

Obezite, Oksidatif Stres ve Periodontal Hastalık İlişkisi*

The Relation Between Obesity, Oxidative Stress and Periodontal Disease

Müge LÜTFİOĞLU¹ Feyza Otan ÖZDEN¹ Vadim ATABEY²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Samsun

² Serbest diş hekimi, Samsun

Öz

Periodontal hastalıkların etiopatogenezinin çok faktörlü olması, sistemik ve çevresel faktörlerden etkilenen konak duyarlılığının araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Obezite vücutta sağlığı bozacak ölçüde yağ birikimine neden olan kronik çok faktörlü bir hastalıktır. Adipoz doku günümüzde parakrin, otokrin ve endokrin özellikleri olan bir organ olarak kabul edilmektedir. Obezite ve periodontal hastalıkların inflamatuvar süreçte birbirlerini etkileme olasılığı olan ortak biyolojik mekanizmalarının olması obezitenin periodontal hastalığın ilerlemesi için bir risk belirleyicisi olabileceği iddiasını doğurmuştur. Obezite-periodontitis kökenli benzer patofizyolojik cevapların yanı sıra, adipoz dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin yarattığı subklinik kronik inflamasyon durumu ve sistemik genel stres gibi durumlar iki hastalığın birbiri ile etkileşim halinde olabileceğini düşündürmektedir. Obezitenin sağlıklı ve hastalıklı periodontal dokulara olan sistemik ve kronik enflamatuvar etkileri halen çelişkilidir. Mevcut literatürün ışığı altında, bu derlemenin amacı obezitenin ve dolaylı olarak yarattığı oksidatif stresin periodontal hastalık patogenezine etkisi hakkında bilgi vermektir.

Anahtar sözcükler: obezite, oksidatif stres, periodontal hastalık

Abstract

The multi-factorial etiopathogenesis of periodontal diseases require investigating the host susceptibility which is affected by the systemic and environmental conditions. Obesity is a chronic multi-factorial disease which causes fat accumulation in the body to disrupt general health. Recently, adipose tissue is considered to be an organ with paracrine, autocrine and endocrine properties. The fact that obesity and periodontal diseases share common biological mechanisms that are likely to influence each other in the ongoing inflammatory process, this interaction have led to the claim that obesity can be a risk determinant for the progression of periodontal disease. The issues such as the subclinical chronic inflammation caused by proinflammatory cytokines secreted from adipose tissue and systemic general stress caused by increased adiposity as well as the similarities of the pathophysiologic responses caused by obesity-periodontitis suggest that the two diseases may interact with each other. The effects of systemic and chronic inflammatory effects of obesity on the healthy and diseased periodontal tissues are still controversial. In the light of the recent literature, this review aimed to give information about the effect of obesity and obesity-related oxidative stress on periodontal disease pathogenesis.

Keywords: obesity, oxidative stres, periodontal diseases.

Obezite ve oksidatif stres ilişkisi

Obezite, artmış kolesterol ve/veya trigliserid olarak tanımlanan dislipidemi ile sıkı bağlantılı olan, gelişen ve gelişmekte olan toplumların ciddi bir problemi haline gelmiş kronik bir hastalıktır.^{1,2,3} Adipoz dokuda aşırı miktarda yağ depolanmasıyla vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 kg/m² olması obezite ile oluşan yaygın bir durumdur.⁴ VKİ, kişinin ağırlığının kilogram (kg) cinsinden değerinin; boy uzunluğunun metre (m) olarak değerinin karesine bölünme-siyile elde edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ka-

bul ettiği VKİ değerlendirmesine göre obezite sınıflaması;

< 18,49 kg/m² : zayıf

18,50-24,99 kg/m² : normal kilolu

≥ 25 kg/m² : fazla kilolu

25,00-29,99 kg/m² : preobez

30,00-34,99 kg/m² : sınıf I obez

35,00-39,99 kg/m² : sınıf II obez

$\geq 40,00$ kg/m² : sınıf III (morbid) obez şeklindedir (WHO, 1997)⁴.

* Sorumlu yazar/Corresponding author: mugelutfioglu@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received Date: 15.03.2018

Kabul Tarihi/Accepted Date: 08.03.2019

VKİ, vücuttaki yağ dağılımının lokalizasyonunu belirleyemez; bu sebeple abdominal yağ dağılımını tahmin etmek amacıyla bel çevresi genişliği ve belin kalçaya oranı da obezite durumunun belirlenmesinde kullanılan diğer ölçümlerdir. Bel çevresi genişliği sınır değerleri erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak kabul edilmiştir. Belin kalçaya oranı için sınır değerler ise erkeklerde 1.0, kadınlarda 0.8' dir.⁵

Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, üreme bozuklukları, gastrointestinal sistem bozuklukları ve bazı kanser türleri için bir risk faktörü olarak tanımlanmasının yanı sıra; bağımsız olarak "artmış kronik oksidatif stres durumu" olarak da tanımlanmış bir hastalık sürecidir.⁶ Oksidatif stres (OS) artışının mekanizması için ileri sürülen mekanizmalardan biri, obezitenin kalbin metabolik ve mekanik iş yükünü artırması ve dolayısıyla artmış oksijen tüketiminin negatif sonucu olarak mitokondriyal solunumun artışı ve bu durumun da reaktif oksijen ürünleri (ROÜ)'nin ortaya çıkmasına neden olabileceğidir.^{7,8} Öne sürülen başka bir mekanizma ise geniş vücut kütlelerinden kaynaklanan basınç nedeniyle ortaya çıkan progresif ve kümülatif hücre zedelenmesidir. Hücre zedelenmesi, tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına yol açar ve bu durum da dokularda ROÜ'lerin açığa çıkmasına neden olabilir.^{7,8} Diğer olası mekanizma doğrudan diyetle ilişkilidir. Nutrisyonel obezite, obezitenin en sık nedenlerinden birisidir ve diyetle antioksidan kapasiteyi aşacak miktarda serbest yağ asidi alımının lipid peroksidasyonuna⁸ veya protein oksidasyonuna⁹ yol açarak OS'yi indükleyebilme durumudur. Bu mekanizmalara ek olarak, yeni çalışmalar obezite ile ilişkili OS'nin en önemli nedenlerinden biri olarak endokrin bir organ olan yağ dokusunun inflammatuar sitokin serbestleme özelliğini göstermektedir.^{6,10} Obezite, yağ dokusundan sentezlenen ve salınan inflammatuar mediyatörler aracılığıyla "düşük dereceli sistemik kronik inflamasyon" ile de yakın ilişkilidir.¹¹ Adipozite sistemik immunolojik ve inflammatuar değişikli-

klerle ilgilidir; obezite durumunda adipositlerden üretilen proinflammatuar sitokinler olan TNF- α , interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) miktarı artmaktadır; adipositler ve çevrelerindeki bağ dokusundan salınan "adipokin" denilen moleküller vücutta kronik inflamasyona ve artmış OS'e yol açacak sinyalleri tetiklemektedir.^{6,7, 8,10,12}

Oksidatif Stres ve Periodontal Doku Hasarı Arası İlişki

Periodontal hastalık sürecinde oluşan yüksek miktarda ROÜ'lerin, dişeti dokusunda, periodontal ligamentte ve alveol kemiğinde artmış oksidatif hasar yarattığı; ROÜ'lerin periodontal dokularda yıkıma ve osteoklastik kemik rezorbsiyonuna neden olduğu gösterilmiştir.¹³⁻¹⁶ Tüm oksidatif hasar durumlarında olduğu gibi periodontal hastalıklarda da OS'ye bağlı oluşan hasarın nedeni ROÜ'lerin yüksek konsantrasyona çıkması ve/veya antioksidan aktivitesinin baskılanmasıdır.¹⁷⁻¹⁹ Dolayısıyla, oksidan/antioksidan aktivite dengesinin bozulmasının periodontal dokularda oluşan oksidatif saldırı için kilit bir faktör olduğu da artık bilinmektedir.²⁰

ROÜ'ler hem hücrel metabolik sinyal sürecinde hem de inflamasyon sırasında proinflammatuar sitokinlerin serbestlenmesini sağlayan bazı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda önemli görev üstlenirler.²¹⁻²³ Günümüzde nükleer faktör kapa-b (NF- $\kappa\beta$) ve aktivatör protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktörlerinin bakteriyel ürünler, viral proteinler, sitokinler, büyüme faktörleri, radyasyon, iskemi gibi uyarılarla aktive olabildiği ve aktivasyon sonrasında inflamasyon, immunité, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi pek çok hücrel metabolik süreçte görev aldığı bilinmektedir.^{24,25} Sağlıklı ve hastalıklı periodontal dokularda NF- $\kappa\beta$ varlığı ve dağılımının incelendiği bir in vivo çalışmada periodontal hastalıklı bireylerin dişeti epiteli suprabazal tabakalarında NF- $\kappa\beta$ insidansının yüksek, sitoplazmik I κ b seviyelerinin çok düşük olduğu bildirilmiştir.²⁶ Lee ve ark., periodontal fibroblast ve periodontal ligament hücrelerinin

periodontopatojenlere karşı transkripsiyon faktörü aracılı yanıtını araştırmış ve NF- κ B aktivasyonu; IL-6, IL-8, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2)'nin oluştuğunu bildirmişlerdir.²⁷ Tüm bunlarla birlikte periodontal hastalıkta inflamatuvar süreçte etkin rolü olan IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin, redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla üretildiği ve aynı zamanda bu proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyon faktörlerinin salınımının uyarılmasında da görev alarak aralarında bir döngü oluştuğu da bilinmektedir.²⁸ Periodontal dokularda oksidatif saldırı ile oluşan doku hasarı yani deoksiribonükleik asit (DNA), lipid ve karbonhidrat moleküllerinde hasara bağlı oluşan metabolik yan ürünlerin varlığı^{29,30-32} ve total antioksidan kapasite (TAOK)'deki düşüş çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^{33,34}

Sonuç olarak ROÜ'ler, hücrel metabolizmanın normal ürünleri olsalar da fazla üretildiklerinde antioksidanlarla aralarındaki denge kendi lehlerine bozulur; OS durumuna geçilir.²¹ OS durum tespiti, en çok oksijen radikallerinin varlığı/miktarının ölçümüyle, moleküllerde meydana gelen oksidatif hasar ürünlerinin [protein oksidasyonu sonucunda protein karbonil (PK) ve PK ürünleri seviyeleri; lipid molekülü peroksidasyonu sonucu malondialdehid (MDA) seviyeleri ve DNA'daki en yaygın oksidatif hasar ürününün guanin bazının 8-hidroksilasyonu sonucu meydana gelen 8-hidroksideoksi-guanozin (8-OHdG) seviyesi] ölçümüyle, total

antioksidan/oksidan seviyelerinin ölçümüyle veya enzim kofaktörlerinin ölçümüyle belirlenir.^{35,36}

Obezite, Periodontal Hastalık ve Oksidatif Stres İlişkisi

İnsanlarda çeşitli organ ve sistemlere olan etkisinin yanı sıra, obezitede adipositlerden üretilen proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1, IL-6'nın arttığı; adipositler ve çevrelerindeki bağ dokusundan salınan "adipokin veya adipositokin" denilen moleküllerin vücutta sub-klinik kronik inflamasyon durumuna ve artmış OS'ye yol açacak sinyalleri tetiklediği gösterilmiştir.^{6,7,8,37} Adipoz dokunun geçmişte sadece enerji kaynağı ve yağda eriyen vitaminler için depo olduğu düşünülürken günümüzde parakrin, otokrin ve endokrin özellikleri olan bir organ olduğu kabul edilmiştir.^{6,10}

Periodontal hastalık, sağlığı etkileyen çok faktörlü yaygın kronik hastalıklardan biridir. Periodontal hastalıklar patojen mikroorganizmaların dişetinde kolonizasyonu ile başlayıp savunma sisteminin aktive olmasıyla oluşurlar. Hastalığın başlamasını ve ilerlemesini etkileyen çevresel ve konakla ilişkili, genetik, sosyo-ekonomik, sistemik hastalıklar; sigara ve/veya alkol kullanımı ve stres gibi pek çok faktörün var olması, bu hastalık sürecinin patogenezi karmaşıktır ve halen değişik mekanizmaların bu hastalığa etkilerinin irdelenmesine neden olmaktadır.³⁸⁻⁴⁰

Tablo 1 Antioksidanlar

ENZİMLER	RADİKAL TUTUCULAR		METAL İYONLARINI BAĞLAYAN PROTEİNLER
	Yağda çözünenler	Suda çözünenler	
SOD	E vitamini	C vitamini	Ferritin (Fe ⁺)
CAT	β karoten	GSH	Transferrin(Fe ⁺)
GPx	Bilirubin	Ürik asit	Laktoferrin(Fe ⁺)
Glutasyon redüktaz	Flavonoidler	Sistein	Albumin(Fe ⁺)
GlutasyonS transferaz	Melatonin	Mannitol	Seruloplazmin(Fe ⁺)
Glu-6-fosfat dehidrogenaz	Lipoik asit		Miyogloblin(Fe ⁺)

SOD: Süperoksit dismutaz, **CAT:** Katalaz, **GPx:** Glutasyon peroksidaz, **GSH:** Glutasyon (Chapple ve Matthews, 2007' den uyarlanmıştır. ³²)

Obezitenin periodontal hastalığın ilerlemesi için sigaradan sonraki en önemli risk belirleyicisi olduğu iddia edilmektedir.⁴¹⁻⁴³ Vücut ağırlığı ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmek adına sıçanlarda⁴⁴⁻⁴⁶ ve insanlarda⁴⁷⁻⁵⁰ çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Klinik çalışmalarda daha çok VKİ ile klinik periodontal parametreler arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarla irdelenmiştir.⁵⁰⁻⁵³ VKİ ve bel-kalça oranı değerleri ile periodontitis görülme riski arasında doğru orantı olduğu,^{42,47,52} VKİ artışının dişeti kanamalarıyla, periodontal hastalığın da kilo artışıyla ilişkili olduğu iddia edilmiştir.⁵⁴ Ayrıca obez bireylerde derin periodontal ceplerin daha fazla görüldüğü 55 VKİ artışı ile periodontitisli bireylerde radyografik kemik kaybının da artış gösterdiği⁴⁸ bildirilmiştir. Bu ilişkinin değerlendirildiği pek çok klinik çalışmada VKİ artışının, periodontal hastalık nedeniyle dokulardaki dejeneratif değişimleri değerlendirmek için kullanılan dişeti inflamasyon derecesi, sondlamada kanama, sonlanan cep derinliği, klinik ataçman seviyesi gibi periodontal durumu değerlendiren klinik parametrelerle ve doku hasarının artışı gösteren ölçümlerle uyumlu olduğu bildirilmiştir.^{50,52,53,56} Chaffee ve Weston, özellikle genç bireylerde obezite ve periodontitis arasındaki ilişkinin belirgin olduğunu; VKİ'nin klinik ataçman kaybı ve periodontal hastalık prevalansı artışıyla pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.⁵⁷ Bir başka meta analiz çalışmasında obezite ve/veya vücuttaki yağ oranının artışıyla periodontitis prevalansının da arttığı; ancak obezite-periodontitis etkileşim mekanizmasının henüz netlik kazanmadığı bildirilmiştir.⁵⁸

Klinik periodontal parametreler ile VKİ arasındaki ilişki değerlendirmelerinin yanı sıra, obezite ile periodontal hastalıkların inflamatuvar süreçte birbirlerini etkileyebilecek biyolojik mekanizmalarının araştırıldığı çalışmalarla adipoz dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin yarattığı subklinik kronik inflamasyon durumu, sistemik genel stres ile bu iki hastalığın birbiri ile etkileşim halinde olduğunu iddia edilmiştir.^{59,60}

Baydaa ve Yas, klinik kesitsel çalışmalarında 55-65 yaş arasındaki 35 bireyi normal kilolu, aşırı kilolu ve obez grubu olmak üzere üç gruba ayırmışlar; bu gruplar arasında tükürükteki oksidatif stres ürünü olan MDA seviyelerini; plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği, klinik ataçman seviyesi ve kalkülüs indeksi gibi klinik periodontal parametreleri değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre obez bireylerdeki MDA seviyeleri, normal kilolu ve aşırı kilolu bireylere oranla istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.⁶¹

Atabek ve ark., klinik kesitsel çalışmalarında obezite ile oluşan oksidatif hasar değişimlerini obez ve normal kilolu bireylerin serumlarındaki ileri protein oksidasyonu ürünlerini değerlendirerek irdemişler ve obezitenin protein oksidasyonunun bir belirteci olan ileri protein oksidasyon ürünlerinin anlamlı derecede artışına neden olduğunu rapor etmişlerdir.⁶² Krzystek-Korpacka ve ark., sistemik sağlıklı obez ve normal kilolu bireylerin serum örneklerinde ileri protein oksidasyonu ürünlerini inceledikleri klinik çalışmada, obez bireylerde normal kilolulara oranla ileri protein oksidasyonu ürünlerinin istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğunu; obez bireylere uygulanan diyet ve egzersiz programı sonrasında ise serumdaki ileri protein oksidasyonu ürünleri seviyelerinin ilk ölçümlere kıyasla istatistiksel anlamlı derecede düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir.⁶³ Bir başka klinik kesitsel çalışmada VKİ ≥ 30 kg/m² olan bireyler obezite grubunu, VKİ ≤ 30 kg/m² olanlar kontrol grubunu oluşturmak üzere iki grup oluşturulmuş; obezite durumunda oksidatif hasarın belirlenmesi adına serumda PK seviyeleri değerlendirilmiştir ve çalışma sonucunda obezite grubundaki serum PK seviyelerinin kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı derecede yükseliş gösterdiği ve obezitenin OS ve PK artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁴ Bu klinik çalışmaların yanı sıra sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarla da çeşitli dokularda ve serumda OS'nin ve onun bir belirteci olan PK seviyesinin obezite ile anlamlı derecede yükseldiği ve obez sıçanlarda kilo kaybı sağlandıktan sonra ise PK seviye-

lerinin anlamlı derecede düşüş gösterdiği bildirilmiştir.^{9,65} Obezite protein oksidasyonunu anlamlı derecede etkiler ve proteinlerde selektif oksidatif hasara neden olur.

Obez bireylerin kan serumunda, TAOK'un normal kilolu bireylere göre anlamlı derecede düşük çıktığını; TAOK' un VKİ ile negatif korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar^{66,67} ve bunun tersine VKİ ile serumdaki TAOK seviyesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu iddia eden çalışmalar⁶⁸ da mevcuttur. Obezite varlığındaki periodontal hastalık sürecinde klinik parametreler ile dişeti oluşu sıvısındaki TAOK ilişkisini inceleyen iki klinik çalışma ile sistemik/lokal periodontal oksidan durumun etkilendiği iddia edilmiş olup obez bireylerin dişeti oluşu sıvısı TAOK seviyesinin periodontal hastalık ve obezitenin bir arada olması ile belirgin düşüş gösterdiği bildirilmiştir.^{69,70}

SONUÇ

Obezite çok faktörlü ve kompleks bir hastalık olması sebebiyle periodontal hastalığa duyarlılığı belirgin şekilde arttırabilmektedir. Lokal veya sistemik olarak azalmış antioksidan kapasite ve oksidatif stresin oluşumu ile obezitede periodontal hastalığa daha yüksek yakınlık için patofizyolojik bir bağlantı olabileceği akla yatkın bir durumdur. Obezitenin sistemik kronik OS durumu olduğu ve periodontal hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{6,11,71,72} Obezite, adipositlerden salgılanan adipokinler, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler ve ROÜ' ler gibi çeşitli biyoaktif maddeler aracılığıyla aşırı inflamatuvar yanıtı indükleyip dolayısıyla OS'e neden olabilir.^{12,72} Az sayıdaki kesitsel çalışmada obezitede artan OS' nin periodontal dokulardaki hasarla ilişki olduğu bildirilmiştir.^{45,46,49,59,73} Ancak halen obezite ve periodontal hastalık arasındaki etkileşim mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ve obezitenin periodontal hastalık için bir risk belirleyicisi veya risk faktörü olup olmadığının net bir şekilde belirlenebilmesi

için geniş popülasyonlarda uzun dönem takipli çalışmalara ve etkileşimin biyolojik mekanizmalarını açıklamaya yönelik planlanan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fava LS, Wilson PWF, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1509-1515.
2. Krauss RM, Winston M, Fletcher B. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98: 1472-1476.
3. Eckel RH, Barouch WW and Ershow AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the pathophysiology of obesity associated cardiovascular disease. *Circulation* 2002;105: 2923-2928.
4. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *World Health Organization Geneva*, 1997.
5. World Health Organization Technical report series, No:797, Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases, Report of a WHO study group. Geneva, 1990.
6. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365-367.
7. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1159-1164.
8. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci* 2006; 19: 62-65.
9. Atilgan D, Parlaktas BS, Uluocak N, Erdemir F, Kilic S, Erkorkmaz U, et al. Weight Loss and Melatonin Reduce Obesity-Induced Oxidative Damage in Rat Testis. *Adv Urol* 2013; 2013: 836121.
10. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2006; 30: 400-418.
11. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 438-446.
12. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11: 85-97.

13. Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. The effect of oxygen-derived free radicals on gingival proteoglycans and hyaluronic acid. *J Periodontol Res* 1984; 19: 390–400.
14. Key LL, Wolf WC, Gundberg CM, Ries WL. Superoxide and bone resorption. *Bone* 1994; 15: 431–436.
15. Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and Fc γ -R stimulation. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 394–398.
16. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 137–143.
17. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 515–521.
18. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsall M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in postmenopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 385–392.
19. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 2007; 34: 103–110.
20. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol* 2014; 85(10): 1432–41.
21. Özden FO, Öngöz F, Gündüz K, Avsever İH, Avcı B. [The importance of oxidative stress and antioxidants in periodontal diseases]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2012; 18(1): 77–86.
22. Janssen-Heininger YMW, Poynter ME, Baeuerle PA. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor κ B. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1317–1327.
23. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
24. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 1993; 49: 506–522.
25. Makarov SS. NF- κ B as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol Med Today* 2000; 6: 441–448.
26. Ambili R, Santhi WS, Janam P, Nandakumar K, Pillai MR. Expression of activated transcription factor nuclear factor β in periodontally diseased tissues. *J Periodontol* 2005; 76: 1148–1153.
27. Lee SH, Kim KK, Choi BK. Upregulation of intercellular adhesion molecule 1 and proinflammatory cytokines by the major surface proteins of *Treponema maltophilum* and *Treponema lecithinolyticum*, the phylogenetic group IV oral spirochetes associated with periodontitis and endodontic infections. *Infect Immun* 2005; 73: 268–276.
28. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007; 43: 160–232.
29. Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc)* 2005; 70: 619–628.
30. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Morita M. Short-term effects of non-surgical periodontal treatment on plasma level of reactive oxygen metabolites in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80(6): 901–906.
31. Surdacka A, Ciężka E, Pioruńska-Stolzmann M, Wender-Ozegowska E, Korybalska K, Kawka E, et al. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes. *Arch Oral Biol* 2011; 56(5): 428–436.
32. Duarte PM, Napimoga MH, Fagnani EC, Santos VR, Bastos MF, Ribeiro FV, et al. The expression of antioxidant enzymes in the gingivae of type 2 diabetics with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2012; 57: 161–168.
33. Akpınar A, Toker H, Özdemir H, Bostancı V, Aydın H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2013; 58: 717–723.
34. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, et al. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand* 2014; 72(1): 42–7.
35. Tarpey MM, Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide and peroxynitrite. *Circ Res* 2001; 89: 224–236.

36. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R431-444.
37. Ritchie CS, Kinane DF. Nutrition, inflammation and periodontal disease. *Nutr* 2003;19: 475-476.
38. Liu Z, Liu Y, Song Y, Zhang X, Wang S, Wang Z. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: a meta-analysis *Dis Markers* 2014; 931083.
39. Van Dyke TE, Sheilish D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7: 3-7.
40. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013; 62: 59-94.
41. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 2003; 74: 610-615.
42. Sarlati F, Akhondi N, Etehad T, Neyestani T, Kamali Z. Relationship between obesity and periodontal status in a sample of young Iranian adults. *Int Dent J* 2008; 58: 36-40.
43. Hein C, Batista El. Obesity and cumulative inflammatory burden: a valuable risk assessment parameter in caring for dental patients. *J Evid Base Dent Pract* 2014;14S:17-26.
44. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 707-719.
45. Simch RP, Gaio EJ, Rösing CK. Effect of body weight in the pathogenesis of ligature-induced periodontal disease in Wistar rats. *Acta Odontol Scand* 2008; 66: 130-134.
46. Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T, et al. Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model. *J Periodontol* 2009; 80(8): 1324-1329.
47. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80: 1631-1636.
48. Alabdulkarim M, Bissada N, Al-Zahrani M, Ficara A, Siegel B. Alveolar bone loss in obese subjects. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7: 34-38.
49. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: The Hisayama Study. *J Dent Res* 2007; 86: 271-275.
50. Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 18-24.
51. Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Männistö S, Knuutila M. Association between periodontal infection and obesity: results of the Health 2000 Survey. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 236-242.
52. Gorman A, Kaye EK, Apovian C, Fung TT, Nunn M, Garcia RI. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 107-114.
53. Palle AR, Reddy CM, Shankar BS, Gelli V, Sudhakar J, Reddy KK. Association between obesity and chronic periodontitis: a cross-sectional study. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14(2): 168-173.
54. Ritchie C, Joshipura K, Douglass C. Periodontal disease and body composition in older adults: preliminary results. Paper presented at the AAP-NIDCR Symposium, April 2001.
55. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: The Hisayama Study. *J Periodontol Res* 2005; 40: 346-353.
56. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998;339:482-483.
57. Chaffee BW, Weston SJ. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol* 2010; 12: 1708-1724.
58. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight / obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 2011; 12: 381-404.
59. Modéer T, Blomberg, Wondimu B, Lindberg TY, Marcus C. Association between obesity and periodontal risk indicators in adolescents. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6: 264-270.
60. Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N, et al. Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity. *J Periodontol* 2010; 81: 520-526.
61. Baydaa A, Yas BDS. The relation of salivary antioxidants and lipid peroxidation biomarker to periodontal diseases among overweight and obese adult aged 55-65 year-old at Textile factory in Mosul city. *J Bagh Coll Dentistry* 2012;24(1):90-95.

62. Atabek ME, Keskin M, Yazici C, Kendirci M, Hatipoglu N, Koklu E, et al. Protein oxidation in obesity and insulin resistance. *Eur J Pediatr* 2006;165:753–756.
63. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D, Berdowska I, Zielinski B, Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem* 2008; 41: 943–949.
64. Kolyva AS, Zolota V, Mpsoulis D, Skroubis G, Solomou EE, Habeos IG, et al. The role of obesity in the immune response during sepsis. *Nutrition & Diabetes* 2014;4(9)e137.
65. Méndez L, Pazos M, Molinar-Toribio E, Sánchez-Martos V, Gallardo JM, Rosa Nogués M, et al. Protein carbonylation associated to high-fat, high-sucrose diet and its metabolic effects. *J Nutr Biochem* 2014;25(12):1243-1253.
66. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 590–597.
67. Chen S, Sun L, Gao H, Ren L, Liu N, Song G. Visfatin and oxidative stress influence endothelial progenitor cells in obese populations. *Endocr Res* 2014; Early Online: 1–5.
68. Kwak HK, Yoon S. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. *Nutr Res Pract* 2007; 1: 335–340.
69. Dursun E, Akalin FA, Genc T, Cinar N, Erel O, Yildiz BO. Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(12):e3136.
70. Atabay VE, Lutfioğlu M, Avci B, Sakallioğlu EE, Aydoğdu A. Obesity and oxidative stress in patients with different periodontal status: a case-control study. *J Periodontal Res* 2017; 52(1):51-60.
71. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* 2005;76: 923–928.
72. Dahiya P, Kamal R, Gupta R. Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 88–93.
73. Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuutila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 297-304.