periodontal hastalığın teşhisinde, prognozunun belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın tayininde kullanılacak potansiyele sahip bir biyobelirteç olabileceğini vurgulamışlardır.

5. Vaspin

Viseral yağ dokusundan salınan ve serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin, son yıllarda keşfedilmiş bir adipositokindir. Vaspin ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'lu hayvan modelleri olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir.⁵⁴ Vaspinin serpin ailesine ait olabileceği düşünülmektedir, fakat inhibisyon



aktivitesi henüz bilinmemektedir. Vaspin temel olarak yağ hücresini etkiler ve stromal endotelial hücreler üzerine parakrin bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Youn BS ve arkadaşları erişkinlerde yaptıkları çalışmada vaspinin yağ dokusundaki mRNA ekspresyonunun obezite parametreleri ve glukoz metabolizması ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁵⁵ Vaspin ile inflamatuvar süreçler arasında nasıl bir ilişki olduğu tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Hida ve ark. yaşlanmanın, şeker hastalığının ilerlemesinin ve kilo kaybının vaspin ekspresyonunu azalttığını ve vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırdığını bildirmiştir.⁵⁶ Vaspinin, obezlerde artış gösteren leptin, resistin ve TNF-a ekspresyonunu baskıladığı, obezlerde azalan adiponektin ekspresyonunu ise stimüle ettiği yönünde çalışmalar vardır. Bu yöndeki çalışmalarla bağlantılı olarak vaspinin, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir.⁵⁷

Vaspin'in periodontal durumdan nasıl etkilenildiğinin araştırıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Pradeep ve arkadaşları⁵⁸ kronik periodontitisli bireylerde DOS ve gözyaşında vaspin konsantrasyonunu yükselmiş olarak tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalarda da benzer olarak kronik periodontitisli bireylerde vaspin konsantrasyonunun artmış olduğu ve periodontal tedaviyi takiben bu değerin düştüğü görülmüştür.^{53, 59}

6. Ghrelin

Molekül yapısı 28 amino asitten oluşan ghrelin'in, 3. aminoasite bir yağ asidinin bağlanıp bağlanmamasına göre açillenmiş ya da des-açil ghrelin olarak adlandırılan 2 formu bulunur. Aktif olan yağ asidi bağlanmış yani açillenmiş formudur. Ghrelin öncelikli olarak midedeki endokrin X(A) hücreleri tarafından salgılanan, büyüme hormon reseptörü için uyarıcı etkiye sahip oldukça potent özelliği olan bir adipokindir. Etkisini büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) tip 1a'ya bağlanarak gösterir. Ayrıca ghrelin, bağırsak, hipotalamus, hipofiz, beyin bazı bölgeleri, kalp, karaciğer, uterus, böbrek, yağ doku, plasental doku, immün hücreler, pankreas, prostat dokusu, tükrük ve bazı bitki türlerinde sentezlenmektedir.^{60, 61} Ghrelinin keşfinin ardından yapılan çalışmalar, organizmada birçok sistem üzerine etkili olduğunu göstermiştir, bunlar arasında büyüme hormonu salgılatıcı etkisi, iştah gıda alımı, karbonhidrat metabolizması, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, hücre proliferasyonu ve reproduktif sistem üzerine olan etkileri sayılabilir.^{60, 62 63-65}

Ghrelin, periodontal hastalıklarla bağlantısı

gösterilmiş olan obezite ile ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada, fonksiyonel ghrelin reseptörünün (GHS-R1a) mikrobiyal saldırı altındaki periodontal dokulardaki salınımı araştırılmıştır. GHS-R1a salınımı hastalıklı periodontal dokularda azalma göstermiştir. Uzun süreli periodontal bakterilere maruz kalmasından dolayı GHS-R1a'nın down-regülasyonu, kronik periodontal enfeksiyonlarda ghrelin'in anti-inflamatuvar etkisinin azalmasından sorumlu olabilir, böylece de periodontal enfeksiyon ve doku yıkımının artmasına sebep olabilmektedir.⁶⁶ Yapılan başka bir çalışmada ise periodontitisli ve obez bireylerde dişeti oluşu sırasında ghrelin seviyesi periodontal olarak sağlıklı ve obez olmayan gruplarla karşılaştırıldığında en düşük olarak saptanmıştır.⁶⁷ Yılmaz ve ark. nın yürüttüğü bir çalışmada ise ghrelin seviyesi kronik periodontitisli bireylerde araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise plasma ghrelin seviyesi kronik periodontitisli grupta diğer gruplardakine oranla daha yüksek bulunmuştur.⁶⁸

7. Kemerin

Retinoid Asit Reseptör Cevabı 2 (RARRES2) veya Tazaroten İndüklenmiş Gen 2 Proteini (TIG2) olarak da isimlendirilen kemerinin bir adipokin olarak anılması 2007 yılında olmuştur. Kemerin, 18kDa'luk 163 aminoasitlik preprokemerin öncül formunda sentezlenir ve inaktif/azaktif prokemerin formunda salınır. Metabolik olaylarda üç farklı reseptör ile ilişkilidir: kemokin benzeri reseptör-1 (CMKLR/ Chem23/ ChemerinR), kemokin (C-C motif) benzeri reseptör-2 (CCRL2) ve orphan G protein bağımlı reseptör -1 (GPR1).^{19, 69, 70} Kemerin yüksek oranda adipositler ve hepatositlerden eksprese edilir. Kemerin kemoatraktant olarak görev yapar. Dentritik hücrelerin inflamasyonda ve hasarda deriden kana göçünü uyarır. Makrofajların adezyonunu uyarır. İmmün cevabı azaltır ve bakterilerin gelişimini inhibe eder. İmmün sistemde pro-inflamatuvar anti-inflamatuvar aktiviteye sahiptir. Tümör nekroz faktör alpha, interlökin-1β gibi proinflamatuvar sitokinlerin regülasyonunda görev alır. İnsülin salınımını artırır.⁷¹⁻⁷⁷

Dolaşımında bulunan kemerin seviyesi inflamasyon, obezite, metabolik sendrom, alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan kişilerde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Periodontal durumun kemerin seviyesini nasıl etkilediği de çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Balli ve ark. nın yaptığı bir çalışmada kronik periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek DOS kemerin düzeyi tespit edilmiştir. Kemerin



seviyesinin hem prognostik hem de diagnostik indikatör olarak rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.⁷⁸ Özcan ve ark. ise periodontitisli bireylerde gingivitis ve sağlıklı gruplara göre tükürük kemerin düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. Periodontitisli bireylerde artmış tükürük kemerin düzeyinin doku yıkımı derecesi ile orantılı olduğunu ve periodontal hastalığın şiddetinin belirlenmesinde faydalı bir biyomarker olabileceğini bildirmişlerdir.⁵ Bir diğer çalışmada kronik periodontitisli ve tip-2 diyabetli bireylerde dişeti oluşu sıvısında kemerin seviyeleri araştırılmıştır. Kronik periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek kemerin seviyesi tespit edilmiş, benzer şekilde kronik periodontitisli ve tip-2 diyabetli bireylerde sadece kronik periodontitisli bireylerden daha yüksek kemerin konsantrasyonu tespit edilmiştir.⁷⁹

SONUÇ

Çeşitli periodontal hastalıklarda adipokin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar ışığında, yağ dokusundan salınan bu adipokinlerin periodontal enfeksiyonun şiddetine göre tespit edilebilen seviyelerinin değiştiği ve tedavi sonucunda bu değerlerin normale döndüğü görülmüştür. Periodontal enfeksiyonun erken tanısında, patogenezinin anlaşılmasında, tedaviye yanıtın izlenmesinde bu biyomarkerlerin periodontoloji alanında bize yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

NOT: Çalışmada herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması içerisinde bulunmamaktadır. Makale daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere işlem görmemektedir

KAYNAKLAR

1. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 2000 2012;60:15-39.
2. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2004;34:9-21.
3. Taba M, Jr., Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005;49:551-71.
4. Özer DÖ, Demiralp B. Periodontitis kardiyovasküler hastalığa neden olur mu? Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2005;2005:62-70.
5. Ozcan E, Saygun NI, Serdar MA, Kurt N. Evaluation of the salivary levels of visfatin, chemerin, and

- progranulin in periodontal inflammation. *Clin Oral Investig* 2015;19:921-8.
6. Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirski-Korcza K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vispin--in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011;17:1397-410.
7. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
8. Saddi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, Reis AF. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2:21.
9. Zhang LQ, Heruth DP, Ye SQ. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Human Diseases. *J Bioanal Biomed* 2011;3:13-25.
10. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
11. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 2007;56:565-70.
12. Pradeep AR, Raghavendra NM, Prasad MV, Kathariya R, Patel SP, Sharma A. Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2011;82:1314-9.
13. Tabari ZA, Azadmehr A, Nohekhan A, Naddafpour N, Ghaedi FB. Salivary visfatin concentrations in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2014;85:1081-5.
14. Raghavendra NM, Pradeep AR, Kathariya R, Sharma A, Rao NS, Naik SB. Effect of non surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration in periodontal health and disease. *Dis Markers* 2012;32:383-8.
15. Mishra V, Shettar L, Bajaj M, Math AS, Thakur SL. Interlinking Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus by Assessment of Crevicular Visfatin Levels in Health and in Disease Before and After Initial Periodontal Therapy. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: ZC67-71.
16. Turer CC, Balli U, Guven B, Cetinkaya BO, Keles GC. Visfatin levels in gingival crevicular fluid and serum before and after non-surgical treatment for periodontal diseases. *J Oral Sci* 2016;58:491-9.



17. Abolfazli N, Jabali S, Saleh Saber F, Babaloo Z, Shirmohammadi A. Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Serum and Salivary Concentrations of Visfatin in Patients with Chronic Periodontitis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2015;9:11-7.
18. Ghallab NA, Amr EM, Shaker OG. Expression of Leptin and Visfatin in Gingival Tissues of Chronic Periodontitis With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Study Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Real-Time Polymerase Chain Reaction. *J Periodontol* 2015;86:882-9.
19. Wu Y, Chen L, Wei B, Luo K, Yan F. Effect of non-surgical periodontal treatment on visfatin concentrations in serum and gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2015;86:795-800.
20. Pradeep AR, Raghavendra NM, Sharma A, et al. Association of serum and crevicular visfatin levels in periodontal health and disease with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2012;83:629-34.
21. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009;133:157-70.
22. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309:286-90.
23. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-783.
24. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334:1092-101.
25. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300:472-476.
26. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009;9:38-42.
27. Mittal M, Hassan B, Desai K, Duseja S, Kumar S, Reddy SG. GCF Resistin As A Novel Marker in Patients with Chronic Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Diagn Res* 2015;9:ZC62-4.
28. Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, et al. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontal Res* 2008;43:556-62.
29. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res* 2008;87:319-322.
30. Migita K, Maeda Y, Miyashita T, et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:698-701.
31. Gokhale NH, Acharya AB, Patil VS, Trivedi DJ, Setty S, Thakur SL. Resistin levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2014;85:610-7.
32. Devanoorkar A, Dwarakanath CD, Gundanavar G, Kathariya R, Patil SR. Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease and effects of non surgical periodontal therapy on its levels. *Dis Markers* 2012;32:289-94.
33. Patel SP, Raju PA. Resistin in serum and gingival crevicular fluid as a marker of periodontal inflammation and its correlation with single-nucleotide polymorphism in human resistin gene at -420. *Contemp Clin Dent* 2013;4:192-7.
34. Jain H, Mulay S. Relationship between periodontitis and systemic diseases: leptin, a new biomarker? *Indian J Dent Res* 2014;25:657-61.
35. Zhu J, Guo B, Gan X, et al. Association of circulating leptin and adiponectin with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2017;17:104.
36. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:505-28.
37. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37.
38. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2001;72:1254-7.
39. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res* 2007;42:300-4.
40. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007;34:467-72.



41. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010;81:1118-23.
42. Altay U, Gurgan CA, Agbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J Periodontol* 2013;84:13-23.
43. Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:24-33.
44. Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Sutcu R, Delibas N, Demirel R. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. *J Periodontol* 2006;77:634-40.
45. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655-61.
46. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:29-33.
47. Senolt L, Polanska M, Filkova M, et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1410-1.
48. Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:873-8.
49. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2010;59:3023-31.
50. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF-kappaB pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;425:401-6.
51. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;393:668-72.
52. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010;20:143-8.
53. Bozkurt Dogan S, Ongoz Dede F, Balli U, Sertoglu E. Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Oral Sci* 2016; 58: 379-89.
54. Jian W, Peng W, Xiao S, et al. Role of serum vaspin in progression of type 2 diabetes: a 2-year cohort study. *PLoS One* 2014;9:e94763.
55. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:372-377.
56. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10610-5.
57. Wang YM, Wang WP, Wang LP, Lu QH, Zhou XH. Calorie control increased vaspin levels of serum and periepididymal adipose tissue in diet-induced obese rats in association with serum free fatty acid and tumor necrosis factor alpha. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:936-41.
58. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K. Vaspin: a new adipokine correlating the levels of crevicular fluid and tear fluid in periodontitis and obesity. *J Investig Clin Dent* 2016;7:232-8.
59. Balli U, Bozkurt Dogan S, Ongoz Dede F, Sertoglu E, Keles GC. The levels of visceral adipose tissue-derived serpin, omentin-1 and tumor necrosis factor-alpha in the gingival crevicular fluid of obese patients following periodontal therapy. *J Oral Sci* 2016;58:465-73.
60. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
61. Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon. *Endocrinology* 2001; 142: 3697-700.
62. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003;114:71-7.
63. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1738-45.



64. Dornonville de la Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004;120:23-32.
65. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4552.
66. Nokhbehshaim M, Damanaki A, Nogueira AVB, et al. Regulation of Ghrelin Receptor by Periodontal Bacteria In Vitro and In Vivo. *Mediators Inflamm* 2017;2017:4916971.
67. Jentsch HFR, Arnold N, Richter V, Deschner J, Kantyka T, Eick S. Salivary, gingival crevicular fluid and serum levels of ghrelin and chemerin in patients with periodontitis and overweight. *J Periodontol Res* 2017;52:1050-7.
68. Yılmaz G, Kirzioglu FY, Doguc DK, Kocak H, Orhan H. Ghrelin levels in chronic periodontitis patients. *Odontology* 2014;102:59-67.
69. Aronis KN, Sahin-Efe A, Chamberland JP, Spiro A, 3rd, Vokonas P, Mantzoros CS. Chemerin levels as predictor of acute coronary events: a case-control study nested within the veterans affairs normative aging study. *Metabolism* 2014;63:760-6.
70. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282:28175-88.
71. Zabel BA, Zuniga L, Ohyama T, et al. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. *Exp Hematol* 2006;34:1021-32.
72. Albadah MS, Dekhil H, Shaik SA, et al. Effect of weight loss on serum osteocalcin and its association with serum adipokines. *Int J Endocrinol* 2015;2015:508532.
73. Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); two multifunctional receptors with unusual properties. *Exp Cell Res* 2011;317:674-84.
74. Cash JL, Norling LV, Perretti M. Resolution of inflammation: targeting GPCRs that interact with lipids and peptides. *Drug Discov Today* 2014;19:1186-92.
75. Bondue B, Wittamer V, Parmentier M. Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:331-8.
76. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 4687-94.
77. Fatima SS, Rehman R, Baig M, Khan TA. New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides* 2014;62:15-20.
78. Balli U, Ongoz Dede F, Bozkurt Dogan S, Gulsoy Z, Sertoglu E. Chemerin and interleukin-6 levels in obese individuals following periodontal treatment. *Oral Dis* 2016;22:673-80.
79. Dogan SB, Balli U, Dede FO, Sertoglu E, Tazegul K. Chemerin as a Novel Crevicular Fluid Marker of Patients With Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Periodontol* 2016;87:923-33.

Yazışma Adresi

Uzm. Dt. Özlem ŞAHİN ATA
Ataşehir Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi,
İstanbul.
e-mail: dt_ozlemsahin@hotmail.com

