

Resistinin kronik periodontitisteki rolü

Role of resistin in chronic periodontitis

Dt. Yaprak Kalkan

Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji A.D., İstanbul

Prof. Dr. Başak Doğan

Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji A.D., İstanbul

Geliş tarihi: 12 Eylül 2017

Kabul tarihi: 02 Ekim 2017

doi: 10.5505/yeditepe.2017. 25338

Yazışma adresi:

Dt. Yaprak Kalkan
Marmara Üniversitesi Başibüyük Sağlık Yerleşkesi,
Dişhekimliği Fakültesi, Başibüyük Yolu 9/3 34854
Başibüyük / Maltepe / İstanbul
Tel: 0090 0533 446 39 80
E-posta: yaprak_in@hotmail.com

ÖZET

Günümüzde adipoz doku metabolik açıdan aktif ve kompleks bir organ olarak görülmektedir. Sisteinden zengin protein ailesine ait olan resistin gibi birçok bioaktif molekül salgılanmaktadır. Kemirgenlerde beyaz yağ dokusundan salgılanırken, insanlarda yağ dokusuyla birlikte bağışıklık kabiliyeti olan mononükleer hücreler tarafından da eksprese edilmektedir. Resistin ismi "resist insulin"den türetilmiş ve insülin direncinin uyarılması anlamına gelmektedir. Resistin ilk olarak 2001 yılında antidiyabetik ilaçların gen ekspresyonuna olan etkisi araştırılırken keşfedilmiştir. İnsülin, glukoz, birçok sitokin ve antidiyabetik bir ilaç olan tiazolidinedionların resistin gen ekspresyonunun düzenleyicisi olduğu ortaya konmuştur. Araştırmalar, artmış resistin düzeylerinin; insülin direnci, obezite ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Kronik periodontitis (KP) varlığında, periodontal dokularda yıkıma sebep olan proenflamatuar sitokinler resistinin salgılanmasından ve pozitif feedback mekanizmasından sorumludur. Resistinin, KP ve T2DM arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek bir molekül olabileceğinin düşünülmesinin yanı sıra kısıtlı sayıda yapılan çalışmalarla KP ve T2DM gibi kronik enflamatuar hastalıklarla resistin seviyesi arasında doğrudan bir neden sonuç ilişkisi kurabilmek henüz mümkün değildir. Bu derlemede, resistinin yapısına yönelik çalışmalarla beraber KP'de resistin seviyesinin incelendiği araştırmalar detaylı olarak ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: Resistin, kronik periodontitis, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus

SUMMARY

Today adipose tissue is seen as a metabolically active and complex organ. It secretes a variety of bioactive substances such as resistin which is belonging to a cycteine-rich protein family. It is expressed in white adipose tissues in rodents and synthesized predominantly by immun cells such as mononuclear both within and outside adipose tissue in humans. Resistin derived its name from inducing insulin resistance (resist-in). Resistin was first discovered in 2001 when investigating the effect of antidiabetic drugs on resistin gene expression. Insulin, glucose, many cytokines and anti-diabetic thiazolidinediones are regulators of resistin gene expression. Studies suggest that increased resistin levels can be associated with the development of insulin resistance, obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). In the presence of chronic periodontitis (CP), proinflammatory cytokines that cause destruction in periodontal tissues are responsible for the secretion of resistin and positive feedback mechanisms. Resistin would be one of the molecular links connecting CP and T2DM. But it is not yet possible to establish a direct cause-and-effect relationship between resistin levels and chronic inflammatory diseases such as CP and T2DM. In this review, studies on resistin level in CP will be discussed in detail.

Keywords: Resistin, chronic periodontitis, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus.

GİRİŞ

Günümüzde adipoz doku metabolik açıdan aktif ve kompleks bir organ olarak tanımlanmaktadır. Sayısız immunomodülatör faktörü salgılamasıyla metabolik ve vasküler biyolojiyi düzenlemede majör role sahiptir. İçinde lipid bulunan adiposit adlı hücrelerin birbirine gevşek olarak bağlanmasıyla oluşan adipoz doku; fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi hücreleri yapısında barındırmaktadır. Adipoz doku içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) olarak ikiye ayrılmaktadır. Kahverengi yağ dokusunun esas görevi enerji sağlamak ve vücut ısısını düzenlemektir. Beyaz yağ dokusunun (BYD) görevi ise; enerji sağlamanın yanı sıra adipokin veya adipositokin olarak adlandırılan; otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan 50'den fazla bioaktif molekül salgılamaktır.^{1,2}

Adipositokinler, 1994 yılının sonlarında ailenin ilk üyesi olan "leptin" in tanımlanmasıyla keşfedilmiştir.³ Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılmaktadır.⁴

1. Esas olarak diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (örneğin; TNF- α),
2. Ağırıklı olarak BYD tarafından üretilen hormonlar (örneğin; leptin ve adiponektin),
3. BYD ile birlikte bağıışıklık kabiliyeti olan hücreler tarafından üretilen hormonlar (örneğin; resistin).

Adipositokinlerin fizyolojik rollerini yansıtan başka bir sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılmıştır:⁵

1. Leptin, adiponektin ve visfatin gibi insülin-duyarlılığı olan faktörler,
2. Resistin, tümör nekroz faktör (TNF)- α ve interlökin (IL)-6 gibi insülin direnci-indükleyen faktörler.

Adipositokinlerden biri olan resistin üzerine yapılan çalışmalar, insülin direncindeki ve enflamatuvar süreçteki rolü ve önemi sebebiyle son zamanlarda yoğunlaşmıştır.

Resistin Yapısı

Resistin ilk olarak 2001 yılında yağ dokusuna özel bir hormon olarak tanımlanmıştır. Farelerde insülin direncini uyardığı için (resist-in: resist insulin) resistin olarak adlandırılmıştır.⁶ Enflamatuvar bölgede bulunan, 108 aminoasit içeren 12.5 kilodalton ağırlığında sisteinden zengin bir proteindir.^{7,8} Resistin benzeri moleküller (RELM) olarak da bilinen resistin, doku spesifik sinyal molekülü ailesine aittir.⁶ Bu ailenin keşfedilen ilk üyesi olan FIZZ1 (RELM- α olarak da bilinir), deneysel olarak astımlı farelerin bronkoalveoler sıvısında normal seviyelerin üstünde bulunan bir proteindir. FIZZ2 (RELM- α), bağırsak kriptinin çoğalan epitelyumunda keşfedilmiştir.⁹ Resistin (FIZZ3), adipositler, makrofajlar ve diğer hücre tiplerinde bulunmaktadır. Kemirgenlerde dördüncü bir FIZZ proteini olan

RELM- α , beyaz yağ dokusu ve hematopoetik dokularda tanımlanmıştır.^{9,10}

Resistin, insanlarda çoğunlukla kemik iliğinden salgılanmakta olup plasantanın trofoblastik hücreleri, pankreas, hipotalamus, hipofiz, adrenal bezler, dalak, beyaz kan hücreleri, sinovial sıvı, sinovial doku ve dolaşımdaki kanda da bulunabilmektedir.^{9,11-13} Monosit ve makrofajlar beyaz yağ dokusundaki resistin ekspresyonunun primer hücreleridir.^{11,14} Ayrıca IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin uyarmasıyla periferik kan mononükleer hücrelerinden eksprese olup, reseptör aktivatör NF- κ B ligandı (RANKL) sinyal yoluyla da etkisini göstermektedir.^{15,16}

Resistin enflamasyondaki rolü

Resistin makrofajlar, periferik mononükleer hücreler ve vasküler hücreler sayesinde enflamatuvar cevapta majör düzenleyici rol oynamaktadır.¹² Monositlerin makrofajlara farklılaşmasıyla resistin salınımı uyarılmaktadır.^{11,17} Aynı zamanda TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinler ve bakterilerin lipopolisakkarit endodoksini, makrofajlarda resistin salınımını arttırmaktadır. İnsan periferik mononükleer hücrelerinde de resistin mRNA'sı TNF- α 'nın etkisiyle artmaktadır.¹⁵

Resistin insülin direncindeki rolü

Tiazolidinedionlar hücre içine yağ asidi alımını artırıp plazma serbest yağ asidi miktarını azaltıp, insüline karşı duyarlılığı arttıran antidiyabetik bir ilaçtır. Steppan ve ark. 2001 yılında tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde kullanılan bu ilacın mekanizmasını araştırırken resistin proteinini tesadüfen keşfetmişlerdir.⁶ Yapmış oldukları bu çalışmanın *in vivo* kısmında sistemik olarak sağlıklı farelere intraperitoneal resistin uygulamasının bozulmuş glukoz toleransına ve insülin aktivitesine sebep olduğunu tespit etmişlerdir. T2DM'si olan farelerde resistin geni baskılandığında ise glukoz ve insülin aktivitesinin geliştiği ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, yüksek yağ içerikli diyetle insülin direnci ve obezite gelişen fareler ile obezite geni bulunan farelerde yapılan deneyde serum resistin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, resistinin insülin direncini etkileyen adiposit kaynaklı bir faktör olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada farelere 8 saat açlık sonrası 1 doz bundan 12 saat sonra 1 doz daha olmak üzere intraperitoneal olarak resistin enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 15 dk. sonra serum resistin seviyesinin arttığı görülmüştür. Yapılan 2 enjeksiyondan 2 saat sonra glukoz toleransları ölçülmüş ve maksimum kan şekeri seviyesinin %28 oranında arttığı tespit edilmiştir. Ancak insülin seviyesinde anlamlı bir artış olmadığı bulgulanmıştır. Böylece resistinin, insülin seviyesini düşürmeden bozulmuş glukoz toleransının ve insülinin etkilerine karşı duyarlılığın azalmasına neden olduğu görülmüştür.

3T3-L1 adipositleri bulunduğu ortama bolca resistin salgılayan ve insülin uyarılı glukoz alım model sisteminde

sıklıkla kullanılan bir yağ hücresidir. Aynı çalışmada in vitro olarak 3T3-L1 adipositlerinde resistin anti-serumundan arındırılmış IgG ile resistin nötralize edilmiştir. Bazal durumda ve insüline uygulandıktan sonra glukoz alımı ölçülmüştür. Anti-resistin IgG uygulanması glukoz alımını %42 oranında arttırmıştır. Bu durum insülin uyarılı glukoz alımını %37 oranında artırarak obez ve insüline dirençli farelerin serum glukoz seviyelerini azaltmıştır. Rekombinant resistin uygulanan 3T3-L1 adipositlerinde ise; glukoz alımı %37 oranında azalmıştır. Tüm bu veriler, insülin uyarıcı glukoz alım modellerinde insülin aktivitesini azaltıcı bir sinyal molekülü olduğunu göstermiştir.⁶ Obezite ile artan resistinin farelerde insülin rezistansına ve T2DM'ye yol açtığı görülmüştür.¹⁸

İlk olarak farelerde tespit edilen resistinin insülin direnci etkisi günümüzde insanlar için de geçerlilik kazanmıştır.¹⁹ Genel kabul olarak görülen resistinin kronik salınımının glukozun hücre içine alımını olumsuz etkilediği yönündedir.²⁰ Zhou ve ark. yaptıkları bir çalışmada resistinin yetişkin insan hepatositlerindeki glukoz toleransını bozduğunu rapor etmişlerdir.²¹

Yağ dokusu miktarının artması obezitenin karakteristik özelliğidir¹ ve özellikle artan yağ kitlesi T2DM, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.²² Genç yaşta kilo alınması, karın bölgesinde yağlanma ve tüm bunların beraberinde getirdiği insülin direnci, T2DM gelişme riskini arttırmaktadır.^{23,24} Resistinin obez kişilerde seviyesinin arttığı düşünülmektedir.⁷ Obez bireylerde artan c-reaktif protein, IL-6, TNF- α ve sellüler adezyon molekül seviyelerinin insülin direnci ile korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur.^{2,25}

Tablo 1. Periodontal hastalık, T2DM ve obezite varlığında resistin seviyesini değerlendiren çalışmalar.

Yazar	Yıl	Test	Kontrol	Periodontal Durum	Örnek	Sonuç
Suresh ¹	2016	Obes+KP (n=25) KP (n=25)	Obes+ Periodontal Sağlıklı (n=25) Sağlıklı* (n=15)	KP	DOS	Obes+KP> KP> Obes + Perio.Sağlıklı> Sağlıklı
Setc ²	2015	KP (n=15) Gingivitis (n=15)	Sağlıklı* (n=15)	KP, Gingivitis	Serum	KP> Gingivitis> Sağlıklı
Pate ³	2014	Obes+KP (n=30) KP (n=30)	Sağlıklı* (n=30)	KP	Serum + DOS	Serum+DOS: Obes+KP> KP> Sağlıklı
Gokhale ⁴	2014	T2DM+KP (n=15) KP (n=15)	T2DM+ Periodontal Sağlıklı (n=15) Sağlıklı* (n=15)	KP	DOS	T2DM+KP> T2DM+Sağlıklı>KP>Sağlıklı
Zimmermann ⁵	2013	Obes+KP (n=20) KP (n=20)	Obes+ Periodontal Sağlıklı (n=20) Sağlıklı* (n=20)	KP	Serum + DOS	Serum: Obes+KP>KP> Obes+Sağlıklı=< Sağlıklı DOS: (sığ bölgeler) Obes+KP> KP< Obes+Sağlıklı=< Sağlıklı Obes+KP.Derin bölgeler>=sığ bölgeler KP.Derin bölgeler>=sığ bölgeler Tükürük: T2DM>Sağlıklı Serum: resistin>tükürük resistin
Yiu ⁶	2012	T2DM (n=38)	Sistemik Sağlıklı (n=35)	Değerlendirilmemiş	Serum + Tükürük	Serum: resistin>tükürük resistin
Hiroshima ⁷	2012	T2DM+KP (n=18) KP (n=24)	Sağlıklı* (n=21)	KP	DOS	T2DM+KP>KP>Sağlıklı
Sano ⁸	2008	KP (n=34)	Sağlıklı* (n=42)	KP	Serum	KP>Sağlıklı
Furuges ⁹	2008	KP (n=84)	Sağlıklı* (n=74)	KP	Serum	KP>Sağlıklı
Fujinami ¹⁰	2004	T2DM (n=90)	Sistemik Sağlıklı (n=74)	Değerlendirilmemiş	Serum	T2DM>Sağlıklı

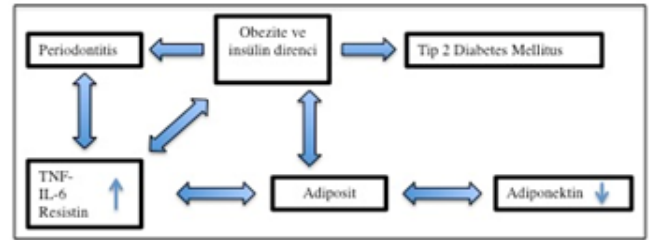
KP: Kronik periodontitis, DOS: Dişeti oluşu sıvısı Sağlıklı*: Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı, T2DM: Tip 2 diabetes mellitus.

Fujinami ve ark. 2004 yılında T2DM'li bireylerin sistemik sağlıklı bireylere göre serum resistin seviyelerini araştırmışlar ve T2DM varlığında resistin seviyesinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.²⁶ Yapılan bir başka çalışmada ise T2DM bireylerle sistemik olarak sağlıklı bireylerin serum ve tükürük resistin seviyeleri karşılaştırılmıştır.²⁷ Tükürük resistin seviyelerinin T2DM bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tablo 1).

Resistin ve kronik periodontitis ilişkisi

Kronik periodontitis (KP), bakteri florasına ve ürünlerine karşı konak immün-enflamatuvar sistemi uyarmakla karakterize multifaktöriyel etiyojolojiye sahip bir hastalıktır.²⁸ Bu enflamasyon monosit, makrofaj gibi birçok immün-enflamatuvar hücrenin periodontal dokulara infiltrasyonuna neden olmaktadır. Salgılanan proenflamatuvar sitokinler periodontal dokularda yıkıma sebep olmaktadır. TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi sitokinler enflamasyonda, immün yanıtın oluşmasında, osteoklastogenezis ve bağ doku yıkımında aktif rol oynamaktadır.^{29,30} Bu sitokinler resistinin salgılanmasından ve pozitif feedback mekanizmasından sorumludur.¹⁷

Resistin seviyesinin KP varlığında artıp, insüline karşı direnç gelişmesi ve T2DM oluşmasında etkili olabileceği düşünülmektedir³¹ (Resim 1).



Resim 1. Periodontitis, tip 2 diabetes mellitus ve insülin direnci arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterilmesi

İnsan adipositlerinde resistinin, insülinin antagonisti olduğu bildirilmiştir.³² Resistinin enflamasyonda ve enflamasyonla ilgili hastalıklarda kilit rol oynayabileceği gösterilmiştir.³³

Son 10 yılda resistin seviyesinin KP, T2DM ve obezite ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır³⁴⁻⁴¹ (Tablo 1). Bunların bir kısmında, sadece KP'si olan bireylerde;^{34,35} bazılarında ise KP'ye ilave olarak T2DM^{36,38} veya obezite^{37,39,41} varlığında resistin seviyeleri araştırılmıştır.

Çalışmaların çoğunda sistemik olarak sağlıklı KP hastalarında serum resistin seviyesinin periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{34,35,39} Ancak KP, gingivitis ve periodontal yönden sağlıklı bireylerin serum resistin seviyelerini benzer bulan bir çalışma da mevcuttur⁴⁰ (Tablo 1).

Periodontal hastalıkta lokal enflamasyonu göstermede sıklıkla tercih edilen DOS, resistin seviyesinin değerlendirilmesinde de kullanılmıştır. KP'li hastalarda DOS resistin seviyesinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur.^{36,38,39,41} T2DM'li KP

hastaların, sistemik olarak sağlıklı KP hastalarla DOS resistin seviyesi açısından karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışmada,^{36,38} Gokhale ve ark. T2DM'li KP hastalarında resistin seviyelerini yüksek bulurken³⁸ Hiroshima ve ark.² hasta grubunda da benzer bulmuşlardır.³⁶ Ancak her iki çalışmada da en düşük resistin sağlıklı bireylerde tespit edilmiştir.

T2DM'de olduğu gibi obeziteyle KP'nin birlikte değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.^{37,39,41} Patel ve ark. KP'si olan obez bireylerin sistemik olarak sağlıklı bireylere kıyasla hem serum hem DOS'ta resistin seviyelerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.³⁹ Güncel bir çalışmada ise DOS'ta incelenen resistin seviyeleri en yüksekten düşüğe doğru sırasıyla obez+KP, KP, periodontal olarak sağlıklı obez ve sağlıklı kişilerde olduğu belirtilmiştir.⁴¹ KP'li bireylerde resistin seviyesinin yüksek olması enflamatuvar süreçte etkili olan sitokinlerin aktivasyonu ile resistinin uyarılması olarak görülürken; periodontitise eklenen obezitenin de adipokin resistin sekresyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Bir diğer çalışmada ise obeziteden bağımsız olarak KP'li bireylerin serum resistin seviyeleri sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur.³⁷ Buna sebep olarak, periferik mononükleer hücre ve makrofajların adipositlerden daha fazla miktarda resistin salgılaması gösterilmiştir. Periodontal hastalık durumunda artan resistin seviyesi yapılan çalışmalar doğrultusunda daha net ortaya konabilirken, obezitenin resistin seviyesi üzerine etkisine yönelik sonuçlar halen tartışmalıdır. Bununla beraber periodontal tedavide enflamasyonun çözünmesi sebebiyle tedavi sonrası resistin seviyesindeki olası değişiklikler merak uyandırmış ve son 5 yılda bu konu üzerine araştırmalar yapılmıştır.

Periodontal tedavi sonrası resistin seviyesinin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (Tablo 2).⁴²⁻⁴⁶

Tablo 2. Başlangıç periodontal tedavi sonrası resistin seviyesini değerlendiren çalışmalar.

Yazar	Yıl	Test	Kontrol	Tedavi Uygulanma n Grup	Tedavi Protokolü	Örnek	Takip	Sonuç
Akram ¹¹	2017	Obez+KP (n=31)	Obez+KP (n=31)	Test	BPT + Klorheksidin %0.12	Tükürük	0. gün 6. hafta 12. hafta	Test 0. gün=6. hafta<12. hafta
Gonçalves ¹²	2015	Obez+KP (n=20)	KP (n=20)	Test Kontrol	BPT	Serum DOS	0. gün 3. ay 6. ay 12. ay	Serumda ve DOS'ta grup içi karşılaştırma 0. gün=3. ay=6. ay=12. ay DOS'ta (SD≤3mm bölgelerde) 6. ay ve 12. ayda Obez+KP>KP
Bharti ¹³	2013	T2DM+KP (n=21)	T2DM+KP (n=8)	Test	BPT (cep içlerine 10 mg minosiklin)	Serum	0. gün 2. ay 6. ay	Test grubunda 0. gün=2. ay=6. ay
Devanooorkar ¹⁴	2012	KP (n=20)	Sağlıklı (n=20)	Test	BPT	Serum	0. gün 6-8. hafta	0. günde KP=Sağlıklı 0. gün=6-8. hafta (KP)
Teles ¹⁵	2012	KP (n=56)	YOK	Test	BPT	Serum	0. gün 6. ay	0. gün=6. ay

KP: Kronik periodontitis, BPT: Başlangıç periodontal tedavi, DOS: Dişeti oluğu sıvısı, SD: Sondalama derinliği, T2DM: Tip 2 diabetes mellitus

Sistemik olarak sağlıklı 56 KP hastasının başlangıç periodontal tedavi (BPT) sonrası serum resistin seviyelerinin değerlendirildiği çalışmada, başlangıçta takip dönemleri arasında benzer resistin seviyeleri tespit edilmiştir.⁴² Sistemik olarak sağlıklı KP bireylerle periodontal yönden sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise başlangıçta gruplar arası serum resistin seviyesinde

herhangi bir fark bulunamazken BPT'yi takiben KP'li hastalarında serum resistin seviyesinin anlamlı azaldığı bildirilmiştir.⁴³ Barthi ve ark. 2011'de yaptıkları çalışmada T2DM hastaları 2'ye ayırıp sadece bir gruba BPT ve ek olarak lokal minosiklin uygulamışlardır. Tedavi sonrası 2. ve 6. aylarda başlangıca göre benzer resistin seviyeleri ölçülmüştür.⁴⁴

Gonçalves ve ark. KP ve obez+KP hastaların BPT sonrası resistin seviyelerindeki değişimi incelemek için DOS örneklerini kullanmışlardır.⁴⁵ DOS örneklerinin 2 tanesini sondalama derinliğinin ≤3 mm olduğu sıg bölgelerden, 2 tanesini ise ≥5mm olduğu derin bölgelerden olmak üzere toplam 4 bölgeden toplamışlardır. Tedavi sonrası 3., 6. ve 12. aylarda takip etmişlerdir. Ancak sıg ceplerde DOS resistin seviyesinin Obez+KP grubunda 6. ve 12. aylarda KP grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Başlangıçta derin olan ceplerde resistin konsantrasyonunda gruplar arası fark bulunamazken, resistin miktarının Obez+KP grubunda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu grupta resistin seviyesinin yüksekliğinin obezitenin periodontal dokular üzerine proenflamatuvar etkisinden kaynaklandığı şeklinde açıklanmıştır. Akram ve ark'nın yakın zamanda tükürükte yaptıkları çalışmada BPT'ye ek olarak hastalara %0.12'lik klorheksidin gargara kullanılmış ve KP'li obez hastaların resistin seviyeleri başlangıçta, 6. ve 12. haftalarda değerlendirilmiştir. Tükürük resistin seviyesinin 12. haftada azaldığı bildirilmiştir.⁴⁶ Meydana gelen bu azalmayı takip döneminde lokal enflamasyonu azaltmasında ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, enflamatuvar süreçte resistin önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmaların bulgularına dayanarak, resistinin periodontal enflamasyonla beraber diğer insülin direncini etkileyen sistemik faktörlerden etkilendiği görülmektedir. Ancak moleküler etki mekanizması henüz tam olarak ortaya konamadığından KP ve T2DM gibi kronik enflamatuvar hastalıklarla resistin seviyesi arasında doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi kurabilmek mümkün olamamaktadır. Daha geniş örneklemeye sahip periodontal tedaviyi de içeren uzun dönem çalışmaların resistinin periodontal yıkımda ve sistemik durumlarla bağlantısını ortaya koymada yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 705-713.
2. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934-945.
3. Zhang Y, ve ark. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
4. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocy-

tokines and cancer. *Physiol Res* 2006; 55: 233-244.

5. Fukuhara A, ve ark. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005 307: 426-430.

6. Steppan CM, ve ark. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.

7. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Diag Dis Sci* 2009; 54: 1847-1856.

8. Holcomb IN, ve ark. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000; 19: 4046-4055.

9. Liu T, ve ark. FIZZ2/RELM- β induction and role in pulmonary fibrosis. *The Journal of Immunology* 2011; 187: 450-461.

10. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-230.

11. Patel L, ve ark. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 300: 472-476.

12. 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: 157-170.

13. Gerstmayr B, ve ark. Identification of RELMgamma, a novel resistin-like molecule with a distinct expression pattern. *Genomics* 2003; 81: 588-595.

14. Bo S, ve ark. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2005 29: 1315-1320.

15. Kaser S, ve ark. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 286-290.

16. Silswal N, ve ark. 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: 1092-1101.

17. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-5795.

18. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109: 243-256.

19. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Pratipanawat T, DeFronzo RA. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 783-789.

20. Sanchez-Solana B, Laborda J, Baladron V. Mouse resistin modulates adipogenesis and glucose uptake in 3T3-L1 preadipocytes through the ROR1 receptor. *Mol*

Endocrinol 2012; 26: 110-127.

21. Zhou L, ve ark. Resistin overexpression impaired glucose tolerance in hepatocytes. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 189-195.

22. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 134-138.

23. Field AE, ve ark. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1581-1586.

24. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 1999; 22: 1266-1272.

25. Furuhashi M, ve ark. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 2640-2650.

26. Fujinami A, ve ark. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 57-63.

27. Yin J, Gao H, Yang J, Xu L, Li M. Measurement of salivary resistin level in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2012; 359724.

28. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res*. 1991 26: 230-242.

29. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res* 2010; 89: 1349-1363.

30. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; 74: 391-401.

31. Lehrke M, ve ark. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004; 1: e45.

32. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-11256.

33. Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 29-34.

34. Furugen R, ve ark. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontol Res* 2008; 43: 556-562.

35. Saito T, ve ark. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res* 2008; 87: 319-322.

36. Hiroshima Y, ve ark. Resistin in gingival crevicular fluid and induction of resistin release by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in human neutrophils. *J Periodontol Res* 2012; 47: 554-562.

- 37.** Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Goncalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2013; 84: 624-633.
- 38.** Gokhale NH, ve ark. Resistin levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2014; 85: 610-617.
- 39.** Patel SP, Raju PA. Gingival crevicular fluid and serum levels of resistin in obese and non-obese subjects with and without periodontitis and association with single nucleotide polymorphism at -420. *J Indian Soc Periodontol*. 2014; 18: 555-559.
- 40.** Sete MR, Lira Junior R, Fischer RG, Figueredo CM. Serum adipokine levels and their relationship with fatty acids in patients with chronic periodontitis. *Braz Dent J* 2015; 26: 169-174.
- 41.** Suresh S, ve ark. Comparative Analysis of GCF Resistin Levels in Obese Subjects with and without Periodontal Disease. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: ZC71-74.
- 42.** Teles FR, Teles RP, Martin L, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2012; 83: 1183-1191.
- 43.** 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: 289-294.
- 44.** Bharti P, ve ark. Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7: e129-e138.
- 45.** Goncalves TE, ve ark. Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 431-439.
- 46.** Akram Z, ve ark. Effect of nonsurgical periodontal treatment on clinical periodontal variables and salivary resistin levels in obese Asians. *J Oral Sci* 2017; 59: 93-102.