

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KLİNİK
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
PERİODONTAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Diş Hekimi

Gözde CESUR
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. V. Özgen ÖZTÜRK

AYDIN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin ilk adımlarından itibaren vizyonu ve engin bilgisiyle beni aydınlatan, periodontoloji alanını bana sevdiren ve sadece mesleki değil manevi olarak da mentorum olan çok değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. V. Özgen Öztürk'e,

Uzmanlık eğitimim süresince akademik ve mesleki tecrübeleriyle bana destek olan başta Doç. Dr. Beral Afacan olmak üzere tüm Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ndeki hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Güler yüzleri ile çalışma zamanımızı ve birlikte pek çok anıyı paylaştığımız bölümümüz hemşiresi Gülgün hanım, sekreteri Dilek hanım ve personellerine,

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Timur Köse'ye,

Tezimin laboratuvar incelemesinde bana yardımcı olan Sayın Dr. Harika Atmaca'ya

Varlıklarını uzaktan da olsa bana hissettiren, bana her konuda yardımcı olan ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi'nin bana kattığı en güzel değerlerden olan çok sevgili arkadaşlarım Uzm. Dt. Ezgi Karakuş ve Uzm. Dt. Can Özden'e,

Tez yazım aşamasında verdikleri manevi destekten dolayı sevgili arkadaşlarım Esra Çatık, Şilan Çıplak ve Hakan Yıldız'a

Beni her zaman benden çok düşünen ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili annem Şirin Cesur'a, bana küçüklüğümden beri çalışkanlığın erdemini öğretmeye çalışan merhum babam Naim Cesur'a ve bana her zaman yeni bir bakış açısıyla bakmayı hatırlatan ağabeyim Görkem Cesur'a hayatımda oldukları her an için teşekkür ediyorum.

Gözde CESUR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi	4
2.1.2. Polikistik Over Sendromunun Genetiği.....	6
2.1.3. Polikistik Over Sendromunun Etiyolojisi.....	7
2.1.4. Polikistik Over Sendromunun Risk Faktörleri	7
2.1.5. Polikistik Over Sendromunun Tanısı ve Epidemiyolojisi	8
2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi Yaklaşımları.....	9
2.2. Periodontal Hastalıklar	9
2.2.1. Periodontal Sağlık	11
2.2.2. Periodontal Sağlığın Histolojik Karakteri	12
2.2.3. Periodontal Hastalığın Sınıflandırılması	13
2.2.4. Gingivitis	15
2.2.5. Periodontitis.....	16
2.2.6. Periodontal Hastalığın Patogenezi.....	16
2.2.7. Gingivitis Patogenezi.....	18

2.3. Periodontal Hastalık ve Polikistik Over Sendromunun ilişkisi	19
2.4. Sitokinler	22
2.4.1. IL-6	23
2.4.2. TREM-1	24
2.4.3. PGLYRP1	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.2. Çalışma Grupları	28
3.3. Çalışma Planı.....	29
3.4. Klinik İndeks Ölçüm ve Testler.....	29
3.4.1. Sondama Derinliği.....	29
3.4.2. Klinik Ataşman Seviyesi	30
3.4.3. Plak İndeksi	30
3.4.4. Papilla Kanama İndeksi.....	30
3.4.5. Sondalamada Kanama	31
3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması	31
3.6. Kan Örneklerinin Toplanması	32
3.7. Biyokimyasal İşlemler.....	33
3.7.1. Serum ve Tükürük TREM-1 Seviyelerinin Belirlenmesi	33
3.7.2. Serum ve Tükürük IL-6 Seviyelerinin Belirlenmesi	35
3.7.3. Serum ve Tükürük PGLYRP-1 Seviyelerinin Belirlenmesi.....	35
3.8. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	37
4.1. Sosyo-demografik Veriler	37
4.2. Klinik Veriler.....	39
4.2.1. Periodontal Parametreler	39

4.3. Biyokimyasal Veriler.....	40
4.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu	44
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR.....	58
EKLER	81
Ek 1 Etik Kurul Toplantı Kararı.....	81
Ek 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	82



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrad derece
AMH	: Anti-Mülerian Hormon
APA	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
APC	: Antijen Sunan Hücre
APF	: Avrupa Periodontoloji Federasyonu
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
BMI	: Bazal Metabolik İndeks
CLC	: Kardiyotrofin Benzeri Sitokin
CMKLR	: Kemokin Benzeri Reseptör
CNTF	: Nöropoietin, Siliyer Nörotrofik Faktör
CNV	: Kopya Sayısı Varyasyonları
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C- reaktif protein
CT	: Kardiyotrofin
DOS	: Diş Eti Oluğu Sıvısı
ESHRE	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GI	: Gingival indeks
HDL-C	: Yüksek Densiteli Lipoprotein Kolesterol
HGF	: İnsan Diş Eti Fibroblastı

HOMA	: Hemostatik Model İncelenmesi
hsCRP	: sensitiviteli C Reaktif Protein
ICAM	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin Direnci
JAK	: Janus kinaz
LH	: Lüteinizan Hormon
LIF	: Lösemi İnhibitör Faktörü
LTA	: Lipoteikoik asit
MDA	: malondialdehit
MAPK	: Mitojenle aktive edilmiş protein kinaz
MCP	: Monosit kemoatraktan molekül
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MPO	: miyeloperoksidaz
MPV	: Ortalama Trombosit hacmi
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
MTNR	: Melatonin reseptörü
NE	: Nötrofil Elastaz,
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
NO	: Nitrik Oksit
OSM	: Onkostatın M
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGE2	: Prostoglandin E2
PGLYRP	: Peptidoglikan tanıma proteini

PKI	: Papilla Kanama İndeksi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PI	: Plak İndeksi
PMNL	: Polimorfnükleer lökosit
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
SA	: Serum Amiloid
SD	: Sondalama Derinliği
SHBG	: Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globulin
SIRT	: Sirtuin
SK	: Sondalamada Kanama
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SREBP	: Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein
STAT	: Sinyal transdüksiyonu
sTREM	: çözülebilir TREM
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TH	: Yardımcı T Hücresi
TIMP	: Metalloproteinaz doku inhibitörü
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
Treg	: Düzenleyici T Hücresi
TREM	: Myleoid hücrelerden eksprese olan tetikleyici reseptör
TYROBP	: TYRO protein tirozin kinaz bağlayıcı protein
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. PKOS ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik veri dağılımları.....	38
Tablo 2. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından sosyo-demografik veri dağılımları	38
Resim 3. PKOS grubundan bir hastanın a. ağız içi klinik, b. ortopantomograf görüntüsü .	39
Resim 4. Kontrol grubundan bir hastanın a. ağız içi klinik, b. ortopantomograf görüntüsü	39
Tablo 3. PKOS ve kontrol grubu hastalarının periodontal parametrelerinin analizi	40
Tablo 4. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından periodontal parametrelerinin analizleri.....	40
Tablo 5. PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum TREM-1 değerlerinin analizi	41
Tablo 6. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından serum TREM-1 değerlerinin analizi	42
Tablo 7. PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum PGLYRP1 değerlerinin analizi	42
Tablo 8. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından serum PGLYRP1 değerlerinin analizi	42
Tablo.9 PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum IL-6 değerlerinin analizi	42
Tablo 10. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından serum IL-6 değerlerinin analizi	43
Tablo 11. PKOS ve kontrol grubu hastalarının tükürük TREM-1 değerlerinin analizi	43
Tablo 12. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından tükürük TREM-1 değerlerinin analizi	43
Tablo 13. PKOS ve kontrol grubu hastalarının tükürük PGLYRP1 değerlerinin analizi....	43
Tablo 14. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından tükürük PGLYRP1	

değerlerinin analizi	44
Tablo 15. PKOS ve kontrol grubu hastalarının tükürük IL-6 değerlerinin analizi.....	44
Tablo 16. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından tükürük IL-6 değerlerinin analizi	44
Tablo 17. Tüm hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu.....	47
Tablo 18. PKOS'lu hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	48
Tablo 19. Kontrol grubu hastalarında klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	49



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 a,b	32
Resim 2 (a,d)	33



ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE PERİODONTAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cesur G., Öztürk V.Ö. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Uzmanlık Tezi, Aydın, 2021

Amaç: Sistemik enflamatuvar mediyatörlerin periodontal hastalık nedeniyle kandaki enflamatuvar parametreleri etkileyerek polikistik over sendromuna (PKOS) katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Bu kesitsel çalışmanın amacı PKOS'lu hastalarda periodontal hastalık durumunun klinik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamıza 33 PKOS'lu ve 33 sistemik sağlıklı kontrol grubu hastası dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan tüm hastaların periodontal parametreleri kaydedilmiş, tüm hastaların serum ve tükürük örnekleri toplanmıştır. Toplanan örneklerde IL-6, TREM-1 ve PGLYRP1 seviyeleri *ELISA* yöntemi ile analiz edildi. Elde edilen veriler parametrik ve non-parametrik yöntemler ile değerlendirildi.

Bulgular: PKOS ve kontrol grubu hastaları arasında serum IL-6 değerleri istatistiksel benzer bulunmuştur. ($p=0,505$) PKOS'lu hastaların serum PGLYRP1 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0,0001$) PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum TREM-1 değerleri istatistiksel benzerdir. ($p=0,414$) PKOS'lu hastaların tükürük IL-6 değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksektir. ($p=0,001$) PKOS'lu hastalarda tükürük PGLYRP1 değerlerinin nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı arttığı görülmüştür. ($p=0,039$) PKOS'lu hastaların tükürük TREM-1 seviyeleri kontrol grubu hastalarından anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p=0,001$)

Çalışmamıza katılan hastalar periodontal açısından karşılaştırıldığında serum IL-6 ve

serum TREM-1 değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmezken, serum PGLYRP-1 değerleri açısından kıyaslandığında ise kontrol grubu gingivitis ve test grubu gingivitis hastaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştır. ($p=0,01$) Kontrol grubu gingivitis ve test grubu sağlıklı hastaları karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,01$) Kontrol grubu sağlıklı ve test grubu sağlıklı hastaları arasında anlamlı fark mevcuttur. ($p < 0,01$) Kontrol grubu sağlıklı ve test grubu gingivitis hastaları arasında anlamlı fark gözlenmiştir. ($p=0,01$) Tükürük TREM-1 ve tükürük PGLYRP1 değerlerinde alt gruplar seviyesinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken, tükürük IL-6 değerleri kıyaslandığında kontrol grubu gingivitis ve PKOS'lu periodontal sağlıklı hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,05$)

Sonuç: Çalışmamız bulguları sonucunda PKOS ve periodontal hastalıktaki enflamatuvar parametrelerin benzer olduğu görülmüştür. PKOS ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında hem benzer hem de farklı enflamatuvar moleküller ile daha fazla çalışmaya gerek görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin, Periodontal Hastalık, PGLYRP, PKOS, Polikistik over sendromu, TREM,

ABSTRACT

EVALUATION OF PERIODONTAL CONDITIONS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME PATIENTS WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS

Cesur G., Öztürk V. Ö. Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Dentistry, Periodontology Master Thesis, Aydın, 2021

Objective: The increase of systemic inflammatory molecules caused by periodontal disease in the serum may affect polycystic ovarian syndrome. The aim of this cross-sectional study is to evaluate the periodontal status in patients with PCOS in terms of clinical and biochemical parameters.

Material and Methods: 33 PCOS and 33 systemic healthy control patients included in our study. Periodontal parameters of all patients recorded. Serum and saliva samples were taken from all patients and IL-6, TREM-1 and PGLYRP1 levels were analyzed using by ELISA method. The obtained data were evaluated with parametric and non-parametric methods.

Results: Serum IL-6 values were statistically similar between PCOS and control group patients. ($p=0.505$) Serum PGLYRP1 levels of patients with PCOS were found significantly lower than the control group. ($p < 0.0001$) Serum TREM-1 values of PCOS and control group patients were statistically similar. ($p=0.414$) The salivary IL-6 values of patients with PCOS were significantly higher when compared to the control group. ($p=0.001$) It was observed that salivary PGLYRP1 values were significantly increased in patients with PCOS compared to the control group. ($p=0.039$) The salivary TREM-1 levels of the patients with PCOS were found to be significantly higher than the control group patients. ($p=0.001$)

When the patients participating in our study were compared in terms of subgroups, there

was no significant difference in serum IL-6 and serum TREM-1 values, while a statistically significant difference was found when the gingivitis patients in the control group and test group gingivitis patients were compared in terms of serum PGLYRP-1 values. ($p=0.01$) A statistically significant difference was found when the gingivitis in the control group and healthy patients in the test group were compared. ($p=0.01$) There is a significant difference between healthy control group and healthy test group patients. ($p<0.01$) A significant difference was observed between the healthy control group and the test group gingivitis patients. ($p=0.01$) There was no significant difference in saliva TREM-1 and salivary PGLYRP1 levels at the level of subgroups. a significant difference was found between the control group and periodontal healthy patients with PCOS with gingivitis in salivary IL-6 values. . ($p=0.05$)

Conclusion: According to our study, it observed that the inflammatory parameters in PCOS and periodontal disease were similar. In order to explain the relationship between periodontal disease and polycystic ovarian syndrome, studies with large populations and different inflammatory molecules are also needed.

Key Words: Interleukin, PCOS, Periodontal disease, PGLYRP1, Polycystic ovarian syndrome, REM,

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) resmi olarak ilk kez 1990 yılı Nisan ayında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişme Enstitüsünde tanımlanmıştır. (1) PKOS anovülasyona bağlı üremeyi bozan ancak hiperlipidemi, hiperinsülemi, diabetes mellitus, obezite, hiperandrojenemi, hirsütizm ve artmış endometriyal kanser insidansı ile ilişkili multisistem bir bozukluktur. (1) Kardinal semptomları hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisidir. Klinik göstergeleri menstrual düzensizlikler, androjen fazlalığı ve obezitedir. 2003 yılında Rotterdam'da çıkarılan konsensüs kararına göre polikistik over sendromu için tanı kriterleri; oligo veya anovülasyon, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal belirtilerinin olması, polikistik over mevcudiyetidir. Polikistik over sendromu tanısı koyabilmek için bu tanı kriterlerinin en az 2'si hastada bulunmalıdır. Aynı zamanda konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümör, cushing sendromu gibi diğer etiyolojilerin dışlanması gerekir. (2) Ayrıca merkezi obezite PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin artışında anahtar rol oynayarak hiperandrojenemi dahil PKOS'un insüline bağlı metabolik ve üreme özelliklerini kötüleştirir. Anovülasyon ve adet düzensizliklerinin artışına sebep olur. (3). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterlerine göre polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınları etkileyen (PKOS) en yaygın endokrin hastalıktır. PKOS'lu hastalarda serum CRP miktarında artış görülmüştür. Yapılan çalışmalarda polikistik over sendromu olan kadınlarda proenflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-17, IL-18 ve TNF- α 'nın serumda sağlıklı kadınlardan daha yüksek miktarda çıktığı belirlenmiştir. PKOS'lu hastaların düşük seviye kronik enflamasyona sahip olabileceği düşünülmektedir. (4)

Periodontal hastalık enfeksiyöz ajanla ilişkili bir hastalıktır ancak hastalığın patogenezi ve ilerleyişi immün yanıtla bağlantılıdır. Histolojik olarak periodontitis T ve B lenfosit hücreleri, monosit infiltrasyonu, bağ dokusu yıkımı ve kemik rezorpsiyonu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Moleküler düzeyde, IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE2 ve MMP gibi kollajen ve ekstrasellüler matriks yıkımına yol açan enflamatuvar mediyatörlerin artışı görülür. Periodontitiste doku yıkımını indükleyen enfeksiyöz ajanlar değil, enflamatuvar cevabın etkisidir. Periodontal hastalıkta, konağın enfeksiyöz uyaranlara karşı artmış proenflamatuvar sitokin salgılayarak aşırı tepki verdiği görülmektedir. Sitokin salınımında ise bireysel farklılıklar mevcuttur. (5)

TREM-1 sistemik hastalıklarda nötrofil ve monositler üzerinde önemli rol oynayan bir sinyal reseptörüdür. TREM-1'in regülasyonu, septik şokta aşırı sitokin cevabının başlatılmasında, ayrıca kornea *P. Aeruginosa* enfeksiyonu gibi diğer enfeksiyonlarda meydana gelir. sTREM-1 miktarı kutanöz sistemik skleroz ve intestinal Behçet hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. (6) TREM-1'in enflamatuvar sinyal yolu bakteri tarafından tetiklenerek proenflamatuvar yanıtı uyarır. Periodontal patojenler immün hücrelerdeki TREM-1 salınımını, IL-1 β gibi proenflamatuvar yanıtları arttıracak şekilde düzenleyebilirler. Ayrıca, tükürük, diş eti oluğu sıvısı ve serumdaki TREM-1 düzeylerinin, periodontitisli sistemik sağlıklı bireylerde, sağlıklı periodonsiyumu olan bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve periodontal patojen miktarıyla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

Peptidoglikan tanıma proteinleri böceklerde, yumuşakçalarda, ekinodermelerde ve omurgalılarda bulunan doğuştan gelen bağışıklık proteinleridir. İnsan PGLYRP-1, PGLYRP-3 ve PGLYRP-4'ü pek çok Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizma için bakterisit etkilidir. PGLYRP-1'in bakteriyel enfeksiyondaki iltihap yayıcı özellikleri, yakın zamanda keşfedilen TREM-1'in fonksiyonel bir ligandı olmasına dayandırılmıştır. (7, 8) Yapılan bir çalışmada TREM-1 ve PGLYRP-1'in biyofilm birikimi ve kaldırılması ile düzenlendiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda tükürükteki PGLYRP1, TREM-1 ve farklı interlökin seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Periodontitisli hastalarda sağlıklı hastalara kıyasla daha yüksek konsantrasyonda TREM-1 Seviyesi gözlenmektedir. Diş eti iltihabını saptamak ve hastalığın ilerlemesini izlemek için tükürük düzeylerinde TREM-1 ve PGLYRP-1 kullanılabilir (9).

Periodontal hastalıklar, kalıcı bir enflamasyona neden olabilir. Metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere periodontal ve sistemik hastalıklar arasında bir ilişki vardır. (10) Hem periodontal hastalık hem de metabolik sendromun sistemik enflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili olması nedeniyle, bu iki bozukluk arasında ortak bir patofizyolojik yol olabilir. Artan kanıtlar, PKOS'un artmış oksidatif stres ve sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğu desteklemektedir. Sağlıklı kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığında, PKOS'lu kadınlar artmış lipid peroksidasyon belirteçlerine, yüksek C-reaktif protein seviyelerine, enflamatuvar sitokinlere, daha yüksek oranda lenfosit ve monositlere sahiptir. Bu durum kronik enfeksiyonların PKOS etiyolojisinin bir parçası olarak yer alabileceğini düşündürür. Bu tür kronik enfeksiyonlar, insülin direncine, yumurtalık disfonksiyonuna ve PKOS'un diğer özelliklerine katkıda bulunabilecek enflamasyon ve oksidatif strese neden olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize kompleks bir hastalıktır. İlk olarak Stein ve Leventhal tarafından 1935'te tanımlanmıştır. (49) Kadınlarda en yaygın görülen endokrin hastalık olan PKOS'un tüm dünyada görülme insidansı % 5-15 arasındadır. (51) PKOS'un değerlendirilmesi için çeşitli kriterler bulunmasına karşın uzlaşılan bazı faktörler: biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm, ovuler disfonksiyon, kronik oligo-ovülasyon ya da anovülasyondur. (50) Genel olarak PKOS hastalarında erkek hormonları (androjen) miktarı artmışken östrojen seviyeleri azalmıştır. Yüksek androjen konsantrasyonları kadın üreme gelişimi ve işlevi üzerinde önemli bir etkiye sebep olur. (126)

Kadın cinsiyet hormonlarındaki dengesizliğin bir sonucu olan bu hastalık yumurtalık antral foliküllerinde kistlere neden olur. Kist, olası döllenme için normalde boşaltılması gereken, yumurtayı içeren su dolu bir kesedir. Yumurtanın fonksiyonel kist olarak adlandırılan kiste dönüşmesi yumurtlamayı engeller. Yumurtlamayı engellendiğinden adet döngüsünün bozulmasına ve amenoreye neden olur. Hormonal dengesizlik nedeniyle yumurtalık foliküllerinde çok sayıda kist oluştuğunda polikistik over olarak karakterize edilir. Bazıları 10 mm genişliğine kadar çıkabilen kistler nedeniyle yumurtalık boyutunun 10 cm genişliğe kadar arttığı görülmüştür. Yumurtlama ve adet döngüsünün olmaması döllenmeyi zorlaştırır ve gebe kalmayı engeller. (54) PKOS'lu hastalar üreme anomalilerine ek olarak anksiyete ve depresyon, belirgin insülin direnci, artmış tip 2 diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, aterosklerotik dislipidemi, serebrovasküler morbidite gibi hastalıklar gösterirler. Hamile kalan PKOS'lu bireylerde hamilelik diyabeti, preeklampsi, fetal makrozomi ve perinatal mortalite gelişme olasılıkları önemli ölçüde artmıştır. (79) PKOS, semptomlar kümesini kapsayan bir sendromdur. Hastalığın teşhisi için tek bir tanı testi olmadığı gibi hastalıktan etkilenen tek bir sonuç ya da organ sistemi de yoktur. Geleneksel olarak üreme bozukluğu merceğinden bakılmasına rağmen, 1990'ların sonlarından bu yana ortaya çıkan kanıtlar ile PKOS'un kadınlarda kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların gelişim riskini arttırdığı bilinmektedir. PKOS

birden fazla uzmanlık alanında ve hayatın tüm evrelerinde kadın sağlığı sorunlarına önemli katkıda bulunduğundan, bazıları bozukluğun "metabolik üreme sendromu" olarak yeniden adlandırılmasını önermiştir. (52) PKOS'un esas olarak kadın hastalıkları ve jinekoloji uzmanlığı içinde tanınması ve diğer uzmanlık dallarında ya da birinci basamak sağlık hizmetleri tarafından tam olarak anlaşılmaması, kadınlar için etkili ve kapsamlı sağlık hizmetlerini aksatabilir. (52,53) PKOS'ta yumurtalık ve diğer dokular tarafından üretilen birkaç sitokinin, sendromda gözlemlenen metabolik dengesizliklere sebep olan kronik enflamatuvar bir duruma neden olduğu düşünülmektedir. (123)

2.1.1. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi

PKOS'lu hastaların yaklaşık % 60-80'inde androjen fazlalığı görülür. Hirsutizm ve hiperandrojenizm, aşırı androjen üretiminin belirtileridir. Dolaşımdaki yüksek serbest (bağlanmamış) testosteron ile yaygın olarak görülen hiperandrojenizm sendromda görülen en yaygın anomalidir ve hastalığın patofizyolojisine önemli rol oynar. (55) Yüksek androjen konsantrasyonları, daha yüksek serbest testosteron konsantrasyonlarına katkıda bulunan cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılar. PKOS karmaşık bir bozukluktur ve spesifik unsurları tartışmamıza rağmen, birbirine bağlı sinyalleşme ağına sahip bir sistem biyolojisi örneğini temsil eder. Dolayısıyla bireysel olarak örnekler incelendiğinde tüm ağ örgülerini içermeyebilir. (55,56) PKOS'un primer ovarian patofizyolojisine bakıldığında büyüyen ve uyuyan foliküller arasında dinamik bir denge vardır. PKOS'ta androjenler, anti-Müllerian hormon (AMH) ve Folikül uyarıcı hormon (FSH) arasındaki denge bozularak foliküler arreste yol açar (57). Fazla miktardaki Lüteinizan Hormon (LH), teka hücrelerini androjen üretmeye yönlendirir, ancak FSH konsantrasyonları ve androjenlerin östradiole dönüşümü yetersizdir, bu da dominant bir folikül seçilememesine ve dolayısıyla kronik anovülasyona neden olur (58). Granüloza hücreleri tarafından salgılanan AMH, primordiyalden primer foliküllere geçişi engellediği için bu dengeyi yönetmede önemli bir rol oynar. PKOS'lu yumurtalıktaki foliküllerin doğal olarak normal bir yumurtalıktaki foliküllerden farklı olduğu öne sürülmüştür (59). PKOS'lu kadınlardan elde edilen teka hücreleri, artmış CYP17A1 ekspresyonu veya P450c17 aktivitesinden artmış androjen salgılanması ile fenotipini korumaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, steroidogenezin alternatif arka kapı yolunda yer alan

proteinlerin, PKOS'lu teka hücrelerinde daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. (60,61) Genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), araştırmayı spesifik bir lokus olan DENND1A'ya yönlendirmiştir. DENND1A transkriptinin alternatif splicingi birkaç varyant oluşturur. Bir varyant olan DENND1A.V2'nin ekspresyonu, PKOS teka hücrelerinde daha fazladır. İlginçtir ki, bu varyantın knockdown'u PKOS yumurtalıklarında normal bir teka hücre fenotipini tekrar eder, oysa normal kadınlardan alınan teka hücrelerinde aşırı ekspresyon PKOS fenotipini tekrar etmektedir (62). Alternatif splicingin düzenlenmesini yöneten mekanizma, DENND1A geninin dışında bulunuyor gibi görünmektedir. (63) PKOS hastalarına özgü çok sayıda ayırt edici biyomarker tanımlanabilir. Bu parametreler PKOS sendromu bulunmayan sağlıklı kadına göre hipo veya hiper düzeydedir. (64) PKOS'lu bireylerde glukoz metabolizmasında sıklıkla problemlere rastlanması insülinin teka hücreleri yolu ile androjen sentez mekanizmasını direkt yolla etkilediğini, insülin direncinin PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol aldığını göstermektedir. (128). PKOS hastalarında glukoz toleransında bozulma ve tip 2 diyabet prevalansında artış obezite ile ilişkisiz olarak daha erken yaşlarda görülmektedir (129) Adipoz doku tarafından üretilen adipokinler ve enflamatuvar mediyatörlerin, PKOS'ta ortaya çıkan metabolik değişikliklere katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Enflamatuvar süreçlere aracı bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonu, bazı interlökinler (IL-1 β , IL-10 ve IL-18), interferon-gama (IFN- γ) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) salınımını stimüle etmektedir. (122) Ayrıca IL-7, makrofaj enflamatuvar protein-1 α , makrofaj migrasyon inhibitör faktörü, matris metaloproteinaz 2 ve 9 (MMP-2 ve MMP-9) kan konsantrasyonlarının PKOS'lu hastalarda arttığı görülmüştür. (124). PKOS hastalarında, vücutta enflamasyonu gösteren parametreler olan hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) de daha yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. PKOS hastasında ortalama trombosit hacmi (MPV) ve nötrofil / lenfosit oranı sağlıklı kadınlara göre daha yüksektir. PKOS'lu hastalarda kanda lökositoz, nötrofili ve trombosit agregasyonu tespit edilmiştir. (67) Serum IL-6 seviyelerinin de sağlıklı kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. (68) Adipositokinlerin normal metabolik profili değiştirerek PKOS'a yol açtığı bilinmektedir. PKOS hastalarında G proteini ile eşleşmiş reseptör CMKLR1 (kemokin benzeri reseptör-1) için bir ligand görevi gören bir protein olan serum kemerin konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Kemerin, adiposite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. (69)

2.1.2. Polikistik Over Sendromunun Genetiği

Genetik yatkınlık, PKOS için bir risk faktörüdür. PKOS'a aracılık eden bir dizi gen ve yol tanımlanmaktadır. Bu genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri, delesyonlar, eklemeler, inversiyonlar, translokasyonlar vb. varyasyonlar, PKOS gelişiminin sebepleri olarak görülmektedir. Bu tür nedensel genlerin çoğu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) ile genotiplendirilmektedir. (64) İyi çalışılmış genlerden bazıları NAD bağımlı deasetilaz sirtuin-1'i (SIRT1) içerir. SIRT1 gen ürünü, DNA hasarını düzenler. PKOS hastalarında sitokin gen polimorfizmleri gözlenmiştir. TLR2 S450S ve ICAM1 K469E polimorfizmlerinin PKOS ve obezite ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Koreli kadınlara dayanan bir çalışma, TGF- β 1 geninin PKOS gelişimi ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (71,72) Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat metabolizmasında, DNA metilasyonunda ve RNA sentezinde kritik rol oynar. MTHFR C677T ve A1298C varyasyonları ile PKOS riski arasında bir bağlantı görülmüştür. Kromozom 11'de bulunan insülin genindeki INS-VNTR'deki polimorfizm, insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda LH β -altbiri9inin genetik varyantları bildirilmiştir. PKOS'ta artmış LH aktivitesi gözlenmektedir. (73) Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kadınların kızlarının da hastalığa yakalanma olasılığı yüksek bulunmuştur. Burada predispozan faktörün PKOS'lu annelerde yüksek olan AMH düzeyi olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, AMH kodlama geninin de dahil olması muhtemeldir. HSD3B2 geni (3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz / delta (5) -delta (4) izomeraz tip II) PKOS'ta rol oynar. SREBP1 (Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1) gen ekspresyonu, PKOS ve endometriyal kanserde artmıştır. MTNR1B (melatonin reseptörü 1B) genindeki rs10830963'teki SNP hem PKOS'a duyarlılıkla ilişkilidir hem de PKOS fenotipine katkıda bulunur. Yapılan bir çalışmada, kopya sayısı varyasyonlarının (CNV'ler) PKOS'ta metabolik fenotipler üzerindeki etkisi incelenmiştir. NEGR1 geninde bulunan intragenik rs1244979, rs2815752 ve GCKR geninde rs780094 incelenmiştir. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP)'lerin PKOS'un patogenezi ile ilişkili olmadığı, ancak metabolik fenotipler üzerine etkisi olduğu bulunmuştur. Sadece genetik varyantlar değil, metabolik olarak ilgili genlerdeki CNV'ler de PKOS'un metabolik fenotipler üzerinde etkiye sahiptir (77). PKOS'ta glukokortikoid reseptör polimorfizmlerinin klinik ve metabolik profillerle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Östrojenin immünomodülatör etkilerine serin proteazlar aracılık eder. Serin proteaz ve aromataz gibi kritik enzimler östrojen dengesizliğine aracılık

ettiği için bu enzimleri kodlayan genler ve bunların yolundaki diğer enzimlerin de muhtemelen PKOS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir fare modeli çalışmasında, östrojenin serin proteaz Granzyme A'nın ekspresyonunu ve IL-12 ile indüklenen aktivitesini artırdığı bulunmuştur. (74,75,76,77)

2.1.3. Polikistik Over Sendromunun Etiyolojisi

PKOS, patofizyolojisi belirsiz kalan bir endokrin bozukluktur. (92) PKOS'a neden olan faktörler çoktur. Genetik predispozan faktörler PKOS için önemli bir risktir. Ayrıca yaşam tarzına bağlı maruziyetlerin ve bunların kombinasyonlarının da PKOS'a neden olabileceği düşünülmektedir. Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi PKOS patogenezi için neden olabilir. PKOS'un gelişmesinden kimyasal maruziyet de sorumlu tutulmuştur. Bazı kişisel hijyen ürünlerinin endokrin bozucu özellikleri göz ardı edilmemelidir. (64,65,66,93) Düşük dereceli enflamasyonun PKOS'lu hastalarda insülin direnci gelişmesi ve karakteristik yumurtalık disfonksiyonu için bir öncül olabileceği de öne sürülmüştür. (125) Altta yatan hormonal dengesizlik artmış androjenler seviyesinde veya hiperinsülinemiye sekonder olarak da insülin direncine eşlik edebilir. Hiperandrojenizm, PKOS'lu kadınların yaklaşık % 60-80'inde, insülin direnci, yaklaşık % 50-80'inde patofizyolojik bir katkıda bulunur.

Ayrıca, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar hem PKOS için risk faktörlerini şiddetlendirir hem de PKOS'un psikolojik sonuçlarını etkiler (94,95,96).

2.1.4. Polikistik Over Sendromunun Risk Faktörleri

PKOS'lu hastalarda üreme anormallikleri ve hirsutizme ek olarak, birinci derece akrabalarda insülin direnci ve metabolik bozukluk riskinde artış vardır. (83) Monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmalarında görülen ikizler arası uyumsuzluk, poligenik kalıtım modelini ya da çevresel faktörlerin etkisini düşündürmektedir. (84) Ergenlerde erken pubarş genellikle daha sonraki PKOS gelişimi ile bağlantılıdır. Bu ergenlerde over

hiperandrojenizm (% 45) genel popölasyondan (% 3-6) çok daha yüksek bir oranda görölmüştür. Prematüre pubarşın stimüle olduğu kişilerde, hiperandrojenizmi olmayan bireylerde görölenden daha fazla yumurtalık ve adrenal androjen artışı olmuştur. (85,86,87) Barker ve ark. fetal yetersiz beslenme durumunda beyin gelişiminin diğerk organ sistemlerinden daha fazla desteklendiğini öne sürmüştür. PKOS ve insülin regölasyonu arasındaki bağlantı, intrauterin büyüme kısıtlaması ile de görölür. İntrauterin büyüme kısıtlaması PKOS gelişme riskini arttırmasına ek olarak, bireyi hipertansiyon, insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişimine de yatkın hale getirir. (88) Androjenlere doğum öncesi maruziyet daha sonra PKOS gelişmesinde rol oynayabilir. (89)

2.1.5. Polikistik Over Sendromunun Tanısı ve Epidemiyolojisi

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri'ne (NIH) göre sendromun endokrin özelliklerine bağlı tanı kriterleri, ilişkili olabilecek hastalıklar dışlandığında klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm ve kronik klinik oligo-ovölasyondur; yüksek metabolik risk altındaki kadınları tanımlar. 1990 NIH sponsorluğundaki PKOS konferansından sonra yıllar içinde, PKOS'un bir üreme bozukluğundan daha fazlası olduğu ortaya çıkmıştır. Sendromun tanı kriterleri ile tanımlanan yumurtalık disfonksiyon belirti ve semptomlarından daha geniş bir spektrumu içerdigi görölmüştür. Mayıs 2003'te Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) sponsorluğunda Rotterdam'da yeni bir konferansta 27 PKOS uzmanının fikir birliği ile ikinci bir sınıflama yapılmıştır. Rotterdam tanı kriterleri tarafından tanımlanan ek fenotipler, metabolik disfonksiyondan ziyade üreme ile ilgilidir. Bu toplantının sonucunda 1990 NIH tanı kriterlerine ek olarak ultrasonda karakteristik polikistik over morfolojisi de eklenmiştir. ESHRE/ASRM Çalıştayında sekonder hastalıklar dışlandığında mevcut klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, kronik ovular disfonksiyon, polikistik over morfolojisi belirtilerinden üçündenünden ikisine sahip hastaların polikistik over sendromu olarak tanılanması gerektiğine karar verilmiştir. Daha sonra 2012 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri mevcut tanı kriterlerinin uygunluğunu kontrol amacıyla bir çalıştay yapmıştır. Çalıştaya farklı ölkelerden 29 uzman katılmıştır. Konsensusta 2003 yılı ESHRE/ASRM genişletilmiş tanı kriterlerinin kullanılması kabul edilmiştir ancak fenotipler konusunda

farklı tanımlamalar yapılmıştır. Farklı coğrafi bölgelerde PKOS'un prevalansı NIH 1990 kriterlerine göre % 5-10 arası, 2003 Rotterdam kriterlerine göre % 6-21 arasındadır. (2,78,79,81)

2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi Yaklaşımları

PKOS'un tedavisinde kullanılan prosedürler genellikle kısırlığı önlemek, menstrüel düzensizlikleri iyileştirmek, obezite ya da hiperandrogenizm semptomlarını hafifletmek içindir. Gebe kalmak isteyen kadınlar için birinci basamak tedavide en sık kullanılan ilaç klomifendir. Klomifen direkt olarak hipotalamik-hipofiz aksını etkileyen bir östrojen reseptör modülatörüdür. Klomifen kullanan hastaların % 75'inde gebelik ilaç kullanımını takiben ilk 3 ayda meydana gelebilmektedir. Metmorfin de gebe kalma amacıyla kullanılan ve 6 ayda etkisini gösteren bir ilaçtır. Gebe kalma amacı olmayan PKOS'lu hastalara kanama ritmini eski hale getirmek, hiperandrogenizmi azaltmak ve endometrial hiperplazi riskini düşürmek için oral kontraseptifler reçete edilir. (90,91) Hastalarda artmış androgen sentezinin etkileri olarak hırşutizm, akne, alopesi, akantozis sıklıkla görülür. Bu problemler için primer olarak önerilen farmakolojik tedaviler, etinil estradiol, spironolakton veya metformin ile kombine edilmiş siproteron asetat gibi antiandrogen ilaçlardır. (90)

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum diş eti, periodontal ligament, sement ve kemikten oluşan ve görevi dişi desteklemek olan yapıdır. Periodontal dokular, çiğneme kuvvetlerin karşılanması ve adaptasyonunda önemli rol oynamaktadır. Periodontal dokular ağız içi ortama ve mikrobiyataya sürekli maruz kalmaktadır. (12) Gingival sağlık enflamatuvar sızıntı ve konak cevabıyla ilişkilidir. Plak akümülasonu gingival enflamasyonu indükler. Periodontal hastalığı başlatan primer etken diş ve restorasyonlar gibi sert yapılar üzerinde biriken mikrobiyal dental plaktır. Mekanik plak temizliğini zorlaştıran faktörler diş eti sınırında mikrobiyal dental plak akümülasyonuna sebep olarak biyofilmin yapışmasını kolaylaştırır ve plağın olgunlaşmasına neden olur. (13) Plak akümülasonu gingival enflamasyonu indükler Periodonsiyumu etkileyen iki yaygın hastalık vardır. Birincisi, bağ dokusu

ataşmanın orijinal seviyesini koruduğunu gingivanın enflamasyona bağlı olarak görülen gingivitistir. Hastalık, diş eti epitelinin yumuşak doku bölümü ve bağ dokusu ile sınırlıdır. Gingivitisin hem klinik hem de mikrobik belirtileri 4-7 gün içinde belirginleşir ve yeterli oral hijyen protokolü sağlanabilirse meydana gelen enflamatuvar cevap geri dönüşümlüdür. (28, 30) İkincisi, ilerleyici ataşman kaybı ve kemik yıkımı ile dişlerin ve destek dokularının enflamasyonu ile olan periodontitistir. Her iki durumda da hastalık dento-gingival sınırdaki bakteri birikimi ile ilişkiliyken, spesifik organizmaların nedensel ilişkisi tam olarak net değildir. Konak, periodontal cebe bitişik dokuda bir enflamatuvar hücre infiltrasyonu oluşturarak mikrobiyal meydan okumaya yanıt verir. (28,29). Kelime anlamı olarak mikrobiyomun dengesizliği anlamına gelen disbiyozis, birçok yaygın hastalıkla ilişkilidir. (162) Periodontitis, kommensal periodontal mikrobiyotanın disbiyozisi ile karakterize, biyofilm kaynaklı enflamatuvar bir hastalıktır. (161) İnsan ağız boşluğu, mikrobiyal türlerin önemli ve sürekli gelişen bir yükünü barındırır. Konakçı ve mikroplar arasındaki ekolojik etkileşimler hastalığın ciddiyetini belirler. Bakteriyel yükten ziyade konakçı tepkisi, hastalığın temel belirleyicisidir. Periodontal hastalığın sonucunda meydana gelen mikrobiyal disbiyozis, konakta hiperenflamatuvar bir durumdan kaynaklanır. (116) Mikroorganizmalar memeli konakçılarından daha hızlı evrimleştikçe, komensal organizmaların ekolojik dengesini belirleyen bağışıklık mekanizmalarının da homeostazı korumak için değişmesi gerekir. (27) Mikroorganizmaların tüm ağız dezenfeksiyon işleminden sonra diş yüzeylerine tekrar kolonize olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Prokaryot mikroorganizmalar için diş yüzeyine tutunmak hayatidir. Başkalaşmış fonksiyon ve içeriklere sahip bu mikrobiyal topluluklar biyofilm olarak isimlendirilir ve biyofilm halindeki toplulukların özellikleri tek başına kaldığında türlerin özelliklerinden fazladır. Bazı biyofilmler vücudumuz için faydalıdır ve farklı türler birlikte denge içerisinde yaşarlar. Bu simbiyotik yaşam formudur. Bazen dengenin bozulması ile bu biyofilmler kronik hastalıklara yol açabilir. Gingivits veya periodontitis hastalarında simbiyotik denge bozulur ve mikrobiyal florada yaşanan değişimler sebebiyle patolojik suşların artması hastalığa sebep olur. (30,31) Periodontal hastalık bulunan bölgelerden alınan subgingival plak örneklerindeki mikroorganizmalar ile periodontal sağlıklı bölgelerdeki mikroorganizmaların birbirinden farklı olduğu görülmüştür. (31) Socransky tarafından 1998 yılında mikroorganizmalar ile yapılan çalışmalarda kompleks kavramını tanımlanmıştır. Günümüzde altı adet kompleks grubu kabul edilmektedir. Kırmızı kompleks topluluğu öncelikli olarak genellikle subgingival plakta bulunan üç ana türden oluşur. Bu türler *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola*'dır. *Eubacterium*

nodatum da ayrıca kırmızı komplekse aittir. Yine üyeleri çoğunlukla subgingival plağa ait olan bir başka kompleks de turuncu komplekstir. Turuncu kompleks bakterileri *Campylobacter showae*, *C. rectus*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum*, *F. n.* subsp. *vincentii*, *F. periodonticum*, *F. n.* subsp. *polymorphum*, *C. gracilis*, *Prevotella intermedia* ve *P. nigrescens*'tir. Sarı kompleks öncelikli olarak Streptococcus türleri olan *S. mitis*, *S. oralis*, *S. gordonii*, *S. sanguinis* 'ten oluşur. Bunlara ek olarak *Leptotrichia buccalis*, *Propionibacterium acnes*, *Eubacterium saburreum*, *Peptostreptococcus micros*, ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* da dahil olmak üzere bazı Actinomyces türleri eşlik etmektedir. Yeşil komplekste *Capnocytophaga sputigena*, *Eikenella corrodens*, ve *Capnocytophaga gingivalis* baskın bulunur ve mor kompleks bakterileri de *Neisseria mucosa* ve *Veillonella parvula* olarak belirlenmiştir. Türler ve kompleksler arasında ile kendi arasında bir ilişki bulunmaktadır örneğin derin ceplerde kırmızı grup bakterilerin ağırlıkta olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Periodontal hastalıkta patojenitesi yüksek kompleksler kırmızı ve turuncu grup bakterileridir. (30, 31,32).

2.2.1. Periodontal Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre sağlık, tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal esenlik durumudur. Sağlık sadece hastalık veya sakatlığın olmaması değildir. Bu tanıma uygun olarak, periodontal sağlık, bir bireyin geçmişteki hastalıkların sonucu da dahil olarak herhangi bir zihinsel veya fiziksel hasara maruz kalmadan enflamatuvar periodontal hastalıktan arınarak normal bir şekilde işlev görmesine izin veren durum olarak tanımlanmalıdır. Ancak bu tanım periodontal hastalıkların klinik değerlendirilmesi açısından pratik olmayan ve sınırlayıcı bir tanım gibi görünmektedir. Daha önce maruz kalınan hastalıktan kaynaklanan morfolojik koşulların (örneğin diş eti çekilmesi, ataşman kemik kaybı), enflamasyonun klinik belirti ve semptomları artık yoksa yeni sağlıklı koşullar olarak tanımlanıp tanımlanamayacağı tartışma konusudur. (14) Pristine (bozulmamış) periodontal sağlık klinikte sıklıkla gözlenen bir durum değildir ancak nadiren de olsa meydana gelebilir. Periodontal dokularda anatomik farklılıklar görülmez ve histolojik seviyede bile enflamasyon yoktur.

Avrupa Periodontoloji Federasyonunun 2017'de yaptığı yeni sınıflamaya göre bozulmamış bir periodonsiyumda gingival sağlığın klinik göstergeleri sondalama

kanama, ödem veya eritem gözlenmemesi; ataşman ve kemik kaybı mevcut olmamasıdır. Fizyolojik kemik seviyesi mine sement sınırından kemiğe kadar ortalama 1 ile 3 mm olarak belirlenmiştir. Periodontal sağlıkta ayrıca cep varlığı, püy formasyonu, radyografide kemik kaybı da görülmemektedir. Sağlam bir periodonsiyum veya azalmış periodonsiyumda, klinik periodontal enflamasyonun olmaması veya anlamlı olarak azalmış olması klinik sağlık olarak ifade edilmektedir. (13,14)

Diş etinde enflamasyonun varlığını temsil eden temel gösterge sondalamada kanamadır ve sondalamada kanama olmaması periodontal sağlığın bir belirtisidir. Hasta kooperasyonu ile düzenli ağız bakımı sağlanırsa, derin cepler herhangi bir bulgu göstermeden uzun bir süre stabilitesini koruyabilir. (19) Klinik periodontal değerlendirmede kritik radyografi en önemli yardımcılardan biridir. Sağlıklı bir periodonsiyumun radyografisinde furkasyon bölgesinde kemik kaybı mevcut değildir, lamina duranın sağlamdır, koronal kenardaki alveol kemik kreti ve mine sement sınırı arası mesafe 2 mm olmalıdır. Tanı koyma aşamasında klinik ve radyografik bulgular mutlaka birlikte değerlendirilmelidir. (14)

2.2.2. Peridontal Sağlığın Histolojik Karakteri

Yapılan hayvan çalışmalarında histolojik olarak, gingival biyopsilerin bileşimi bir örnekleme mikroskobu kullanılarak analiz edildiğinde sıfırıncı günde plak birikiminin başlangıcındaki biyopsilerin herhangi bir enflamatuvar hücre infiltrasyonu içermediği belirtilmiştir. İltihaplanmamış diş eti dokusunun orijinal hassas vasküler kapiller ağı, genç köpek ve kedilerde vital mikroskopi, perfüzyon ve histolojik teknikler kullanılarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, 4 günlük plak birikiminden sonra, bileşim epiteline bitişik kollagenen zayıf bağ dokusunda önemli sayıda lökosit gözlenmiştir. (15) İnvaze bağ dokusunun miktarı gün geçtikçe kademeli olarak artarak, infiltrat sızıntısı olmayan bağ dokusundaki kollagenin hacimsel yoğunluğu her zaman için invaze bağ dokusundan daha fazla hale gelmiştir. 4. ve 7. günlerde nötrofilik granülositler, lökosit popülasyonunun % 60-70'ini oluşturmuştur. 28. günde infiltrat çoğunlukla mononükleer lökositleri ve plazma hücrelerini içerirken, nötrofiller çok az bir kısmı kapsamaktadır. (16)

İnsanlarda periodontal sağlıkta ve gingivitiste yapılan histolojik çalışmalarda inflamasyonun klinik indeksi gingival indeks arttıkça, bileşim epiteline bitişik bir

bölgedeki infiltrate edilmemiş bağ dokusu içindeki infiltrate edilmiş bağ dokusunun hacimsel yoğunluğu önemli ölçüde ve neredeyse doğrusal olarak artmıştır. İnfiltrate bağ dokusunda, lenfositlerde önemli bir artış görülmüştür. Fibroblastların sayısal yoğunluğunun % 48.1'den % 34.9'a düşmesiyle birlikte sağlıklı enflamasyona geçiş gözlenmiştir. Ayrıca, polimorfonükleer lökositlerin sayısal yoğunluğu, sağlıklı dış eti iltihabına kadar tüm aşamalarda % 20.8 ile % 22.6 arasında görüşmüştür. Bu sonuçlar, klinik olarak sağlıklı olan dış eti dokularında bile her zaman bileşim epiteline bitişik inflamatuvar bir infiltratın mevcut olduğunu göstermektedir.

6 aylık dikkatli oral hijyen bakımından sonra infiltrat içerisindeki lenfositlerin sayısal yoğunluğu önemli ölçüde düşerken (% 18.4'ten % 5.6'ya) , fibroblastların sayısal yoğunluğu önemli ölçüde artmıştır (% 57.7'den % 71.0'a). Bu durum açıkça olumlu bir iyileşme sonucunu yansıtmaktadır. Bununla birlikte bu 6 aylık optimal ağız hijyeni döneminde bile, polimorfonükleer lökositlerin sayısal yoğunluğunun % 20.6 ile % 17.7 arasında değişen, nispeten sabit miktarda kaldığı anlaşılmıştır. Bu da insanlarda klinik olarak sağlıklı dış eti durumunun, uzun bir süre için bile olsa, histolojik olarak her zaman küçük bir enflamasyon ile karakterize olduğu anlamına gelir. (17,18)

2.2.3. Periodontal Hastalığın Sınıflandırılması

Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar için doğru bir sınıflandırma, klinisyenlerin hastaları uygun şekilde teşhis edip tedavi etmelerinin yanı sıra bilim adamlarının hastalıkların ve koşulların etiyolojisini, patogenezi, doğal seyrini ve tedavisini araştırması için gereklidir. Avrupa Periodontoloji Federasyonu (APF) ve Amerikan Periodontoloji Akademisi (APA) bir organizasyon komitesi, periodontoloji ve implant diş hekimliğindeki ilgili alanları kapsayan 1999'da yapılan periodontal hastalıklar ve rahatsızlıkları sınıflandırmasını 2017 Dünya Çalıştayında güncellemişlerdir. (20) Son 30 yılda, periodontitis sınıflandırması, ortaya çıkan bilimsel kanıtlarla uyumlu hale getirilmesi amacıyla değiştirilmiştir. Çalıştayda gingival hastalıklar biyofilm ile indüklenen gingivitis ve biyofilm ile indüklenmeyen gingivitis olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Biyofilm ile indüklenen gingivitis sadece mikrobiyal dental plak sebebiyle mevcut olabileceği gibi buna ek olarak lokal ve sistemik risk faktörleri mevcut olabilir ve farmakolojik ajanlarla tetiklenen dış eti büyümesi meydana gelmiş olabilir. Gingivitisin

lokal risk faktörleri plak akümülyasyonunu arttıran durumlardır. Bunlar dişin anatomisi dahil mekanik plak retansiyonuna sebep olabilecek çeşitli faktörler olabileceği gibi, ağız kuruluğu da olabilir. Gingivitisin sistemik risk faktörlerine ise sigara kullanımı, hiperglisemi gibi metabolik faktörler, C vitamini eksikliği gibi beslenme yetersizliklerine bağlı durumlar, bazı farmakolojik ajanlar, cinsiyet steroid hormonlarının yükselmesi ve hemotolojik durumlar örnek verilebilir. Plak ile indüklenmeyen gingivitis ise genetik hastalıklar, bakteriyel, viral ya da fungal kaynaklı spesifik enfeksiyonlar, enflamatuvar ya da immun durumlara bağlı, reaktif süreçlere bağlı, endokrin-beslenme ya da metabolik hastalıklar kaynaklı, travma kaynaklı veya gingival pigmentasyon ile birlikte görülebilir. (13,20) Biyofilm ile indüklenen gingivitisin bozulmamış ya da azalmış periodonsiyumda görülmesine göre gingivitis ayrıca; bozulmamış periodonsiyumda gingivitis, periodontitis hastası olmayan azalmış periodonsiyumda gingivitis ve başarıyla tedavi edilmiş periodontitis hastasında azalmış periodonsiyumda gingival enflamasyon olarak isimlendirilebilir. (13,24)

Epidemiyolojik amaçlar için, periodontitis öyküsü olmayan bir hastada bozulmamış bir periodonsiyumda ve azalmış bir periodonsiyumda gingivitis, sondalama derinliğinin 3mm'den küçük veya 3 mm olduğu durumlarda kanayan bölgelerin %10 veya daha yüksek olduğu durumlarda tanımlanır. Sondalamada kanama bölgelerinin oranı %10-30 arasında ise lokalize gingivitisten, kanama bölgeleri %30'dan büyük ise yaygın gingivitisten söz edilir. (13) Ayrıca çalıştayda patofizyoloji hakkındaki mevcut bilgilerle tutarlı olarak, üç periodontitis formunun tanımlanabileceği kabul edilmiştir. Bunlar nekrotizan periodontitis, sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis, ve daha önce "kronik" veya "agresif" olarak tanınan hastalık formları, artık tek bir kategori olan "periodontitis" altında gruplanmıştır. Sınıflandırmayı revize ederken, çalıştay, yeni kanıtlar ortaya çıktıkça zamanla uyarlanabilecek çok boyutlu bir evreleme ve derecelendirme sistemine dayalı olarak daha da karakterize edilen periodontitis için bir sınıflandırma çerçevesi üzerinde anlaşılmıştır. (44) Evreleme, hastalığın başlangıcındaki önemine ve hastalık yönetiminin karmaşıklığına bağlıdır; derecelendirme ise hastalığın ilerleme hızının, beklenen kötü tedavi sonuçlarının, hastalığın ve tedavisinin hastanın genel sağlığı üzerine etkilerini ve geçmişe dayalı bir analiz de dahil olmak üzere risk değerlendirmesi hakkında ek bilgiler sağlar. Evreleme 1'den 4' e kadar dört kategoriyi içerir ve klinik ataşman kaybı, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, sondalama derinliği, açılı kemik defektinin varlığı ve genişliği, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve periodontitise bağlı diş kaybı gibi çeşitli

değişkenler dikkate alınarak belirlenir. Derecelendirme, üç farklı risk grubunu (derece A - düşük risk, derece B - orta risk, derece C - ilerleme için yüksek risk) içerir ve periodontitisin ilerlemesine ek olarak genel sağlık durumu ve sigara kullanımı ve miktarı ya da diyabet hastalığındaki metabolik kontrol gibi faktörler incelenir. Bu nedenle, derecelendirme, klinisyenin, kapsamlı vaka yönetimi için çok önemli olan bireysel hasta faktörlerini tanıya dahil etmesine olanak tanır. (12,44) Periodontal hastalıkların ve durumların yeni sınıflandırması, periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıkları ve durumları da içerir. (45)

2.2.4. Gingivitis

Periodontal hastalığın en yaygın görülen formu gingivitistir. Biyofilminin neden olduğu gingivitis, bölge düzeyinde mikrobiyal dental plaktaki biyofilm ile konağın immün enflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan, diş eti ile sınırlı ve periodontal ataşmana (sement, periodontal ligament ve alveol kemik) ilerlemeyen enflamatuvar bir lezyondur. Böyle bir enflamasyon diş eti ile sınırlı kalarak mukogingival bileşkenin ötesine geçmez ve diş eti kenarının apikalindeki mikrobiyal dental plak seviyelerini azaltarak geri döndürülebilir. (12,13,20) Diş etinde meydana gelen vazodilatasyon nedeniyle diş eti soluk pembe rengini kaybeder ve kırmızılaşır. Enflamasyona bağlı ödemden dolayı sağlıklı diş etinde görülen bıçak sırtı form kaybolur. 1999 sınıflandırmasından bu yana, mikrobiyom ve gingival transkriptom üzerine güncel gelişmeler olmuştur. Diş eti iltihabı, spesifik olmayan bir enflamatuvar durumdur ve bu nedenle, dişeti kenarında ve onun apikalinde sürekli plak biyofilm birikiminin bir sonucudur ilerleme gösteren bu bölgelerde sürekli olarak daha yüksek diş eti iltihabı seviyeleri vardır. Bu nedenle, gingivitis periodontitis için gerekli bir ön koşuldur ve büyük bir risk faktörüdür. Bu nedenle periodontitis için birincil önleme stratejisi gingivitisin yönetimidir. (21,22,23) Gingivitis klinik bir tanıdır. Yeni teknolojiler gingivitisin mikrobiyolojik, moleküler ve patofizyolojik özelliklerine ışık tutmaya başlarken, kesin bilgi mevcut klinik parametrelerin yerini almak için yeterli değildir. (21) Enflamasyonun klinik belirtileri eritem, ödem, ağrı, ısı ve fonksiyon kaybıdır. Klinik olarak gingivitiste bıçak sırtı diş eti sınırında kayıp ve diş eti papilinde küntleşme, kızarıklık, nazikçe sondalamada kanama ve hassasiyet görülür. Bunlara ek olarak halitozis, ağrı, yeme

zorluğu, diş etindeki kanamaya bağlı ağızda metalik tat görülebilir ve gingivitisin radyografik bir bulgusu yoktur. (13)

2.2.5. Periodontitis

Periodontitis, disbiyotik flora ile ilişilendirilen periodontal dokuların desteğini yitirmesi, ilerleyeci ataşman kaybı, periodontal cep mevcudiyeti, alveoler kemik kaybı ve diş etinde kanama varlığı ile belirti veren, geri dönüşümsüz ve diş kaybına sebebiyet verebilen enflamatuvar bir hastalıktır. (48). Birbirine komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataşman kaybı mevcutsa veya bukkal ya da oral yüzde cep derinliği 3 mm veya daha büyük olması durumunda periodontitis tanısı konabilir. Burada mevcut klinik ataşman kaybının servikaldeki çürük veya travma nedeniyle diş eti çekilmesinden dolayı olmamasına, üçüncü molar dişin malpozisyonu veya çekimi sebebi ile ikinci molar dişin distalinde olmamasına, ilgili bölgede endodontik kaynaklı lezyon veya kök kırığı olmamasına dikkat edilmelidir. Yani mevcut doku yıkımı başka bir nedenle değil sadece iltihabi periodontal hastalık ile ilişkili olarak gelişmiştir. Periodontitis remisyon döneminde uzun süre kalabilir ya da zaman zaman tekrar alevlenebilir. Stabil periodontitis hastasının rekürrens riski sağlıklı birey ya da gingivitis hastasından daha yüksektir. (13, 24, 20)

2.2.6. Periodontal Hastalığın Patogenezi

Enflamasyon, ısı, kimyasal ajanlar veya bakteriyel enfeksiyon dahil olmak üzere çeşitli yaralanmalara verilen fizyolojik bir tepkidir. Akut inflamasyon fazında yanıt hızlı ve kısa sürelidir. Yaralanma düzelmediği takdirde yanıt kronik hale gelir ve bu durum artık fizyolojik olmayan, patolojik olarak kabul edilebilir. Enflamasyon kronik hale geldiğinde, edinilmiş bağışıklığın hücresel ve hücresel olmayan mekanizmalarının katılımıyla adaptif bağışıklık yanıtı aktive edilir. İmmün mekanizmalar, kaybolan veya hasar gören dokuların onarımı ve yenilenmesi dahil olmak üzere enflamasyonun çözülmesinde ve iyileşme sürecinde önemli rol oynar. Bu nedenle, doğuştan gelen (enflamatuvar) bağışıklık ve edinilmiş bağışıklık, yaralı dokuyu homeostaza döndürmek için koordine edilmelidir. (26)

Mikrobiyal biyofilm varlığı periodontal hastalığın patogenezi için yeterli olmayabilir. Hastalık, mikrobiyal biyofilm ile konakçı arasındaki denge, disbiyosiz veya konağın mikrobiyal varlığa aşırı immün reaksiyonu nedeniyle kaybedildiğinde ortaya çıkar (33, 34). Bu dengesizliğin çözülmesi karmaşıktır, çünkü hem diş plağı hem de konakçı genetik ve bağışıklık sistemi profillerinde dikkate değer farklılıklar vardır ve periodontal hastalıkta gözlenen doku hasarına yol açan yüksek enflamatuvar durum ile sonuçlanır. (31,35) Epitel hücreleri, patojenlere karşı fiziksel bir bariyer görevi görür ve doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık tepkilerini ortaya çıkarır. (36) Epiteldeki dendritik Langerhans hücreleri, mikrobiyal antijenik materyali alır ve lenfositlere sunulmak üzere lenfoid dokuya getirir. Periodontal lezyona nötrofil, granülosit ve lenfosit infiltrasyonu ortaya çıkar: nötrofiller bakterileri yutmaya ve öldürmeye çalışır, ancak mikrobiyal biyofilmin büyüklüğü ve kronik kalıcılığı karşısında bunalır. Bu şiddetli kronik enflamatuvar yanıt, osteoklastlar tarafından alveol kemik rezorpsiyonuna ve matris metaloproteinazlar tarafından bağ liflerinin bozulmasına ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açar. Bu patofizyolojik durum, diş kaybedilene veya mikrobiyal biyofilm ve granülasyon dokusu terapötik olarak başarıyla çıkarılıncaya kadar devam eder. (27, 37)

Lenfositler hasar bölgesine ulaştığında, B hücreleri antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. Antikorların miktarı ve aviditesi periodontitise karşı korumada önemli kabul edilir.

Antikor yanıtına ek olarak, T hücreleri, TH1, TH2 ve TH17 gibi çeşitli T yardımcı (TH) hücre yanıtlarını uyarak hücre aracılı bağışıklık yanıtlarına katkıda bulunabilir ancak bunların göreceli önemi ve katılımlarının zamanlaması hala tam olarak belirlenmemiştir. TH1 hücreleri, kronik periodontitisin erken aşamalarında önemli olabilirken, TH2 hücreleri daha sonraki aşamalarda ilgili olabilir (38) Modern sitokin profillenmesi, TH9, TH17, TH22, düzenleyici T (Treg) hücreleri ve diğer TH hücre alt gruplarının yanı sıra IL-17 gibi çeşitli sitokinlerin periodontal hastalık immünopatolojisinde önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. (39) İnsanda deneysel gingivitis tanımlayan ilk çalışmalarda denekler diş fırçalamayı 21 gün boyunca bırakarak plak biriktirmiş ve gingivitis geliştirmiştir. Bu çalışmaya göre başlangıça kıyasla diş etinin mikrobiyal dental plak birikimine karşı enflamatuvar yanıtının katılımcılar arasında belirgin şekilde farklı olduğu görülmüştür. Bu durum kantitatif plak farklılıkları kalitatif plak farklılıklarına atfedilmiştir. Aynı modeli kullanan daha sonraki çalışmalar, kalitatif veya kantitatif olarak benzer diş plağına sahip bireylerin büyük ölçüde farklı enflamatuvar

yanıtlar sunabileceğini belgelemiştir. Bu nedenle, enflamatuvar yanıtın yoğunluğu bireysel bir özelliği gösterebilir ve periodontal hastalığa yatkınlığın konakçının genetik faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. (40,41,42,43)

2.2.7. Gingivitis Patogenezi

Başlangıç lezyonunda gingivitis klasik akut bir enflamasyonun karakteristiklerini taşır. Deneysel hayvan ve insan çalışmalarında plak akümülyasyonuna bağlı akut eksüdatif enflamatuvar yanıt meydana gelir ve diş eti oluşu sıvısında artış görülür. Subgingival pleksus damarlarından granülositlerin, özellikle nötrofillerin diş eti bağ dokusu ve bileşim epitelinden ve dişeti sulkusuna ve ağız boşluğuna transmigrasyonu artar. Perivasküler bağ dokusu matriksi değişir ve etkilenen bölgede eksüdayon ve fibrin birikimi olur. İnsanlarda ilk lezyon, plak birikiminin başlangıcından yaklaşık dört gün sonra görülür. İnfiltrat alan, marjinal dişeti bağ dokusunun yaklaşık% 5-10'unu oluşturur ve bu bölgedeki kolajenin çoğu tahrip olur. Bu yıkımın nötrofil infiltrasyonu ve transmigrasyonu ile salınan kolajenaz ve diğer enzimlerin aktivitesinden kaynaklandığı düşünülür. (134, 135) Başlangıç lezyonu plak akümülyasyonunu takiben bir hafta içerisinde erken lezyona dönüşür. Erken lezyon küçük, orta ve büyük lenfositlerin ve makrofajların baskın olduğu bir infiltrat ile karakterize edilir ve infiltratın çevresinde az sayıda plazma hücresi bulunur. Lenfositler, toplam enflamatuvar hücre popülyasyonunun yaklaşık % 75'ini oluşturur. Akut enflamasyon vaskülit ve nötrofillerin varlığı ile özellikle bileşim epitelinde devam eder. İnfiltrat alan marjinal diş eti bağ dokusunun% 5-15'ini kaplar ve etkilenen bölgedeki kollajen kaybı % 60 ile % 70'e ulaşabilir. Yerleşik fibroblastların mitokondrileri şişmesi, endoplazmik retikulumun vakuolizasyonu ve hücre membranlarının yırtılması patolojik olarak değişikliklerini gösterir. Klinik olarak erken lezyon gingivitis olarak görülebilir. Erken lezyon fazının ne kadar sürdüğü tam olarak bilinmemektedir. (136) Zaman geçtikçe, plazma hücrelerinin ve B lenfositlerin baskın olduğu yerleşmiş lezyon meydana gelir. Muhtemel bir cep epitelile kaplı küçük bir diş eti cebi oluşur. (137) Bileşim epitelinde ve cep epitelinde çok sayıda nötrofil görülür ve cep duvarının lamina propria bölgesinde makrofajlar vardır. Lezyonun çok yüksek düzeyde bir organizasyona sahip olduğu görülmektedir ve plazma hücreleri periferde yer alır. (138) Yerleşmiş lezyon bazen sabit kalarak aylarca hatta yıllarca ilerlemez, bazense aktif hale gelerek ilerlemiş lezyona

dönüşebilir. (139)

2.3. Periodontal Hastalık ve Polikistik Over Sendromunun ilişkisi

Cinsiyet steroid hormonlarındaki yükselmeler ergenlik döneminde, hamilelik sırasında veya birinci nesil oral kontraseptiflerle ilaç tedavisini takiben, diş eti enflamatuvar yanıtını değiştirebilir. Diş eti dokularındaki karmaşık biyolojik reaksiyonlar, bu tür yüksek cinsiyet steroid seviyelerinden kaynaklanır ve nispeten küçük plak seviyelerine yanıt olarak beklenenden daha fazla iltihap oluşturur. Bununla birlikte, modern oral kontraseptif dozajları azaltılmıştır ve bu tür ilaçlarla plağa karşı aşırı diş eti enflamasyon tepkileri için çok az kanıt vardır. (13) Steroid cinsiyet hormonlarının kemik kütlesinin korunmasında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Diş eti dahil hedef dokulardaki reseptörleri aracılığıyla çeşitli hücreleri doğrudan ve dolaylı olarak etkilerler. (97,98) Bu hormonlar ayrıca bakteriyel saldırıya bariyer olan epitelin etkinliğini ve kollajen bakım onarımını etkiler. Androjen hormonları transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) salgılanmasına sebep olur. Testosteron mevcudiyetinde fibroblastlardaki testosteron reseptörlerinin miktarı artarak diş etlerinde büyümeler meydana gelir. (131) Ancak IL-1 ile androjenleri uyarılarak prostoglandin üretilmesi inhibe edilir ayrıca dihidrotestesteron fibroblastlardaki IL-6 miktarını düşürerek bu yolla kemikte olası bir rezorbsiyonu önlemiş olur. Vücutta serbest dolaşan testesteronun kemik yıkımını inhibe ettiği görülmüştür. (132) Bu nedenle testesteronun periodontal olarak anti-enflamatuvar etki sağladığı düşünülmektedir. (130) Östrojen, kemik mineral metabolizmasını etkiler, fibroblast ve keratinosit proliferasyonunu indükleyerek kemik kütlesinin korunmasında önemli bir rol oynar (97, 99, 100) Aynı zamanda lifli kollajen sentezini de artırır. (101) Östrojen ayrıca T hücresi kaynaklı enflamasyonu azaltır, diş etinde fibroblastların artışını sağlar ve böylelikle diş eti dokusunda bağ dokusu sentezimi uyarır. Progesteron ise, vasküler dilatasyon ile permeabilityyi artırarak diş eti oluşu sıvısındaki PGE2 ve Polimorfnükleer lökosit (PMNL) miktarının artmasına sebep olur. Ancak diş etindeki fibroblast hücrelerinin çoğalmasını engelleyerek gingivanın tamirini önler. PKOS'lu kadınlarda artmış androjen mevcutken, östrojen seviyeleri düşükten normale ve yükseğe kadar geniş bir aralıkta değişebilir. (133) PKOS, artan oksidatif stres ve sistemik

enflamasyon ile ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda, lipid peroksidasyon markerlerinin, C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin, enflamatuvar sitokinlerin, kan lenfosit ve monosit yüzdelерinin arttığı bilinmektedir. (102, 103) Bunlara rağmen bunların sebebi henüz açıklanmamıştır. Atakul ve ark. 2020 yılında yaptıkları olgu kontrol çalışmasında 49 PKOS'lu ve 39 sağlıklı hastadan alınan serum örneklerinde siklooksijenaz-2 (COX-2), IL-12, IL-18, IL-23, Krüppel benzeri faktör-4, peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)-gamma, sirtuin (SIRT) ve toll benzeri reseptör-2 (TLR-2) miktarları kıyaslanmıştır. PKOS'lu grupta sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında COX-2, IL-12, IL-18, IL-23, Krüppel benzeri faktör-4, PPAR-gamma, SIRT ve TLR-2 anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; aşırı kilolu ve normal kilolu PKOS'lu kadınlar karşılaştırıldığında bu enflamatuvar belirteçler açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. (121) Greenhill ve ark.'nın (105) obez olmayan PKOS'lu kadınlarda yaptığı periodontal değerlendirmede gingivitisle karşı artan bir duyarlılık bulmuştur. Dursun ve ark. (104,106) obez olmayan PKOS'lu kadınların diş eti oluşu sıvısını (DOS) nitrik oksit (NO) ve miyeloperoksidaz (MPO) yönünden değerlendirmiş ve bunu sağlıklı kadınlarla karşılaştırmıştır. PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre sondalama derinliği, gingival indeksi, sondalamada kanama, plak indeksi, DOS hacmi ve NO seviyeleri için daha yüksek değerler bulmuşlardır. Lokal oksidatif stres, PKOS'ta sistemik oksidatif stresin varlığından etkilenebilir. Akçalı ve ark. da PKOS'lu ve sistemik sağlıklı kontrol grubunda MPO, Nötrofil Elastaz (NE), MMP-9 ve MMP-9/TIMP-1 (Metalloproteinaz doku inhibitörü) miktarlarını araştırmışlardır. Çalışmada tükürük MMP-9, NE, ve MMP-9/TIMP-1 seviyeleri sistemik sağlıklı ve gingivitisli grupta, polikistik over sendromlu ve periodontal sağlıklı gruptan anlamlı yüksek bulunmuştur. Hem PKOS hem de gingivitis olan hastalar sistemik sağlıklı ve gingivitisli hastalarla kıyaslandığında anlamlı serum MPO artışı gözlenmiştir. Yine PKOS ve gingivitisli grup PKOS ve periodontal sağlıklı grupla karşılaştırıldığında serum MMP-8 seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Mevcut bulgularda nötrofilik enzimlerin tükürük serum seviyelerinden yola çıkarak PKOS ve diş eti iltihabının birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkileşimin PKOS'u karakterize eden overiyen remodelinge katkıda bulunabileceği göz ardı edilmemelidir. (108) PKOS ve sistemik sağlıklı hastaların serum ve tükürük MMP-8 ve TIMP-1 değerlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise MMP-8 tükürük seviyeleri ve MMP-8 / TIMP-1 oranı, gingivitis ile de ilişkili olarak PKOS'lu kadınlarda sistemik sağlıklı kadınlara oranla anlamlı artmıştır. PKOS ile ilgili tükürük TIMP-1 seviyelerinde büyük bir değişiklik gözlenmemiş, Serum MMP-8 ve MMP-8 / TIMP-1 oranı, gingivitis varlığından bağımsız şekilde PKOS'lu kadınlarda anlamlı

yüksekken, TIMP-1 düzeylerinde ise fark gözlenmemiştir. (111) Özçaka ve ark. 2012 yılındaki çalışmalarında PKOS'lu ve gingivitis'li kadınların diş eti oluşu sıvısı, tükürük ve serumdaki IL-6 miktarı PKOS'lu ve sistemik sağlıklı kadınlara kıyasla anlamlı artmışken; yine aynı çalışmada her iki PKOS'lu grupta da tükürük TNF- α düzeyleri ve serum TNF α R1 ile TNF α R2 düzeyleri sistemik sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükselmiştir. PKOS ve gingival enflamasyon, enflamatuvar mediyatörler olan IL-6 ve TNF- α ile sinerjistik hareket etmektedir. Bu durum PKOS ya da gingival enflamasyon birbirleri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisi olduğu gösterebilir. (11) Başka bir çalışmada PKOS'lu ve sistemik sağlıklı hastalarda IL-17 seviyeleri araştırılmış; IL-17F ve IL17-A miktarları diş eti oluşu sıvısında sağlıklı kontrol grubunda PKOS'lu gruplara kıyasla anlamlı az, diş eti oluşu sıvısı IL-17E miktarları PKOS'lu grupta kontrole göre artmış ancak anlamsız bulunmuştur IL-17E PKOS'lu ve gingivitis grubunda kontrole kıyasla anlamlı düşükken, IL-17A, IL-17F ve IL-17A/F değerleri serumda her iki PKOS'lu grupta da kontrole oranla anlamlı yüksektir. Serum IL-17E konsantrasyonunun ise PKOS ve gingivitis grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı az olduğu görüşmüştür. Bu çalışmada IL-17A ve IL-17F ile IL-17E arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. (107) Myositol ile tedavi edilen PKOS'lu ve periodontitisli hastalarda periodontal tedavinin yüksek sensitiviteli C Reaktif Protein (hsCRP) ve insülin direnci (IR)- hemostatik model incelenmesi'ne (HOMA) olan etkilerini inceleyen bir araştırmada, tedavi sonrası 3 ve 6 aylık kontrollerde hsCRP ve HOMA miktarının anlamlı düştüğü saptanmıştır. Tıbbi tedaviye ek olarak diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, PKOS'lu ve periodontitisli kadınlarının tedavisinde tek başına tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında sistemik enflamatuvar yükü daha fazla azalmaktadır. (109) Porwal ve ark. 2014'te yaptıkları çalışmada yeni tanılanmış PKOS'lu hastalar, medikal tedavi alan PKOS'lu hastalar ve sistemik sağlıklı hastalar arasında periodontal parametreleri ve yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP) miktarlarını kıyaslamışlardır. Yeni tanı konmuş PKOS'lu kadınlarda hsCRP düzeyi kontrol ve tedavi gören PKOS gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Sondalamada kanama miktarı ve klinik ataşman kaybının 3 ile 4 mm olduğu ortalama alan sayısı, yeni tanılanan PKOS hastalarında tedavi gören PKOS hastaları ve kontrol grubundan anlamlı fazladır. Sondalama derinliğinin 4 mm veya daha fazla olduğu alanlar yeni tanılanan PKOS hastalarında tedavi gören PKOS hastalarından daha çokken, PKOS'lu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Yeni tanılanmış PKOS'lu kadınların tıbbi tedavi gören PKOS'lu ve sistemik sağlıklı kadınlara kıyasla periodontitis prevalansının daha yüksek olabileceği ve periodontal yıkım

ve enflamasyonun artabileceği gözlenmiştir. Periodontal yıkım ile sistemik inflamasyon ile birbirine bağlı olabileceği düşünülmektedir. (110) Işık ve ark. 2020 yılında PKOS ve sistemik sağlıklı gönüllüler arasında sondalama derinliği, klinik ataşman seviyesi, sondalamada kanama, plak indeksi ve gingival indeks olarak periodontal parametreleri incelemiş ve yalnızca sondalama derinliğinin PKOS'lu hastalarda anlamlı arttığını belirtmiştir. Diğer periodontal parametreler arasında fark bulunamamıştır. (112) PKOS'lu ve periodontitisli hastalar üzerine yapılan başka bir çalışmada diş eti oluğu sıvısındaki visfatin değerlerine bakılmıştır. Yapılan çalışmada polikistik over sendromlu periodontitis hastaları ile sistemik ve periodontal sağlıklı bireyler arasında anlamlı klinik ataşman kaybı mevcuttur. Ayrıca gruplar arası visfatin seviyeleri farkı anlamlıdır. (113) PKOS ve oral mikroflora ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda tükürük *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus oralis* ve *Tannerella forsythia* seviyeleri, özellikle gingivitis durumunda, sistemik sağlıklı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Treponema denticola* düzeyleri çalışma grupları arasında benzerdir. (10) 2020 yılında Wendland ve arkadaşları ise PKOS ve sağlıklı kontrol grupları arasında subgingival mikroflora bakterileri tanımlamışlardır. Gingival indeks (GI), sondalamada kanama (SK%), sondalama derinliği (SD) ve plak indeksi (PLI) arasında önemli farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubunun *Peptostreptococcus mikros* seviyesi anlamlı artmış ve *Treponema denticola* ile enfekte olan deneklerin büyük yüzdesine sahip olduğu bulunmuştur. *Capnocytophaga gingivalis* sayısı, östradiol seviyesi ile pozitif korelasyon gösterirken; yüksek densiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) konsantrasyonu, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve turuncu kompleks bakteri sayısı ile negatif korelasyon belirtilmiştir. Genç hastalarda PKOS, yüksek patojeniteli subgingival biyofilmler ile ilişkilendirilmemiştir yine de PKOS'un, oral mikrobiyotanın bileşimini ve bu mikrobiyal topluluğun seçici üyelerine artan sistemik yanıtı kantitatif olarak etkileyebileceği ve sonuçta ortaya çıkan gingivitiste bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (10,114)

2.4. Sitokinler

Savunma mekanizmaları çoğu zaman spesifik değildir. Sıklıkla bağışıklık sistemi tarafından başlatılırsa da bu mekanizmalar doğrudan bakteriler tarafından da tetiklenebilir

ve bu durum enflamasyon olarak adlandırılır. İmmün ve enflamatuvar reaksiyonlardaki düzenleyici süreçler, büyük ölçüde, sitokinlerin ana bileşenini oluşturduğu hücreler arası araçlara bağlıdır. (142)

Sitokinler ve kemokinler, immün cevabın doğasını düzenleyen, immün hücre trafiğini ve immün organlarının hücrel düzenlemesini kontrol eden; büyüme, farklılaşma ve aktivasyon işlevlerine sahip fazladan salgılanan proteinlerdir. Bir immün yaralanmaya tepki olarak hangi sitokinin üretildiği, hem başlangıçta bir immün yanıtın gelişip gelişmeyeceğini hem de bu yanıtının sitotoksik, humoral, hücre aracılı veya alerjik olup olmadığını belirler. Sitokinlere cevap olarak bir dizi yanıt görülebilir ve çoğu zaman optimal fonksiyon ile sinerji oluşturmak için birkaç farklı sitokin gerekir. Her sitokin, hücrel kaynağa, hedefe ve en önemlisi immün yanıtın sunulduğu spesifik faza bağlı olarak tamamen farklı bir fonksiyona sahip olabilir. Çok sayıda sitokin hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar potansiyele sahiptir; hangi aktivitenin gözlemlendiği, mevcut immün hücrelere ve bunların sitokine yanıt verme durumuna bağlıdır. Sitokinler primer olarak mononükleer fagositik hücrelerden ve diğer antijen sunan hücrelerden (APC'ler) kaynaklanır. Mevcut dokudaki karakteristik enflamasyonu ve hücrel infiltrasyonu yükseltmede özellikle etkilidirler. Ağırlıklı olarak monositler tarafından üretilen sitokinler arasında tümör nekrozis faktör (TNF) ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 de dahil olmak üzere IL- olarak bilinen interleukin molekülleri bulunur. (140)

2.4.1. IL-6

IL-6 sitokin ailesinin üyeleri IL-6, IL-11, IL-27, IL-31, onkostatın M (OSM), lösemi inhibitör faktörü (LIF), nöropoietin, siliyer nörotrofik faktör (CNTF), kardiyotrofin (CT-1) ve kardiyotrofin benzeri sitokindir (CLC). (143) İnsan IL-6, 28 amino asit sinyal peptidi dahil olmak üzere 212 amino asitten oluşur ve geni, kromozom 7p21 ile eşleştirilmiştir. (144) IL-6'nın en önemli kaynağı, mononükleer fagositik hücrelerdir; ayrıca T ve B lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, keratinositler, hepatositler ve kemik iliği hücreleri tarafından da üretilirler. B lenfositleri olgun plazma hücrelerine IL-6'nın etkisi altında dönüşür ve immünoglobulinleri salgılar. IL-6, T hücresi aktivasyonuna, büyümesine ve farklılaşmasına da aracılık eder. Lenfosit aktivasyonuna ek olarak IL-6,

ateşin uyarılması ve akut faz proteinlerinin üretimi dahil olmak üzere IL-1 ile çeşitli aktiviteleri paylaşır. IL-6, akut faz proteinlerinin hepatosit sentezinin en önemli indükleyicisi olarak kabul edilir. Bu proenflamatuvar etkilerin tersine IL-6'nın birçok antienflamatuvar etkisi de vardır. IL-1 ve TNF hem birbirlerinin hem de IL-6'nın sentezini uyarırken, IL-6 bu düzenleyici enflamatuvar kaskadı sonlandırarak IL-1 ve TNF sentezini inhibe eder. Ayrıca IL-6, IL-1ra sentezini de uyarır. (140,141) IL-6 tipi sitokinler, ortak sinyal ileten reseptör zinciri glikoprotein 130 içeren plazma membran reseptör komplekslerine bağlanır. Sinyal transdüksiyonu, STAT (sinyal transdüktörleri ve transkripsiyon aktivatörleri) ailesi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açan Janus kinaz (JAK) tirozin kinaz ailesi üyelerinin aktivasyonuna dahildir. IL-6 tipi sitokinler için başka bir major sinyal yolu da mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) kaskadıdır. (143) IL-6, enflamasyonun başlangıç aşamasında lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere gider, ardından C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptogloblin ve α 1-antitripsin gibi akut faz proteinleri hızlıca indüklenir. (145) Diğer yandan IL-6, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. Yüksek seviyeli Serum Amyloid A (SAA) konsantrasyonları uzun süre devam ettiğinde, amiloid A amiloidoz oluşturarak çeşitli kronik enflamatuvar hastalıkların ciddi komplikasyonlarına yol açar. (146) IL-6 ayrıca taşıyıcılarını kontrol ederek serum demir ve çinko seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. (147) Periodontal hastalıkta en çok çalışılan enflamatuvar markerlardan biri olan IL-6'nın, gingivitis ve periodontitisli hastalarda diş etinde ve diş eti oluşu sıvısında (DOS) yükseldiği görülmüştür. (148,149)

Enflame diş eti dokusundaki IL-1 ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler insan diş eti fibroblastlarını (HGF) sarar ve enflamatuvar yanıtların başlaması için gereklidir. IL-6, hücre içi kaskadları başlatmak için, klasik ve trans-sinyalleme olarak adlandırılan; spesifik bir zara bağlı IL-6 reseptörü ve sIL-6R aracılığı ile iki farklı sinyal yoluna sahiptir. (150) Periodontal bağ dokusunda meydana gelen bakteriyel invazyon, HGF'lerin enflamatuvar yanıtlarını etkiler. (151) TNF- α ve IL-6 konsantrasyonları vücut yağ yüzdesi artmış olan gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, PKOS grubu kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TNF- α ve IL-6 serum konsantrasyonlarına sahip olduğundan PKOS'un IL-6 artışına bir etkisi olduğu düşünülmektedir. (152)

2.4.2. TREM-1

Myeloid hücreler üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptörler (TREM) başlangıç immün yanıtın ve enflamasyonun mediyatörleridir. TREM-1, 30 kDa Ig süper ailesinin bir üyesidir ve ekspresyonu lipoteikoik asit (LTA) veya lipopolisakkaritler tarafından upregüle edilir. TREM-1, PMN'lerin, makrofajların, monositlerin, dendritik hücrelerin, vasküler düz kas hücrelerinin ve bazı keratinositlerin yüzeyinde eksprese edilen ve enflamasyon varlığında upregüle edilen bir reseptördür. Ancak TREM-1 ekspresyonunun myeloid hücreler ile sınırlı olmadığı TREM ailesi üyelerinin dış eti gibi epitel hücrelerinde de tespit edildiği görülmüştür. TREM-1 bu ailenin en iyi karakterize edilen üyesidir, diğer patern tanıma proteini yolları ile sinerjik olarak hareket eder ve proenflamatuvar mediyatör üretimini artırarak, enflamasyonun yayılmasında görev alır. TREM-1 membrana bağlı bir reseptör ve çözünebilir form (sTREM-1) olmak üzere iki formda bulunur. Membran TREM-1, 3 farklı alana sahiptir. Bunlar ligand bağlanmasından sorumlu olduğu düşünülen Ig benzeri bir yapı, bir transmembran parçası ve adaptör molekülü TYRO protein tirozin kinaz bağlayıcı protein (TYROBP ya da DAP12: DNAX 12 kDa'lık aktive protein aktivatörü olarak da isimlendirilir) ile ilişkili sitoplazmik bir kuyruktur. Bu kompleks DAP12'de negatif yüklü bir aspartik asit ile TREM-1 intrasitoplazmik kuyruğundaki pozitif yüklü lizin arasındaki elektrostatik etkileşim yoluyla stabilize edilir ve bu durum sinyal iletimi için gereklidir. TREM-1, konağın bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı enflamatuvar tepkisinin büyüklüğünü düzenleyerek sinyal iletiminde rol oynar. Yapılan çalışmalarda, enfeksiyöz ajanların neden olduğu enflamatuvar lezyonlarda TREM-1 ekspresyonunun veya sTREM-1 seviyesinin önemli ölçüde arttığını bulmuştur. sTREM-1, enflamasyonun biyomarkeri olarak kullanılabilir; ayrıca oral ve sistemik enflamasyon arasındaki ilişkiye katkı sağlayabilir. (153,155,156, 158, 164) sTREM-1'in kökeni ve işlevi hala belirsiz olsa da, hem steril hem de enfeksiyöz hastalık ortamlarında biyomarker veya terapötik hedef olarak yüksek bulunmuştur. sTREM-1 moleküler yapı açısından, transmembran ve hücre içi alandan yoksun olduğundan sinyal iletim özellikleri yoktur. Ligand bağlanmasından sorumlu bölge olduğu düşünülen reseptörün hücre dışı kısmını (ektodomain- Ig benzeri alan) barındırır. (165) Başlangıçta TREM-1'in ağırlıklı olarak enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili gösterilmesine rağmen, sonradan steril enflamatuvar hastalıklardaki rolü de ortaya konulmuştur. TREM-1 reseptörü ve sinyal yolları, ateroskleroz, iskemi reperfüzyonu ile indüklenen doku hasarı, kolit, fibrozis ve kanser de dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz

olmayan akut ve kronik enflamatuvar hastalığın patolojisine katkıda bulunur. (163) TREM-1'in agonist monoklonal antikorlarla çapraz bağlanması, miyeloid hücre aktivasyonuna yol açabilir, hızlı nötrofil degranülasyonunu ve oksidatif patlamayı indükleyebilir; ayrıca TNF, IL-6, IL-8, makrofaj enflamatuvar protein-1 α ve monosit kemotaktik protein-1 üretimini arttırabilir. (154) TREM-1 ekspresyonu, *Porphyrromonas gingivalis* tarafından upregüle edilebilir. (156) Räisänen ve ark. 2020 yılında adolesanlarda yaptığı çalışmada 75 pg / mL'nin altında TREM-1 seviyeleri olan adolosanlarda 4 mm ve daha derin olan periodontal cep sayısının anlamlı daha düşük olduğunu, aksine TREM-1 seviyelerinin artışıyla 4 mm ve daha derin periodontal cep varlığının da anlamlı arttığını göstermiştir. (157)

2.4.3. PGLYRP1

Peptidoglikan tanıma proteinleri (PGLYRP'ler) böceklerde, yumuşakçalarda, ekinodermelerde ve omurgalılarda bulunan doğal bağışıklık molekülleridir. Memelilerde 4 adet PGLYRP bulunur. PGLYRP-2, bakteriyel peptidoglikanı hidrolize eden ve proenflamatuvar aktivitesini azaltır. PGLYRP-2, karaciğerden kana salgılanır ve ayrıca epitel hücrelerindeki bakteriler tarafından indüklenir. Kalan üç memeli PGLYRP'si, disülfür bağlı homo- ve hetero-dimer olarak salgılanan bakterisidal proteinlerdir. PGLYRP-1 esas olarak polimorfonükleer lökositlerin granüllerinde ifade edilir ve PGLYRP-3 ve PGLYRP-4 ciltte, gözlerde, tükürük bezlerinde, boğazda, dilde, yemek borusunda, midede ve bağırsakta ifade edilir. Bu üç protein, diğer antibakteriyel peptidlerin yaptığı gibi bakteriyel membranları geçirgen hale getirmek yerine hücre duvarı peptidoglikan ile etkileşime girerek bakterileri öldürür. (8,9)

PGRP'ler, bakteriyofaj ve bakteriyel tip 2 amidazlara homolog olan en az bir karboksi terminal PGRP alanına (yaklaşık 165 amino asit uzunluğunda) sahiptir. Memeli PGLYRP-1, kemik iliğinde yüksek oranda eksprese edilir ve neredeyse yalnızca polimorfonükleer lökositlerin granüllerinde bulunur. (166) PGLYRP1'in reaktif oksijen türlerinin nötrofil üretimine dahil olduğu bildirilmiştir. Makrofajlar gibi nötrofiller de hem TLR'leri hem de TREM-1'i eksprese eder. Nötrofiller stimülasyon ile degranüle edildiğinde, PGLYRP1 gibi granül proteinler salınır. (167) Nötrofil peptidoglikan tanıma proteini 1 (PGLYRP1), TREM-1 aktivasyonunu indükleyebilen fonksiyonel bir ligand

olarak tanımlanmıştır. (159) PGLYRP1, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı bir antibakteriyel protein olarak bilinir. (160) Peptidoglikan tanıma proteini 1 (PGLYRP1) ile bakteriyel kaynaklı peptidoglikan arasındaki kompleksleri oluşturan potansiyel ligand, TREM-1'e bağlanma kapasitesine sahiptir ve bilinen TREM-1 fonksiyonlarını indükler. İlginç bir şekilde, PGLYRP1'in multimerizasyonu, TREM-1 aktivasyonunda peptidoglikan ihtiyacını atlar ve böylelikle PGLYRP1 / TREM-1 ekseninin bakteriyel ürünlerin yokluğunda da etkinleşebileceği görülmüştür. PGLYRP1'in TREM-1 aktivatörü olarak rolü, bakterilerin myeloid hücreleri tetikleyebildiği ve doğal bağışıklıkta bilinen önceden keşfedilmemiş iki yolun birbiri ile ilişkilendirilmesini sağlar. (159) Silbereisen ve ark. biyofilm formasyonunu indükledikleri çalışmalarında plak birikimi sonrası 7. gün ve 21. gün arasında TREM-1 ve PGLYRP1 miktarının anlamlı arttığını; ayrıca TREM-1 ve PGLYRP1 arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir. (9) Subklinik periodontitis ve gingivitis olan adölesanlarda PGLYRP1 tükürük düzeyleri sağlıklı periodonsiyumlu bireylere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. (7)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya başvuran hastalarımız (01.11.2020-03.12.2020) tarihlerinde Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tarafından tanılanmış olarak fakültemiz Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir. Çalışmaya kliniğimize başvuran hastalardan sigara kullanmayan, obez olmayan, diabetes mellitus hastalığı olmayan, antienflamatuvar veya kortikosteroid ilaç kullanmayan 20-35 yaş arasında 33 kadın hasta dahil edilmiştir. 03.12.2020-20.03.2021 tarihlerinde ise kliniğimize gelen hastalardan aynı kriterlere sahip 33 kadın hasta ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Hastaların tümüne başvuru sonrasında çalışma ile ilgili ayrıntılı amaç ve içerik bilgisi verilmiş, kendilerine gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Çalışma kriterlerimizi sağlayan 66 hastanın öncelikle periodontal parametreleri ve intraoral bulguları incelenmiş, bir hafta sonra kan ve tükürük örnekleri biyokimyasal ölçümler için alınmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların PKOS tanısı 2003 Rotterdam (2) tanı kriterlerine göre, gingivitis tanısı ise 2017 Revize edilen Periodontal Sınıflamaya (13) göre konulmuştur. Araştırmamız 2013 Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/10/2020 tarihli ve ADÜDHF 2020/07 protokol numaralı onayı ile yapılmıştır. (Ek 1).

3.2. Çalışma Grupları

Çalışma grubu Polikistik Over Sendromu tanısı konmuş bireylerden, kontrol grubu hastaları ise PKOS teşhisi almamış sağlıklı kadın bireylerden oluşturulmuştur. Daha sonra hem çalışma grubu hem de kontrol grubu hastaları periodontal durumlarına göre de sınıflandırılmıştır.

3.3. Çalışma Planı

Polikistik Over Sendromu olan hastalar ve kontrol grubu hastaları çalışmaya dahil etmeden bilgilendirilmiştir. Etik Kurul tarafınca kabul edilen bilgilendirilmiş gönüllü onam formuna (Ek 2) hastalardan sözlü onay, yazılı onay ile birlikte imza alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ayrıntılı sistemik anamnezleri alınmış, intraoral muaynesi yapılmış, hastalardan panoramik radyografi alınmıştır. Çalışma kriterlerine dahil olarak hastaların periodontal parametreleri kontrol edilmiştir. (Ek 3) Araştırmamıza katkı sağlayan tüm hastalara, çalışma kriterlerini sağlamadığı tespit edilip sonradan dışlananlar dahil bölümümüz tarafından ağız bakım eğitimi kapsamında diş fırçalama ve arayüz temizliği anlatılmıştır. Araştırmamıza katılan hastaların başlangıç periodontal tedavisi yapılmış, ek cerrahi periodontal tedavi gerekliliği değerlendirilmiş ve uygulanmıştır.

3.4. Klinik İndeks Ölçüm ve Testler

Çalışmamıza katılan tüm hastaların radyografik ve intraoral muaynesi yapılmıştır. Hastada periodontal parametrelerden sondalama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) (Sillness ve Loe 1967) , papil kanama indeksi (PKI) ve sondalamada kanama (SK) değerleri kontrol edilmiş ve not alınmıştır.

3.4.1. Sondama Derinliği

Sondalama derinliği, kullanılan sonda dişin uzun aksına paralel olacak şekilde, 0.2-0.25 Newton hafif kuvvet uygulanarak, gingival marjın ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesi ile belirlenir. Sondalama derinliği sondanın kalınlığı, kullanılan basınç, diş yüzeyinin konturu, enflamatuvar hücre infiltrasyonun derecesinden etkilenir. (115,117) Hastalarda tüm ağızda gingival sulkus Williams periodontal sondası (Hu-Friedy, Chicago, IL,USA) kullanılarak mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual ve distolingual olmak üzere 6 noktadan milimetrik olarak ölçülmüştür. Daha sonra bu altı noktaya ait değerlerin aritmetik ortalaması alınarak bireye özel ortalama sondalama derinliği hesaplanmıştır.

3.4.2. Klinik Ataşman Seviyesi

Çalışmamıza katılan hastalarda ağızdaki tüm dişlerde 6 noktadan mine sement sınırı ile cep tabanı arası mesafe ölçülerek (117) klinik ataşman kaybı olup olmadığı kontrol edilmiş ve klinik ataşman seviyesi değerlendirilmiştir. Finalde her hastaya ait aritmetik klinik ataşman seviyesi ortalaması hesaplanmıştır.

3.4.3. Plak İndeksi

Hastalarımızdan plak indeksi Sillnes ve Loe'nin yöntemine göre (118) alınmıştır. Bu işlem için öncelikle ağızdaki dişler sprey ile kurutulmuş ve pamuk peletler ile izolasyon sağlanmıştır. Devamında skorlar mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual ve distolingual olmak üzere dişlerin 6 noktasından alınmıştır. Plak İndeksi Skoru her diş için hesaplandıktan sonra hastanın ortalama plak indeksi skorunu belirlemek için ağızdaki diş sayısına bölünmüştür.

Kullanılan indeks sisteminde:

0: Gingival alanda gözle görülen veya sondalama ile tespit edilen plak mevcut değildir.

1: Serbest diş eti kenarına komşu alanda ince bir plak tabakası bulunmaktadır. Ancak bu plak tabakası yalnızca diş yüzeyine temas ettirilen sonda ile tespit edilebilmektedir.

2: Diş eti kenarında ya da cep içerisinde çıplak göz ile görülebilen plak birikimi vardır.

3: Diş eti kenarı ile birlikte interproksimal alanları dolduran plak birikimi gözlenir.

Hastaların skorlaması yukarıdaki bilgilere göre yapılmıştır.

3.4.4. Papilla Kanama İndeksi

Künt bir periodontal sonda dikkatlice gingival sulkusta papillanın tabanından papilla ucuna, koronale doğru hareket ettirilir. İşlem aynı papillada önce mesial yönden daha sonra distal yönden tekrar edilir. Skorlama 0 ile 4 arasında yapılmıştır. (119) Buna göre:

0: Kanama yoktur.

1: Sondalama işleminden sonra belirsiz bir kanama vardır.

2: Çoklu izole kanama noktaları ile birlikte çizgi şeklinde izlenen bir kanama gözlenir.

3: Kısa sürede interdental alanı dolduracak kadar kanama mevcuttur.

4: Sondalama sonrası aşırı miktarda interdental alandan taşan kanama gerçekleşir.

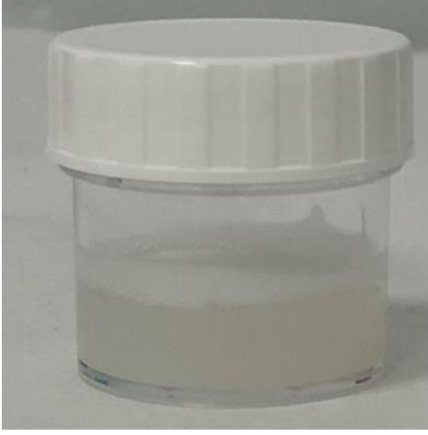
Çalışmaya katılan hastalarımızın skorları yukarıdaki tabloya göre belirlendikten sonra toplam papil sayısına bölünerek papil kanama indeksi değerinin de aritmetik ortalaması hesaplanmıştır.

3.4.5. Sondalamada Kanama

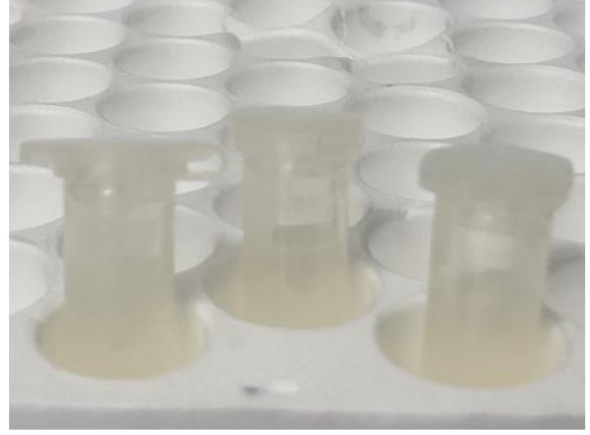
Periodontal sonda ile cep tabanına kadar sondalama derinliği ölçülür, 10-15 sn. sonra kanama meydana geliyorsa sondalamada kanama (+), kanama gerçekleşmiyor ise (-) kabul edilmektedir. (119) Daha sonra kanama görülen yüzeylerin toplam sayısı ağızdaki toplam yüzey sayısına bölünerek yüzde olarak hesaplanmıştır.

3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza katılan hastaların ilk seansta radyografik ve klinik muayeneleri yapılmış ve periodontal parametreleri ölçülmüştür. Tanı kriterlerimizi karşılayan ve araştırmamıza katılmayı onaylayan hastalar bir hafta sonra sabah saatlerinde; minimum 12 saat su dışında herhangi bir yiyecek ya da içecek tüketmeden ve diş fırçalama dahil herhangi bir ağız bakım uygulaması yapmadan kliniğimize başvurmıştır. Hastalarımız bu seansta uyarılmamış tükürüklerini 5 dakika süreyle steril tükürük hokkasında biriktirmiş, mevcut örnekler daha sonra steril bir enjektör (Beybi, 21G, TR) aracılığı ile steril eppendorf tüplere (Axygen Snaplock Microcentrifuge Tubes 1,5 mL, ABD) dağıtılmıştır. (Resim 1 a,b) Tükürük örneklerimiz kargolama tarihine kadar -80°C derece derin dondurucuda mevcut eppendorf tüplerin içerisinde bekletilmiştir.



a

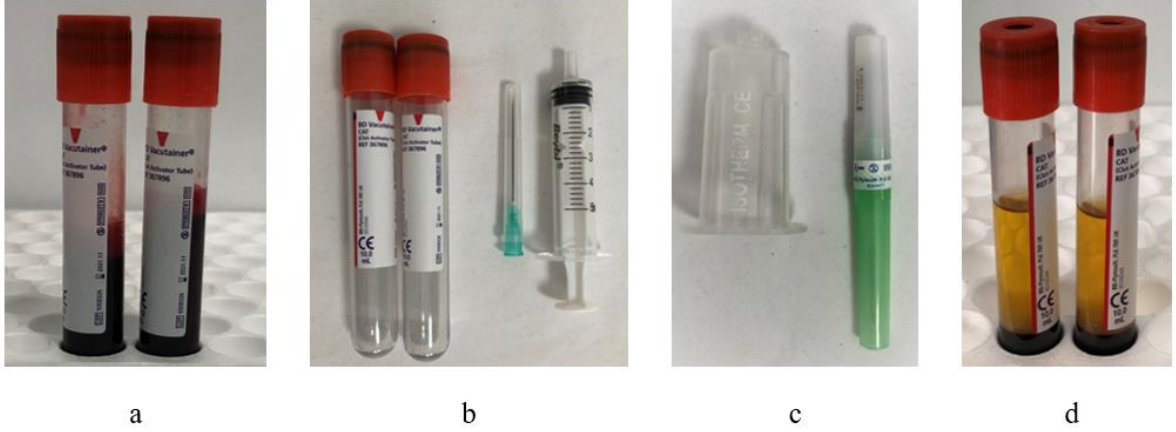


b

Resim 1 a,b

3.6. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza katılmayı kabul eden ve çalışma kriterlerimize uyan hastaların 2. seansında kan örnekleri de tükürük örnekleri ile birlikte alınmıştır. Hastalarımızın kanı sağ ya da sol antekübital fossadan ortalama 2 ml- iki tüpe denk gelecek şekilde vacutainer (BD Vacutainer, Eclipse™, ABD) iğne kullanılarak jelsiz serum tüplerine (BD Vacutainer SST™ II Advance 10 mL, ABD) alınmış, sonrasında kan örnekleri serumu ayırtmak amacı ile santrifüj cihazında 10 dk 2000 rpm santirüj edilmiştir. Elde edilen serum steril enjektör (Beybi, 21G, TR) aracılığı ile steril eppendorf tüplerine (Axygen Snaplock Microcentrifuge Tubes 1,5 mL, ABD) dağıtılmıştır. Kan örneklerimiz kargolama tarihine kadar -80°C derece soğutucuda mevcut eppendorf tüplerin içerisinde bekletilmiştir.



Resim 2 (a,d)

3.7. Biyokimyasal İşlemler

Örnek toplama işlemi tamamlandıktan sonra tüm numuneler kuru buz ile paketlenerek Manisa Celal Bayar Üniversitesi'ne gönderilmiştir. ELISA tekniği toplanan numunelerde biyomarkerin seviyesini belirleme amacıyla bazı biyokimyasal işlemler uygulanır, biyomolekül mevcut kit içerisindeki antikora yanıt oluştururak numunedeki biyomolekül miktarı ile ilişkili olacak şekilde renk değişimine sebebiyet verir. Meydana gelen renk değişimi standart değerler ile kıyaslanarak mevcut örnek içerisindeki biyomolekül yoğunluğu hesaplanır. Araştırmamızca hem tükürük hem de serum numuneleri IL-6, TREM-1 ve PGLYRP-1 seviyeleri ELISA yöntemi ile (Human Triggering Receptor Expresses on Myeloid Cells-1,TREM-1 ELISA Kit,custom designe) Manisa Celal Bayar Üniversitesinde ölçülmüştür.

3.7.1. Serum ve Tükürük TREM-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

TREM-1 yakalama antikoru taşıyıcı protein olmadan, PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8.1 mM Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄) içerisine konulara çalışma konsantrasyonunda seyreltilmiş; sonrasında 96 oyuklu bir mikroparka ile seyreltilen yakalama antikoru oyuk başına 100 µl ile kaplanmıştır. Plaka öncelikle kapatılmış daha sonra yaklaşık 48 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Mevcut oyukların yıkama işlemi aspirasyon yöntemi

kullanılarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile totalde üç yıkama iki kez tekrarlanacak şekilde yapılmıştır. Oyuklar otomatik yıkama makinesi 400 µL yıkama tamponu ile doldurulacak şekilde yıkanmıştır. Her seferinde tüm sıvının uzaklaştığından emin olunduktan sonra, yıkama işlemleri bitirilmiş, plaka ters çevirilmiş ve geride kalan yıkama tamponu çıkarılmıştır. Mevcut tüm oyuklara 300 µL miktarında reaktif seyreltici (5% Tween® 20 in PBS) uygulanmış ve plakaların blokajı sağlanmıştır. İnkübasyon oda sıcaklığında en az bir saat daha yapılmıştır. Oyuklar daha sonra bir kez daha totalde üç yıkama iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu ile (0.05% Tween® 20 in PBS) yıkanmıştır. Final yıkama işlemi yapıldıktan sonra aspirasyon yapılmış, plaka ters çevrilmiş, yıkama tamponu ayrılmıştır. Bu prosedürler sonucunda mevcut plaklar örneklerin eklenmesi için uygun duruma gelmiştir. Her oyuğa reaktif bir seyreltici ile 100 µL numune ilave edilmiştir. Oyuk oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra mevcut oyukların tümü aspire edilmiş, toplamda üç yıkama iki kez tekrar edilecek şekilde yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkanmıştır. Mevcut tüm oyuklar 400 µL yıkama tamponu doldurularak otomatik yıkama makinesi ile yıkanmıştır. Sıvının bütün aşamalarda tamamen uzaklaştığı kontrol edilmiştir. Yıkama işlemi son kez yapıldıktan sonra aspirasyon yapılmış, plaka ters çevirilmiş ve yıkama tamponu ayrılmıştır. Tüm oyuklar reaktif seyreltici NGS (Normal Goat Serum) kullanılarak dilüe edilmiş ve seyreltilmiş 100 µL yakalama antikoru ilave edilmiştir. Oda sıcaklığında tekrar 2 saat inkübe edilmiş ve bu işlem için yeni bir yapışkan bant kullanılmıştır. Tüm oyuklar yeniden aspire edilmiş, totalde üç yıkama işlemi iki kez tekrar edilecek şekilde yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkama işlemi yapılmış, otomatik bir yıkama makinesi ile oyuklar tampon (400 µL) yardımı ile yıkanmıştır. Tüm adımlarda sıvının tamamen uzaklaştığından emin olunduktan sonra, son yıkama yapılmış, aspire edilmiş ve plaka ters çevrilerek yıkama tamponu uzaklaştırılmıştır. Tüm çukurlara 100 µL Streptavidin-HRP çalışma dilüsyonu eklenerek plaka örtülmüş ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilmiştir. Plakanın doğrudan ışığa maruz kalmamasına özen gösterilmiştir. Tüm oyuklara tekrar aspirasyon yapılmış, totalde üç yıkama işlemi iki kez tekrarlanacak şekilde yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) kullanılarak yıkanmıştır. Sıvının tamamen uzaklaştırılması daha iyi bir performansa sebep olmaktadır. Final yıkama işlemi uygulanarak aspirasyon yapılmış, plaka ters çevrilerek yıkama tamponu uzaklaştırılmıştır. Bütün çukurlara oda sıcaklığında 20 dakika süre ile çukura 100 µL substrat solüsyonu 1:1 mixture of Color Reagent A (H₂O₂) and Color Reagent B (Tetramethylbenzidine) eklenerek inkübasyon sağlanmıştır. Plaka direkt olarak ışıkla temas ettirilmemiştir. Tüm çukurlara 50 µL durdurma solüsyonu

(2N H₂SO₄) eklenmiştir. Aynı ayrı tüm oyukların optik yoğunluğu 450 nm’de bir mikroparka okuyucu yardımıyla ölçölmüştür. Dalga boyu düzeltmesi ihtimaline karşı 540 ya da 570 nm’ye ayarlanarak, düzeltme olmayan bölgelerde bu ölçömler dahil edilmemiştir.

3.7.2. Serum ve Tükörük IL-6 Seviyelerinin Belirlenmesi

Kullanılacak solösyonlar kitte belirtilen şekilde hazırlandıktan sonra plak üzerine 40 µl numune seyreltici tampon µl tükörük örneği eklenmiştir. Plak üzeri örtölerek 30 dakika 37 derece sıcaklıkta inköbe edilmiştir. İnkübasyon işlemleri tamamlandıktan sonra plak beş kere bir yıkama tamponu yardımı ile yıkanmıştır. Daha sonra plak üzerine 50µl HRP-Conjugate ilave edilmiş, üzeri örtölün plak tekrar 30 dakika süresince 37 derecede inköbe edilmiştir. Her aşamada plağın tamamen yıkandığından emin olunmuştur. En sonda plağa 50 µl kromojen solösyonu A ve B eklenerek 15 dk 37 derecede inköbe edilmiştir. İşlem 50 µl durdurucu solösyon ilave edilerek sonlandırılmıştır. ELİSA optik okuyucuda 450 nm değlerinde mikrotitrasyon plağı okunarak analizler gerçekleştirilmiştir. Ardından 50µl HRP-Conjugate eklendi ve plağın üzeri kapatılarak 30 dakika 37°C’de inköbe edilmiş ve plak tekrar yıkanmıştır. Renk gelişimi için sırasıyla 50 µl kromojen solösyonu A ve B eklenen plak hafifçe sallanarak 37°C’de 15dk inköbe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 50 µl stop solösyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı 450 nm’lik ELİSA optik okuyucuda okunarak abzorban ölçömleri yapıldı. Ölçüm sonucunda elde edilen değlerler ile mevcut standart değlere göre bir eğri oluşturulmuştur.

3.7.3. Serum ve Tükörük PGLYRP-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

Kuyucuklara 100 µL seyreltici, 100 µL numune eklenerek örneklere seyreltilmiştir. Üzeri iyice kapatılmış ve oda sıcaklığında 2,5 saat ya da gece boyunca 4 ° C’de hafifçe sallayarak inköbe edilmiştir. Çözelti uzaklaştırılarak 4 kez otomatik yıkayıcı ile yıkama tamponu (300 µL) kullanılarak yıkanmıştır. Her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılması performans açısından önemlidir. Son yıkamadan sonra yıkama tamponu aspirasyon ile çıkarılmış, plaka ters çevirilerek kağıt havlu yardımı ile kurulanmıştır. Her kuyucuğa 100

μL biotin konjugat kitlerde tarif edildiği üzere hazırlanarak eklenmiştir. Hafifçe çalkalayarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilmiştir. Çözelti uzaklaştırılarak 4 kez otomatik yıkayıcı ile yıkama tamponu ($300\ \mu\text{L}$) kullanılarak yıkanmıştır. Sıvının tamamen uzaklaştırılmasına dikkat edilmiştir. Her kuyuya $100\ \mu\text{L}$ Streptavidin-HRP solüsyonu kit talimatlarında belirtildiği üzere hazırlanmış ve eklenmiştir. Nazikçe sallayarak oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edilmiştir. Çözelti uzaklaştırılarak 4 kez otomatik yıkayıcı ile yıkama tamponu ($300\ \mu\text{L}$) kullanılarak yıkanmıştır. Yıkama işlenminde sıvının tamamen uzaklaştırılmasına özen gösterilmiştir. Her kuyuya $100\ \mu\text{L}$ TMB substrat eklenmiş ve substrat maviye dönmeye başlamıştır. Oda sıcaklığında ve karanlıkta nazikçe titreştirerek 30 dakika inkübe edilmiştir. Her kuyucuğa $50\ \mu\text{L}$ durdurma solüsyonu eklenmiş, karışması amacıyla plaka kenarına hafifçe vurulmuştur. Kuyucuklardaki çözeltinin renginin maviden sarıya değiştiği görülmüştür.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya %85 güç analizinde, 0,40 large efektte, alfa: 0,05 anlamlılık düzeyinde her iki (PKOS, sağlıklı) gruba 26 hasta dahil edilmesi gerekmektedir. Her grup için olası analiz edilememe ve hata olasılıklarına karşı gruplar 28'er kişiden toplam 56 kişilik gruplar oluşturulması gerekir. Bu çalışmada elde edilecek veriler Lisanslı SPSS 21.0 paket programı ile değerlendirilmiş, verilerin analizinde Shapiro Wilk normallik testi sonucuna göre, parametrik ya da non-parametrik uygun testler gruplar arası uygulanmıştır. Biyokimyasal parametreler ile klinik veriler Spearman korelasyonu ile değerlendirilecektir. Test sonucuna göre parametrik ANOVA ya da non-parametrik Kruskal Wallis-H testleri uygun çıkan gruplar arasında kullanılacaktır. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0.05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olmadığı belirtilecektir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyo-demografik Veriler

Çalışmamızdaki test ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik veri dağılımları Tablo 1’de belirtilmiştir

Çalışmamıza dahil edilen PKOS hastalarının medyan değeri 23’tür. PKOS hastalarının minimum yaşı 16, maksimum yaşı 40’tır. Kontrol grubuna dahil edilen hastaların medyan değeri 22’dir. En küçük hasta 17, en büyük hasta 41 yaşındadır. Çalışmamıza katılan tüm hastaların medyan değeri 23’tür. En küçük yaş 16, en büyük yaş 41’dir.

PKOS’lu hastaların %3,35’i ilkokul %26,15’i lise %59,45’i lisans ve %11,1’ini, yüksek lisans mezunu iken, kontrol grubu hastalarında ilkokul mezunu bulunmadığı, %16,15’i lise %78,3’ü lisans ve %6,15’inin yüksek lisans mezunu olduğu görülmüştür. Çalışmamıza katılan tüm hastaların %1,5’u ilkokul, %19,7’si lise, %69,7’si lisans ve %9,1’i yüksek lisans mezunu olduğunu belirtmiştir.

PKOS’lu hastaların medyan yıllık gelirin 72000 TL (35000-150000) , kontrol grubu hastalarının medyan yıllık gelirin 65000 TL (40000-120000TL) olduğu belirlenmiştir. Tüm hastalarımızın medyan yıllık gelirin 66500TL (35000-150000) olduğu gözlenmiştir. PKOS grubunda hastaların %66,1’nin bekar, kontrol grubunda hastaların %87,8’in bekar olduğu belirlenmiştir. Tüm hastaların %77,3’ün bekar %22,7’nin evli olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hem test hem de kontrol grubu hastalar sistemik sağlıklıdır,

Tablo 1. PKOS ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik veri dağılımları

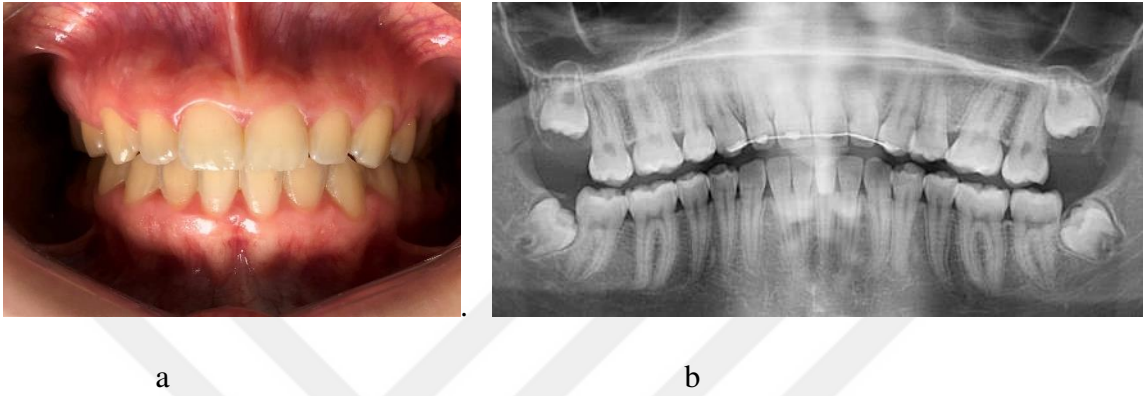
Demografik Veriler		PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
	Medyan			
Yaş	N(%)	23	22	23
Min-Max		16-40	17-41	16-41
Eğitim Seviyesi	N(%)			
İlkokul		3,35	0	1,5
Lise		26,15	16,15	19,7
Lisans		59,45	78,3	69,7
Y. Lisans		11,1	6,15	9,1
Medeni Hal				
Evli	N(%)	33,9	12,2	22,7
Bekar		66,1	87,8	77,3
Yıllık Gelir	N(%)	65.000	72.000	66.500

Tablo 2. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından sosyo-demografik veri dağılımları

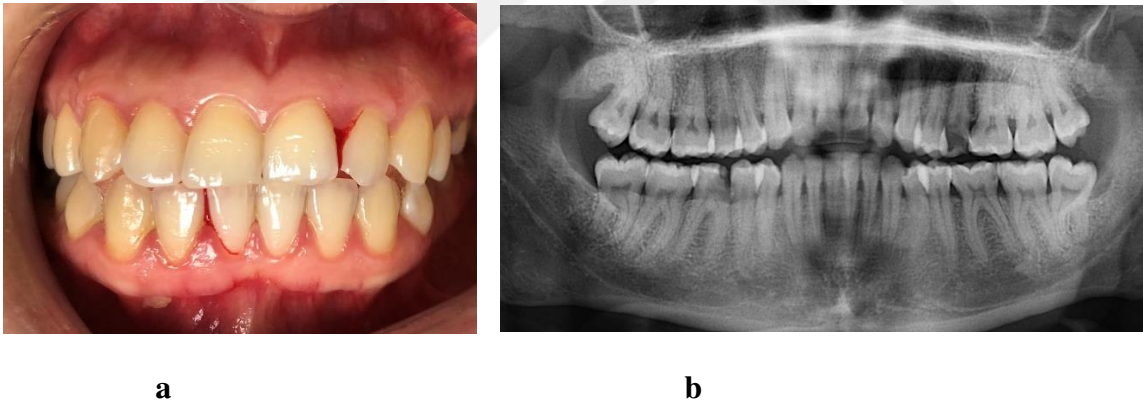
Demografik Veriler		PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Sağlıklı Gingivitis N=18	Sağlıklı Sağlıklı N=15
	Medyan				
Yaş	N(%)	22	25	22	23
Min-Max		16-37	18-40	17-39	18-41
Eğitim Seviyesi	N(%)				
İlkokul		6,7	0	0	0
Lise		46,7	5,6	26,7	5,6
Lisans		46,7	72,2	66,7	88,9
Y. Lisans		0	22,2	6,7	5,6
Medeni Hal	N(%)				
Evli		40	27,8	13,3	11,1
Bekar		60	72,2	86,7	88,9
Yıllık Gelir	N(%)	70.000	72.000	55.000	66.500

4.2. Klinik Veriler

PKOS ve kontrol grubundan birer hastanın ağız içi fotoğrafları ve ortopantomograf radyografileri Resim 3 ve 4’ te görülmektedir.



Resim 3. PKOS grubundan bir hastanın a. ağız içi klinik, b. ortopantomograf görüntüsü



Resim 4. Kontrol grubundan bir hastanın a. ağız içi klinik, b. ortopantomograf görüntüsü

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda diş eksikliği bulunmamaktadır.

4.2.1. Periodontal Parametreler

PKOS ve kontrol grubu hastaları periodontal parametreler açısından kıyaslandığında SD, KAS, SK, PKİ ve Pİ bakımından kıyaslandığında sonucun istatistiksel olarak benzer

olduğu görülmüştür. Çalışmamıza katılan test ve kontrol grubu hastalarının periodontal parametrelerinin dağılımları Tablo 3 ve 4'te belirtilmiştir

Tablo 3. PKOS ve kontrol grubu hastalarının periodontal parametrelerinin analizi

Periodontal Parametre	Medyan	PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
Sondalama Derinliği		1,62	1,57	1,60
Klinik Ataşman Seviyesi		1,64	1,59	1,61
Sondalamada Kanama		7,14	6	6
Papilla Kanama İndeksi		0,26	0,19	0,21
Plak İndeksi		0,15	0,15	0,17

Tablo 4. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından periodontal parametrelerinin analizleri

Periodontal Parametre	Medyan	PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Kontrol Gingivitis N=18	Kontrol Sağlıklı N=15
Sondalama Derinliği		1,68	1,44	1,69	1,40
Klinik Ataşman Seviyesi		1,69	1,48	1,69	1,42
Sondalamada Kanama		16	2,6	17	2,15
Papilla Kanama İndeksi		0,38	0,10	0,42	0,10
Plak İndeksi		0,17	0,14	0,26	0,13

4.3. Biyokimyasal Veriler

Hem PKOS ve kontrol grubu hastalarının altgruplar da dahil biyokimyasal değerlendirmeleri Tablo 5-16'da görülmektedir.

Her iki grup için de tüm örneklerin biyokimyasal değerleri hesaplanmıştır. PKOS ve kontrol grubu hastaları kıyaslandığında serum IL-6 değerleri istatistiksel benzer bulunmuştur. (p=0,505)

PKOS ve kontrol grubu hastaları serum PGLYRP1 değeri kıyaslandığında

KONTROL grubu hastaların PGLYRP1 düzeyleri PKOS grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0,0001$)

PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum TREM-1 değerleri istatistiksel benzer bulunmuştur. (p=0,414)

PKOS ve kontrol grubu hastaları karşılaştırıldığında PKOS'lu hastaların tükürük IL-6 değerleri anlamlı artmıştır. ($p=0,001$)

PKOS ve kontrol grubu hastaları kıyaslandığında PKOS'lu hastalarda tükürük PGLYRP1 değerlerinin anlamlı arttığı görülmüştür. (p=0,039)

PKOS'lu hastaların tükürük TREM-1 seviyeleri kontrol grubu hastalarına kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. (p=0,001)

Çalışmamıza katılan hastalar alt gruplar açısından karşılaştırıldığında serum IL-6 ve serum TREM-1 değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamıza katılan hastalarda alt gruplar serum PGLYRP-1 değerleri açısından kıyaslandığında kontrol grubu gingivitis ve kontrol grubu periodontal sağlıklı hastalar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Test grubu gingivitis ve test grubu periodontal sağlıklı hastalar kıyaslandığında değerler istatistiksel benzer bulunmuştur. Kontrol grubu gingivitis ve test grubu gingivitis hastaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p=0,01) Kontrol grubu gingivitis ve test grubu sağlıklı hastaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p=0,01) Kontrol grubu sağlıklı ve test grubu sağlıklı hastaları arasında anlamlı fark mevcuttur. ($p < 0,01$) Kontrol grubu sağlıklı ve test grubu gingivitis hastaları arasında anlamlı fark gözlenmiştir. ($p=0,01$)

Tükürük TREM-1 ve tükürük PGLYRP1 değerlerinde alt gruplar seviyesinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken, tükürük IL-6 değerleri kıyaslandığında kontrol grubu gingivitis ve PKOS'lu periodontal sağlıklı hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p=0,05)

Tablo 5. PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum TREM-1 değerlerinin analizi

		PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
TREM-1 serum	Medyan	337,52	365,90	357,75
(pg/mL)	Min-Max	197,72-673,92	180,65-626,28	180,65-673,92

Tablo 6. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından serum TREM-1 değerlerinin analizi

		PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Kontrol Gingivitis N=18	Kontrol Sağlıklı N=15
TREM-1 serum (pg/mL)	Medyan	337,52	348,50	371,16	334,82
	Min-Max	197,72-673,92	219,49-658,06	180,65-608,93	194,65-626,28

Tablo 7. PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum PGLYRP1 değerlerinin analizi

		PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
PGLYRP1 serum (ng/mL)	Medyan	9,13	17,62	14,40
	Min-Max	3,81-17,49	9,59-29,97	3,81-29,97

Tablo 8. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından serum PGLYRP1 değerlerinin analizi

		PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Kontrol Gingivitis N=18	Kontrol Sağlıklı N=15
PGLYRP1 serum (ng/mL)	Medyan	9,13	9,05	16,96	17,94
	Min-Max	6,09-17,49	3,81-17,38	10,57-29,25	9,59-29,97

Tablo.9 PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum IL-6 değerlerinin analizi

		PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
IL-6 serum (ng/L)	Medyan	190,66	189,42	189,50
	Min-Max	106,92-352,07	110,37-323,71	106,92-352,07

Tablo 10. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından serum IL-6 değerlerinin analizi

		PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Kontrol Gingivitis N=18	Kontrol Sağlıklı N=15
IL-6 serum (ng/L)	Medyan	184,27	201,31	199,31	182,15
	Min-Max	106,92-308,24	107,31-352,07	110,37-316,84	115,80-323,71

Tablo 11. PKOS ve kontrol grubu hastalarının tükürük TREM-1 değerlerinin analizi

		PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
TREM-1 tükürük (pg/mL)	Medyan	355,13	283,31	313,62
	Min-Max	209,73-665,06	128,12-471,48	128,12-665,06

Tablo 12. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından tükürük TREM-1 değerlerinin analizi

		PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Kontrol Gingivitis N=18	Kontrol Sağlıklı N=15
TREM-1 tükürük (pg/mL)	Medyan	380,21	347,29	280,16	297,90
	Min-Max	209,73-444,87	232,59-665,06	155,93-358,55	128,12-471,48

Tablo 13. PKOS ve kontrol grubu hastalarının tükürük PGLYRP1 değerlerinin analizi

		PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
PGLYRP1 tükürük (ng/mL)	Medyan	13,35	10,96	11,74
	Min-Max	6,01-39,09	4,78-25,37	4,78-39,09

Tablo 14. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından tükürük PGLYRP1 değerlerinin analizi

		PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Kontrol Gingivitis N=18	Kontrol Sağlıklı N=15
PGLYRP1 tükürük (ng/mL)	Medyan	12,45	14,64	10,96	10,76
	Min-Max	6,01-23,43	9,37-39,09	5,69-18,72	4,78-25,37

Tablo 15. PKOS ve kontrol grubu hastalarının tükürük IL-6 değerlerinin analizi

		PKOS N=33	Kontrol G. N=33	Tümü N=66
IL-6 tükürük (ng/L)	Medyan	205,66	169,49	193,27
	Min-Max	143,23-449,90	107,81-287,12	107,81-449,90

Tablo 16. Çalışmamıza dahil edilen hastaların altgruplar açısından tükürük IL-6 değerlerinin analizi

		PKOS Gingivitis N=18	PKOS Sağlıklı N=15	Kontrol Gingivitis N=18	Kontrol Sağlıklı N=15
IL-6 tükürük (ng/L)	Medyan	200,12	219,64	160,42	176,28
	Min-Max	164,18-288,83	143,23-449,90	111,05-276,78	107,81-287,12

4.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

Tüm hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu tablo 16’da belirtilmiştir. Sondalama derinliği ve klinik ataşman seviyesi arasında ($p=0,01$), sondalama derinliği ve sondalamada kanama arasında ($p=0,01$), sondalama derinliği ve papilla kanama indeksi arasında, sondalama derinliği ve plak indeksi arasında ($p=0,01$) pozitif bir korelasyon görülmüştür. Klinik ataşman seviyesi ve sondalamada kanama ($p=0,01$) arasında, klinik ataşman seviyesi ve papilla kanama indeksi arasında ($p=0,01$), klinik ataşman seviyesi ve plak indeksi arasında ($p=0,05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Sondalamada kanama ve papilla kanama indeksi arasında, ayrıca sondalamada kanama ve plak indeksi arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Çalışmamıza katılan tüm hastalarda plak indeksi ve papilla kanama indeksi pozitif korelasyon göstermiştir ($p=0,01$). Plak indeksi ile Tükürük TREM-1 miktarı negatif korelasyon göstermiştir. ($p=0,021$)

Serum TREM-1 miktarı, serum PGLYRP1 ve serum IL-6 miktarları arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. ($p=0,01$)

Serum PGLYRP1, Serum IL-6 ve serum TREM-1 ile pozitif korelasyon gösterirken ($p=0,01$); tükürük TREM-1 ve Tükürük IL-6 seviyeleri ile negatif bir korelasyon göstermektedir. ($p=0,045$)

Tükürük TREM-1 miktarı ile tükürük PGLYRP1 ve tükürük IL-6 arasında pozitif korelasyon görülmüştür. ($p=0,01$)

PKOS'lu hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu tablo 17'de belirtilmiştir.

Sondalama derinliği ile klinik ataşman seviyesi ($p=0,01$), sondalama derinliği ile sondalamada kanama ($p=0,01$), sondalama derinliği ile papilla kanama indeksi ($p=0,01$) ve sondalama derinliği ile plak indeksi ($p=0,03$) birbirleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Klinik ataşman seviyesi sondalamada kanama ve papilla kanama indeksi arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p=0,01$). Sondalamada kanama ve papilla kanama indeksi arasında ($p=0,01$); ayrıca sondalamada kanama ve plak indeksi arasında ($p=0,004$) pozitif korelasyon görülmüştür. Papilla kanama indeksi ve plak indeksi arasında pozitif korelasyon ($p=0,01$) gözlenmiştir.

PKOS'lu hastalarda serum TREM-1 ve serum PGLYRP1 arasında ve serum TREM-1 ve serum IL-6 seviyesi arasında pozitif korelasyon ($p=0,01$) görülmüştür. Ayrıca serum TREM-1 ve tükürük TREM-1 parametreleri arasında da pozitif korelasyon ($p=0,034$) mevcuttur. Serum IL-6 ve serum PGLYRP1 değerleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p=0,01$). Tükürük TREM-1 ile serum IL-6 ($p=0,035$), tükürük TREM-1 ile tükürük PGLYRP1 arasında ($p=0,002$) ve tükürük TREM-1 ile tükürük IL-6 arasında ($p=0,024$) pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir.

Kontrol grubu hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu tablo 18'de belirtilmiştir. Sondalama derinliği ve klinik ataşman seviyesi ($p=0,01$), sondalama derinliği ve sondalamada kanama ($p=0,07$), sondalama derinliği ve papilla kanama indeksi ($p=0,042$), sondalama derinliği ve plak indeksi ($p=0,033$) arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

Klinik ataşman seviyesi ve sondalamada kanama değerleri arasında ($p=0,05$), klinik ataşman seviyesi ve papilla kanama indeksi arasında ($p=0,032$); ayrıca klinik ataşman seviyesi ve plak indeksi arasında ($p=0,029$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Sondalamada kanama, papilla kanama indeksi ve plak indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir ($p=0,01$).

Kontrol grubu serum TREM-1, serum PGLYRP1 ve serum IL-6 değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($p=0,01$).

Tükürük TREM-1, tükürük PGLYRP1 ($p=0,001$) ve tükürük IL-6 değerleri ($p=0,01$) birbirleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.



Tablo 17. Tüm hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Tüm Hastalar		Sondalama Derinliği	Klinik Ataşman Seviyesi	Sondalamada Kanama	Papilla Kanama İndeksi	Plak İndeksi	Serum TREM-1	Serum PGLYRP1	Serum IL-6	Tükürük TREM-1	Tükürük PGLYRP1	Tükürük IL-6
Sondalama Derinliği	r		0,979	0,533	0,508	0,358	-0,178	-0,154	-0,215	-0,092	-0,080	0,047
	p		0,01	0,01	0,01	0,03	0,152	0,217	0,083	0,462	0,523	0,707
Klinik Ataşman Seviyesi	r	0,979		0,542	0,510	0,341	-0,168	-0,156	-0,189	-0,076	-0,027	0,057
	p	0,01		0,01	0,01	0,05	0,179	0,210	0,130	0,546	0,829	0,649
Sondalamada Kanama	r	0,533	0,542		0,757	0,581	-0,101	-0,077	-0,060	-0,056	-0,154	-0,154
	p	0,01	0,01		0,01	0,01	0,421	0,540	0,634	0,657	0,217	0,216
Papilla Kanama İndeksi	r	0,508	0,510	0,757		0,497	-0,094	-0,138	-0,008	-0,001	-0,108	-0,071
	p	0,01	0,01	0,01		0,01	0,451	0,270	0,952	0,992	0,390	0,571
Plak İndeksi	r	0,358	0,341	0,581	0,497		-0,045	0,107	0,048	-0,283	-0,175	-0,178
	p	0,03	0,05	0,01	0,01		0,722	0,394	0,705	0,021	0,161	0,153
Serum TREM-1	r	-0,178	-0,168	-0,101	-0,94	-0,045		0,526	0,833	0,093	0,170	-0,016
	p	0,152	0,179	0,421	0,451	0,722		0,01	0,01	0,457	0,172	0,897
Serum PGLYRP1	r	-0,154	-0,156	-0,077	-0,138	0,107	0,526		0,521	-0,248	-0,085	-0,318
	p	0,217	0,210	0,540	0,270	0,394	0,01		0,01	0,045	0,499	0,009
Serum IL-6	r	-0,215	-0,189	-0,060	-0,008	0,048	0,833	0,521		0,079	0,201	-0,003
	p	0,083	0,130	0,634	0,952	0,705	0,01	0,01		0,526	0,105	0,982
Tükürük TREM-1	r	-0,092	-0,076	-0,056	-0,001	-0,283	0,093	-0,248	0,079		0,597	-0,576
	p	0,462	0,546	0,657	0,992	0,021	0,457	0,045	0,526		0,01	0,01
Tükürük PGLYRP1	r	-0,080	-0,027	-0,154	-0,108	-0,175	0,170	-0,085	0,201	0,597		0,524
	p	0,523	0,839	0,217	0,390	0,161	0,172	0,499	0,105	0,01		0,01
Tükürük IL-6	r	0,047	-0,057	-0,154	-0,071	-0,178	-0,016	-0,318	0,003	-0,576	0,524	
	p	0,707	0,649	0,216	0,571	0,153	0,897	0,009	0,982	0,01	0,01	

Tablo 18. PKOS’lu hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

PKOS		Sondalama Derinliği	Klinik Ataşman Seviyesi	Sondalamada Kanama	Papilla Kanama İndeksi	Plak İndeksi	Serum TREM- 1	Serum PGLYRP1	Serum IL-6	Tükürük TREM-1	Tükürük PGLYRP1	Tükürük IL-6
Sondalama Derinliği	r		0,975	0,599	0,714	0,379	-0,170	-0,167	-0,129	0,052	-0,315	0,009
	p		0,01	0,01	0,01	0,030	0,345	0,354	0,476	0,775	0,074	0,960
Klinik Ataşman Seviyesi	r	0,975		0,580	0,700	0,319	-0,197	-0,191	-0,117	0,083	-0,242	-0,023
	p	0,01		0,01	0,01	0,070	0,272	0,286	0,517	0,644	0,175	0,897
Sondalamada Kanama	r	0,599	0,580		0,876	0,490	-0,103	-0,105	0,084	0,050	-0,313	-0,088
	p	0,01	0,01		0,01	0,004	0,570	0,561	0,641	0,784	0,076	0,627
Papilla Kanama İndeksi	r	0,714	0,700	0,876		0,637	-0,088	-0,139	-0,068	0,125	-0,198	-0,036
	p	0,01	0,01	0,01		0,01	0,626	0,442	0,705	0,490	0,270	0,842
Plak İndeksi	r	0,379	0,319	0,490	0,637		0,019	-0,104	0,108	-0,131	-0,006	0,041
	p	0,030	0,070	0,004	0,01		0,915	0,564	0,548	0,466	0,975	0,819
Serum TREM-1	r	-0,170	-0,197	-0,103	-0,088	0,019		0,815	0,856	0,370	0,297	-0,136
	p	0,345	0,272	0,570	0,626	0,915		0,01	0,01	0,034	0,093	0,451
Serum PGLYRP1	r	-0,167	-0,191	-0,105	-0,139	-0,104	0,815		0,686	0,147	-0,008	0,092
	p	0,354	0,286	0,561	0,442	0,564	0,01		0,01	0,413	0,963	0,610
Serum IL-6	r	-0,129	-0,117	-0,084	-0,068	0,108	0,856	0,686		0,368	0,201	0,158
	p	0,478	0,517	0,641	0,705	0,548	0,01	0,01		0,035	0,105	0,379
Tükürük TREM-1	r	0,052	0,083	0,050	0,125	-0,131	0,370	0,147	0,368		0,515	0,392
	p	0,775	0,644	0,784	0,490	0,466	0,034	0,413	0,035		0,002	0,024
Tükürük PGLYRP1	r	-0,315	-0,242	-0,313	-0,198	-0,006	0,297	-0,008	0,201	0,515		0,280
	p	0,074	0,175	0,076	0,270	0,975	0,093	0,963	0,105	0,002		0,114
Tükürük IL-6	r	0,009	-0,023	-0,088	-0,036	0,041	-0,136	0,092	0,158	0,392	0,280	
	p	0,960	0,897	0,627	0,842	0,819	0,451	0,610	0,379	0,024	0,114	

Tablo 19. Kontrol grubu hastalarında klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Kontrol		Sondalama Derinliği	Klinik Ataşman Seviyesi	Sondalamada Kanama	Papilla Kanama İndeksi	Plak İndeksi	Serum TREM-1	Serum PGLYRP1	Serum IL-6	Tükürük TREM-1	Tükürük PGLYRP1	Tükürük IL-6
Sondalama Derinliği	r		0,983	0,461	0,356	0,373	-0,208	-0,142	-0,257	-0,221	0,087	0,050
	p		0,01	0,07	0,042	0,033	0,245	0,431	0,149	0,216	0,630	0,783
Klinik Ataşman Seviyesi	r	0,983		0,478	0,373	0,380	-0,165	-0,111	-0,238	-0,212	0,137	0,067
	p	0,01		0,05	0,032	0,029	0,358	0,539	0,183	0,235	0,446	0,713
Sondalamada Kanama	r	0,461	0,478		0,644	0,673	-0,091	-0,062	-0,004	-0,105	-0,065	-0,232
	p	0,07	0,05		0,01	0,01	0,615	0,732	0,982	0,559	0,720	0,194
Papilla Kanama İndeksi	r	0,356	0,373	0,644		0,423	-0,138	-0,151	-0,082	-0,117	-0,040	-0,188
	p	0,042	0,032	0,01		0,014	0,443	0,401	0,649	0,518	0,826	0,295
Plak İndeksi	r	0,373	0,380	0,673	0,423		-0,059	0,023	0,043	-0,324	-0,203	-0,277
	p	0,033	0,029	0,01	0,014		0,744	0,898	0,814	0,066	0,258	0,118
Serum TREM-1	r	-0,208	-0,165	-0,091	-0,138	-0,059		0,637	0,788	0,307	0,029	-0,232
	p	0,245	0,358	0,615	0,443	0,744		0,01	0,01	0,082	0,871	0,193
Serum PGLYRP1	r	-0,142	-0,111	-0,062	-0,151	0,023	0,637		0,689	-0,208	-0,109	-0,283
	p	0,431	0,539	0,732	0,401	0,898	0,01		0,01	0,246	0,545	0,110
Serum IL-6	r	-0,257	-0,238	-0,004	-0,082	0,043	0,788	0,689		-0,300	-0,046	-0,226
	p	0,149	0,183	0,982	0,649	0,814	0,01	0,01		0,090	0,797	0,206
Tükürük TREM-1	r	-0,221	-0,212	-0,105	-0,117	-0,324	-0,307	-0,208	-0,300		0,562	0,606
	p	0,216	0,235	0,559	0,518	0,066	0,082	0,246	0,090		0,001	0,01
Tükürük PGLYRP1	r	0,087	0,137	-0,65	-0,040	-0,203	-0,029	0,109	-0,046	0,562		0,689
	p	0,630	0,446	0,720	0,826	0,258	0,871	0,545	0,797	0,001		0,01
Tükürük IL-6	r	0,050	-0,067	-0,232	-0,188	-0,277	-0,232	-0,283	-0,226	0,606	0,689	
	p	0,783	0,713	0,194	0,295	0,118	0,193	0,110	0,206	0,01	0,01	

5. TARTIŞMA

PKOS hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize olan, kadınlarda en yaygın görülen endokrin hastalıkların başında gelir. PKOS'un insidansı tüm dünyada %5-15 arasındadır (49,51). PKOS tanısı için hastalarda biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm, ovuler disfonksiyon, kronik oligo-ovülasyon ya da anovülasyon ve polikistik over morfolojisi değerlendirilir. Bu bulgulardan en az ikisine sahip olan hastalar PKOS olarak tanımlanır. (2,50) Ayrıca PKOS'lu hastalarda insülin direnci, diyabet, endotelial disfonksiyon, damarsal obezite ve düşük dereceli kronik enflamasyon varlığı gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin tespit edilmesi semptomatik aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için yüksek bir risk faktörüdür. Bunlardan dolayı PKOS kronik enflamasyon açısından bir model oluşturur. (11) Periodonsiyum diş eti, periodontal ligament, sement ve kemikten oluşur. Ağız içi ortamla devamlı temas eden periodontal dokuların görevi çiğneme kuvvetlerini karşılamaktır. (12) Gingivitis bağ dokusu ataşmanının kaybedilmediği diş eti enflamasyonu sebebi ile meydana gelen hastalıktır. Hastalık, diş eti epitelinin yumuşak doku bölümü ve bağ dokusu ile sınırlıdır. (28, 30) Mikrobiyal dental plak birikimi diş etindeki enflamasyonu tetiklemektedir. Diş etinin sağlığı hem enflamatuvar sızıntıya hem de bireyin bu enflamasyona verdiği cevaba bağlıdır. (13) Periodontal enflamasyonlar hayat kalitesini sadece dentisyon açısından değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ya da kronik böbrek rahatsızlıkları gibi sistemik hastalıkları etkileyerek de düşürürler. (168,169) Steroid cinsiyet hormonları bakteriyel saldırıya bariyer olan epitelin etkinliğini ve kollajen bakım onarımında rol oynar. Böylelikle diş eti de dahil vücudumuzdaki hücreleri dolaylı ya da doğrudan etkiler. (97,98, 131) Örneğin testosteronun periodontal olarak anti-enflamatuvar etki sağladığı (130), östrojenin ise kemik mineral metabolizmasını etkileyerek kemik kütlelerinin korunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda lifli kollajen sentezini de artırır. Fibroblast artışı sağlar ve bağ dokusu sentezini uyarır. Progesteron ise vasküler dilatasyona sebep olur. Bu durum fibroblastların artışı önleyerek ve diş etinin tamirine engel olur. (100,101,133) PKOS'lu hastalarda androjen seviyesinde artış görülürken progesteron ve östrojen seviyeleri değişkenlik göstermektedir. (133) PKOS oksidatif stres artışı ve sistemik enflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. PKOS'lu kadınlarda, lipid peroksidasyon markerlerinin, enflamatuvar sitokinlerin, kan lenfosit ve

monosit yüzdelерinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bunların nedeni henüz belirlenememiştir. (102, 103) Obez olmayan PKOS'lu kadınlar ile yapılan bir çalışmada diş eti oluğu sıvısındaki (DOS) nitrik oksit (NO) ve miyeloperoksidaz (MPO) sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığı bir çalışmada; PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrol grubuna göre SD, GI, SK, PI gibi klinik verilerin yanı sıra DOS hacmi ve NO seviyeleri gibi biyokimyasal verilerin de daha yüksek olduğu görülmüştür. PKOS'ta sistemik oksidatif stresin varlığı lokal oksidatif stresi etkileyebilir. (104,106)

Çalışmamıza dahil edilen kontrol grubu hastaları periodontal hastalık ve PKOS açısından risk faktörlerini etkileyebileceğinden yaş ve eğitim düzeyi açısından benzer şekilde oluşturuldu. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların yaş medyan değeri 23 (16-41) olarak hesaplanmıştır. Kelleseian ve ark. 2017'de yaptığı sistematik derleme PKOS ve periodontal hastalıkların ilişkisini inceleyen çalışmalarda seçilen yaş grupları 15-45'tir. (22.6, 29.1 $\pm$ 6.6 ve 23.5, 28.6 $\pm$ 6.4) (188) Aşırı yağlanma, PKOS ile ilişkilendirilmiş ve PKOS'lu kadınların %30- 60'ının obezite gösterdiği belirtilmiştir. Obezite PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin artışında anahtar rol oynayarak hiperandrojenemi dahil PKOS'un insüline bağlı metabolik ve üreme özelliklerini kötüleştirir. Anovülasyon ve adet düzensizliklerinin artışına sebep olur. Bu sebeple bazal metabolik indeks (BMI) değeri 30'un üzerinde olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. (3, 79, 189)

Çalışmamıza dahil edilen PKOS'lu bireylerin %3,35'i ilkokul %26,15'i lise %59,45'i lisans ve %11,1'ini, yüksek lisans mezunu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamıza katılan PKOS'lu hastaların %66,1'inin bekar olduğu, %33,9'unun evli olduğu görülmüştür. 2021 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların %7'sinin ilkokul, %13'ünün lise, %54'ünün de lisans ve lisansüstü eğitim seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Yine 14-36 yaş aralığında çalışmaya dahil edilen PKOS'lu kadınların %51'inin evli, %49'unun bekar olduğu belirlenmiştir. (190) Literatürde PKOS'lu bireylerde yapılan başka bir çalışmada %1'inin ilkokul, %23'ünün lise, %31'inin lisans eğitimi mezunu olduğu görülmüştür. Araştırmaya dahil edilen hastaların %44'ünün bekar, %48'inin evli olduğu öğrenilmiştir. (191)

ELISA kısa zamanda fazla sayıda numune ile çalışılabilen, radyasyon riski içermeyen, güvenilir, antijen antikor aktivitesinin ölçülmesini sağlayan biyokimyasal bir tekniktir. *ELISA* testlerinin kullanımı arttıkça uygulama maliyeti de azalmaktadır (192). Kronik enflamatuvar hastalıkların tanısında sayısız yöntemler olmasına rağmen periodontitis tanısı halen bağ dokusu ve kemik kaybı meydana geldiğinde

konulabilmektedir. Ayrıca sondalama derinliği, sondalamada kanama, radyografiden klinik ataşman kaybının belirlenmesi gibi ölçümler oldukça subjektiftir oysa *ELISA* testleri optimize edilebilir ve tekrar edilebilirliği yüksektir. (178,179) Biz de hem periodontal hastalıkların subjektif olmayan tanı yöntemlerine katkı sağlamayı hem de kronik enflamatuvar hastalıklarla olan ilgisini araştırmayı hedefledik ve Birçok kesitsel longitudinal çalışmada tercih edildiği için araştırmamıza katılan hastaların serum ve tükürük IL-6, TREM-1 ve PGLYRP1 seviyelerini *ELISA* yöntemi ile belirledik. Tükürük ve diş eti oluşu sıvısının analizleri ağızdaki lokal patolojik değişimleri serumdan daha iyi gösterir. Ancak tükürük daha ulaşılır olması, daha kolay klinik uygulamalar ile daha fazla miktarda alınabilmesi ve alındığı bölgeye dair spesifik değil, tüm ağıza dair enflamatuvar durumu yansıtmamasından dolayı diş eti oluşu sıvısından daha avantajlıdır. (179) Bu sebeple çalışmamıza katılan hastalardan serum ve tükürük örneği almayı tercih ettik.

Bir enflamasyon ölçütü olan CRP (C-reaktif protein) seviyeleri, PKOS hastalarında yükselir. Yüksek CRP ile diyabet, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer enflamatuvar hastalıklar arasında kanıtlanmış bir bağlantı vardır. (70) Yayımlanan bir raporda, PKOS'lu kadınlarda anti-müllerian hormon (AMH) seviyesinin, normal seviyelere kıyasla 2-3 kat daha yüksek olduğu ve bu yüksek AMH seviyesinin kısırlık ve PKOS için iyi bir gösterge olabileceği belirtilmiştir. (127) Literatürde PKOS'lu ve sistemik sağlıklı hastalarda IL-17 seviyeleri karşılaştırıldığında, IL-17F ve IL17-A miktarlarının diş eti oluşu sıvısında sağlıklı kontrol grubunda PKOS'lu gruplara kıyasla anlamlı azaldığı, diş eti oluşu sıvısı IL-17E miktarlarının PKOS'lu grupta kontrole göre arttığı ancak istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür. (107) Kellesarian ve ark. 2017'de yaptıkları derlemede dahil ettikleri bütün çalışmalarda periodontal hastalık ve PKOS arasında pozitif bir ilişki olduğunu görmüşlerdir. (188) Yapılan başka bir çalışmada PKOS'lu ve sistemik sağlıklı gruplar arasında toplam bakteri sayıları istatistiksel benzer bulunmasına karşın, *P. Gingivalis* ve *F. Nucleatum* seviyeleri PKOS'lu ve gingivitisli grupta, PKOS'lu periodontal sağlıklı ve sistemik sağlıklı hastalara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine *P. Intermedia* seviyesi de PKOS'lu ve gingivitisli hastalarda sistemik sağlıklı ve periodontal sağlıklı hastalara kıyasla anlamlı yüksek olduğu görülmüştür, her iki gingivitisli grup arasında *P. Intermedia* seviyeleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (10) 2018 yılında yapılan bir çalışmada polikistik over sendromlu ve sistemik sağlıklı kontrol grupları SD, PI, modifiye gingival indeks değerleri; ayrıca serum ve DOS'ta malondialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz değerleri açısından kıyaslanmıştır. PKOS'lu

kadınlarda istatistiksel anlamli seviyede artmış modifiye gingival indeks ve PI değerlerine rastlanmıştır. Serum ve DOS'taki MDA değerleri de PKOS'lu hastalarda anlamli yüksek bulunmuştur. (193) PKOS'un oral mikrofloraya etkisini araştıran başka bir çalışmada PI, GI) ve sondalamada kanama SK açısından sağlıklı ve PKOS'lu bireyler karşılaştırıldığında anlamli farklılık görülmemiştir. Periodontal patojenler arasından kıyaslandığında ise kontrol grubu en yüksek *P. intermedia* seviyesini göstermiştir. *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. micros* ve turuncu kompleks bakterileri kontrol grubunda anlamli yüksektir. Gingivitisli hastalarda ise kırmızı kompleks bakterileri ve *P. micros* anlamli artış göstermiştir. (114) Özçaka ve ark. 2012'e yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda sistemik sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum IL-6 konsantrasyonunun anlamli arttığı görülmüştür. Serum IL-6 ve TNF- α düzeyinde PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamli artışa rastlanmıştır. Ayrıca PKOS'lu ve gingivitisli hastalarda DOS ve tükürükteki IL-6 seviyesinin PKOS'lu ve periodontal sağlıklı gruba kıyasla anlamli yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada her iki PKOS'lu grupta da tükürük TNF- α düzeyleri, serum TNF α R1 ve TNF α R2 düzeyleri sistemik sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamli yükselmiştir. Bu durum PKOS ya da gingival enflamasyonun birbirleri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisi olduğu gösterebilir. (11)

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu hastaları arasında serum IL-6 değerleri istatistiksel açısından benzerdir. (p=0,505) Küçük ve ark.'nın 2014'te yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınların IL-6 serum seviyelerinin BMI uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında artış olduğunu ancak istatistiksel anlamli artış olmadığını gözlemlemiştir. (186)

Möhlig ve ark. yaptıkları çalışmada plazma IL-6 ve CRP konsantrasyonlarının PKOS'lu ve BMI uyumlu kontrol grubu kıyaslandığında benzer olduğunu göstermişlerdir. (187) Çalışmamızda da buna benzer şekilde serum IL-6 değerlerinin PKOS'lu hastalarda daha yüksek olduğu ancak anlamli düzeyde farklılık olmadığı belirlenmiştir. Yine çalışmamıza katılan hastalarda periodontal sağlık durumuna bağlı serum IL-6 değerleri arasında anlamli fark gözlenmemiştir. Araştırmamızda PKOS'lu hastaların tükürük IL-6 değerleri kontrol grubu hastalarından anlamli fazladır. (p=0,0015) Bu durum PKOS'un ve periodontal hastalıkların ortak antienflamatuvar biyobelirteçleri kapsadığı hipotezimizle uyumaktadır. Ayrıca araştırmamıza katılan bireylerde tükürük IL-6 seviyeleri değerlendirildiğinde kontrol grubu gingivitis hastalarında test grubu periodontal sağlıklı hastalardan anlamli fazla olduğu gözlenmiştir. Sukriti ve ark. 2019'da yayımladıkları bir

araştırmada IL-6'nın peridontal sağlık, gingivitis ve periodontitis için ayırt edici kabul edilebilecek biyobelirteçlerden biri olduğunu belirtmiştir. (199) Becerik ve ark. 2012'de yaptıkları çalışmada diş eti oluşu sıvısındaki IL-6'nın sağlıklı hastalara görece kronik periodontitisli ve agresif periodontitisli bireylerde anlamlı yükselişini göstermişlerdir. (200)

017 yılında yapılan yeni periodontal sınıflamaya göre hem bozulmamış periodonsiyumda hem de önceden geçirilmiş periodontitis sonucu azalmış bir periodonsiyumda gingivitis, sondalama derinliğinin 3mm'den küçük veya 3 mm olduğu durumlarda kanayan bölgelerin % 10 veya daha yüksek olduğu durumları tanımlamaktadır. (13) Araştırmamıza dahil edilen PKOS'lu ve sistemik sağlıklı kontrol grubu hastaları periodontal açıdan sağlıklı ve gingivitis olmak üzere altgruplara ayrılmıştır. Çalışmamıza katılan hastalar içerisinde yaş grubunun da etkili olabileceğini düşündüğümüz üzere periodontitis hastası mevcut değildir.

Oral kavitedeki başlangıç immünite spesifik olmayan bir epitel bariyerinden, diş eti oluşu sıvısının akışından; ayrıca tükürükteki antimikrobial peptidlerden, koruyucu enzimlerden, polimorfonükleer lökositlerden, monositlerden ve patern tanıma reseptörleri ile makrofajlardan oluşur. (170) TREM-1 bakteriyel enfeksiyona yanıt olan enflamatuvar cevabın amplifikasyonnundan sorumlu hücre yüzey reseptörüdür, ligandı PGLYRP1'dir. (168) Trem-1 sistemik sepsiste, artritiste, pankreatitte ve enflamatuvar bağırsak hastalığında yükselen sistemik enflamasyonun bir biyomarkerıdır. (181,182,183,184,185) Periodontal hastalık periodontal dokuların subgingival biyofilm nedeniyle yıkımını içerir. Doksisisiklin varlığında bu etkiler ortadan kaldırılabilir. (180) TREM-1 bağışıklık sistemi hücrelerinde tanımlı bir hücre yüzey reseptörüdür. TREM-1 hücrelerin yüzeyinde bulunan PRR'ler (Toll Benzeri reseptörler, nod benzeri reseptörler vb.) ile sinerji halindedir. Böylece hem mikrobiyal kaynaklı hem de mikrobiyal kaynaklı olmayan hastalıklarda proenflamatuvar sitokinlerin üretimini hızlandırır. (171) Lipopolisakkaritler ya da peptidoglikanlar gibi mikrobiyal ürünler yüzey ile TREM-1 bağlantısını ve salınımını yönetirler. (172,173) Genel görüş MMP'lerin membrana bağlı TREM-1'i işlediği; böylece sTREM1 serum ya da tükürük gibi biyolojik vücut sıvılarında tespit edilebilen çözünebilir bir enflamatuvar biyomarker haline getirdiğidir. (173,174,175) Yapılan çalışmalarda, periodontal patojenlerin insan monositlerinde ve PMN'lerde TREM-1 sinyal yolunu proenflamatuvar tepkileri artıracak şekilde düzenleyebileceği gösterilmiştir. (172) PGLYRP1 TREM-1 in fonksiyonel bir ligandıdır. Bakteriyel

komponentin TREM-1'e direkt olarak bağlanamadığı, nötrofil kaynaklı granül protein PGLYRP1 aracılığı ile bağlandığı belirlenmiştir. (172) PGLYRP-1 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı salgılanan antibakteriyel bir proteindir. Genellikle nötrofillerde bulunur ancak tükürük bezlerinden salgılandığı da bilinmektedir. (160) Öztürk ve ark. yaşlı popülasyonda yaptığı bir çalışmada DOS'taki sTREM-1 seviyeleri periodontal sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bireylerde benzer bulunmuştur. (194)

Kistik fibrozisli çocuklarda yapılan bir çalışmada tükürük TREM-1, PGLYRP ve IL-1 β seviyeleri değerlendirildiğinde sistemik sağlıklı kontrol grubu ile kistik fibrozisli hastalar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca SK, SD ve PI gibi parametreler ile TREM-1, PGLYRP1 ve IL-1 β miktarları arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. (197) Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde yapılan bir araştırmada renal transplantasyonlu hastalarda tükürük TREM-1, PGLYRP1 ve IL-1 β konsantrasyonları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. (168)

Yapılan bir çalışmada romatoid artritli ve Behçet hastalarında serum ve tükürük numunelerinde TREM-1 ve PGLYRP1 seviyeleri araştırılmış; serum TREM-1 ve PGLYRP1 seviyelerinde sağlıklı kontrol ve Behçet hastalarına kıyasla romatoid artritli hastalarda anlamlı artmıştır. Tüm gruplarda serum TREM-1 ve PGLYRP1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca metotreksat tedavisi gören romatoid artritli hastalarda serum TREM-1 seviyeleri anlamlı düşüken, serum PGLYRP1 seviyeleri arasında fark görülmemiştir.

Aynı çalışmada periodontitis hastası olan romatoid artritli hastaların serum TREM-1 ve PGLYRP1 değerlerinin periodontal sağlıklı romatoid artritli hastalara görece anlamlı derecede yükseldiği belirlenmiştir. (198)

Literatürde başka bir çalışmada subklinik periodontitis ve gingivitisli hastalarda tükürük PGLYRP1 ve MMP-8 değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunurken, TREM-1 seviyeleri periodontitisli bireylerde yüksek olmasına karşın anlamlı farklılık görülmemiştir. (7) Belibasakis ve ark. sağlıklı, kronik periodontitis ve agresif periodontitis'li hastaların DOS'unda sTREM-1 miktarları karşılaştırıldığında türü fark etmeksizin periodontitisli bölgede sTREM-1 miktarının sağlıklı bölgeye kıyasla anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. (180) Chen ve ark. 2016'da diş eti dokusu olarak yaptıkları çalışmada periodontitisli hastalarda TREM-1 ve TREM-2 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı arttığını göstermiştir. (195) Teixeira ve ark. da 2019'da yaptığı çalışmada

gingivitis, periodontitis, periimplant mukozitis ve periimplantitis'li bölgeleri MMP-8, TREM-1, TIMP1 ve PGLYRP1 açısından karşılaştırmışlardır. Buna göre periodontitisli grupta diğer gruplara kıyasla tükürük TREM-1'in daha yüksek olduğunu ancak bunun anlamlı olmadığını, periimplantitisli bölgelerde ise periodontitise kıyasla TIMP1'in anlamlı yükseldiği göstermişlerdir. (196) DOS'taki sTREM-1 konsantrasyonlarının sağlıklı bölgelere kıyasla periodontitiste anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. (176,177)

Çalışmamızda serum PGLYRP1 değeri karşılaştırıldığında sistemik sağlıklı hastaların PGLYRP1 düzeyleri PKOS grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. PKOS ve kontrol grubu hastalarının serum TREM-1 değerleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. PKOS ve kontrol grubu hastaları kıyaslandığında PKOS'lu hastalarda tükürük PGLYRP1 değerlerinin anlamlı arttığı görülmüştür. PKOS'lu hastaların tükürük TREM-1 seviyelerinin kontrol grubu hastalarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Tükürükteki PGLYRP1 ve TREM-1 seviyelerinin anlamlı artışı PKOS ve periodontal hastalıkların benzer enflamatuvar markerlar paylaştığı görüşünü desteklemektedir.

Silbereisen ve ark. yaptığı bir çalışmada deneysel gingivitis uygulayarak tükürük TREM-1, PGLYRP1 ve IL-1 β değerlerini bir hafta sonrası ile kıyaslamışlardır. Gingival enflamasyonun etkisinin karşılaştırıldığı bu çalışmada TREM-1 ve PGLYRP1 değerleri 21. günde 7. güne kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. (9)

Çalışmamızda alt gruplar içerisinde kontrol grubu gingivitisli hastalarda serum PGLYRP miktarı test grubundaki gingivitisli ve periodontal sağlıklı hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,01) Test grubu gingivitis hastaları da kontrol grubu periodontal sağlıklı hastalar kıyaslandığında serum PGLYRP1 değerlerinin anlamlı yükseldiği görülmüştür. Bu durum gingivitis varlığında serum PGLYRP1 değerlerinin arttığını düşündürmektedir. Ayrıca test grubu periodontal sağlıklı hastalarda kontrol grubu periodontal sağlıklı hastalara görece serum PGLYRP1 değerlerinin anlamlı artışı belirlenmiştir. Bu durum periodontal açıdan benzer hastalarda PKOS'ta serum PGLYRP1 değerlerinin artışı düşündürmektedir. Araştırmamıza katılan bireylerde serum TREM-1 değerleri kıyaslandığında alt gruplar açısından fark gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki hastalarda tükürük PGLYRP1 ve TREM-1 seviyelerinde alt gruplar açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu durumun bireysel farklılıklardan oluşabileceği gibi, periodontal hastalığın episodik karakteriyle de ilişkilendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran 33 PKOS 'lu ve 33 sistemik sağlıklı birey çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, sondalanma derinliği, klinik ataşman seviyesi, sondalamada kanama, papil kanama indeksi ve plak indeksi değerleri kaydedildi. Hastalardan tükürük ve serum örnekleri alınarak, IL-6, TREM-1 ve PGLYRP1 seviyeleri ELISA yöntemi ile incelendi. Elde edilen bulgular parametrik ve non-parametrik yöntemlerle değerlendirildi.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar şöyle özetlenebilir;

PKOS'lu ve sistemik sağlıklı bireyler tüm ağız ölçümleri ve radyografik değerlendirme sonrası periodontal açıdan periodontal sağlıklı ve gingivitis olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

PKOS'lu hastalar ile sistemik sağlıklı bireyler arasında klinik periodontal parametreler arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Serum IL-6 ve serum TREM-1 seviyeleri PKOS'lu ve sistemik sağlıklı hastalar arasında benzer bulunmuştur.

Serum PGLYRP1 değerleri sistemik sağlıklı hastalarda PKOS'lu hastalara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur.

Tükürük IL-6, TREM-1 ve PGLYRP1 değerlerinin PKOS'lu hastalarda sistemik sağlıklı hastalara görece anlamlı arttığı belirlenmiştir.

Çalışmamız bulguları PKOS ile periodontal hastalık ilişkisinde kadın doğum hastalıkları ve periodontist işbirliği ile PKOS'lu bireylerde ağız sağlığına dikkat çekilmiştir.

PKOS ve periodontal hastalıktaki enflamatuvar parametrelerin benzer olup bu konuda daha fazla çalışmaya gerek görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wu R, Van der Hoek KH, Ryan NK, Norman RJ, Robker RL. Macrophage contributions to ovarian function. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):119–133.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25.
3. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618–637.
4. Yang Y, Qiao J, Li R, Li MZ. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome?. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:7.
5. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:251–264.
6. Arts RJ, Joosten LA, van der Meer JW, Netea MG. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J Leukoc Biol*. 2013;93(2):209–215.
7. Raivisto T, Heikkinen AM, Silbereisen A, et al. Regulation of Salivary Peptidoglycan Recognition Protein1 in Adolescents *JDR Clin Trans Res*. 2019;2380084419894287.
8. Dziarski R, Gupta D. The peptidoglycan recognition proteins (PGRPs). *Genome Biol*. 2006;7(8):232.
9. Silbereisen A, Hallak AK, Nascimento GG, et al. Regulation of PGLYRP1 and TREM-1 during Progression and Resolution of Gingival Inflammation. *JDR Clin Trans Res*. 2019;4(4):352–359.
10. Akcalı A, Bostancı N, Özçaka Ö, et al. Association between polycystic ovary syndrome, oral microbiota and systemic antibody responses. *PLoS One*. 2014;9(9):e108074. Published 2014 Sep 18.
11. Özçaka Ö, Ceyhan BÖ, Akcalı A, Bıçakçı N, Lappin DF, Buduneli N. Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation?. *J*

Periodontol. 2012;83(12):1529–1537.

12. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.
13. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719. PMID: 29926944.
14. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S9-S16. doi: 10.1002/JPER.16-0517. PMID: 29926938.
15. Hock J. Vascular morphology in noninflamed healed gingiva of dogs. *J Clin Periodontol.* 1979 Feb;6(1):37-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1979.tb02289.x. PMID: 372257.
16. Lindhe J, Rylander H. Experimental gingivitis in young dogs. *Scand J Dent Res.* 1975 Nov;83(6):314-26. doi: 10.1111/j.1600-0722.1975.tb00444.x. PMID: 1105761.
17. Brecx MC, Schlegel K, Gehr P, Lang NP. Comparison between histological and clinical parameters during human experimental gingivitis. *J Periodontal Res.* 1987 Jan;22(1):50-7. doi: 10.1111/j.1600-0765.1987.tb01539.x. PMID: 2950227.
18. Brecx MC, Gautschi M, Gehr P, Lang NP. Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *J Periodontal Res.* 1987 Nov;22(6):468-72. doi: 10.1111/j.1600-0765.1987.tb02057.x. PMID: 2963106.
19. Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. *J*

- Periodontol. 1979 May;50(5):225-33. doi: 10.1902/jop.1979.50.5.225. PMID: 287778.
20. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.
 21. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S17-S27. doi: 10.1002/JPER.17-0095. PMID: 29926958.
 22. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986 May;13(5):431-45. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01487.x. PMID: 3487557.
 23. Tanner AC, Kent R Jr, Kanasi E, Lu SC, Paster BJ, Sonis ST, Murray LA, Van Dyke TE. Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *J Clin Periodontol.* 2007 Nov;34(11):917-30. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01126.x. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17877747.
 24. Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S106-12. doi: 10.1902/jop.2013.1340011. PMID: 23631572.
 25. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S44-S67. doi: 10.1111/jcpe.12939. PMID: 29926492.
 26. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2014;64(1):57-80. doi:10.1111/prd.12002
 27. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1997 Jun;14:112-43. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00194.x. PMID: 9567968.
 28. Beck, J.; Arbes, SJ, Jr. Epidemiology of gingival and periodontal diseases. In:

- Newman, MG.; Takei, HH.; Klokkevold, PR., editors. Carranza's clinical periodontology. St Louis: Saunders/Elsevier; 2006. p. 110-132.
29. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999 Dec;4(1):32-8. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.32. PMID: 10863373.
 30. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x. PMID: 9495612.
 31. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 22;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PMID: 28805207.
 32. Haffajee AD, Socransky SS, Patel MR, Song X. Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Jun;23(3):196-205. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00411.x. PMID: 18402605.
 33. Kinane DF, Demuth DR, Gorr SU, Hajishengallis GN, Martin MH. Human variability in innate immunity. *Periodontol 2000*. 2007;45:14-34. doi: 10.1111/j.1600-0757.2007.00220.x. PMID: 17850446.
 34. Kinane DF, Hajishengallis G. Polymicrobial infections, biofilms, and beyond. *J Clin Periodontol*. 2009 May;36(5):404-5. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01396.x. PMID: 19419439.
 35. Feres M, Teles F, Teles R, Figueiredo LC, Faveri M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. *Periodontol 2000*. 2016;72(1):30-53. doi:10.1111/prd.12136
 36. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Front Oral Biol*. 2012;15:41-55. doi: 10.1159/000329670. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22142956.
 37. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J, Gursoy M, Könönen E, Emingil G, Pussinen PJ, Mäntylä P. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016 Feb;70(1):142-63. doi: 10.1111/prd.12101. PMID: 26662488.
 38. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2004;35:21-41. doi: 10.1111/j.0906-

6713.2004.003557.x. PMID: 15107056.

39. Aranha AM, Repeke CE, Garlet TP, Vieira AE, Campanelli AP, Trombone AP, Letra A, Silva RM, Garlet GP. Evidence supporting a protective role for th9 and th22 cytokines in human and experimental periapical lesions. *J Endod.* 2013 Jan;39(1):83-7. doi: 10.1016/j.joen.2012.10.015. Epub 2012 Nov 10. PMID: 23228262.
40. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Löe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res.* 1966;1:1-13. doi: 10.1111/j.1600-0765.1966.tb01842.x. PMID: 4224181.
41. Trombelli L, Tatakis DN, Scapoli C, Bottega S, Orlandini E, Tosi M. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *J Clin Periodontol.* 2004 Apr;31(4):239-52. doi: 10.1111/j.1600-051x.2004.00478.x. PMID: 15016251.
42. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol.* 2004 Apr;31(4):229-38. doi: 10.1111/j.1600-051x.2004.00477.x. PMID: 15016250.
43. Scapoli C, Mamolini E, Trombelli L. Role of IL-6, TNF-A and LT-A variants in the modulation of the clinical expression of plaque-induced gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2007 Dec;34(12):1031-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01145.x. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17953695.
44. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006. Erratum in: *J Periodontol.* 2018 Dec;89(12):1475. PMID: 29926952.
45. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S171-S189. doi: 10.1111/jcpe.12947. PMID: 29926486.
46. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic

- diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S237-S248. doi: 10.1002/JPER.17-0733. PMID: 29926943.
47. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hämmerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S286-S291. doi: 10.1111/jcpe.12957. PMID: 29926491.
 48. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, Bouchard P, Deinzer R, Dietrich T, Hughes F, Kocher T, Lang NP, Lopez R, Needleman I, Newton T, Nibali L, Pretzl B, Ramseier C, Sanz-Sanchez I, Schlagenhauf U, Suvan JE. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr;42 Suppl 16:S5-11. doi: 10.1111/jcpe.12368. PMID: 25639948.
 49. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
 50. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018 Sep;53(3):407-420. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30100006.
 51. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57. PMID: 27510637.
 52. Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS--a two-state solution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4325-8. doi: 10.1210/jc.2013-2040. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24009134; PMCID: PMC3816269.
 53. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010 Feb;25(2):544-51. doi:

- 10.1093/humrep/dep399. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19910321.
54. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013 Dec 18;6:1-13. doi: 10.2147/CLEP.S37559. PMID: 24379699; PMCID: PMC3872139.
55. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, Dabadghao P, Darendeliler F, Elbarbary NS, Gambineri A, Garcia Rudaz C, Hoeger KM, López-Bermejo A, Ong K, Peña AS, Reinehr T, Santoro N, Tena-Sempere M, Tao R, Yildiz BO, Alkhayat H, Deeb A, Joel D, Horikawa R, de Zegher F, Lee PA. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-395. doi: 10.1159/000479371. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29156452.
56. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Auchus RJ, de Lemos JA. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 2;49(1):109-16. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.040. Epub 2006 Nov 13. PMID: 17207730.
57. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008 Jul-Aug;14(4):367-78. doi: 10.1093/humupd/dmn015. Epub 2008 May 22. Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2008 Sep-Oct;14(5):539. PMID: 18499708.
58. Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod.* 2013 Dec;19(12):828-37. doi: 10.1093/molehr/gat065. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24026057; PMCID: PMC3843026.
59. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003 Sep 27;362(9389):1017-21. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14410-8. PMID: 14522531.
60. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999 Jun;13(6):946-57. doi: 10.1210/mend.13.6.0311. PMID: 10379893.
61. Marti N, Galván JA, Pandey AV, Trippel M, Tapia C, Müller M, Perren A, Flück CE. Genes and proteins of the alternative steroid backdoor pathway for dihydrotestosterone

- synthesis are expressed in the human ovary and seem enhanced in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Feb 5;441:116-123. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.029. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27471004.
62. McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, Strauss JF 3rd. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Apr 15;111(15):E1519-27. doi: 10.1073/pnas.1400574111. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24706793; PMCID: PMC3992676.
 63. Tee MK, Speek M, Legeza B, Modi B, Teves ME, McAllister JM, Strauss JF 3rd, Miller WL. Alternative splicing of DENND1A, a PCOS candidate gene, generates variant 2. *Mol Cell Endocrinol.* 2016 Oct 15;434:25-35. doi: 10.1016/j.mce.2016.06.011. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27297658; PMCID: PMC4983473.
 64. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29678491.
 65. Yang O, Kim HL, Weon JI, Seo YR. Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. *J Cancer Prev.* 2015 Mar;20(1):12-24. doi: 10.15430/JCP.2015.20.1.12. PMID: 25853100; PMCID: PMC4384711.
 66. Heffernan AL, Baduel C, Toms LM, et al. Use of pooled samples to assess human exposure to parabens, benzophenone-3 and triclosan in Queensland, Australia. *Environ Int.* 2015;85:77-83. doi:10.1016/j.envint.2015.09.001
 67. Dasanu CA, Clark BA 3rd, Ichim TE, Alexandrescu DT. Polycystic ovary syndrome: focus on platelets and prothrombotic risk. *South Med J.* 2011 Mar;104(3):174-8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31820c0172. PMID: 21297528.
 68. Peng Z, Sun Y, Lv X, Zhang H, Liu C, Dai S. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148531. Published 2016 Feb 5. doi:10.1371/journal.pone.0148531
 69. Huang R, Yue J, Sun Y, Zheng J, Tao T, Li S, Liu W. Increased serum chemerin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship between

- insulin resistance and ovarian volume. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:366-9. doi: 10.1016/j.cca.2015.09.015. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26387454.
70. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2160-5. doi: 10.1210/jc.2003-031096. PMID: 15126536.
 71. Lee YA, Cho EJ, Yokozawa T. Protective effect of persimmon (*Diospyros kaki*) peel proanthocyanidin against oxidative damage under H₂O₂-induced cellular senescence. *Biol Pharm Bull*. 2008 Jun;31(6):1265-9. doi: 10.1248/bpb.31.1265. PMID: 18520066.
 72. Roh, E.Y., Yoon, J.H., Song, E.Y. *et al*. Single nucleotide polymorphisms in the *TGF- β 1* gene are associated with polycystic ovary syndrome susceptibility and characteristics: a study in Korean women. *J Assist Reprod Genet* **34**, 139–147 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0824-z>
 73. Wu JB, Zhai JF, Yang J. Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in polycystic ovary syndrome risk. *Genet Mol Res*. 2016 Dec 23;15(4). doi: 10.4238/gmr15048570. PMID: 28081274.
 74. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res*. 2019;150(4):333-344. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1937_17
 75. Olszanecka-Glinianowicz M, Zachurzok A, Drosdzol-Cop A, Bożętowicz-Wikarek M, Owczarek A, Gawlik A, Chudek J, Skrzypulec-Plinta V, Małecka-Tendera E. Circulating Anti-Müllerian Hormone Levels in Daughters of Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(6):372-8. doi: 10.1159/000444637. Epub 2016 May 13. PMID: 27173495.
 76. Li C, Shi Y, You L, Wang L, Chen ZJ. Association of rs10830963 and rs10830962 SNPs in the melatonin receptor (MTNR1B) gene among Han Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2011 Mar;17(3):193-8. doi: 10.1093/molehr/gaq087. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20959387.
 77. Karpuzoglu E, Schmiedt CW, Pardo J, et al. Serine protease inhibition attenuates rIL-12-induced GZMA activity and proinflammatory events by modulating the Th2 profile from estrogen-treated mice. *Endocrinology*. 2014 Aug;155(8):2909-2923. DOI:

10.1210/en.2014-1045.

78. Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS--a two-state solution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4325-8. doi: 10.1210/jc.2013-2040. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24009134; PMCID: PMC3816269.
79. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003. Epub 2016 May 24. PMID: 27233760.
80. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):123-47. doi: 10.1016/j.ecl.2013.10.003. PMID: 24582095.
81. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012.
82. Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Phenotype to genotype. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Jun;28(2):379-96. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70075-x. PMID: 10352924.
83. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14956-14960. doi:10.1073/pnas.95.25.14956
84. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppälä M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995 Mar;63(3):478-86. PMID: 7531655.
85. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000 Dec;21(6):671-96. doi: 10.1210/edrv.21.6.0416. PMID: 11133068.
86. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jul;82(7):2283-8. doi: 10.1210/jcem.82.7.4084. PMID: 9215308.
87. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil*

- Steril. 1997 May;67(5):849-55. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81396-9. PMID: 9130889.
88. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004 Dec;93(446):26-33. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00236.x. PMID: 15702667.
 89. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update.* 2005 Jul-Aug;11(4):357-74. doi: 10.1093/humupd/dmi013. PMID: 15941725.
 90. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017 Mar-Apr;26(2):359-367. doi: 10.17219/acem/59380. PMID: 28791858.
 91. Wołczyński S, Zgliczyński W. Abnormalities of the menstrual cycle. In: *Large Interna – Endocrinology*. 2nd edition. Medical Tribune Poland, Warsaw 2012, 561–567.
 92. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, Norman RJ, Costello MF; Guideline Development Groups. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust.* 2011 Sep 19;195(6):S65-112. doi: 10.5694/mja11.10915. Erratum in: *Med J Aust.* 2011 Nov 21;195(10):585. PMID: 21929505.
 93. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Sep;78(3):569-76. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03275-2. PMID: 12215335.
 94. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Feb;59(2):141-54. doi: 10.1097/01.OGX.0000109523.25076.E2. PMID: 14752302.
 95. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995 Aug;10(8):2107-11. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136243. PMID: 8567849.
 96. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Feb;32(2):213-20. doi: 10.1111/j.1365-

- 2265.1990.tb00857.x. PMID: 2112067.
97. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1994;5(1):27-53. doi: 10.1177/10454411940050010201. PMID: 7999949.
98. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000. 2003;32:59-81. doi: 10.1046/j.0906-6713.2002.03206.x. PMID: 12756034.
99. Mariotti AJ. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. *J Periodontol*. 2005 Aug;76(8):1391-7. doi: 10.1902/jop.2005.76.8.1391. PMID: 16101374.
100. Amar S, Chung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol* 2000. 1994 Oct;6:79-87. doi: 10.1111/j.1600-0757.1994.tb00028.x. PMID: 9673172.
101. Jönsson D. The biological role of the female sex hormone estrogen in the periodontium--studies on human periodontal ligament cells. *Swed Dent J Suppl*. 2007;(187):11-54. PMID: 17821962.
102. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem*. 2001 Jul;34(5):407-13. doi: 10.1016/s0009-9120(01)00245-4. PMID: 11522279.
103. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanová L, Nardo LG, Labella D, Savastano S, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi G. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):2-5. doi: 10.1210/jc.2004-0628. Epub 2004 Oct 13. PMID: 15483098.
104. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandarakis E, Piouka A, Papavassiliou AG, Panidis D. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Oct;69(4):634-41. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03247.x. Epub 2008 Mar 19. PMID: 18363886.
105. Greenhill, C. PCOS raises risk of periodontitis. *Nat Rev Endocrinol* **6**, 656 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.184>
106. Dursun E, Akalın FA, Güncü GN, Çınar N, Aksoy DY, Tözüm TF, Kılınc K, Yıldız

- BO. Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):320-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1052. PMID: 20800834.
107. Özçaka Ö, Buduneli N, Ceyhan BO, Akcali A, Hannah V, Nile C, Lappin DF. Is interleukin-17 involved in the interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol*. 2013 Dec;84(12):1827-37. doi: 10.1902/jop.2013.120483. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23327719
108. Akcalı A, Bostanci N, Özçaka Ö, Gümüş P, Öztürk-Ceyhan B, Tervahartiala T, Husu H, Buduneli N, Sorsa T, Belibasakis GN. Gingival Inflammation and Salivary or Serum Granulocyte-Secreted Enzymes in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *J Periodontol*. 2017 Nov;88(11):1145-1152. doi: 10.1902/jop.2017.170043. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28598286.
109. Deepti, Tewari S, Narula SC, Singhal SR, Sharma RK. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy Along With Myo-Inositol on High-Sensitivity C-Reactive Protein and Insulin Resistance in Women With Polycystic Ovary Syndrome and Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2017 Oct;88(10):999-1011. doi: 10.1902/jop.2017.170121. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28598285.
110. Porwal S, Tewari S, Sharma RK, Singhal SR, Narula SC. Periodontal status and high-sensitivity C-reactive protein levels in polycystic ovary syndrome with and without medical treatment. *J Periodontol*. 2014 Oct;85(10):1380-9. doi: 10.1902/jop.2014.130756. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24592911.
111. Akcalı A, Bostanci N, Özçaka Ö, Öztürk-Ceyhan B, Gümüş P, Tervahartiala T, Husu H, Buduneli N, Sorsa T, Belibasakis GN. Elevated matrix metalloproteinase-8 in saliva and serum in polycystic ovary syndrome and association with gingival inflammation. *Innate Immun*. 2015 Aug;21(6):619-25. doi: 10.1177/1753425915572172. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25712810.
112. Işık Y, Telatar GY, Neşelioğlu S, Biçer C, Gürlek B. Evaluation of periodontal status in different phenotypes of polycystic ovary syndrome in untreated patients of early reproductive age: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Mar;46(3):459-465. doi: 10.1111/jog.14179. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31922343.
113. Saljoughi F, Nasri K, Bayani M. Gingival crevicular fluid levels of visfatin in patients with chronic periodontitis and polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(1):87-93. doi:10.5468/ogs.2020.63.1.87

114. Wendland N, Opydo-Szymaczek J, Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G. Subgingival microflora in adolescent females with polycystic ovary syndrome and its association with oral hygiene, gingivitis, and selected metabolic and hormonal parameters. *Clin Oral Investig*. 2020 Aug 10. doi: 10.1007/s00784-020-03456-5. Epub ahead of print. PMID: 32779013.
115. Listgarten MA. Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol*. 1980 Jun;7(3):165-76. doi: 10.1111/j.1600-051x.1980.tb01960.x. PMID: 7000852.
116. Van Dyke TE. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2020 Oct;91 Suppl 1:S19-S25. doi: 10.1002/JPER.20-0088. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32441774.
117. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Reproducibility of probing attachment level measurements. *J Clin Periodontol*. 1984 Aug;11(7):475-85. doi: 10.1111/j.1600-051x.1984.tb01347.x. PMID: 6589244.
118. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*. 1967 Nov-Dec;38(6):Suppl:610-6. doi: 10.1902/jop.1967.38.6.610. PMID: 5237684.
119. U. P. Saxer and H. R. Muhlemann, "Motivation and education," " Schweiz Monatsschr Zahnheilkd, vol. 85, no. 9, pp. 905–919, 1975
120. Joss A, Adler R, Lang NP. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol*. 1994 Jul;21(6):402-8. doi: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00737.x. PMID: 8089242.
121. Tolga Atakul, Özgür Deniz Turan, Çiğdem Yenisey . 2020 . Kilolu ve Normal Kadınlarda Polikistik Over Sendromunun Enflamatuvar Belirteçlerle İlişkisi . Bağcılar Tıp Bülteni
122. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2015 May;149(5):R219-27. doi: 10.1530/REP-14-0435. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25628442.
123. Çakıroğlu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2016 Aug;39(8):899-907. doi: 10.1007/s40618-016-0446-4. Epub 2016 Mar 15. PMID:

26980590.

124. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, Siristatidis C, Creatsas G. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Dec;28(12):974-8. doi: 10.3109/09513590.2012.683082. Epub 2012 May 4. PMID: 22553983.
125. Shorakae S, Teede H, de Courten B, Lambert G, Boyle J, Moran LJ. The Emerging Role of Chronic Low-Grade Inflammation in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2015 Jul;33(4):257-69. doi: 10.1055/s-0035-1556568. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26132930.
126. Kshetrimayum C, Sharma A, Mishra VV, Kumar S. Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019 Nov 28;20(4):255-263. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0142. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30821135; PMCID: PMC6883751.
127. Parco S, Novelli C, Vascotto F, Princi T. Serum anti-Müllerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome. *Int J Gen Med.* 2011;4:759-763
128. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2. *Endocr Pract.* 2015 Dec;21(12):1415-26. doi: 10.4158/EP15748.DSCPT2. PMID: 26642102.
129. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Oct 1;102(10):3848-3857. doi: 10.1210/jc.2017-01354. PMID: 28938447.
130. Önder C, Tayman MA, Üçer ES. Periodontal hastalıkların etiyojisi; sistemik faktörler. Tezel A, editör. *Periodontal Hastalıkların Etiyojisi; Genel Bakış*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.35-47.

131. Soory M, Tilakaratne A. Modulation of androgen metabolism by phenytoin, oestradiol and tamoxifen in human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 2003 Jun;30(6):556-61. doi: 10.1034/j.1600-051x.2003.00302.x. PMID: 12795795.
132. Szulc P, Hofbauer LC, Heufelder AE, Roth S, Delmas PD. Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3162-5. doi: 10.1210/jcem.86.7.7657. PMID: 11443182.
133. Güncü GN, Tözüm TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature. *Aust Dent J.* 2005 Sep;50(3):138-45. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00352.x. PMID: 16238210.
134. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1986 May;13(5):345-59. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01471.x. PMID: 3522644.
135. Attström R, Schroeder HE. Effect of experimental neutropenia on initial gingivitis in dogs. *Scand J Dent Res.* 1979 Feb;87(1):7-23. doi: 10.1111/j.1600-0722.1979.tb01935.x. PMID: 370965.
136. Schroeder HE, Münzel-Pedrazzoli S, Page R. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Arch Oral Biol.* 1973 Jul;18(7):899-923. doi: 10.1016/0003-9969(73)90060-5. PMID: 4516188.
137. Schroeder HE, Attström R. Effect of mechanical plaque control on development of subgingival plaque and initial gingivitis in neutropenic dogs. *Scand J Dent Res.* 1979 Aug;87(4):279-87. doi: 10.1111/j.1600-0722.1979.tb00683.x. PMID: 295487.
138. Seymour GJ, Greenspan JS. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1979 Jan;14(1):39-46. doi: 10.1111/j.1600-0765.1979.tb00216.x. PMID: 153961.
139. Page RC, Simpson DM, Ammons WF. Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease IV. The periodontal and dental status of a group of aged great apes. *J Periodontol.* 1975 Mar;46(3):144-55. doi: 10.1902/jop.1975.46.3.144. PMID: 1054758.
140. Steinke, John & Borish, Larry. (2006). Cytokines and chemokines. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 117. S441-5. 10.1016/j.jaci.2005.07.001.
141. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol.* 1993;54:1-78. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60532-5. PMID: 8379461.

142. Holtmann H, Resch K. Cytokines. *Naturwissenschaften*. 1995 Apr;82(4):178-87. doi: 10.1007/BF01143192. PMID: 7753203.
143. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(Pt 1):1-20. doi:10.1042/BJ20030407
144. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295. PMID: 25190079; PMCID: PMC4176007.
145. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621-636. doi:10.1042/bj2650621
146. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001 Jul 7;358(9275):24-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05252-1. PMID: 11454373.
147. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, PedersenBK, Ganz T. 2004. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113: 1271–1276.
148. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Myoukai F, Kurihara H, Murayama Y. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*. 1994 Feb;65(2):147-53. doi: 10.1902/jop.1994.65.2.147. PMID: 8158511.
149. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*. 2012 Oct;83(10):1304-13. doi: 10.1902/jop.2012.110616. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22248224.
150. Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on Gingival Fibroblasts: Cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol*. 2018 Sep;233(9):6393-6400. doi: 10.1002/jcp.26521. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29574949.
151. Scheres N, Laine ML, Sipos PM, Bosch-Tijhof CJ, Crielaard W, de Vries TJ, Everts V. Periodontal ligament and gingival fibroblasts from periodontitis patients are more active in interaction with *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2011 Aug;46(4):407-16. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01353.x. Epub 2011 Feb 17. PMID:

21332474.

152. Cardoso NS, Ribeiro VB, Dutra SGV, Ferriani RA, Gastaldi AC, Araújo JE, Souza HCD. Polycystic ovary syndrome associated with increased adiposity interferes with serum levels of TNF-alpha and IL-6 differently from leptin and adiponectin. *Arch Endocrinol Metab.* 2020 Feb;64(1):4-10. doi: 10.20945/2359-3997000000197. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32187268.
153. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature.* 2001 Apr 26;410(6832):1103-7. doi: 10.1038/35074114. PMID: 11323674.
154. Radsak MP, Salih HR, Rammensee HG, Schild H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival. *J Immunol.* 2004 Apr 15;172(8):4956-63. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4956. PMID: 15067076.
155. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol.* 2000 May 15;164(10):4991-5. doi: 10.4049/jimmunol.164.10.4991. PMID: 10799849.
156. Rudick CP, Miyamoto T, Lang MS, Agrawal DK. Triggering receptor expressed on myeloid cells in the pathogenesis of periodontitis: potential novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(12):1189-1197. doi:10.1080/1744666X.2017.1392855
157. Räisänen IT, Heikkinen AM, Pakbaznejad Esmaeili E, Tervahartiala T, Pajukanta R, Silbereisen A, Bostanci N, Sorsa T. A point-of-care test of active matrix metalloproteinase-8 predicts triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) levels in saliva. *J Periodontol.* 2020 Jan;91(1):102-109. doi: 10.1002/JPER.19-0132. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31343739.
158. Chen SS, Wang K, Zhao J, Wu WC, Wu YF, Zhao L. Increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and 2 in inflamed human gingiva. *J Periodont Res* 2016; doi: 10.1111/jre.12417. © 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd
159. Read CB, Kuijper JL, Hjorth SA, Heipel MD, Tang X, Fleetwood AJ, Dantzer JL,

- Grell SN, Kastrup J, Wang C, Brandt CS, Hansen AJ, Wagtmann NR, Xu W, Stennicke VW. Cutting Edge: identification of neutrophil PGLYRP1 as a ligand for TREM-1. *J Immunol*. 2015 Feb 15;194(4):1417-21. doi: 10.4049/jimmunol.1402303. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25595774; PMCID: PMC4319313.
160. Dziarski R, Gupta D. Review: Mammalian peptidoglycan recognition proteins (PGRPs) in innate immunity. *Innate Immun*. 2010 Jun;16(3):168-74. doi: 10.1177/1753425910366059. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20418257.
 161. Chun-Teh Lee, Ricardo Teles, Alpdogan Kantarci, Tsute Chen, Jon McCafferty, Jacqueline R. Starr, Luciana Carla Neves Brito, Bruce J. Paster and Thomas E. Van Dyke *J Immunol* October 1, 2016, 197 (7) 2796-2806;
 162. Sidhu M, van der Poorten D. The gut microbiome. *Aust Fam Physician*. 2017;46(4):206-211. PMID: 28376573.
 163. Tammaro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC, Florquin S, Dessing MC. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther*. 2017 Sep;177:81-95. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.043. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28245991.
 164. Colonna M. TREMs in the immune system and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2003 Jun;3(6):445-53. doi: 10.1038/nri1106. PMID: 12776204.
 165. Gingras MC, Lapillonne H, Margolin JF. TREM-1, MDL-1, and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development. *Mol Immunol*. 2002 Mar;38(11):817-24. doi: 10.1016/s0161-5890(02)00004-4. PMID: 11922939.
 166. Kang D, Liu G, Lundström A, Gelius E, Steiner H. A peptidoglycan recognition protein in innate immunity conserved from insects to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):10078-82. doi: 10.1073/pnas.95.17.10078. PMID: 9707603; PMCID: PMC21464.
 167. Dziarski R, Platt KA, Gelius E, Steiner H, Gupta D. Defect in neutrophil killing and increased susceptibility to infection with nonpathogenic gram-positive bacteria in peptidoglycan recognition protein-S (PGRP-S)-deficient mice. *Blood*. 2003 Jul 15;102(2):689-97. doi: 10.1182/blood-2002-12-3853. Epub 2003 Mar 20. PMID: 12649138.
 168. Nylund KM, Ruokonen H, Sorsa T, Heikkinen AM, Meurman JH, Ortiz F,

- Tervahartiala T, Furuholm J, Bostanci N. Association of the salivary triggering receptor expressed on myeloid cells/its ligand peptidoglycan recognition protein 1 axis with oral inflammation in kidney disease. *J Periodontol*. 2018 Jan;89(1):117-129. doi: 10.1902/jop.2017.170218. PMID: 28846062.
169. Tonetti MS, Van Dyke TE; working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4 Suppl):S24-9. doi: 10.1902/jop.2013.1340019. PMID: 23631582.
170. Bostanci N, Emingil G, Afacan B, Han B, Ilgenli T, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE) levels in periodontal diseases. *J Dent Res*. 2008 Mar;87(3):273-7. doi: 10.1177/154405910808700311. PMID: 18296613.
171. Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, Modlin RL. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol*. 2003 Apr 1;170(7):3812-8. doi: 10.4049/jimmunol.170.7.3812. PMID: 12646648.
172. Bostanci N, Thurnheer T, Aduse-Opoku J, Curtis MA, Zinkernagel AS, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis* regulates TREM-1 in human polymorphonuclear neutrophils via its gingipains. *PLoS One*. 2013 Oct 4;8(10):e75784. doi: 10.1371/journal.pone.0075784. PMID: 24124513; PMCID: PMC3790815.
173. Gómez-Piña V, Soares-Schanoski A, Rodríguez-Rojas A, Del Fresno C, García F, Vallejo-Cremades MT, Fernández-Ruiz I, Arnalich F, Fuentes-Prior P, López-Collazo E. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol*. 2007 Sep 15;179(6):4065-73. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.4065. PMID: 17785845.
174. Weiss G, Lai C, Fife ME, Grabiec AM, Tildy B, Snelgrove RJ, Xin G, Lloyd CM, Hussell T. Reversal of TREM-1 ectodomain shedding and improved bacterial clearance by intranasal metalloproteinase inhibitors. *Mucosal Immunol*. 2017 Jul;10(4):1021-1030. doi: 10.1038/mi.2016.104. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27966555.
175. Bostanci N, Oztürk VÖ, Emingil G, Belibasakis GN. Elevated oral and systemic levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in periodontitis. *J Dent Res*. 2013 Feb;92(2):161-5. doi: 10.1177/0022034512470691.

- Epub 2012 Dec 14. PMID: 23242230.
176. Bisson C, Massin F, Lefevre PA, Thilly N, Miller N, Gibot S. Increased gingival crevicular fluid levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM) -1 in severe periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2012 Dec;39(12):1141-8. doi: 10.1111/jcpe.12008. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23067264.
 177. Belibasakis GN, Öztürk VÖ, Emingil G, Bostanci N. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) in gingival crevicular fluid: association with clinical and microbiologic parameters. *J Periodontol* 2014; 85: 204-210.
 178. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1809-20. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8. PMID: 16298220.
 179. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016 Feb;70(1):164-83. doi: 10.1111/prd.12117. PMID: 26662489.
 180. Belibasakis GN, Öztürk VÖ, Emingil G, Bostanci N. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) in gingival crevicular fluid: association with clinical and microbiologic parameters. *J Periodontol*. 2014 Jan;85(1):204-10. doi: 10.1902/jop.2013.130144. Epub 2013 May 9. PMID: 23659423.
 181. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):451-8. doi: 10.1056/NEJMoa031544. PMID: 14749453.
 182. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, Levy B, Faure GC. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med*. 2004 Dec 6;200(11):1419-26. doi: 10.1084/jem.20040708. Epub 2004 Nov 22. PMID: 15557347; PMCID: PMC2211948.
 183. Collins CE, La DT, Yang HT, Massin F, Gibot S, Faure G, Stohl W. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1768-74. doi: 10.1136/ard.2008.089557. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19054829.
 184. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, Yan P, Jia Y, Feng D, Xie L. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for

- detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012 Jul 18;12:157. doi: 10.1186/1471-2334-12-157. PMID: 22809118; PMCID: PMC3426475.
185. Lee HJ, Shin HS, Jang HW, et al. Correlation between soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and endoscopic activity in intestinal Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2014;55(4):960-966. doi:10.3349/ymj.2014.55.4.960
 186. Küçük M, Altinkaya SÖ, Nergiz S, Sezer SD, Yüksel H, Bağlı İ, Yıldız G. Interleukin-6 levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jun;30(6):423-7. doi: 10.3109/09513590.2014.895981. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24628003.
 187. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol.* 2004 Apr;150(4):525-32. doi: 10.1530/eje.0.1500525. PMID: 15080783.
 188. Kellesarian SV, Malignaggi VR, Kellesarian TV, Al-Kheraif AA, Alwageet MM, Malmstrom H, Romanos GE, Javed F. Association between periodontal disease and polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2017 May;29(3):89-95. doi: 10.1038/ijir.2017.7. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28275229.
 189. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization:2008;5-7.
 190. Tabassum F, Jyoti C, Sinha HH, Dhar K, Akhtar MS. Impact of polycystic ovary syndrome on quality of life of women in correlation to age, basal metabolic index, education and marriage. *PLoS One.* 2021 Mar 10;16(3):e0247486. doi: 10.1371/journal.pone.0247486. PMID: 33690645; PMCID: PMC7946178.
 191. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, Cook D, Dunaif A. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jun;83(6):1976-87. doi: 10.1210/jcem.83.6.4990. PMID: 9626128.
 192. Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol.* 2013 Sep;133(9):e12. doi: 10.1038/jid.2013.287. PMID: 23949770.
 193. Varadan M, Gopalkrishna P, Bhat PV, Kamath SU, S K, K TG, Kumar S. Influence

- of polycystic ovary syndrome on the periodontal health of Indian women visiting a secondary health care centre. *Clin Oral Investig*. 2019 Aug;23(8):3249-3255. doi: 10.1007/s00784-018-2741-2. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30430337.
194. Öztürk VÖ, Belibasakis GN, Emingil G, Bostanci N. Impact of aging on TREM-1 responses in the periodontium: a cross-sectional study in an elderly population. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 19;16(1):429. doi: 10.1186/s12879-016-1778-6. PMID: 27542376; PMCID: PMC4992242.
 195. Chen SS, Wang K, Zhao J, Wu WC, Wu YF, Zhao L. Increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and 2 in inflamed human gingiva. *J Periodontol Res*. 2017 Jun;52(3):512-521. doi: 10.1111/jre.12417. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27624412.
 196. Teixeira MKS, Lira-Junior R, Lourenço EJ, Telles DM, Boström EA, Figueredo CM, Bostanci N. The modulation of the TREM-1/PGLYRP1/MMP-8 axis in peri-implant diseases. *Clin Oral Investig*. 2020 May;24(5):1837-1844. doi: 10.1007/s00784-019-03047-z. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31444693.
 197. Yucel ZPK, Silbereisen A, Emingil G, Tokgoz Y, Kose T, Sorsa T, Tsilingaridis G, Bostanci N. Salivary biomarkers in the context of gingival inflammation in children with cystic fibrosis. *J Periodontol*. 2020 Oct;91(10):1339-1347. doi: 10.1002/JPER.19-0415. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32100289.
 198. Inanc N, Mumcu G, Can M, Yay M, Silbereisen A, Manoil D, Direskeneli H, Bostanci N. Elevated serum TREM-1 is associated with periodontitis and disease activity in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021 Feb 3;11(1):2888. doi: 10.1038/s41598-021-82335-9. PMID: 33536478; PMCID: PMC7859204.
 199. Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol*. 2020 Mar;47(3):289-308. doi: 10.1111/jcpe.13218. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31701554.
 200. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*. 2012 Oct;83(10):1304-13. doi: 10.1902/jop.2012.110616. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22248224.

EKLER

Ek 1 Etik Kurul Toplantı Kararı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 22.10.2020-55641



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Dış Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 98318678-020
Konu : Etik Kurul Toplantı Kararı

Sayın Doç.Dr. Veli Özgen ÖZTÜRK
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Dış Hekimliği fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 21.10.2020 tarihinde yapılan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 03 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır

Doç.Dr. Kadriye Gökem ULU GÜZEL
Kurul Başkanı

KARAR 03

Protokol No : 2020/07
Sorumlu Yürütücü : Doç.Dr. Veli Özgen ÖZTÜRK
Periodontoloji Anabilim Dalı

Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Doç.dr.Veli Özgen ÖZTÜRK' ün "**Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerle Periodontal Durumun Değerlendirilmesi**" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; **Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına** ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrakın Doğrulama İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/en/Vision/Dogrula/NFKB89Z>

Hasanefendi Mah. Hastaneler Cad. Eski Şehir Hastanesi Efelet/AYDIN
Telefon No: 0 256 213 39 39 Faks No: 0256 215 19 18
E-Posta: dis@adu.edu.tr İnternet Adresi: akademik.adu.edu.tr/fakulte/disekimligi

Bilgi İçin: Sibel Çelebi
Uzman: Büro Personeli
Telefon No: 7017

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 3)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu ve diş eti hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığının ve araştırılmasıdır. Polikistik over sendromu yumurtalıklarda küçük ve iyi huylu çok sayıda kistin oluşumu şeklinde gelişir ve adet düzensizliği ile birlikte kendini belli eder. Yumurtalıklarda oluşan kistler nedeniyle yumurtlama düzeni bozulur ve bu hastalığa sahip olan kadınlarda çocuk sahibi olamama sorunu sıklıkla gözlenir. Yumurtalıklardaki kistler, hormonal yapıyı bozarak tüylenmeye ve sivilce oluşumuna neden olur. Diş eti hastalıkları bakteri birikimine bağlı olarak oluşan ve kendini kanamayla gösteren hastalıklardır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için polikistik over sendromuna sahip olmanız, sigara kullanmamanız, diyabet, hipertiroid, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarınızın olmaması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Uygulama, üç işlemten oluşmaktadır;

1. İlk aşamada diş etinizin sağlıklı veya hastalıklı olduğunu belirleyen ölçümler yapılacaktır. Bu ölçümler, kliniğimize başvuran her hastaya rutin olarak yapılan ağrısız işlemlerdir. İnce, metal bir çubuk ile dişinizle diş etiniz arasında biriken plak miktarı kontrol edilecek, daha sonra boşluğa hafif bir direnç hissedilinceye kadar yerleştirilecek ve sonuç milimetrik olarak kaydedilecektir. Bu ölçüm yaklaşık olarak 2 dakika sürecektir.

2. İkinci aşama ölçümden bir hafta sonraki klinik randevunuzda gerçekleştirilecektir. Sabah aç karnına yaptığımız seansta ağzınıza 5 dakika boyunca gelen tükürüğünüzü steril tükürük kabında biriktirmeniz istenecektir. Toplanan tükürükte, vücudunuzda üretilen ve ağız içi bölgelerin sağlıklı kalmasını sağlayan veya iltihaplanmasına neden olan maddelerin seviyesi saptanacaktır.

3. Aynı gün kolunuzdan 1 tüp kan alınacaktır. Bu işlem 5 dakikanızı alacaktır. Alınan kandan santrifüj sonrası elde edilen serumda da benzer şekilde vücudunuzda üretilen benzer belirteçler değerlendirilecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uymak sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 56'dır.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırma için öngörülen süre 6 aydır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ilk randevu için yaklaşık 25 dk., ikinci randevu için 20 dk. Olmak üzere toplam 40-50 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Elde edilen sonuçlar, diş etinde iltihaba neden olan maddelerin belirlenmesine ve daha sonraki dönemlerde diş eti hastalık ve tedavilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Böylece, uzun vadede hastalığın önlenmesi için yapılması gerekenler

belirlenip bilime katkıda bulunacaktır.

Ayrıca çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda ölçüm ve örnekleme sonrasında periodontal tedavilerinizde öncelik sağlanacaktır

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sizden bu araştırmada bir tüp kan alınacaktır ve rutin periodontal tedaviniz yapılacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Periodontal tedavi sonrası sızlama ve sıcak-soğuk hassasiyeti görülebilir. İşlem süresi klinik yoğunluğu ve ağız durumunuza göre uzayabilir.

KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

- () Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.
- () Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

GEBELİK

Araştırmamıza katılan bireylerden gebe olma olasılığı olanlar, çalışma dışı bırakılacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya bir yan etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Yapılacak ölçüm ve örnekleme sırasında zarar oluşma riski bulunmamasına karşın araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (**Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir**).

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05075451194 no.lu telefonda Dt. Gözde Cesur'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDİR ?

Çalışmada elde edilen örneklerin laboratuvar tetkiklerini destekleyen kurum Manisa Celal Bayar Üniversitesidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		



Araştırmanın Adı: Kod: Tarih:
 “ Polikistik over sendromlu hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerle periodontal durumlarının değerlendirilmesi

ÜST	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
SCD	V													
	P													
PKI														
BOP	V													
	P													
KAS	V													
	P													
PI	V													
	P													
ALT	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
SCD	V													
	P													
PKI														
BOP														
KAS	V													
	P													
PI	V													
	P													

Periodontal durumu

Yaş

Medeni durumu

Eğitim durumu

Yıllık gelir

Tükürük IL-6

Tükürük TREM-1

Serum IL-6

Serum TREM-1

Tükürük PGLYRP-1

Serum PGLYRP-1

Boy/Kilo