

GINGİVİTİS HASTALARINDA SERUM VISFATİN SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Serum Visfatin Level in Patients with Gingivitis

Emrah BİLEN*

Dzemat Mustafov TALAMANOV**

Mahmud AFANDİYEV*

Adnan TEZEL***

ÖZET

Amaç: Visfatin adipokin türevi molekül olup; salınımı romatoid artrit, sepsis, akut akciğer hasarı, inflamatuvar kemik hastalığı, psöriasis, tip2 diabetes ve obezite gibi akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artar. Bu çalışma periodontal olarak sağlıklı bireyler ile gingivitisli hastalar arasında serum visfatin açısından herhangi bir fark olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve yöntem: Katılımcılar periodontal durumlarına göre 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerden, test grubu, sistemik olarak sağlıklı gingivitis teşhisi konulmuş hastalardan oluşturuldu. Dahil edilme kriterlerine uyan bireylerin klinik parametreleri (plak indeksi, gingival indeks, kanama indeksi, sondalama cep derinliği) kaydedildi. Daha sonra serum örnekleri alınarak -80° C'de saklandı. Örnekler elisa testi ile değerlendirildi. Veriler SPSS 15 programı yardımıyla analiz edildi.

Bulgular: Tüm klinik parametreler gingivitis hastalarında, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede bulundu. Serum visfatin yönünden değerlendirildiğinde ise, test grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde bulundu.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları analiz edildiğinde, visfatin'in periodontal inflamasyonun sistemik etkisini değerlendirmeye yönelik dikkate değer bir biyomarkır olduğunu söylemek mümkündür.

Anahtar kelimeler: gingivitis, serum, visfatin

ABSTRACT

AIM: Visfatin is an adipokine derivative molecule; The release of visfatin increases in acute and chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, sepsis, acute lung injury,

* DDS, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D

** PhD, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D

***DDS PhD, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D

inflammatory bone disease, psoriasis, type 2 diabetes and obesity. This study aimed to determine whether there was any difference in serum visfatin between periodontally healthy individuals and patients with gingivitis.

Material and Methods: The participants were divided into 2 groups according to their periodontal status. The control group consisted of systemic and periodontal healthy individuals, test group, systemically healthy gingivitis patients. Clinical parameters (plaque index, gingival index, bleeding on probing, probing pocket depth) of the individuals who met the inclusion criteria were recorded. Serum samples obtained were stored at -80 ° C. The samples were evaluated with elisa. Data were analyzed with SPSS 15 program.

Results: All clinical parameters were higher in gingivitis patients than in healthy individuals. When the serum visfatin was evaluated, the test group was found to be significantly higher than the control group.

Conclusion: When the findings of this research are analyzed, it shows that visfatin is a remarkable biomarker for evaluating the systemic effect of periodontal inflammation.

Key Words: gingivitis, serum, visfatin

GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, konağın immün / inflamatuvar yanıtı ile mikro-organizmalar arasındaki etkileşimleri içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir.¹ Periodontal yıkım, bakteriyel enfeksiyona cevap olarak lokal olarak üretilen pro-inflamatuvar sitokinler aracılığı ile meydana gelir. Patojenik enfeksiyona karşı uygun olmayan inflamatuvar yanıtlar, bağ dokusu ataşmanı ve alveolar kemiğin yıkımı ile sonuçlanabilir.² En çok görülen hastalıklardan biri olan gingivitis, bir dizi inflamatuvar reaksiyon sonucunda oluşan, marjinal dişetini içeren ve destekleyici periodontal dokularda herhangi bir yıkım oluşturmayan bakteriyel kaynaklı bir iltihabi durumdur.³

Yağ dokusu, esas olarak enerji homeostasisine katılmakla birlikte, adipositokinler gibi aktif maddeleri üreten ve salgılayan bir endokrin organ olarak da görev yapar.⁴ Adipositokinler, leptin, visfatin, resistin, adiponektin ve proinflatuvar sitokinleri içeren hormon benzeri proteinlerdir.⁵

Visfatin, ilk olarak 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından yeni bir adipokin türevi molekül olarak tanımlanmış olup 52 kilo-Dalton ağırlığındadır.⁶ Nikotinamid fosforibozil transferaz

(NAMPT) olarak da bilinen visfatin, öncelikle kemik iliğinde aktif lenfositlerden salınarak erken evre B-lenfosit oluşumunu uyarıcı etki gösteren sitokin benzeri molekül olarak ifade edilmiştir.⁷ Visfatin salınımı romatoid artrit, sepsis, akut akciğer hasarı, inflamatuvar kemik hastalığı, psöriasis, tip2 diabetes ve obezite gibi akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artar.⁸ Visfatin salınımının, adipoz hücreler yanı sıra monosit, makrofaj, T lenfositler, B lenfositler ve dendritik hücreler aktive olduğunda da artış gösterdiği belirtilmiştir.⁹ Ayrıca visfatin, endotoksinler tarafından aktive edilmiş nötrofillerden salgılanır ve nötrofil apoptozisini inhibe etme kapasitesinden dolayı, inflamasyonun devamlılığında önemli rol oynar.¹⁰ Bunun sonucu olarak indirek doku yıkımı meydana gelir. Diğer taraftan IL-6, IL-1b ve TNF-a gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artmış salınımının, visfatin salınımını artırdığı bildirilmiştir.¹¹ Ayrıca, visfatinin yağ dokusunda, makrofajlardan adiposit hücrelere oranla daha fazla salgılandığı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında, visfatinin bir enflamatuvar belirteç olarak düşünülebileceği ifade edilmiştir.¹²

Daha önce yapılan pek çok çalışmada kronik periodontitis, obezite ve

tip2 diabet gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda, serum, tükürük ve dişeti oluşu sıvısı gibi biyolojik sıvılarda, visfatinin artmış seviyeleri gösterilmiştir.^{13 14} Plağa bağlı gingival hastalıklarda, enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar grubundan olup, serum visfatın seviyelerinin değişiklik gösterebileceği ve sağlıklı bireylere göre yüksek seviyelerde olabileceği hipotezinden yola çıkarak sağlıklı ve gingivitisli bireylerde serum visfatın seviyelerinin değerlendirilmesi çalışmamızın amacını oluşturmuştur.

2.GEREÇ ve YÖNTEMLER

2.1. Çalışma popülasyonu

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile Ekim 2018 ve Kasım 2018 tarihleri arasında hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, 1999 AAP sınıflamasında belirlenen kriterlere uygun olarak gingivitis tanısı konmuş 16 birey test grubunu, periodontal açıdan sağlıklı 16 birey ise kontrol grubunu oluşturmuştur.¹⁵ Her iki çalışma grubunu oluşturan bireylerden klinik indeksler (plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama ile sondalanabilir cep derinliği) ve serum visfatın değerleri başlangıçta kaydedilmiştir.

2.2 Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri

Çalışmaya katılan bütün bireylerin 18 yaşından büyük olması ve 3.molar diş hariç en az 20 dişe sahip olması, periodontal olarak sağlıklı bireylerde alveol kemiği kaybı belirtisi olmaması ve tüm ağız kanama skorunun < %20 olması, gingivitisli bireylerde ise gingival indeks>1, sondalama derinliği<3,

tüm ağız kanama skorunun> %20 olması ve ataşman kaybı ile radyografik olarak saptanabilir kemik kaybı bulunmaması durumu esas alındı. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri olarak ; gebelik, emzirme, alerji, astım, obezite, sigara, periodontal tedavi ve / veya önceki 6 ay içinde antibiyotik tedavisi, periodontal hastalık seyrini etkileyebilecek herhangi bir sistemik bozukluk ile periodontal hastalığı etkileyen herhangi bir ilaç alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.3 Klinik Muayene

Dahil edilme kriterlerine uygun katılımcıların klinik parametreleri (plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama ile sondalanabilir cep derinliği) kaydedildi. Her dişin distal, mezial, bukkal ve lingual yüzeylerinden yapılan ölçümler, tek bir klinisyen tarafından elde edildi. Tüm ölçümler periodontal sondu kullanılarak kaydedildi. Her katılımcının tüm ağız klinik parametreleri kaydedilerek ortalama skorları elde edildi. Periapikal ve panoramik radyografiler gingivitis teşhisini doğrulamak için kullanıldı. Ölçümler kaydedilirken plak indeksi¹⁶ ve gingival indeks, Löe ve Silness'in kriterlerine uygun olarak¹⁷, sondalamada kanama indeksi Ainamo ve ark.¹⁸ belirttiği kriterlere göre kaydedilmiştir. Sondalanabilir cep derinliği, periodontal sondun kendi ağırlığına ilave bir kuvvet uygulanmamasına dikkat edilerek, dişin uzun aksına paralel olacak şekilde dişeti oluşuna yerleştirilmesiyle gingival marjin ve cep tabanı arasındaki mesafe olarak tespit edildi.

2.4. Serum örneklerinin elde edilmesi ve değerlendirilmesi

2 ml şırınga ile antekübital fossadan alınan kan örnekleri serum ayırıcı

tüplere toplandı. Elde edilen kan örnekleri, oda sıcaklığında bekletildi. 30 dakika sonra, kan ve serumu ayırmak için numuneler 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri bekletilmeden ependorf tüplerine transfer edildi ve analiz yapılana dek -80°C 'de saklandı.

Serum visfatin seviyesi ticari olarak üretilmiş ölçü kiti (*Elabscience, Houston, USA*) kullanılarak değerlendirildi. Bütün analizler üretici firmanın önerdiği ölçüm prosedürlerine göre yapıldı. Daha iyi bir değerlendirme için her örnekler çift kuyu çalışıldı. Elde edilen verilerin aritmetik ortalaması alındı. Örnekler Ankara Ünivertesı Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Kitlerin minimum saptanabilir aralığı visfatin için 0.31—20 ng/mL idi.

2.5. İstatistiksel metod

Gingivitisli hastalarda visfatin düzeylerinin sağlıklı grup ile karşılaştırılmasında konuyla ilgili yapılan çalışmalarda sağlıklı gruptaki visfatin düzeyinin 7.96 ± 1.10 olduğu görüldü. Gingivitisli hastalarda visfatin ortalamaları arasındaki 2.50 birimlik farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebileceği varsayımı ile minimum %95 güç ve 0.05 yanılma düzeyinde, çift taraflı t testine göre her bir gruba en az 13 denek alınması uygun bulundu. Grup karşılaştırmalarında visfatin düzeyleri

ve diğer ölçümle elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra T test /Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $\alpha=0.05$ alındı ve değerlendirmelerde SPSS 11.5 paket programı kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya, kontrol grubunda sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 16 birey, çalışma grubunda ise sistemik olarak sağlıklı gingivitis teşhisi konulmuş 16 birey olmak üzere toplamda 32 katılımcı dahil edildi. Yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p>0.05$) Başlangıçta periodontal klinik parametreler ve serum visfatin seviyesi ölçüldü. Beklenildiği gibi, klinik parametreler (Gİ, Pİ, CD, Kİ) yönünden değerlendirildiğinde gingivitis hastaları sağlıklı bireylerden daha yüksek skorlara sahipti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.001$) Kontrol grubunda serum visfatin seviyesi $6,78 \pm 3,36$ ng/ml iken, test grubunun serum visfatin seviyesi $11,96 \pm 8,94$ ng/ml olarak bulunmuştur. Grupların klinik parametreler ile serum visfatin seviyesine ilişkin bulgular tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun demografik verileri

Karakteristik	Kontrol grup (n = 16)	Test grup (n = 16)	P değeri
Yaş (yıl, ortalama \pm SD)	28.00 \pm 6.91	28,69 \pm 6,20	0.769 ^a
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	7(43.8)	6(37.5)	0.719 ^b
Kadın	9(56.2)	10(62.5)	

^a T Test , ^b Ki Kare Test

Tablo 2: Kontrol ve test grubunun klinik parametreler ve serum visfatin açısından karşılaştırılması

Klinik ve Biyokimyasal Parametreler	Kontrol (n=16)	Gingivitis (n=16)	p
Plak indeksi (PI)	0,08 ±0,02	1,51 ±0,40	<0.001 ^a
Gingival indeks (GI)	0,16 ±0,08	1,69 ±0,36	<0.001 ^a
BOP %	9,69 ±3,18	61,87 ±19,46	<0.001 ^a
Cep Derinliği (mm)	1,32 ±0,30	1,80 ±0,60	<0.001 ^a
Serum Visfatin (ng/ml)	6,78 ±3,36	11,96 ±8,94	0.43*

^aanamlılık , p<0.001 , *anamlılık, P < 0.05 T test/ Man Whitney U Test

4.TARTIŞMA

Visfatin daha çok visseral adipoz doku tarafından üretilen ve insülin benzeri etkisi olan yeni tanımlanmış bir adipokindir. Aynı zamanda, inflammatuar uyaranlara yanıt olarak nötrofiller tarafından salgılanan ve monositlerin sitokin üretimini artıran bir pro-inflamatuar adipositokin olarak da işlev görürler. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, periodontal olarak sağlıklı bireyler ile gingivitisli bireyler arasında serum visfatin seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada yaş ve cinsiyetin visfatin seviyesi üzerine olası etkisi nedeniyle gruplar benzer şekilde oluşturulmaya dikkat edilmiştir. Serum visfatin seviyesi, gingivitisli hastalarda periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Türer ve ark.'nın visfatinini, serum ve dişeti oluşu sıvısında değerlendirdiği çalışmalarında, çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak gingivitisli hastalarda daha yüksek seviyelerde visfatin konsantrasyonu bulmuşlardır. Yine cerrahi olmayan periodontal tedavinin visfatin seviyesinde düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir.² Benzer şekilde Pradeep ve ark.'da inflamasyon şiddetlendikçe serum visfatin seviyesinin arttığını rapor etmişlerdir.³ Bu sonuçlar serum visfatin düzeyinin periodontal hastalığın potansiyel bir biyobelirteci olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda periodontal tedaviden sonra visfatin seviye-

lerinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁹ Çalışmamızın sonuçlarından elde ettiğimiz bu bulgu, visfatinin periodontal inflamasyonda rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.²⁰

Visfatinin tükürük veya dişeti oluşu sıvısı gibi biyolojik sıvılarda lokal olarak analiz edilmemesi ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin visfatin seviyesi üzerine etkisinin değerlendirilmemesi bu çalışmanın kısıtlılığı olarak gösterilebilir. Visfatinin gingivitis dahil olmak üzere çoğu inflammatuar hastalıkta inflamasyonun şiddeti ile doğru orantılı olarak değişiklik gösterdiği ve bu nedenle gingivitis için yararlı bir biyobelirteç olabileceği sonucu çıkarılabilir.

5.SONUÇ

Bu çalışmanın bulgularına dayanarak, serumda visfatin düzeyinin artması, periodontal hastalık patogenezinde rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguları doğrulamak için daha geniş popülasyonlara sahip çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Çetiner D, Engel MU. Periodontal teşhiste hastalığa ait potansiyel markerler. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2000;10(2): 66-72
2. Türer, Ç. C., Ballı, U., Güven, B., Çetinkaya, B. Ö. & Keleş, G. Ç. Visfatin levels in gingival crevicular fluid and serum before and after non-surgical treatment for periodontal diseases. Journal of Oral Science 2016; 58: 491-499

3. Pradeep AR, Raghavendra NM, Ramchandra 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: 1314-1319.
4. Vilas, A. *et al.* Regulation of visfatin by microbial and biomechanical signals in PDL cells. *Clin Oral Invest* 2014; 171-178
5. 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; 795-800
6. Bayani, M., Pourali, M. & Keivan, M. Possible interaction between visfatin , periodontal infection , and other systemic diseases: A brief review of literature. *European Journal of Dentistry* 2017; 407-410
7. Kurt, N. Evaluation of the salivary levels of visfatin , chemerin , and progranulin in periodontal inflammation. *Clin Oral Invest* 2015; 19: 921-928
8. Özcan, E. & Saygun, N. I. Increased visfatin expression is associated with nuclear factor-kappa B and phosphatidylinositol 3-kinase in periodontal inflammation. *Clin Oral Invest* 2017; 1113-1121
9. Pradeep, A. R. *et al.* Association of Serum and Crevicular Visfatin Levels in Periodontal Health and Disease With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Periodontol* • 2012; 629-634
10. Tabari, Z. A. *et al.* Visfatin expression in gingival tissues of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients: An immunohistochemical analysis. *Dental Research Journal* 2018; 104-110
11. Tabari, Z. A., Azadmehr, A., Nohekhan, A. & Naddafpour, N. Salivary Visfatin Concentrations in Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2014; 1081-1085
12. 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: 11-17
13. Article, O., Mishra, V., Shettar, L., Bajaj, M. & Thakur, S. L. Interlinking Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus by Assessment of Crevicular Visfatin Levels in Health and in Disease Before and After Initial Periodontal Therapy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016; 10(8): ZC67-ZC7168 68
14. Mohamed, H. G., Idris, S. B., Mustafa, M. & Ahmed, M. F. Impact of Chronic Periodontitis on Levels of Glucoregulatory Biomarkers in Gingival Crevicular Fluid of Adults with and without Type 2 Diabetes. *Periodontitis and Glucoregulatory Biomarkers* 2015; 1-11
15. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6
16. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J. Periodontol.* 1967; 38: 610-616
17. Silness J, L. H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol. Scand.* 1964; 22: 121-135
18. Ainamo J, B. I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25: 229-35
19. Raghavendra NM, Pradeep AR, Kathariya R, Sharma A, Rao NS, N. S. 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
20. Deschner, J., Eick, S., Damanaki, A. & Nokhbehssaim, M. The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Mol. Oral Microbiol.* 2014; 29, 258-269

Yazışma Adresi:

Uzm Dt. Emrah BİLEN
 e-mail: emrah_bln2332@hotmail.com
 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği
 Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
 06500 Beşevler-ANKARA