

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİNİN IL-6, IL-10 ve ANXA-1
SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Cansu Can YAŞAR

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Şadiye GÜNPINAR

HAZİRAN 2023

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİNİN IL-6, IL-10 ve ANXA-1
SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Cansu Can YAŞAR

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR

HAZİRAN 2023



Sevgili aileme,

ÖNSÖZ

Bilgi ve birikimi ile bana her zaman yol gösteren, mesleki açıdan kazanmış olduğu deneyimlerini her zaman sabırla aktaran, tecrübelerine saygı duyduğum, benim için emekleri çok büyük olan tez danışmanım, bölüm başkanım saygıdeğer Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR'a

Uzmanlık eğitimim süresince benden bilgi ve birikimlerini esirgemeyen, tecrübeleriyle bana yol gösterip sonsuz katkılar sağlayan çok saygıdeğer Prof. Dr. Banu Arzu ALKAN, Prof. Dr. Mehtikar GÜRSEL, Doç.Dr.Umut BALLI, Uzm. Dr. Ahmet AYDOĞDU, Uzm. Dr. Demet ŞAHİN, ve Uzm. Dr. Valeh GAHRAMANOV'a

Tez sürecim boyunca yardımlarını ve desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve birikimleriyle beni aydınlatan, çalışmamın ilerlemesinde büyük katkıları olan, çok saygıdeğer Doç. Dr. Seda ATEŞ'e

Lisans eğitimimden itibaren bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren, uzmanlık alanımı seçmemde çok büyük etkisi olan, her zaman saygı duyduğum çok değerli hocam Doç.Dr.Emre YAPRAK'a

Tecrübesi ve deneyimleri ile bana her zaman yol gösteren, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyerek bana hem hocalık hem ablalık yapan ve tez sürecim boyunca bana büyük katkıları olan çok değerli Dr. Dt. Esra DEMİR'e

Büyük bir sabır ve özveri göstererek tez sürecimde bana her zaman yardımcı olan Uzm.Dr.Turgut AKSOY'a

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Kübra KARADURAN, Ümran GÜNDOĞDU, Sedanur YAVUZ, Ömercan AKTAR, Şeyma KÖLE, Sanubar SHAKILIYEVA, Seda GÖNÜLAY'a ve tüm klinik personeline

Tüm bu süreç içerisinde ve her zaman benim yanımda olan, desteğini, sevgisini, ilgisini hep hissettiren ve büyük bir sabır gösteren değerli aileme,

Tezimi 20220410 numaralı proje ile destekleyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimine

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2023

Cansu Can Yaşar
(Diş Hekimi)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Cansu Can YAŞAR

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
BEYAN	v
KISALTMALAR	ix
SEMBOLLER	xi
TABLO LİSTESİ	xii
SUMMARY	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1.Tanı Kriterleri	4
2.1.1.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990 Kriterleri	4
2.1.1.2.Homburg 2002 Önerisi	5
2.1.1.3. Rotterdam ASRM/ASHRE 2003 Kriterleri	5
2.1.1.4. Androjen Fazlalığı Derneği (AES)-PKOS Derneği 2006 Kriterleri	6
2.1.1.5. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2012 Çalıştayı	6
2.1.2.Prevalans	7
2.1.3.Etiyopatogenez	8
2.1.4.Genetik Faktörler	9
2.1.5.Klinik ve Laboratuvar Bulguları	9
2.1.5.1. Ovulatuvar ve Menstrüel Disfonksiyon	9
2.1.5.2.Hiperandrojenizm	10
2.1.5.3.Klinik Hiperandrojenizm	11
2.1.5.4.Polikistik Overler	11
2.1.5.5. Gonadotropik Anormallikler (LH/FSH)	12
2.1.5.6. İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve Metabolik Sendrom	12
2.1.5.7.Dislipidemi	12
2.1.5.8.Obezite	13
2.1.6.Uzun Dönem Komplikasyonlar	13
2.1.6.1.Hipertansiyon	13
2.1.6.2.Aşırı Kilo/Obezite	13
2.1.6.3.İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) Ve Tip 2 Diyabet.....	14
2.1.6.4.Metabolik Sendrom	14
2.1.6.5. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA) ve Uyku Bozukluğu	14
2.1.6.6. Endometrial Kanser	14
2.1.6.7. Depresyon ve Anksiyete	15
2.1.7.Ayırıcı Tanı	15
2.1.8.PKOS ve Enflamasyon	16
2.1.8.1.Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α)	16
2.1.8.2.İnterlökin-6 (IL-6).....	17
2.1.8.3.İnterlökin-10 (IL-10)	17
2.1.8.4.C-Reaktif Protein (CRP).....	17
2.1.8.5.Aneksin-1 (ANXA1).....	18
2.2.1.Periodontal Sağlık	19
2.2.2.Gingivitis	20

2.2.2.1.Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis	21
2.2.2.1.1.Gingivitisin Histopatolojisi	23
2.2.2.2.Gingivitis Tedavisi	25
2.2.3.Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması	25
2.3.Polikistik Over Sendromu ve Periodontal Hastalık.....	26
2.3.1. Polikistik Over Sendromu ve Gingivitis Arasındaki İlişki	26
2.3.2. Polikistik Over Sendromu ve Periodontitis Arasındaki İlişki.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.Hasta Seçimi.....	29
3.2.Çalışma Grupları	30
3.3.Demografik Değerlendirme.....	33
3.4.Antropometrik Değerlendirme.....	33
3.4.1.Vücut Kitle İndeksi	33
3.4.2.Bel Çevresi Ölçümü	33
3.4.3.Kalça Çevresi Ölçümü	33
3.4.4.Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru.....	34
3.5.Hormonal ve Metabolik Değerlendirme	35
3.5.1. Serum Örneklerinin Alınması.....	35
3.6. Klinik Periodontal Değerlendirme	36
3.6.1.Sondalama Derinliği.....	36
3.6.2. Klinik Ataşman Seviyesi	36
3.6.3 Plak İndeksi.....	36
3.6.4.Sondalamada Kanama	37
3.7.Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	37
3.8. Biyokimyasal Değerlendirme	38
3.8.1.Tükürük Örneklerinin Alınması.....	38
3.8.2.Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Alınması.....	38
3.9. Biyokimyasal Analizler	39
3.9.1.DOS IL-6, IL-10 ve ANXA1 Seviyelerinin Belirlenmesi	40
3.9.2.Tükürük IL-6, IL-10 ve ANXA1 Seviyelerinin Belirlenmesi	41
3.10.İstatistiksel Analiz	42
4.BULGULAR.....	44
4.1.Demografik Veriler	44
4.2.Antropometrik Bulgular.....	44
4.3.Metabolik Bulgular	45
4.4.Klinik Bulgular	46
4.4.1.PKOS Fenotipleri	46
4.4.2. Tüm Ağız Klinik Periodontal Parametreler	47
4.4.3. Örnek Alman Dişe Ait Klinik Periodontal Parametreler.....	48
4.5.Biyokimyasal Bulgular	49
4.6.Korelasyon Analizleri.....	53

4.6.1.Çalışma Popülasyonuna Ait Tüm Ağız Klinik Periodontal Parametreler ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonları	53
4.6.2.Örnekleme Bölgesine Ait Klinik Periodontal Parametreler ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonları	55
4.6.3.Çalışma Popülasyonuna Ait Biyokimyasal Verilerin Korelasyonları	58
4.7.ROC Analizi Sonuçları	59
4.7.1.PKOS Gruplarında ROC Analizi	59
4.7.2.Sistemik Sağlıklı Gruplarda ROC Analizi.....	59
4.7.3.Çalışma Geneli ROC Analizi	60
5.TARTIŞMA	62
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
EKLER.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	93



KISALTMALAR

17-OHP	: 17-hidroksi progesteron
8-OHdG	: 8-hidroksi-2'deoksiguanozin
AES	: Androjen Fazlalığı Derneği
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
AKR1C3	: Aldoketoreduktaz tip 3
AMH	: Anti-müllerian hormonu
ANXA1	: Anneksin-1
AOPP	: İleri oksidasyon proteinleri
AS	: Androstendion
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
AUC	: Eğri altında kalan alan
Ca⁺²	: Kalsiyum
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C-reaktif protein
DHEA	: Dehidropiandrosteron
DHEAS	: Dehidropiandrosteron sülfat
DOS	: Diş eti oluğu sıvısı
E2	: Estradiol
EBG	: Uluslararası kanıta dayalı rehber
ELISA	: Enzim bağlı immunosorbent analiz
ESHRE	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FGS	: Ferriman-Gallwey skoru
FOH	: Fonksiyonel yumurtalık hiperandrojenizmi
FSH	: Folikül stimulan hormon
FSHB	: Folikül stimulan hormon subünit beta reseptörü geni
FSHR	: Folikül stimulan hormon reseptörü geni
Gİ	: Gingival indeks
GnRH	: Gonadotropin salgılayıcı hormon
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HOMA-IR	: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi
HRP	: Horseradiş peroksidaz
hsCRP	: Yüksek sensitivitelî C-reaktif protein
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
KP	: Kronik periodontitis
LC/MS	: Sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LH	: Lüteinizan hormon
LHCGR	: Lüteinizan hormon/koryogonadotropin reseptörü geni
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MDA	: Malondialdehit
mFG	: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru

mGİ	: Modifiye gingival indeks
MIP-1α	: Makrofaj enflamatuvar protein-1 alfa
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPO	: Miyeloperoksidaz
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NE	: Nötrofil elastaz
NICHD	: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
NO	: Nitrik oksit
OSA	: Obstrüktif uyku apnesi
Pİ	: Plak indeksi
PKC	: Protein kinaz-C
PKO	: Polikistik over
PKOS	: Polikistik over sendromu
PKOSG	: Polikistik over sendromu ve gingivitis
PKOSKP	: Polikistik over sendromu ve kronik periodontitis
PKOSPS	: Polikistik over sendromu ve periodontal sağlıklı
PRL	: Prolaktin
RAGE	: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü
ROC	: Receiver operating characteristics
SD	: Sondalama derinliği
SG	: Sistemik sağlıklı ve gingivitis
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
SK	: Sondalamada kanama
SKP	: Sistemik sağlıklı ve kronik periodontitis
SO₄	: Sülfat
SPS	: Sistemik sağlıklı ve periodontal sağlıklı
T	: Testosteron
TAS	: Total antioksidan seviyesi
TG	: Trigliserit
TH1	: Yardımcı T hücresi-1
TH2	: Yardımcı T hücresi-2
TIMP-1	: Metalloproteinazların doku inhibitörü-1
TKOL	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TNF-αR1	: Tümör nekroz faktör-alfa reseptörü-1
TNF-αR2	: Tümör nekroz faktör-alfa reseptörü-2
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Beyaz kan hücresi

SEMBOLLER

-	: Eksi
β	: Beta
α	: Alfa
%	: Yüzde
+	: Artı
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
\leq	: Küçük eşit
\geq	: Büyük eşit
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
IU	: Uluslararası ünite
kg	: Kilogram
m ²	: Metrekare
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mU	: Miliuluslararası ünite
n	: Birey sayısı
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
nmol	: Nanomol
°C	: Santigrat derece
pg	: Pikogram
sn	: Saniye
κ	: Kappa
μ g	: Mikrogram
μ l	: Mikrolitre

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: PKOS Tanı Kriterleri	4
Tablo 2.2: Polikistik Over Sendromu Fenotipleri	7
Tablo 2.3: Gingivitis ve Gingival Durumlar	21
Tablo 2.4: 2017 Periodontal ve peri-implant hastalık ve durumları sınıflaması	26
Tablo 4.1: Çalışmada yer alan bireylerin demografik verileri	44
Tablo 4.2: Çalışma gruplarındaki bireylerin antropometrik verileri	45
Tablo 4.3: Çalışma gruplarındaki bireylerin metabolik verileri.....	46
Tablo 4.4: PKOS fenotiplerine ait veriler	47
Tablo 4.5: Çalışma gruplarındaki bireylerin T ₀ ve T ₁ zamanlarına ait tüm ağız klinik periodontal parametreleri	48
Tablo 4.6: Çalışma gruplarındaki bireylerin T ₀ ve T ₁ zamanlarında örnek alınan dişe ait klinik periodontal parametreleri ve DOS hacmi verileri.....	49
Tablo 4.7: Çalışma gruplarındaki bireylerin T ₀ ve T ₁ zamanlarına ait DOS IL-6, IL-10 ve ANXA1 verileri.....	51
Tablo 4.8: Çalışma gruplarındaki bireylerin T ₀ ve T ₁ zamanlarına ait tükürük IL-6, IL-10 ve ANXA1 verileri.....	52
Tablo 4.9: Başlangıç tüm ağız klinik periodontal parametreler ile tükürük biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu.....	54
Tablo 4.10: Başlangıç örnek alınan dişe ait klinik periodontal parametreler ile DOS biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu.....	57
Tablo 4.11: Başlangıç tükürük biyokimyasal parametreleri ile DOS biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu	58

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1: Çalışma Akış Şeması.....	32
Şekil 3.2: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması.....	34
Şekil 3.3: Serum örneğinin alınması.....	35
Şekil 3.4: Kromojen solüsyonu eklenmesi ve yıkama cihazı	41
Şekil 4.1: PKOS hastalarında gingivitis için DOS ANXA1 konsantrasyonunun (ng/µL) duyarlılık ve özgüllük değerlerini gösteren ROC eğrisi.....	59
Şekil 4.2: Sistemik sağlıklı bireylerde gingivitis için DOS ANXA1 konsantrasyonunun (ng/µL) duyarlılık ve özgüllük değerlerini gösteren ROC eğrisi.....	60
Şekil 4.3: Gingivitis hastalığı için DOS ANXA1 konsantrasyonunun (ng/µL) duyarlılık ve özgüllük değerlerini gösteren ROC eğrisi	61

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN IL-6, IL-10 ve ANXA-1 SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) tüm dünyada kadınların %4-21'ini etkileyen; hiperandrojenizm, polikistik overler ve ovulatuvar disfonksiyon ile karakterize olan endokrin bozukluklardan biridir. PKOS'un periodontal hastalık ile birlikte lokal ve sistemik proenflamatuvar belirteçler üzerinde etkisi olduğu gösterilmekle beraber aralarındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı PKOS ve gingival enflamasyona sahip bireylerin periodontal tedaviye verdiği klinik ve biyokimyasal yanıtı sistemik sağlıklı bireylerle karşılaştırmak ve annexin-1 (ANXA1) biyobelirtecinin gingival enflamasyondaki rolünü araştırmaktır.

Çalışmamız 40 PKOS teşhisi konmuş ve 40 sistemik sağlıklı toplam 80 gönüllü ile yürütüldü. Tüm bireyler periodontal muayeneleri yapıldıktan sonra dört gruba ayrıldı. a) PKOSPS (polikistik over sendromu tanısı alan sağlıklı periodonsiyuma sahip bireyler, n=20); b) PKOSG (polikistik over sendromu ve gingivitis tanısı alan bireyler, n=20); c) SG (sistemik olarak sağlıklı ve gingivitis tanısı alan bireyler n=20); d) SPS (sistemik olarak sağlıklı ve sağlıklı periodonsiyuma sahip bireyler, n=20). Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllülerin jinekolojik ve ultrasonografik muayenesi yapıp antropometrik ölçümleri kaydedildikten sonra hormonal tahlilleri alındı. Periodontal durumun değerlendirilmesi amacıyla çalışma başlangıcında ve gingivitis gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. haftada klinik periodontal ölçümler alındı. İnterlökin-6 (IL-6), IL-10 ve ANXA1 seviyelerini değerlendirmek amacıyla çalışma başlangıcında ve gingivitis gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6. haftada diş eti oluşu sıvısı (DOS) ve tükürük örnekleri alındı. Tüm örneklerin biyokimyasal analizi enzim bağı immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile yapıldı. İstatistiksel analizler sonucunda, PKOS gruplarında sistemik sağlıklı gruplara göre modifiye Ferriman-Gallwey indeksi, LH/FSH oranı, DHEAS, AS değerlerinin daha yüksek ($p<0.05$) olduğu görülürken FSH değerinin ise daha düşük ($p<0.05$) olduğu tespit edildi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucu sondalamada kanama ve plak indeksi skorlarında iyileşme ve DOS hacminde azalma ($p<0,001$) olduğu belirlendi. DOS IL-6, IL-10 ve ANXA1 başlangıç konsantrasyonlarının periodontal sağlıklı gruplarda daha yüksek ($p<0.05$) olduğu; ilave olarak, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucu gingivitis gruplarında konsantrasyon miktarlarında artış ($p<0.05$) olduğu saptandı. Tükürük IL-6 konsantrasyonunun gingivitis gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası azaldığı ($p<0.05$) ayrıca IL-10 ve ANXA1 konsantrasyonlarının anlamlı değişmediği ($p>0.05$) saptandı. ROC analizi sonuçlarına göre AUC değeri 0,974, duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %95 olarak bulunan DOS ANXA1 biyobelirtecinin gingivitis için anlamlı ($p<0.0001$) olduğu tespit edildi.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde gingivitis tedavisi sonucunda klinik periodontal parametreler ve biyokimyasal parametreler ile ortaya konan iyileşmenin PKOS ve sistemik sağlıklı bireylerde benzer olduğu ve DOS ANXA1 konsantrasyonunun gingival enflamasyonda ayırt ediciliğinin yüksek olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: ANXA1, Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi, Gingivitis, IL-6, IL-10, Polikistik Over Sendromu

EVALUATION OF THE EFFECT OF NON-SURGICAL PERIODONTAL TREATMENT on IL-6, IL-10 and ANXA-1 LEVELS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder characterized by hyperandrogenism, polycystic ovaries, and ovulatory dysfunction, affecting 4-21 % of women worldwide. It has been shown that PCOS has an impact on both local and systemic proinflammatory markers, along with periodontal disease, but the relationship between them remains unclear. The aim of this study is to compare the clinical and biochemical response to periodontal treatment between individuals with PCOS and gingival inflammation and those with systemic health, as well as to investigate the role of annexin-1 (ANXA1) biomarker in gingival inflammation.

A total of 80 participants were included, 40 individuals diagnosed with PCOS and 40 systemically healthy volunteers. Following periodontal examinations of all individuals, they were divided into four groups: a) PCOSPS (diagnosed with PCOS and healthy periodontium, n=20), b) PKOSG (diagnosed with PCOS and gingivitis, n=20), c) SG (systemically healthy individuals with gingivitis, n=20), and d) SPS (systemically healthy individuals with healthy periodontium, n=20). After gynecological and ultrasonographic examinations, as well as recording anthropometric measurements of all participants, hormonal tests were analysed. For the evaluation of periodontal status, clinical periodontal measurements were taken at the beginning of the study and at the 6th week after non-surgical periodontal treatment (NSPT) in the gingivitis groups. Gingival crevicular fluid (GCF) and saliva samples were collected at the beginning of the study and repeated at the 6th week after NSPT to assess the levels of interleukin-6 (IL-6), IL-10, and ANXA1. Biochemical analysis of all samples was performed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Statistical analysis revealed that in the PCOS groups, the modified Ferriman-Gallwey index, LH/FSH ratio, DHEAS, and AS values were higher ($p<0.05$), while the FSH value was lower ($p<0.05$) compared to the systemically healthy groups. Improvement in bleeding on probing and plaque index scores, as well as a decrease in GCF volume ($p<0.001$) were observed after NSPT. The initial concentrations of IL-6, IL-10, and ANXA1 in GCF were higher in periodontally healthy groups ($p<0.05$). Additionally, an increase in concentration levels was detected in the gingivitis groups after NSPT ($p<0.05$). Salivary IL-6 concentration decreased ($p<0.05$) after NSPT in the gingivitis groups, while IL-10 and ANXA1 concentrations remained unchanged ($p>0.05$). According to the results of ROC analysis, the area under the curve (AUC) value for GCF ANXA1 was 0.974, with a sensitivity of 90% and specificity of 95% ($p<0.0001$).

Within the limitations of this study, it was concluded that the improvement in clinical and biochemical parameters following gingivitis treatment is similar in women with PCOS and systemically healthy. Moreover, it was found that the concentration of GCF ANXA1 has high discriminative ability for gingival inflammation.

Keywords: ANXA1, Gingivitis, IL-6, IL-10, Non-Surgical Periodontal Treatment, Polycystic Ovary Syndrome

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periodonsiyum, kök sementini, periodontal ligamenti, alveolar kemiği ve diş etini içeren, diş destekleyen yapıları tanımlayan genel bir terimdir. Bu dokuların bir kısmı ve/veya tamamında görülen patolojik değişikliklere periodontal hastalık adı verilmektedir [1]. Gingivitis, dişleri çevreleyen yumuşak dokuların (diş eti) iltihabi bir durumudur ve dişlerde oluşan mikrobiyal dental biyofilme karşı doğrudan bir bağışıklık tepkisidir. Bu bağışıklık tepkisi diş eti oluşu sıvısında proenflamatuvar (IL-6 ve IL-1 β gibi) [2, 3] ve antiinflamatuvar (IL-10 vb.) [2, 4] sitokinlerin varlığıyla biyokimyasal düzeyde belirlenebilir. Gingival enflamasyon ile karakterize gingivitis, sigara, kullanılan bazı ilaçlar ile ergenlik ve hamilelikte meydana gelen hormonal değişiklikler gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenmekte olup ilerleyici ataşman kaybı ve periodontitis gelişimi için bir ön koşul olarak kabul edilmektedir [5]. Bu nedenle gingivitis tedavisi periodontitis oluşumu ve rekürrensini önlenmesi için önemli bir koruyucu stratejidir [6].

Polikistik over sendromu (PKOS), kadın popülasyonunun %4-21'inde [7] bulunan ve çeşitli metabolik süreçler üzerinde etkisi olan yaygın bir endokrinopatidir [8]. PKOS, hiperandrojenizm (akne, hirsütizm, hiperinsülinemi), menstrüel siklus düzensizlikleri (siklus uzunluğu >35 gün, oligo-ovülasyon veya anovülasyon) ve/veya polikistik overler dahil olmak üzere bir dizi semptom ve klinik özellik ile karakterize edilmiştir [9]. Tipik formu sıklıkla obezite (ağırıklı olarak abdominal fenotip), dislipidemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir, bu nedenle tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır [10]. Bunun yanında yaşam kalitesi üzerindeki nörolojik ve psikolojik etkiler (anksiyete ve depresyon dahil), meme ve endometriyal kanserlerle de ilişkili olduğu bildirilmiştir [11]. Kadınlarda anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olarak adlandırılmaktadır [12]. Etiyolojisinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcut olmasına rağmen PKOS'un bilinen kesin bir nedeni bulunmamaktadır [13].

Polikistik over sendromu patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, bu hastalığın obezite ve hiperinsülinemi [14, 15], oksidatif stress [16], sistemik enflamasyon [17], lipid peroksidasyon belirteçleri [18], mieloperoksidaz [19], C-reaktif protein (CRP) [20], enflamatuvar sitokinler [21], adezyon molekülleri [22], kan lenfositleri ve monositlerinde artış [23] ile ilişkili olduğu saptanmıştır. PKOS'ta oksidatif stres ve enflamasyon belirteçleri, dolaşımdaki androjenlerle yüksek oranda ilişkilidir [24]. İlave olarak, PKOS, proenflamatuvar bir durum olarak kabul edilmektedir [25]. Raporlar, PKOS hastalarında enflamasyonu teşvik eden belirli sitokinlerin ekspresyonunun arttığını göstermektedir [24, 26].

Literatüre bakıldığında PKOS ve gingivitis arasındaki potansiyel ilişkiyi aydınlatmaya çalışan birçok çalışma bulunmaktadır [27-31]. PKOS'lu kadınlarda klinik periodontal parametrelerin (sondalama derinliği, gingival indeks, sondalamada kanama, plak indeksi) ve diş eti oluşu sıvısı hacminin PKOS olmayan kontrol grubuna göre daha

yüksek olduğu ve gingivitisin PKOS'lu hastalarda yaygın bir bulgu olduğunu öne süren çalışmalar [32, 33] olduğu gibi, bu parametrelerin PKOS'tan bağımsız olarak sadece gingivitis gruplarında yüksek olduğunu gösteren çalışmalar [27, 29] da mevcuttur.

PKOS varlığında tükürük ve diş eti oluğu sıvısı proenflamatuvar sitokinlerinin yükseldiği [27, 31], nötrofilik enzimlerin tükürük ve serum seviyelerinin artış gösterdiği [27, 30], oral mikrobiyotanın kompozisyonunun ve bu mikrobiyal topluluğun seçici üyelerine artan sistemik yanıtın kantitatif olarak etkilenebileceği [28] ve böylece PKOS'un gingival enflamasyonda rol oynayabileceği bildirilmiştir. Öte yandan yapılan çalışmalarda periodontal hastalık varlığında PKOS'un klinik periodontal parametreleri hastalık lehine değiştirdiği ve proenflamatuvar biyobelirteçlerin konsantrasyonunu arttırdığına dair kesin bulgulara ulaşılamamıştır. Bigilerimiz dahilinde literatürde gingival enflamasyonu bulunan ve medikal tedavi almayan PKOS hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal parametrelere etkisini değerlendiren ve tedaviye verilen yanıtın sistemik sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında prospektif vaka kontrollü şekilde dizayn edilen bu klinik çalışmanın hipotezi "PKOS'un gingivitis hastalarında gingival enflamasyonu arttırmayacağı; ilave olarak, gingivitis tedavisi sonrası PKOS'lu kadınların klinik periodontal parametrelerinin ve biyokimyasal biyobelirteç seviyelerinin sistemik sağlıklı bireylere benzer şekilde değişeceği ve lokal enflamasyonun temel sebebinin gingivitis olduğu" şeklindedir.

Çalışmanın amacı ise PKOS ve gingivitise sahip olan bireylerin klinik periodontal parametrelerini, DOS ve tükürük IL-6, IL-10 ve ANXA1 seviyelerini belirleyerek sistemik sağlıklı ve gingivitise sahip olan bireylerle karşılaştırmak, ek olarak ANXA1 biyobelirtecinin gingival enflamasyon durumundaki seviyelerini ve gingivitis için ayırt ediciliğini araştırmaktır. İlave olarak, gingivitis tedavisi sonrası değerlendirilen bu parametrelerdeki değişim analiz ederek PKOS'lu ve sistemik olarak sağlıklı bireyler arasında karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmış olan PKOS [34] kadınlarda görülen en yaygın endokrin bozukluklardan biridir [35]. Adını büyümüş overlerde yaygın olarak bulunan çok sayıda folikülden alır ve oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm ve metabolik durumlarla ilişkilidir [36]. PKOS tüm dünyada kadınların %4-21'ini etkiler ve yaşam boyu etkileri olan reproduktif, metabolik ve psikolojik bir durumdur [7, 37, 38]. Bu durumun üç ana fenotip özelliği hiperandrojenizm, polikistik overler ve ovulatuvar disfonksiyondur [39]. Bu sendromun aynı zamanda obezite, insülin direnci (PKOS'lu kadınların %60-80'inde bulunur) [40], hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet gibi metabolik sorunlar [14], kardiyovasküler sorunlar, yaşam kalitesi üzerinde nörolojik ve psikolojik etkiler (anksiyete ve depresyon dahil), meme ve endometriyal kanserler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İnfertilite sorunları (doğurganlık ve erken gebelik kaybı dahil) olan kadınların %20 kadarına PKOS teşhisi konulmuştur [11]. Genellikle kadınlarda anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedeni olarak adlandırılır [12]. Anovulatuvar infertilitenin yanı sıra bireylerde aşağıdaki semptom ve bulgulardan bazıları da görülebilir:

- Menstruel siklusun düzensiz olması veya hiç olmaması (ovulatuvar disfonksiyon)
- Akne
- Kilo alımı
- Yüzde ve vücutta aşırı kıllanma (hirsütizm)
- Saçlı deride incelme
- Yumurtalık kistleri (polikistik yumurtalık morfolojisi)
- Mental problemler [41]

Polikistik over sendromunun bilinen bir nedeni yoktur, ancak hem çevresel hem de genetik faktörlerin etiyolojide rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur [13, 42].

2.1.1.Tanı Kriterleri

Tarihsel açıdan bakıldığında ilk olarak Nisan 1990'da Ulusal Sağlık Enstitüsü / Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NIH / NICHD) tarafından desteklenen uzman konferansında PKOS tanı kriterleri belirlenmiştir [43]. Ardından 2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) konsensusu ile Rotterdam kriterleri [39] belirlenmiş, daha sonrasında bunu Androjen Fazlalığı Derneği (AES) ve PKOS Derneği kriterleri takip etmiştir [44]. Konsensus raporlarıyla ortaya konduğu gibi tanı özelliklerinin geliştiği ve prevalansının %4-21 arasında değiştiği rapor edilmiştir [7]. 2018 Uluslararası Kanıta Dayalı Rehber (EBG) (38 profesyonel dernek ve NIH tarafından kabul edilmiştir.) Rotterdam kriterlerini onaylamıştır. Artık PKOS'un gerçek prevalansı ve yaşam boyu etkileri hakkında bilgi verecek olan bireysel tanı özelliklerinin doğru bir şekilde tanımlanması, fenotiplerin ve değişkenliğin anlaşılması üzerinde durulmaktadır. Ayrıca, tanı kriterlerine göre teşhis için yumurtalıklarda kist olması gerekmediği göz önüne alındığında, uygun olmayan isimlendirmenin düzeltilmesi ihtiyacı da kabul edilmektedir [45]. PKOS tanı kriterlerinin özeti Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: PKOS Tanı Kriterleri [39, 43, 44, 46]

NIH 1990	Homburg 2002	Rotterdam 2003	AES-PKOS 2006
Aşağıdakilerin tümünü içermelidir:	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasında over ultrasonografisi yaptırılmalıdır:	İlgili bozuklukların dışlanmasına ek olarak aşağıdakilerden ikisini içermelidir:	Aşağıdakilerin tümünü içermelidir:
Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi	Adet düzensizliği	Oligo/anovulasyon	Hiperandrojenizm
Oligo-ovülasyon	Hirşutizm	Hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal belirtileri	Over disfonksiyonu
İlgili bozuklukların dışlanması	Akne	Polikistik overler	Hiperandrojenizm ile ilgili diğer durumların dışlanması
	Anovolatuar infertilite		

2.1.1.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990 Kriterleri

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan PKOS tanımı, Nisan 1990'da NIH tarafından desteklenen bir uzman konferansının bildirilerinden ortaya çıkmıştır. Tanı kriterleri:

(1) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

(2) Kronik anovulasyon

(3) Hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi ilgili durumların dışlanması olarak belirlenmiştir.

Konferans katılımcıları, polikistik overlerin sıklıkla görülmesine rağmen, bu bulgunun sendromu düşündüren bir bulgu olduğunu ancak tanısız olmadığını düşünmektedir [43].

2.1.1.2.Homburg 2002 Önerisi

Homburg'un önerisi, NIH-1990 tanı kriterlerine ek olarak polikistik overlerin tanısını şemasına dahil edilmesini vurgulayan Avrupa topluluğunun tanımı arasında bir köprü olarak 2002 yılında ortaya atılmıştır. Bu iki aşamalı öneriye göre, PKOS şüphesi olan ve aşağıdakilerden herhangi birini gösteren hastalara transvajinal ultrasonografi yapılır: (1) adet düzensizliği; (2) hirsütizm; (3) akne; ve/veya (4) anovulatuvar infertilite. Polikistik over (PKO) morfolojisi gösterilirse PKOS tanısı doğrulanır. Yumurtalıklar polikistik yumurtalık kriterlerini karşılamıyorsa, ek biyokimyasal testler yapılır ve aşağıdakilerden herhangi biri anormal bulunursa PKOS tanısı konur. Bunlar: (1) yüksek testosteron; (2) yüksek androjen indeksi; (3) yüksek lüteinizan hormon (LH) seviyeleri; ve/veya (4) subnormal glukoz:insülin oranıdır (<4.5) [46].

2.1.1.3. Rotterdam ASRM/ASHRE 2003 Kriterleri

2003 yılında Rotterdam'da, NIH tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve Avrupa Üreme ve Endokrinoloji Derneği (ESHRE) ve Amerika Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından PKOS tanısında en çok kullanılan "Rotterdam Kriterleri" belirlenmiştir. Buna göre diğer etiyolojik nedenler dışlandıktan sonra aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı tanı için gereklidir:

(1)Oligo/anovulasyon

(2)Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri

(3) Ultrasonografide polikistik over görünümü (over volümünün 10 mm üzeri olması veya 9-12 mm boyutlarından 12 ve üzeri folikül görülmesi durumu)

PKOS tanısı Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroit hastalıkları, androjen salgılayan tümörler, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri klinik görünümüne yol açabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra konur. PKOS'un klinik belirtileri şunları içerebilir: adet düzensizlikleri, androjen fazlalığı belirtileri ve obezite. İnsülin direnci ve yüksek serum LH seviyeleri de PKOS'ta sık görülen özelliklerdir [39].

2.1.1.4. Androjen Fazlalığı Derneği (AES)-PKOS Derneği 2006 Kriterleri

Androjen Fazlalığı Derneği, polikistik over sendromu fenotiplerine ilişkin kanıta dayalı bir incelemenin sonuçlarını bildirmiştir. Sonuçlar, PKOS'un öncelikle aşırı androjen biyosentezi, kullanımı veya metabolizması bozukluğu olarak görülmesi gerektiğini kabul etmektedir. AES-PKOS kriterleri aşağıdakilerden tümünü içermelidir:

- (1)Hiperandrojenizm: Hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi
- (2)Over Disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler
- (3)Hiperandrojenizm ile ilgili diğer durumların dışlanması [44]

2.1.1.5. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2012 Çalışmayı

Bu çalışmada Rotterdam'ın geniş, kapsayıcı tanı kriterlerinin korunması ve fenotiplerin spesifik olarak tanımlanması önerilmiştir. Dört fenotip tanımlanmış olup Fenotip A ve B klasik PKOS olarak adlandırılmıştır. Fenotip C ovulatuvar PKOS, Fenotip D ise hiperandrojenik olmayan PKOS olarak tanımlanmıştır. PKOS fenotipleri ve özelliklerine dair bilgiler Tablo 2.2'de verilmiştir [41].

Tablo 2.2: Polikistik Over Sendromu Fenotipleri [41]

Fenotip A Klasik PKOS	Fenotip B Klasik PKOS	Fenotip C Ovulatuvar PKOS	Fenotip D Hiperandrojenik Olmayan PKOS
Hiperandrojenizm (klinik/biyokimyasal)	Hiperandrojenizm (klinik/biyokimyasal)	Hiperandrojenizm (klinik/biyokimyasal)	-
Ovulatuvar Disfonksiyon	Ovulatuvar Disfonksiyon	-	Ovulatuvar Disfonksiyon
Polikistik Over Morfolojisi	-	Polikistik Over Morfolojisi	Polikistik Over Morfolojisi

2.1.2.Prevalans

Coğrafi faktörlerin ve etnik/ırksal farklılıkların PKOS'un klinik görünümünü şekillendirebileceği düşünüldüğünde sendromun küresel prevalansını ve fenotipini anlamak önemlidir [47]. Prevalansı belirlemeye yönelik ilk çalışmalar Azziz ve meslektaşları [35] tarafından başlatılmış olup yapılan çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nin güneydoğu bölgesinde ikamet eden üreme çağındaki kadınlar arasında NIH 1990 kriterlerini kullanarak %4 ila %6,6 arasında değişen PKOS prevalansları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda siyahi ve beyaz kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [35, 48]. Daha sonra bir dizi epidemiyolojik çalışma, birden fazla PKOS tanımı kullanarak çeşitli popülasyonlarda PKOS prevalansını bildirmiştir [35, 48, 49]. Dünya çapında PKOS prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %4 ila %21 arasında değişmektedir [37, 38]. Farklı coğrafi bölgeler arasında PKOS prevalansı NIH 1990 kriterlerine göre %5 ila %10; AES-PKOS 2006 kriterlerine göre %10 ila %15 ve ESHRE/ASRM 2003 kriterleri uygulandığında %6 ila %21 arasında değişmektedir. Rotterdam 2003 ve AES-PKOS 2006 kriterleri ile PKOS prevalansına ilişkin daha yüksek veriler elde edilmesi, büyük ölçüde NIH 1990 tanı kriterlerine kıyasla daha geniş kapsamlı tanımlarına ve ek fenotipleri dahil etmelerine bağlanmaktadır [50]. Ülkeler arasında aynı tanım dahilinde bildirilen prevalanstaki farklılıklar kısmen etnik köken, çalışma popülasyonlarını tanımlamak için kullanılan yaklaşımların çeşitliliği ve temel PKOS özelliklerini değerlendirmek için farklı yöntemlerin uygulanması ile açıklanabilmektedir [47].

2.1.3.Etiyopatogenez

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen PKOS hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülen ailesel poligenik bir durumdur [13, 42, 51]. Etiyolojisinde nöroendokrin, metabolik ve ovaryan disfonksiyonu içeren multisistemik faktörler rol oynamaktadır [52]. PKOS'un patofizyolojik tablosu overler, hipotalamus, genetik yatkınlık ve metabolik sendrom olmak üzere çeşitli unsurları içerir. Son zamanlarda, insülin direnci ve hiperandrojenizmin bu hastalığın oluşumunda anahtar faktör rolünü üstlendiği bildirilmiştir [53].

Patogenezde rol oynayan ilk faktör hem androjenlerin hem de östrojenlerin overlerden sentezlenmesini bozan steroidojenik hiperaktivitenin neden olduğu fonksiyonel yumurtalık hiperandrojenizmidir (FOH) [54]. FOH'un ana nedeni, gonadotropin salgılayıcı hormonun (GnRH) hipotalamustan salgılanmasının artmasına ve ardından hipofiz bezi tarafından LH salgılanmasına bağlanabilir. Bu durum, yüksek LH/FSH oranı ile kendini gösterir. Sonuç olarak, küçük ve çok sayıda antral foliküller oluşur ve teka hücrelerinden androjenlerin salgılanması artar. Bu küçük ve çok sayıda olan foliküller folikül stimulan hormonun (FSH) aktivitesine karşı daha dirençlidir ve sonuç olarak artan LH konsantrasyonu granüloza hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek erken luteinizasyonuna neden olur. FSH'ye duyarlılığın azalmasıyla ilişkili bu anormallik, foliküler olgunlaşmanın engellenmesine yol açarak oligo/anovulasyonla sonuçlanır [52]. Teka hücrelerinin LH tarafından aşırı uyarılması, doğrudan insülin reseptörü yoluyla veya dolaylı olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörü yoluyla etki eden insülin tarafından daha da arttırılmış olur [55]. Küçük antral foliküller daha sonra granüloza hücrelerinin anti-Müllerian hormon (AMH) üretimini artırır ve serum AMH konsantrasyonları normalin iki ila üç kat üzerine çıkar [56].

İnsülin direncine bağlı hiperinsülinemi de PKOS'un patofizyolojisinde rol oynar ve kadınların %75-95'ini etkilemektedir [57]. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin her ikisi de hepatik seks hormonu bağlayıcı globulini (SHBG) azaltır ve LH'nin teka hücrelerinde androjen üretimi üzerindeki etkisini şiddetlendirerek hem total hem de serbest testosteronun dolaşımdaki konsantrasyonlarını artırır [58]. Benzer şekilde, tip 1 diyabette eksojen olarak uygulanan insülin hiperinsülinemiye neden olur ve yumurtalığa insülin maruziyetini artırır. Bu maruziyet, daha fazla androjen üretimi ve

sekonder PKOS prevalansı ile ilişkilidir [59]. Ayrıca, PKOS ve insülin direnci olan kadınlarda insülinin aldoketo redüktaz tip 3'ü (AKR1C3) artırarak yağ dokusunu testosteron üretimini yönlendirdiğine dair kanıtlar vardır [60].

2.1.4.Genetik Faktörler

Yapılan ikiz çalışmaları PKOS kalıtsallığının %70 olduğunu göstermektedir [51]. Asya ve Avrupa kökenli kadınları içeren Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) PKOS için en az 16 duyarlılık lokusu tanımlamıştır [61-63]. Bazı genetik varyantlar hem Asya hem de Avrupalı popülasyonlarda benzerdir ve bu da PKOS'un eski bir hastalık olduğunu göstermektedir [64]. PKOS patofizyolojisine gonadotropinleri dahil eden GWAS'larda hipotalamus-hipofiz-over eksenini işlevinde, luteinizan hormon/koryogonadotropin reseptörü geni (LHCGR), folikül stimulan hormon reseptörü geni (FSHR) ve folikül stimulan hormon subünit beta reseptörü geni (FSHB) tanımlanmıştır [62].

2.1.5.Klinik ve Laboratuvar Bulguları

PKOS'un dört temel klinik bulgusu vardır:

1. Ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyon
2. Hiperandrojenizm
3. Hiperandrojenizmin klinik özellikleri
4. Polikistik overler

Diğer bulgular ise gonadotropik anormallikler, insülin direnci ve obezitedir [44].

2.1.5.1. Ovulatuvar ve Menstrüel Disfonksiyon

Klinik olarak ovulatuvar disfonksiyon, menstrüel döngü düzeninde belirgin bir bozulma ile ortaya çıkar ve genellikle oligomenore (gecikmiş adet görme), amenore (adet görememe) veya anormal uterin kanama ile sonuçlanmaktadır. Ovulatuvar disfonksiyon, vajinal kanama düzeninde belirgin bir bozulma olmaksızın subklinik olarak da ortaya çıkabilir. Düzenli adet görmenin her zaman yumurtlama döngülerinin göstergesi olmayabileceği unutulmamalıdır. Bu döngüsel kanama atakları genel olarak

"regl" veya "period" olarak adlandırılrsa da, tam anlamıyla "menstrüasyon" ve "menstrüel siklus" aslında hamile olmayan kadınlarda yumurtlama döngüsünün luteal fazının sonunda meydana gelen dolaşımdaki östrojen ve progesteronun azalması sonucu oluşan döngüsel vajinal kanamayı ifade eder [44]. PKOS'lu hastaların çoğunda belirgin menstrüel disfonksiyon görülebilir. PKOS tanısı konan hastaların yaklaşık %75-85'inde klinik olarak belirgin adet bozukluğu vardır [65]. Adet düzensizliği ergenlikte ilk adet görüldüğü dönemde (menarş) başlayabilir. Bazı hastalar ilk adet gördüğü zamandan itibaren kısa bir süre için düzenli siklus öyküsü verebilir, bunu oligomenore başlangıcı takip edebilir [66]. Öte yandan düzenli regl öyküsüne sahip olunması ovulatuvar disfonksiyon varlığını dışlamamaktadır. Bu durum subklinik menstrüel disfonksiyon olarak adlandırılmaktadır. Normal adet gören hiperandrojenik kadınların %20-50'sinde kronik anovulasyon vardır ve PKOS'tan etkilendikleri düşünülmektedir.[67]

2.1.5.2.Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, dolaşımdaki endojen androjenlerin normal üstü seviyelerde bulunması anlamına gelmektedir. En sık ölçülen androjen testosterondur (T). Androstendion (AS) ve dehidropiandrosteron (DHEA) ve DHEA metaboliti DHEAS de hiperandrojenizmin belirlenebilmesi için analiz edilmektedir [44]. Serum T kadınlardaki en önemli androjendir. Testosteron, SHBG ve albümin gibi diğer proteinlere bağlı olarak dolaşır ve hedef dokulara yalnızca bağlanmamış veya serbest fraksiyonu girer. Serbest T seviyelerinin değerlendirilmesinin hiperandrojenik bozuklukların teşhisi için total T ölçümünden çok daha hassas olduğu görülmektedir [68-70]. AS; adrenal kortekste ve yumurtalık teka hücrelerinde sentezlenen ve hiperandrojenizm teşhisi için kullanılan bir başka androjendir [44]. PKOS'lu hastaların bir kısmında ise adrenal androjen üretimi fazladır. Adrenal androjen üretimini ovaryan androjen üretiminden ayıran temel C19 steroidi DHEA'dır ve dolaşımdaki miktarın %95 ila %97'si adrenokortikal zona retikularis tarafından salgılanmaktadır [71, 72]. DHEA'nın metaboliti olan DHEAS'nin ölçümü, adrenal androjen üretimini değerlendirmek için tercih edilen yöntemdir [73]. Klinik olarak, DHEAS'nin dolaşımdaki seviyelerinin ölçümü adrenal androjen fazlalığının belirteci olarak kullanılmaktadır, çünkü bu hormon adrenokortikal orijinin %97 ila %99'unu oluşturur,

en bol bulunan steroiddir ve nispeten uzun yarılanma ömrü nedeniyle gün boyunca ve adet döngüsünde nispeten stabildir ve kolayca ölçülebilmektedir [73, 74].

2.1.5.3.Klinik Hiperandrojenizm

PKOS'ta sıklıkla görülen hiperandrojenizmin klinik özellikleri arasında hirsütizm, akne ve androjenik alopesi yer almaktadır [44]. Hirsütizm, bir kadının yüzünde ve/veya vücudunda erkek tipi bir düzende terminal kılların bulunmasıdır. Hirsütizm varlığını belirlemenin en yaygın yöntemi görsel bir skala kullanmaktır. En yaygın kullanılan yöntem, ilk olarak Ferriman ve Gallwey tarafından bildirilen bir yöntemin modifikasyonudur ve modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlaması olarak tanımlanmıştır [75].

Üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst ve alt karın, üst kol ve uyluk dahil olmak üzere dokuz vücut bölgesine, terminal kılların yoğunluğuna göre 0-4 arasında bir puan verilir. 0 puan terminal kılların yokluğunu, 1 puan minimal belirgin terminal kıl büyümesini ve 4 puan yoğun terminal kıl büyümesini temsil etmektedir [76, 77]. Hirsütizm PKOS'un önemli bir özelliğidir ve PKOS'lu hastaların yaklaşık %65-75'ini etkilemektedir [44]. PKOS hastalarını etkileyen bir diğer hiperandrojenizm belirtisi ise aknedir. Genel olarak akne PKOS hastalarının %15 ila %25'ini etkilemektedir [44]. Erkek tipi kellik olarak da bilinen androjenik alopesi de PKOS'lu kadınlarda görülen başka bir klinik hiperandrojenizm belirtisidir. PKOS'taki saç dökülmesi paterni erkeklerdekine benzer şekilde genellikle ön saç çizgisinin korunmasıyla birlikte tepenin incelmelerini içerir. Kadınlarda tek başına alopesi veya yaygın saç dökülmesi varlığı, PKOS'un tek dermatolojik belirtisi olabilir. Bununla birlikte, PKOS'ta alopesi prevalansına ilişkin tahminler %5 ila %10 arasında değişmektedir [78, 79].

2.1.5.4.Polikistik Overler

İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından kendi isimlerini taşıyan vaka raporlarında ovulatuvar disfonksiyon ile overlerin morfolojik değişiklikleri arasında bağlantı kurularak PKOS tanımlanmıştır [34]. Yakın tarihlerde yayınlanmış olan konsensus raporları sonucunda PKOS tanısı koymak için polikistik overlerin mevcut olması gerekmediği [80] ve diğer semptomların yokluğunda sadece polikistik overlerinin varlığının diağnoz için yeterli olmadığı belirtilmiştir [81, 82].

Polikistik overleri tanımlamak için genellikle over boyutu ve hacmi, stromal hacim, folikül boyutu ve sayısı olmak üzere üç özellik değerlendirilir. Rotterdam kriterleri polikistik overleri yalnızca toplam folikül sayısına göre tanımlar; bu, over boyunca çapı 2 ila 9 mm olan 12 veya daha fazla folikülün varlığı (en büyük tek düzlemdeki folikül sayısını sayan önceki kriterlerin aksine) ve/veya en az bir overde spesifik olarak >10 mL artmış over hacmi olarak tanımlanmaktadır [39]. Artmış stromal hacim polikistik overlerin yaygın bir özelliği olmasına rağmen [83], basit bir ölçüm yönteminin olmaması ve over hacminin iyi bir belirteç olduğunun gösterilmesi nedeniyle tanıma dahil edilmemiştir [84].

2.1.5.5. Gonadotropik Anormallikler (LH/FSH)

Adet döngüsünün foliküler fazı sırasında artan LH salgısı ve serum LH/FSH oranındaki artış, PKOS'un bir belirteci olarak kabul edilmiştir. Bu durum, hızlandırılmış GnRH/LH puls frekansından kaynaklanan LH salgısının artmasına karşın, FSH seviyelerinin normal veya hatta azalmış olmasından kaynaklanmaktadır [46].

2.1.5.6. İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve Metabolik Sendrom

İnsülin direnci, normal glukoz homeostazını korumak için pankreasın adacık hücreleri tarafından insülin salgılanmasında bir artışa neden olmaktadır. Hiperinsülinemi yumurtalık teka hücrelerinde androjen üretiminin artmasına [85, 86] ve karaciğer tarafından SHBG üretiminin azalmasına neden olur [87, 88].

PKOS'lu hastaların %50 ila %70'inde insülin direnci ve hiperinsülinizm vardır, ancak bu durum hastalığın evrensel bir özelliği değildir. Metabolik sendrom, dislipidemi ve tip 2 diyabet dahil olmak üzere insülin direncinin metabolik komplikasyonları PKOS'lu kadınlar arasında yüksektir [44].

2.1.5.7. Dislipidemi

Dislipidemi PKOS'ta görülen en yaygın metabolik anormalliklerden biridir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) seviyelerinde azalma, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) seviyelerinde artış ve trigliserit seviyelerinde yükselme gözlenebilmektedir [44]. Bu durum dolaşımdaki androjenlerdeki yükselmelerle ilişkili olabileceği gibi, PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında da yüksek LDL

seviyeleri kaydedildiği göz önüne alındığında, genetik veya çevresel bir etki de olabilmektedir [89-91].

2.1.5.8.Obezite

PKOS'ta obezite prevalansı etnik kökene ve coğrafi konuma göre değişmektedir [44]. Obezite, PKOS'un hormonal ve klinik özelliklerini şiddetlendirmekte ve PKOS'lu kadınlar obezite açısından daha yüksek risk altında görünmekte olup, bu durumların altında yatan birden fazla mekanizma bulunmaktadır [92]. Öte yandan infertilite tedavisine zayıf yanıt ve gebelik komplikasyonları için de artmış bir risk ile ilişkilidir [93].

2.1.6.Uzun Dönem Komplikasyonlar

PKOS ile ilişkili sağlık risklerinin hastalığın belirtilerinin ötesine geçerek bir dizi uzun vadeli komorbiditeye kadar uzandığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi riskinde artışa işaret etmekte olup, son veriler bunların obeziteden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığını doğrulamaktadır. Obstrüktif uyku apnesi, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması ve endometriyal kanser de daha yaygın görülürken, başta anksiyete ve depresyon olmak üzere ruh sağlığı bozuklukları yaygın ancak yeterince üzerinde durulmayan ilişkilerdir [94].

2.1.6.1.Hipertansiyon

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, sempatik uyarılma ve nitrik oksit (NO) üretiminin azalması gibi bir dizi patofizyolojik değişiklik PKOS'lu hastalarda hipertansiyon riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu kadınların yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş kontrollere göre daha yüksek prorenin, renin ve aldosteron seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir [95].

2.1.6.2.Aşırı Kilo/Obezite

Obezite, PKOS'lu kadınlarda sık görülen bir komorbid durumdur. Genetik çalışmalar son zamanlarda bu ilişkinin yönünü ortaya çıkarmıştır; çift yönlü Mendel randomizasyon çalışmaları tutarlı bir şekilde VKİ'nin PKOS üzerinde nedensel bir etkisi olduğunu, ancak PKOS'un VKİ üzerinde nedensel bir etkisi olmadığını

göstermektedir [96, 97]. Bu durum hastalık önleme ve tedavisinde kilo yönetiminin önemini vurgulamaktadır [94].

2.1.6.3.İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) Ve Tip 2 Diyabet

PKOS, dokuya özgü insülin reseptör ve post-reseptör hücrel sinyal değişikliklerini içeren, azalmış insülin duyarlılığı ile karakterize bir metabolik bozukluk olarak kabul edilmektedir [98]. Genetik kanıtlar da insülin direncinin PKOS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [63, 97]. Yapılan çalışmalar PKOS'lu genç kadınlarda IGT riskinin arttığını ve menopozdan sonra tip 2 diyabete ilerlediğini doğrulamaktadır [99]. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci gelişme sıklığı %30-35 olarak belirlenmiştir ve bu bireylerde 40 yaşından sonra %10 oranda tip 2 diyabet gelişmektedir [100].

2.1.6.4.Metabolik Sendrom

PKOS artmış dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve insülin direnci riski ile ilişkili olduğundan PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom riski de artmıştır [94].

2.1.6.5. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA) ve Uyku Bozukluğu

OSA, uyku sırasında üst hava yolunun aralıklı olarak tıkanıklığı ve buna bağlı hipoksi ile karakterize yaygın bir hastalıktır. Tanı konulmayan ve tedavi edilmeyen OSA, kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir [101]. Obezite hem PKOS hem de OSA için ortak bir risk faktörü olduğundan, OSA PKOS'ta yaygın bir komorbidite olabilmektedir [94].

2.1.6.6. Endometrial Kanser

PKOS'lu kadınlar arasında endometrial kanser riskinin potansiyel olarak fazla olmasının sebebini açıklamak için birden fazla mekanizma öne sürülmüştür. Kronik anovulasyon, endometriyumu, endometrial hiperplaziye teşvik eden uzun süreli karşı konulmamış östrojenik stimülasyona maruz bırakabilir. Hiperandrojenizm de bir risk faktörü olabilir: hem androjen reseptörleri hem de 5 alfa-redüktaz endometrial dokuda eksprese edilir ve PKOS'lu bazı kadınlarda endometrial androjen reseptörlerinin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir [102]. Ayrıca, genetik olarak yüksek

testosteronun endometriyal kanser riskini artırdığı gösterilmiştir [103]. LH'nin aşırı salgılanmasının da katkıda bulunan bir faktör olduğu öne sürülmüştür [102].

2.1.6.7. Depresyon ve Anksiyete

Beck Depresyon/Anksiyete Envanteri veya Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği gibi tarama araçlarının kullanıldığı kesitsel çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda depresyon ve anksiyete prevalansında artış tespit etmiştir; bu risk, yalnızca orta ila şiddetli semptomlar dikkate alındığında ve teşhis bir psikiyatrist tarafından doğrulandığında bile devam etmektedir. PKOS'un kutanöz belirtileri (hirsütizm, akne ve alopesi) ve doğurganlık duygusal açıdan sıkıntı verici olmakla birlikte, depresyon ve anksiyete skorlarının PKOS olmayan kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [104].

2.1.7. Ayırıcı Tanı

PKOS'a ek olarak, adrenal hiperplaziler, şiddetli insülin direnci sendromları, androjen salgılayan neoplaziler, idiyopatik hiperandrojenizm, idiyopatik hirsütizm gibi androjen fazlalığı görünümüne sahip bozukluklar dahil olmak üzere kadınlarda çok sayıda başka androjen fazlalığı bozukluğu vardır. Bu bozukluklar, hiperandrojenizmle sahip olan tüm hastaların yaklaşık %10-30'unu oluşturur [105, 106]. Hiperprolaktinemi ve tiroid anormalliklerinde olduğu gibi ovulatuvar disfonksiyona neden olabilecek bir dizi başka bozukluk da vardır. Sonuç olarak, PKOS'un spesifik tanı kriterleri olmasına rağmen, androjen fazlalığı ve/veya menstrüel düzensizliklerle ilişkili diğer bozukluklar dışlanmalıdır. Bu bozukluklar şu şekildedir [44]:

- Tiroid disfonksiyonu
- Hiperprolaktinemi
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Cushing sendromu
- Androjen salgılayan neoplazmlar
- Şiddetli insülin direnci ve hiperandrojenizmle karakterize sendromlar
- İdiyopatik hirsütizm

2.1.8.PKOS ve Enflamasyon

Literatürde PKOS'ta sistemik enflamatuvar biyobelirteçlerin arttığına dair çok sayıda çalışma vardır [107-110], ancak bu biyobelirteçlerin yükselmelerinin sebebinin PKOS'un kendisi mi yoksa obezite, abdominal adipozite veya her ikisinin bir fonksiyonu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır [20]. PKOS'lu kadınlarda yaş ve VKİ eşleştirilmiş sistemik sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmış C-reaktif protein (CRP), interlökin 18 (IL-18), tümör nekroz faktörü (TNF- α), IL-6, beyaz kan hücresi sayısı (WBC), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj enflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) seviyeleri arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda ayrıca yüksek ileri glikasyon son ürünleri (AGE) seviyeleri ve artmış ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) ekspresyonu mevcuttur. Bu enflamatuvar durumun kardiyovasküler hastalıklar, obezite, hiperinsülinemi ve Tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [111].

Sitokinler, hücreler üzerinde büyük bir etkiye sahip olan spesifik immün hücreler tarafından sentezlenen sinyal proteinleridir. Yumurtalıkta lökositler, oositler ve foliküler hücreler tarafından salgılanır [112]. Bu sinyal moleküllerinin yumurtalıkta sentezlenmesi, yumurtalık fonksiyonunun düzenlenmesinde hem parakrin hem de otokrin olarak işlev görebilecekleri anlamına gelmektedir [113, 114]. Sitokinler; gonadal steroidlerin sentezini, follikülogenezi, steroidogenezi, luteogenezi, yumurtalık hücrelerinin çoğalması, oogenezi, hormonların dengelenmesini ve korpus luteumun işlevini kontrol ederler [112, 115]. Bu sitokinlerden bazıları aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.

2.1.8.1.Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktörü alfa, esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen ve belirli koşullarda T-lenfosit, nötrofil, mast hücresi, fibroblast ve endotel hücrelerinin de üretimine katkı sunduğu bir çeşit glikoproteindir [116]. Yumurtalıklardaki fibroblastlar ve endotel hücreler tarafından doğal olarak üretilmektedir [117]. TNF- α 'nın pleiotropik etkileri söz konusudur, yani enflamatuvar hastalıkların seyri sırasında değişik evrelerde çeşitli hücrelerde farklı etkileri olabilmektedir [116]. Visseral adipositlerden de salgılanan TNF- α insülin direnci ile yakından ilişkilidir [118]. Şimdiye kadarki mevcut verilerin meta-analiz sonuçlarına

göre TNF- α 'nın serum seviyeleri ile PKOS arasında açık bir ilişki kurulamamıştır [20, 119, 120].

2.1.8.2.İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6; fibroblastlar, monositler, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler, over granüloza hücreleri, endometriyum stromal hücreleri ve tümör hücreleri gibi çeşitli hücre türleri tarafından üretilen pleiotropik bir sinyal molekülüdür [121, 122]. Gonadal steroidlerin salgılanmasını, implantasyonu, korpus luteumun işlevini ve embriyonun gelişimini düzenler [123]. Serum IL-6 seviyeleri ile PKOS arasında hem anlamlı hem de anlamlı olmayan ilişki gösteren birçok bilimsel çalışma vardır [124-127]. Yapılan meta-analiz sonuçlarına göre ise PKOS'lu kadınlar ve PKOS olmayan kontrol grubu kadınlar arasında serum IL-6 düzeyleri açısından farklılık gösterilememiştir [20, 119, 120].

2.1.8.3.İnterlökin-10 (IL-10)

İnterlökin-10; immünsüpresan ve anti-enflamatuvar bir sitokin olarak vücudumuzdaki savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır [128]. Yardımcı T hücresi-2'nin (TH2) bir üyesi olarak tanımlanmıştır ve TH1 hücrelerinin üyelerinin aktivitesini azaltır [129]. TH1 hücrelerinin aktivitesini azalttığı için progesteron sentezi ve korpus luteumun olgunlaşması yoluyla gebeliğin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır [130]. Düşük IL-10 konsantrasyonu metabolik sendrom ve obezite ile ilişkilidir [131]. PKOS hastalarında metabolik sendrom ve obeziteden yola çıkılarak serum IL-10 konsantrasyonlarında azalma olduğu rapor edilmiştir [132]. Öte yandan IL-10 polimorfizminin PKOS'la ilişkili olmadığını gösteren meta-analiz raporu [133] olmasına karşın, IL-10'un PKOS'la olan ilişkisini gösteren bir meta-analiz raporu bulunmamaktadır.

2.1.8.4.C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein, TNF- α ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenen karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Ayrıca direkt olarak adipoz dokularda da üretilmektedir. Enflamasyon için en güçlü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir [134]. Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında daha yüksek serum

CRP seviyeleri bildirilmiş olup [135, 136] meta-analiz sonuçlarıyla da bu durum desteklenmiştir [20, 119, 120].

2.1.8.5. Anneksin-1 (ANXA1)

Anneksinler, enflamatuvar konak savunmasında rol oynayan kalsiyum (Ca^{+2}) bağlayıcı protein ailesine aittir [137]. ANXA1, aynı zamanda lipokortin 1 olarak da bilinmekte olup hücre zarlarına kalsiyum bağımlı yolla bağlanan bir anti-fosfolipaz proteindir. Üretimi, glukokortikoidlerin varlığı ile indüklenmektedir [138]. ANXA1, fosfolipaz A2'nin aktivitesini inhibe ederek proenflamatuvar lipid mediatörlerinin üretimini inhibe etmektedir. Bunun dışında, ANXA1, enflamasyon sürecinde yer alan birçok farklı adımı ve çeşitli hücreleri modifiye edebilmektedir [139]. ANXA1, lökosit aracılı bağışıklık tepkileri üzerindeki kontrolü nedeniyle uzun süredir bir anti-enflamatuvar protein olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan *ex vivo* bir çalışmada ANXA1 proteininin indüksiyonunun ve hücre zarına translokasyonunun IL-6 tarafından uyarıldığı gösterilmiştir [140]. Ayrıca, IL-1, IL-6 ve siklooksijenaz-2 (COX-2) dahil olmak üzere proenflamatuvar mediatörlerin kritik bir negatif düzenleyicisi olduğu bildirilirken öte yandan anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını uyardığı rapor edilmiştir [141].

Enflamatuvar yanıt üzerindeki etkilerinin yanı sıra; hücrelerel sinyal iletimi, hormonların salgılanması, fetüs gelişimi, yaşlanma süreci ve hastalık gelişim süreçlerinde de işlevi olan ANXA1'in, homeostatik ortamın korunmasında önemli olduğu görülmektedir [142]. Ayrıca glukokortikoidlerin; prolaktin [143], LH [144] ve tiroid stimulan hormon (TSH) dahil olmak üzere hipofiz hormonları üzerindeki etkilerini, özellikle proenflamatuvar sitokinlere olan yanıtlarını [145] kontrol etmektedir. ANXA1 mRNA ekspresyonunun ise protein kinaz C (PKC) yoluyla GnRH tarafından uyarıldığı ve ANXA1'in GnRH salınımı ve dolayısıyla gonadotropinler (LH, FSH) üzerinde önemli bir rol oynayabileceği saptanmıştır [146]. ANXA1'in diş eti oluğu sıvısında (DOS) varlığı tespit edilmiş olup [147] periodontal hastalık için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği rapor edilmiştir [148]. Hamilelik sırasındaki hormonal değişikliklerin ise ANXA1'in gingival enflamasyonda regülasyonu üzerine özel bir etkisinin olabileceği bildirilmiştir [149]. Literatürde ANXA1'in endokrin sistemle ilişkisini aydınlatmaya çalışan araştırmalar bulunmasına karşın bilgilerimiz

dahilinde bu ilişkiyi PKOS ve ANXA1 bağlamında inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Polikistik over sendromunda hormonal değişimlerin görülmesi ve patogenezinde henüz tam olarak aydınlatılmamış enflamatuvar mekanizmaların bulunması bir başka enflamatuvar durum olan periodontal hastalık ile aralarında bir ilişki olabileceğini düşündürmekle beraber, PKOS'un periodontal hastalık üzerinde etkisi olduğuna dair kesin bir sonuca varılamamıştır.

2.2.Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum; kök sementini, periodontal ligamenti, alveolar kemiği ve diş etini içeren, diş destekleyen yapıları tanımlayan genel bir terimdir. Periodontal dokular bir ünite olarak gelişip işlev görmektedir [150]. Periodontal dokuların çoğu diş köklerinin oluşumu ve diş sürmesi ile birlikte gelişmekte olup nöral krestten köken alan dental folikülden oluşmaktadır [1]. Bu dokuların bir kısmı ve/veya tamamında görülen patolojik değişikliklere periodontal hastalık adı verilmektedir. "Periodontal hastalık" terimi hem gingivitis hem de periodontitis kapsamaktadır. Gingivitis, dişleri çevreleyen yumuşak dokuların (diş eti) iltihabi bir durumdur ve dişlerde oluşan mikrobiyal dental biyofilme karşı doğrudan bir bağışıklık tepkisidir. Gingivitis; sigara, kullanılan bazı ilaçlar ile ergenlik ve hamilelikte meydana gelen hormonal değişiklikler gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenmektedir. Periodontitis, gingivitis takip etmektedir ve ayrıca bireyin bağışıklık yanıtından da etkilenmektedir. Periodontitis, periodontal ligament, kemik ve yumuşak dokular dahil olmak üzere dişleri destekleyen yapıların yıkımını içermektedir [151]. Gingival enflamasyon, periodontitis gelişimi ve ilerleyici ataşman kaybı için bir ön koşul olarak kabul edilmektedir.[152] Bu nedenle gingivitis tedavisi periodontitis oluşumu ve rekürrensini önlenmesi için önemli bir koruyucu stratejidir.[6]

2.2.1.Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık tanım olarak enflamatuvar periodontal hastalıktan arınmış olma durumudur. Bu durum klinik olarak değerlendirildiğinde gingivitis veya periodontitis ile ilişkili enflamasyonun olmamasının periodontal sağlığı tanımlamak için bir ön koşul olduğu anlamına gelmektedir. Sağlık hem histolojik hem de klinik düzeylerde değerlendirilebilmektedir. Periodontal sağlık hastalık başlamadan önce var olabilir diğer yandan azalmış periodonsiyumda da periodontal sağlık durumu yeniden tesis

edilebilmektedir. Periodontal sağlık, periodonsiyumun normal ataşman ve kemik seviyesine veya azalmış periodontal desteğe sahip olup olmama durumuna bağlı olarak 4 kategoriye ayrılmaktadır [153]:

1. Bozulmamış Periodonsiyumda (Pristin) Periodontal Sağlık: Normal desteğe sahip (ataşman veya kemik kaybı olmaksızın) bir periodonsiyumda klinik enflamasyonun ve fizyolojik immün cevabın tamamen yokluğu olarak tanımlanmaktadır.
2. Klinik Periodontal Sağlık: Normal desteğe sahip bir periodonsiyumda klinik enflamasyonun olmaması veya minimum düzeyde olması durumudur.
3. Periodontal Hastalık Stabilitesi: Azalmış periodonsiyumda gözlenmektedir.
4. Periodontal Hastalık Remisyonu/Kontrolü: Azalmış periodonsiyumda gözlenmektedir.

2.2.2.Gingivitis

Gingivitis genellikle mikrobiyal dental biyofilm birikimi ile başlayan bölgeye özgü enflamatuvar bir durum olarak kabul edilirken diş etinde eritem, ödem varlığı ve periodontal ataşman kaybının olmaması ile karakterize edilmektedir [154]. Gingivitis genellikle ağrısızdır, nadiren spontan kanamaya yol ağar. Ayrıca, çok şiddetli olmayan klinik değişikliklerin bulunması çoğu hastanın durumun farkında olmaması ile sonuçlanır [155].

2017 Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumları Sınıflamasına göre gingivitis, dental biyofilm kaynaklı gingivitis ve dental biyofilm kaynaklı olmayan gingival durumlar olarak iki başlık altında toplanmıştır (Bknz.:Tablo 2.3) [156].

Tablo 2.3: Gingivitis ve Gingival Durumlar [155]

Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis	Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Durumlar
1.Sadece dental biyofilm ile ilişkili 2.Sistemik ve lokal risk faktörleri aracılığı ile ilişkili 3.İlaç kaynaklı gingival büyüme	1.Genetik/gelişimsel bozukluklar 2.Spesifik enfeksiyonlar 3.Enflamatuvar/immün durumlar 4.Reaktif durumlar 5.Neoplazmlar 6.Hormonal,beslenme ile ilişkili ve metabolik hastalıklar 7.Travmatik lezyonlar 8.Gingival pigmentasyon

2.2.2.1.Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis

Epidemiyolojik veriler, dental biyofilm kaynaklı gingivitisin her yaşta yaygın olduğunu göstermiştir [157-159] ve bu hastalık, periodontal hastalığın en yaygın şekli olarak kabul edilmektedir [160].

Dental biyofilm kaynaklı gingivitis, dişler üzerinde mikrobiyal biyofilmin birikmesiyle başlar ve diş etinde lokalize olan çeşitli gözlemlenebilir enflamasyon belirtileri ve semptomları sergilemektedir. Dental biyofilm seviyeleri en aza indirildiğinde bile, fizyolojik bağışıklık yanıtının bir parçası olarak diş eti dokularında bir enflamatuvar infiltrat mevcuttur [153]. Gingival enflamasyonun başlaması, dental plağın temizlenmeden günler veya haftalar boyunca birikmesi ile biyofilm ve konak immün-enflamatuvar cevabı arasındaki simbiyotik durumun bozulup disbiyotik duruma geçmesi sonucunda meydana gelmektedir. Endokrinopatiler, hematolojik durumlar, diyet ve ilaçlar gibi çeşitli sistemik faktörler immün-enflamatuvar cevabı değiştirebilmektedir [161].

Mikrobiyal dental biyofilm ve/veya endojen hormonal değişimler, ilaçlar, sistemik hastalıklar ve yetersiz beslenme ile ilişkili gingivitis birkaç temel özellik sergilemektedir. Bu gingival durumların ortak özellikleri şunları içerir: serbest ve yapışık diş eti ile sınırlı olan ve mukogingival hattı aşmayan enflamasyonun klinik belirti ve semptomları; biyofilmin bozulması ve uzaklaştırılması ile enflamasyonun tersine çevrilebilirliği; lezyonun başlaması ve/veya şiddetlenmesi için gereken yüksek bakteri biyofilm yükünün varlığı (bireyler arasında değişiklik gösterebilmektedir) ve daha önceden ataşman/alveolar kemik kaybı bulunan veya ataşman/alveolar kemik kaybı bulunmayan periodonsiyumda stabil ataşman seviyelerinin olması [154].

Dental biyofilm kaynaklı gingivitis ve modifiye edici faktörlerin sınıflaması aşağıda belirtildiği gibidir [154]:

- 1) Sadece bakteriyel dental biyofilm ile ilişkili
- 2) Dental biyofilm kaynaklı gingivitisin potansiyel modifiye edici faktörleri
 - a) Sistemik durumlar
 - i) Seks steroid hormonları
 - (1) Puberte
 - (2) Menstrüel siklus
 - (3) Hamilelik
 - (4) Doğum kontrol hapları
 - ii) Hiperglisemi
 - iii) Lösemi
 - iv) Sigara

- v) Yetersiz beslenme
- b) Plak birikimini etkileyen oral faktörler
 - i) Belirgin subgingival restorasyon kenarları
 - ii) Hiposalivasyon
- c) İlaç kaynaklı gingival büyümeler

Dental biyofilm kaynaklı gingivitisin yaygın klinik belirtileri eritem, ödem, kanama, hassasiyet ve diş eti büyümesini içermektedir [162]. Gingivitisin şiddeti; diş ve kök anatomisi, restoratif durumlar, endodontik problemler ve dişle ilgili diğer durumlardan etkilenebilmektedir. Dental biyofilm kaynaklı gingivitise sahip olan bireylerin radyografik analizi ve/veya sondalama derinliklerine bakıldığında destekleyici yapıların kaybı görülmemektedir. Öte yandan azalmış periodonsiyumda görülen gingivitisin klinik ve mikrobiyolojik özellikleri, önceden olan ataşman kaybının varlığı ve daha yüksek periodontitis riski dışında stabil periodonsiyumda görülen dental biyofilm kaynaklı gingivitisle aynıdır [154].

Gingivitis teşhisi sondalamada kanama yüzdesine göre belirlenmektedir. Sağlıklı periodonsiyuma sahip bir hastada sondalamada kanama (SK) skoru \geq %10 ise gingivitis teşhisi konulur; SK skoru \geq %10 ve \leq %30 ise lokalize, SK skoru $>$ %30 ise generalize olarak sınıflandırılır [163].

2.2.2.1.1. Gingivitisin Histopatolojisi

Dental mikrobiyal biyofilm, konak dokuda enflamatuvar reaksiyonların başlamasına ve ilerlemesine sebep olarak çeşitli mekanizmalar yoluyla periodontal dokularda hasara neden olmaktadır. Gingivitis, esas olarak bağ dokusuna çok sayıda savunma hücresinin, özellikle nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositlerin infiltrasyonu ile gelişmektedir. Bu savunma hücrelerinin birikmesi ve yıkıcı enzimlerinin hücre dışı salınımı, kollajen yıkımına ve ardından birleşim epitelinin proliferasyonuna yol açarak vazodilatasyona, artmış vasküler geçirgenliğe ve gingival hiperplaziye neden olmaktadır. Bu tablo klinik olarak eritematöz ve ödemli diş eti

olarak görünmektedir [164]. Page ve Schroeder'in klasik çalışmaları gingival dokularda meydana gelen histolojik değişiklikleri temel olarak başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş lezyonlar olarak tanımlamıştır [165].

Başlangıç lezyonu biyofilm içermeyen bir bölgede mikrobiyal dental biyofilm birikiminden sonraki 2-4 gün içinde gelişir. Bu durum mikroskobik olarak belirgindir çünkü diş eti dokuları, subgingival biyofilmin sürekli varlığının bir sonucu olarak her zaman düşük dereceli kronik enflamatuvar yanıt özelliklerine sahiptir. Diş etinde hücreler arası adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) ve E-selektinin ekspresyonundaki artış sonucunda vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlik ile karakterize edilen bu düşük dereceli enflamasyon, nötrofillerin ve monositlerin bağ dokusuna göçünü kolaylaştırır. Damarlardan gelen sıvı akışı, lokal mikro sirkülasyondaki hidrostatik basıncı artırarak DOS akışının artmasına neden olur [166].

Erken lezyon, gingivitisin erken klinik belirtilerine karşılık gelir ve kılcal damarların çoğalması ve vazodilatasyona bağlı olarak diş etinin eritemli klinik görünümü ile karakterizedir. Baskın infiltrate edici hücre tipleri nötrofiller ve T lenfositlerdir [166]. Subgingival biyofilm apikal yönde çoğalır ve bu alanlarda plak kontrolünü zorlaştırır. Erken diş eti lezyonu süresiz olarak devam edebilir veya ilerleyebilir.

Yerleşmiş lezyon, "kronik gingivitis" olarak adlandırılan klinik görünüme karşılık gelir ve mikrobiyal dental biyofilminin bileşimi ve miktarı, konak duyarlılık faktörleri, lokal ve sistemik risk faktörleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Page ve Schroeder tarafından yapılan bir çalışma yerleşik lezyonu, esas olarak bağ dokusunda enflamatuvar hücre infiltratına sahip plazma hücrelerinin baskın olması ve kollajenin tahrip olması şeklinde tanımlamaktadır. Aynı zamanda matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve MMP-9'un kaynağı olan nötrofiller lizozomal enzimlerini enflame diş eti dokularında serbest bırakarak kollajen demetlerinin tahrip olmasına neden olur. Bunu diş yüzeyi boyunca ülser cep epitelinin oluşması takip eder ve bu da kronik gingivitisin ortak bir özelliği olan sondalamada kanamaya neden olur. Etkili plak kontrolü yeniden başlatılırsa, bu enflamatuvar değişiklikler hala tamamen geri dönüşümlüdür [165].

İlerlemiş lezyon, mikrobiyal dental biyofilmin bileşimi ve miktarı, konak enflamatuvar cevabı, çevresel ve genetik risk faktörleri gibi birçok faktör tarafından etkilenen bir süreç olan gingivitisten periodontitise geçişi işaret eder [166].

2.2.2.2.Gingivitis Tedavisi

Gingivitis tedavisinin temel amacı dokulardaki enflamasyonu azaltmaktır. Bu durum, dental plağı bozmak veya uzaklaştırmak amacıyla farklı aletlerin kullanılmasıyla elde edilir [167]. Hasta uygun bir teknikle düzenli diş fırçalamaya ve interproksimal hijyeni sağlamak için diş ipi veya interproksimal fırçaların kullanımını içeren ağız hijyeni protokolünü izlemeye başlarsa lezyonun ilk aşamalarında tedavi kolayca yönetilebilir. Plak ve diş taşının uzaklaştırılması ultrasonik aletler ve manuel el aletleri kullanılarak diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile profesyonel olarak sağlanır [168].

2.2.3.Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması

Periodontitis sınıflandırması, ortaya çıkan bilimsel kanıtlarla uyumlu hale getirilmek amacıyla düzenli olarak değiştirilmiştir. 2017’de Avrupa Periodontoloji Derneği ve Amerikan Periodontoloji Derneği işbirliği ile yapılan çalıştayda (Bknz.:Tablo 2.4), patofizyoloji hakkındaki mevcut bilgilerle tutarlı olarak üç periodontitis formunun tanımlanabileceği konusunda mutabık kalınmıştır:

1.Nekrotizan periodontitis [169]

2.Sistemik hastalığın göstergesi olarak periodontitis [170]

3.Periodontitis (daha önce "kronik" veya "agresif" olarak tanınan hastalık formları tek bir başlık altında toplanmıştır.) [171, 172]

Yeni sınıflamaya göre periodontitis evre ve derece olarak tanımlanmaktadır. Periodontal hastalığın evrelemesi, büyük ölçüde hastalığın başlangıçtaki şiddetine ve hastalığın tedavisinin karmaşıklığına bağlıyken, derecelendirme hastalığın ilerleme hızının geçmişe dayalı analizi, ilerleme riskinin değerlendirilmesi, hastalığın veya tedavisinin hastanın genel sağlığını olumsuz etkileme riskinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlar [171, 172]. Evreleme 1-4 arası dört kategori içerir ve klinik ataşman kaybı, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, sondalama derinliği, açıl kemik defektlerinin ve furkasyon tutulumunun varlığı ve kapsamı, mobilite ve periodontitise bağlı diş kaybı gibi çeşitli değişkenler göz önünde bulundurularak belirlenir. Derecelendirme üç seviye içerir (derece A - düşük risk, derece B - orta risk, derece C - yüksek risk) ve periodontitisin ilerlemesiyle ilgili hususlara ek olarak genel sağlık durumunu, sigara kullanımı veya diyabette

metabolik kontrol seviyesi gibi diğer etkenleri de kapsar. Böylece sınıflama, klinisyenin kapsamlı vaka yönetimi için çok önemli olan bireysel hasta faktörlerini tanıya dahil etmesini sağlar [172].

Tablo 2.4: 2017 Periodontal ve peri-implant hastalık ve durumları sınıflaması [156]

Periodontal Hastalıklar ve Durumlar			
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar		Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
1)Periodontal ve Gingival Sağlık		1)Periodontitis	1) Periodontal Destek Dokularını Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar 2)Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar 3)Mukogingival Deformiteler ve Durumlar 4)Travmatik Oklüzal Kuvvetler 5)Diş ve Proteze Bağlı Faktörler
2)Mikrobiyal Dental Biyofilme Bağlı Gingivitis		2)Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	
3)Mikrobiyal Dental Biyofilme Bağlı Olmayan Gingivitis		3)Sistemik Hastalıklara Bağlı Periodontitis	
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-İmplant Sağlık	Peri-İmplant Mukozitis	Peri-İmplantitis	Peri-İmplant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.3.Polikistik Over Sendromu ve Periodontal Hastalık

Polikistik over sendromu ve periodontal hastalıklar, metabolik sendrom [173, 174], obezite, diyabet [175, 176] ve kardiyovasküler hastalık [177, 178] dahil olmak üzere ortak risk faktörlerine sahiptir. İki hastalığın da enflamatuvar doğasından dolayı aralarında ilişki bulunabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır [27, 29-31, 179]. Bununla birlikte, iki hastalık arasındaki neden-sonuç ilişkisi ve bunların moleküler mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır [180].

2.3.1. Polikistik Over Sendromu ve Gingivitis Arasındaki İlişki

Literatürde PKOS ve gingival enflamasyon varlığında, lokal ve sistemik enflamasyon biyobelirteçleri araştırılarak iki hastalığın ortak moleküler mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmalar bulunmaktadır.

Özçaka ve ark., yaptıkları kesitsel çalışmada [30, 31] PKOS ve gingivitis grubunda, DOS ve tükürük IL-6 konsantrasyonlarının sağlıklı gruplara göre yüksek olduğunu bildirmiştir. PKOS gruplarında tükürük TNF- α , TNF- α R1, TNF- α R2, IL-17A ve IL-17E ve serum TNF- α , TNF- α R1, TNF- α R2, IL-6, IL-17A, IL-17F ve IL-17A/F

konsantrasyonlarının sistemik sağlıklı gruba göre yüksek olduğu belirlenmiştir. PKOS ve gingival enflamasyonun bir arada bulunmasının sinerjistik etki göstererek proenflamatuvar sitokinler olan IL-6, TNF- α ve TNF- α reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiş olup, PKOS'un IL-17 seviyelerini etkilediği ve bu durumun gingival enflamasyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Akçalı ve ark., PKOS ve gingivitis hastalarında tükürük *porphyromonas gingivalis* seviyelerinin arttığını ve bu patojene verilen serum antikor cevabının sistemik sağlıklı gruplardan farklı olduğunu bildirmiştir. PKOS varlığında oral mikrobiyota ile gingivitis arasındaki pozitif ilişkinin arttığı sonucuna varılmıştır [28]. Yapmış oldukları diğer kesitsel çalışmalarda [27, 29] PKOS ve gingivitis hastaları ile sistemik sağlıklı gingivitis'e sahip hastalar arasında tükürük MMP-8, metalloproteinazların doku inhibitörü-1 (TIMP-1) konsantrasyonu, MMP-8/TIMP-1 oranı ve serum nötrofil elastaz (NE) konsantrasyonu ile MMP-9/TIMP-1 oranı açısından bir fark belirlenememiş olup, serum MMP-8 konsantrasyonu ve MMP-8/TIMP-1 oranı PKOS grubunda yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında MMP-TIMP sisteminin, PKOS ve oral enflamasyon arasındaki ilişkinin olası bir düzenleyicisi olabileceği önerilmiştir.

2.3.2. Polikistik Over Sendromu ve Periodontitis Arasındaki İlişki

Polikistik over sendromu ve kronik periodontitis arasındaki olası ilişkiyi oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinden yorumlayan çalışmalar bulunmaktadır.

Sağlam ve ark.nın yaptıkları kesitsel çalışmada, PKOS'tan bağımsız olarak kronik periodontitiste tükürük 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG) konsantrasyonunun arttığı, malondialdehit (MDA) ve total antioksidan seviyesinin (TAS) değişmediği bildirilmiştir. PKOS ve kronik periodontitis varlığında ise serum MDA ve 8-OHdG konsantrasyonunun arttığı, TAS konsantrasyonunun ise azaldığı rapor edilmiştir. Kronik periodontitisin PKOS hastalarında oksidatif stres biyobelirteçlerinin seviyelerini etkileyerek oksidatif stresi arttırdığı ve bu durumun tükürükten ziyade serumda daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır [179].

Deepti ve ark., yaptıkları prospektif çalışmada medikal tedavi altında olan PKOS ve kronik periodontitis hastalarına cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmasını takiben 3. ve 6. ayda hsCRP ve HOMA-IR değerlerindeki azalmanın periodontal tedavi almayan gruba göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. PKOS ve kronik periodontitis varlığında cerrahi olmayan periodontal tedavinin uygulanmasının, tek başına medikal tedavi uygulanmasına kıyasla sistemik enflamatuvar yükün daha fazla azalmasını sağladığı rapor edilmiştir [181].

Tüm bu bilgiler ışığında PKOS ve periodontal hastalıkların birlikte sistemik enflamasyon üzerinde etkisi olduğu görülürken PKOS'un lokal enflamasyonu arttırdığına dair bir sonuca varılamamaktadır. Bu bağlamda çeşitli enflamatuvar biyobelirteçler üzerinden yapılan çalışmalarda PKOS ve gingivitis teşhisi alan grup ile sistemik sağlıklı ve gingivitis teşhisi alan grup arasında fark bulunamaması lokal enflamasyondan asıl sorumlu olan unsurun gingival enflamasyon olduğunu düşündürmektedir. Bilgilerimiz dahilinde medikal tedavi altında olmayan PKOS hastalarında, periodontal tedavi sonrası tedaviye yanıtın araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda bu çalışmanın amacı, PKOS ve gingivitis olan bireylerin klinik periodontal parametrelerini, DOS ve tükürük IL-6, IL-10 ve ANXA1 seviyelerini belirleyerek sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırmak; ilave olarak gingivitis tedavisi sonrası değerlendirilen bu parametrelerdeki değişimi PKOS'lu ve sistemik olarak sağlıklı bireyler arasında değerlendirmektir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, Mart 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip bireyler üzerinde yürütüldü. Yapılan klinik çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 15.03.2022, Karar Sayısı: E.54756) (Bkz.EK A).

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmamıza Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan ve medikal tedavi almayan 18-40 yaş arası 40 gönüllü dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise; sistemik olarak sağlıklı, düzenli adet döngüsü öyküsü olan, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirtisi olmayan, vücut kitle indeksleri PKOS'lu bireyler ile uyumlu olan 18-40 yaş arası 40 gönüllü hormon testleri ve ultrasonografik muayene ile PKOS'un dışlanması sonucu çalışmaya dahil edildi. Çalışma başlangıcında çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı (Bknz.:EK B).

Dahil Edilmeme Kriterleri

- Son üç ay içinde antienflamatuvar veya antimikrobiyal tedavi almış bireyler,
- Sigara veya alkol kullanan bireyler,
- Sistemik olarak sağlıklı fakat menstrüel siklusu düzenli olmayan bireyler,
- Vücut kitle indeksi > 30 kg/m² olan bireyler,
- Diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, tiroid bozuklukları, Cushing sendromu, hipertansiyon, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireyler,

- Oral kontraseptif ajanlar, herhangi bir steroid hormon veya ilişkili preparatlar, hipertansif ilaçlar ve insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar gibi metabolik kriterleri etkileyebilecek ilaç kullanımı olan bireyler,
- Gebelik ve emzirme durumu bulunan bireyler,
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş bireyler,
- Periodontal durumu etkilediği bilinen herhangi bir ilaç kullanan (örn. fenitoin, kalsiyum antagonistleri, siklosporin, kumadin, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, aspirin > 81 mg) bireyler,
- Hepatit, HIV veya tüberküloz gibi aktif bulaşıcı hastalıkları olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.Çalışma Grupları

Çalışmaya toplam 106 hasta ile başlandı. Çalışma için kliniğimize yönlendirilen hastalardan 12'si çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Periodontal ve radyografik muayene sonucu periodontitis teşhisi konulan 5 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma sırasında 9 birey kontrol seanslarına gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmamız 40 PKOS teşhisi konmuş ve 40 sistemik sağlıklı toplam 80 gönüllü ile tamamlandı. Üreme çağında (18-40 yaş), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine göre tanı alan 40 hasta PKOS grubunu oluşturdu. Kontrol grubu (n=40) herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizmi bulunmayan üreme çağındaki (18-40 yaş) başka nedenlerle Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu.

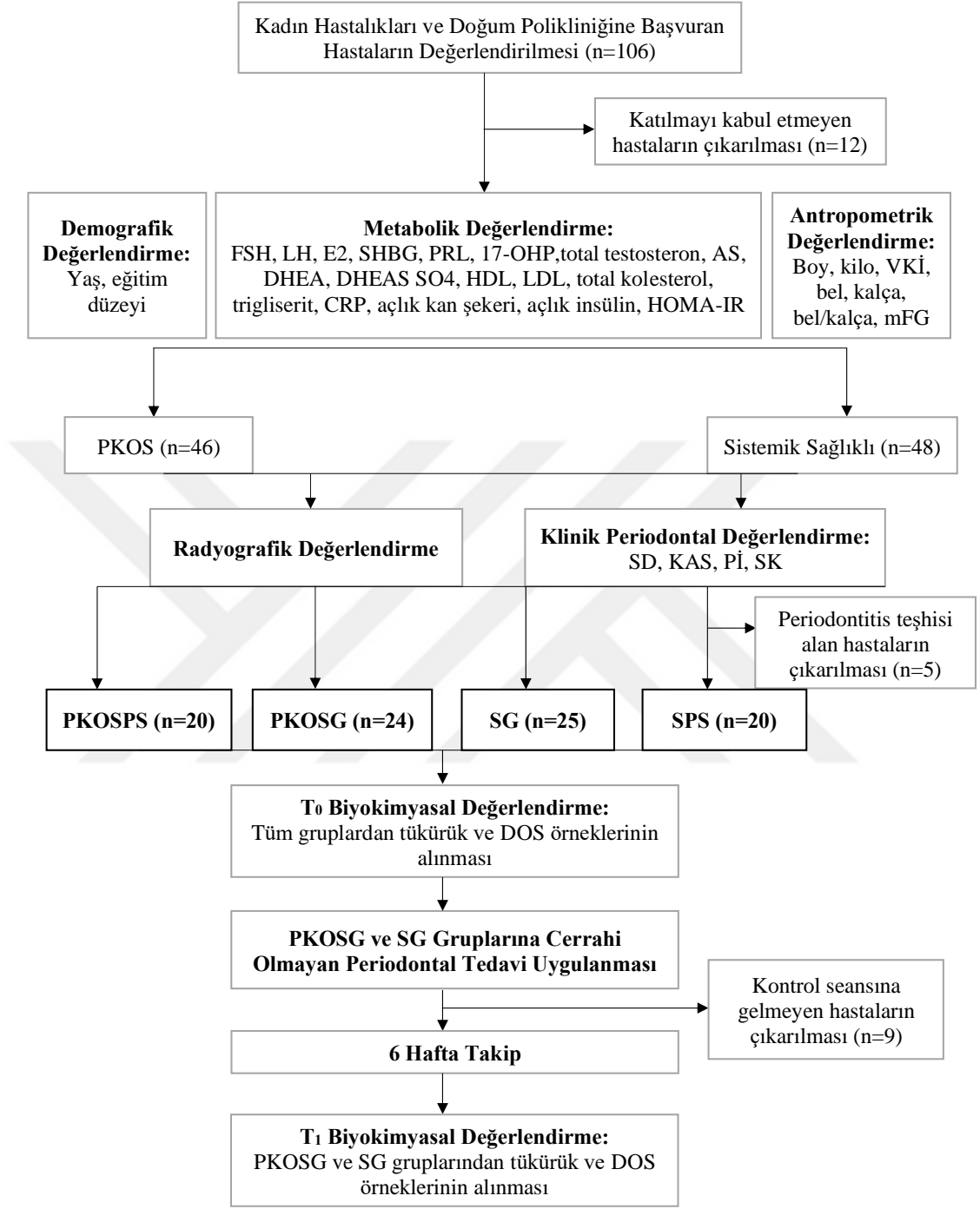
Tüm bireylerin periodontal muayeneleri yapıldıktan sonra 2017 Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumların Sınıflaması'na [156] göre gingivitis veya periodontal sağlıklı olarak alt gruplara ayrıldı. Her grupta 20 kişi olacak şekilde gruplar oluşturuldu.

- **Polikistik Over Sendromu+Periodontal Sağlıklı (PKOSPS):** Polikistik over sendromu tanısı alan sağlıklı periodonsiyuma (klinik ataşman kaybı

bulunmayan, sondalama derinliği ≤ 3 mm, sondalamada kanama $< \%10$) sahip bireyler (n=20)

- **Polikistik Over Sendromu+Gingivitis (PKOSG):** Polikistik over sendromu ve gingivitis tanısı (klinik ataşman kaybı bulunmayan, sondalama derinliği ≤ 3 mm, sondalamada kanama $\geq \%10$) alan bireyler (n=20)
- **Sistemik Sağlıklı+Gingivitis (SG):** Sistemik olarak sağlıklı ve gingivitis tanısı (klinik ataşman kaybı bulunmayan, sondalama derinliği ≤ 3 mm, sondalamada kanama $\geq \%10$) alan bireyler (n=20)
- **Sistemik Sağlıklı+Periodontal Sağlıklı (SPS):** Sistemik olarak sağlıklı ve sağlıklı periodonsiyuma (klinik ataşman kaybı bulunmayan, sondalama derinliği ≤ 3 mm, sondalamada kanama $< \%10$) sahip bireyler (n=20)

Çalışma akış şeması şekil 3.1’de özetlendiği gibidir.



Şekil 3.1: Çalışma Akış Şeması

3.3.Demografik Değerlendirme

Çalışma başlangıcında tüm gruplardaki bireylerin yaşı, eğitim düzeyi, medikal geçmişleri, menstrüel siklus düzenleri ve ek hastalıkları sorgulandı ve bilgilerini içeren olgu rapor formları dolduruldu (Bknz.: EK C)

3.4.Antropometrik Değerlendirme

Tüm gönüllülerin boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümü ve bel-kalça oranı ölçümleri yapıldı. Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsütizm varlığı esas alındı. Hirsütizm tanısı için mFG skorlama sistemi kullanıldı. Skorun 8 ve üzeri olması hirsütizm varlığı olarak kabul edildi. Tüm gruplara Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde ultrasonografi cihazı¹ ile ultrasonografi yapıldı. Transabdominal ultrason için 5 mHz, transvajinal ultrasonografi için 7 mHz prob kullanıldı. Katılımcıların antropometrik ölçümleri, jinekolojik muayeneleri ve ultrasonografileri Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde tek bir klinisyen tarafından (SA) yapıldı.

3.4.1.Vücut Kitle İndeksi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre fazla kiloluluk için VKİ 25 kg/m²'den obezite için 30 kg/m²'den fazla olmalıdır [182]. Bireylerin ağırlıkları ve boyları ayakkabısız ve üzerlerinde hafif giysiler olacak şekilde ölçüldü. VKİ, ağırlığın boyun karesine (kg/m²) bölünmesiyle elde edildi [183].

3.4.2.Bel Çevresi Ölçümü

Çalışmaya katılan gönüllülerde palpe edilebilen en alt kaburga kemiğinin altı ile kalça kemiğinin üst kısmı arasındaki orta nokta mezura ile ölçülerek bel çevresi santimetre cinsinden kaydedildi.

3.4.3.Kalça Çevresi Ölçümü

Bireylerin kalça kaslarının maksimum çıkıntı yaptığı en geniş yerden kalça çevresi mezura ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi.

Bel çevresi ölçümü kalça çevresi ölçümüne oranlanarak bel/kalça oranı kaydedildi.

¹ ACUSON S2000, Siemens, Almanya

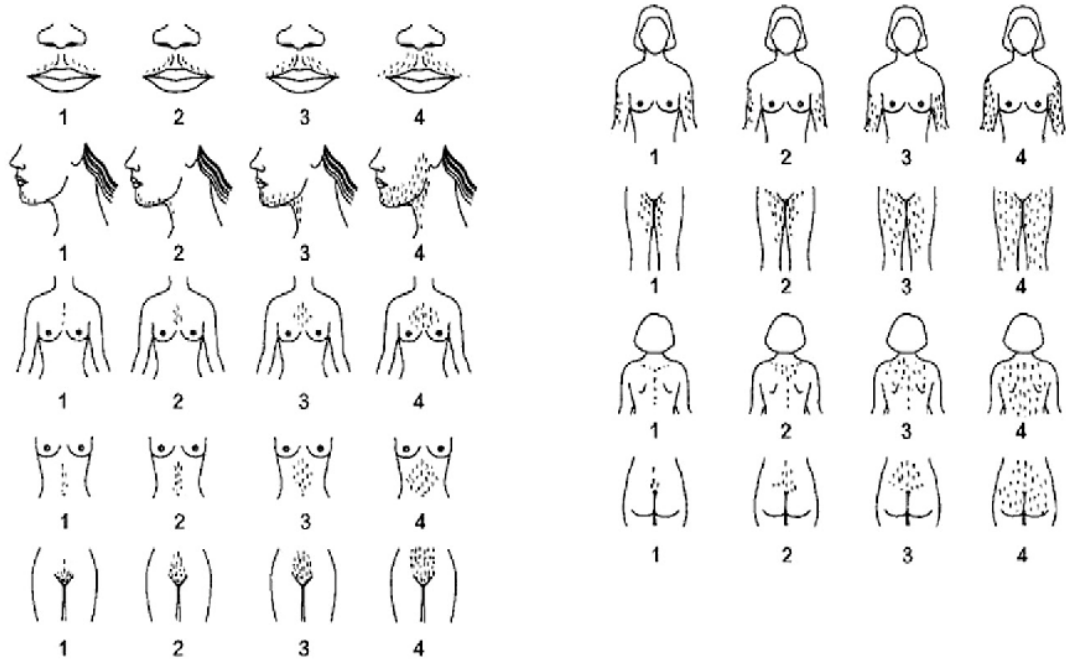
3.4.4.Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru

Modifiye Ferriman-Gallwey skorunda dudak, çene ve boyun, üst göğüs, üst dudak, karın, alt karın, üst sırt, alt sırt, üst kollar ve uyluklar olmak üzere dokuz vücut bölgesi değerlendirildi ve aşağıda verildiği şekilde skorlandı [75]:

- Skor 0: Görünür terminal kıl yok
- Skor 1: Minimal miktarda görünür terminal kıl büyümesi
- Skor 2: Minimal miktardan daha fazla fakat erkeklerdeki gibi olmayan terminal kıl büyümesi
- Skor 3: Çok kıllı olmayan bir erkek gibi terminal kıl büyümesi
- Skor 4: Tipik olarak erkeklerdeki gibi terminal kıl büyümesi

Verilen puan değerlerinin toplanması ile toplam puan skoru elde edildi ve aşağıda özetlendiği şekilde kategorize edildi:

- Hirsütizm yokluğu: Sekizden az puan
- Hafif hirsütizm: Sekiz-on altı puan
- Orta hirsütizm: On yedi-yirmi dört puan
- Ağır hirsütizm: Yirmi dörtten fazla puan.



Şekil 3.2: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması [75]

3.5.Hormonal ve Metabolik Değerlendirme

Çalışma başlangıcında tüm katılımcıların hormonal ve metabolik tahlilleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Yapılan tahliller; folikül stimulan hormon (FSH, IU/l), lüteinizan hormon (LH, IU/l), estradiol (E2, ng/l), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG, nmol/l), prolaktin ($\mu\text{g/l}$), 17-OH progesteron (17-OHP, ng/ml), total testosteron (T, $\mu\text{g/l}$), androstenedion (AS, ng/ml), dehidroepiandrosteron (DHEA, ng/dl), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS, $\mu\text{g/dl}$), HDL kolesterol (mg/dl), LDL kolesterol (mg/dl), total kolesterol (TKOL, mg/dl), trigliserit (mg/dl), C-reaktif protein (CRP, mg/l), açlık kan şekeri (mg/dl), açlık insülin (mU/l) ve insülin direncinin homeostatik modeli (HOMA-IR). HOMA-IR [‘‘açlık plazma insülin (mIU/L)’’ x ‘‘açlık plazma glukoz (mmol/L)/22.5’’] formülü ile hesaplandı [184].

3.5.1. Serum Örneklerinin Alınması

Tüm serum örnekleri, erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış menstrüel siklusun 2-5. günlerinde) 12 saat açlık sonrası sabah 8:00-9:00’da alındı. Antekübital venden beş mililitre venöz kan boşaylı tüp iğnesi² kullanılarak jelsiz serum tüplerine³ alındıktan sonra Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edildi.



Şekil 3.3: Serum örneğinin alınması

² Vacusera, Disera, Türkiye

³ Vacusera 5 mL, Disera, Türkiye

3.6. Klinik Periodontal Değerlendirme

Tüm gruplardaki bireylerden çalışma başlangıcında ve gingivitis grubundaki bireylerden periodontal tedavi sonrası 6.haftada sondalama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) (Silness&Lőe)[185] ve sondalamada kanama (SK) ۆlümleri alındı. Tüm klinik periodontal ۆlümler çalışma ۆncesi kalibre olan tek bir klinisyen (CCY) tarafından Williams periodontal sondası⁴ ile yapıldı.

Araştırmacı Kalibrasyonu

Araştırmacı kalibrasyonu için çalışmada yer almayan 5 gingivitisli bireyde 24 saat arayla klinik periodontal ۆlümler gerçekleştirildi. SD ve KAS için sınıf içi korelasyon katsayıları “intraclass correlation coefficient” (sırasıyla 0.833-0.994, 0.918-0.964) ile Pİ için Cohen’s kappa değeri ($\kappa=0.750-1.000$) kabul edilebilir düzeydeydi.

3.6.1.Sondalama Derinliği

Her dişin 6 bۆlgesinde (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal, distopalatinal) periodontal sonda serbest diş eti kenarından diş eti sulkusuna dişin uzun aksına paralel olarak yerleştirildi. Sonda sulkus boyunca ilerletilerek diş eti kenarı ile cep tabanı arası mesafe ۆlüldü. Tüm ۆlümlerin aritmetik ortalaması alınarak dişe ve hastaya ait değerler belirlendi.

3.6.2. Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi ۆlümleri her dişin 6 bۆlgesinde (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal, distopalatinal) periodontal sonda yardımı ile gerçekleştirildi. Mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ۆlümlere kaydedildi. Tüm ۆlümlerin aritmetik ortalaması alınarak dişe ve hastaya ait değerler belirlendi.

3.6.3 Plak İndeksi

Plak indeksi ۆlümleri her dişin 6 bۆlgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal, distopalatinal) yapıldı. Ağız su ile alkalattırıldıktan ve hava ile nazikçe kurutulduktan sonra periodontal sonda dişin uzun aksına paralel şekilde diş eti kenarında gezdirildi. Diş yüzeyinde toplanan plak miktarına göre skorlama yapıldı. Dişin altı bۆlgesinin her bir yüzeyi için ayrı skor verildi ve değerlerin

⁴ Hu Friedy®, Chicago, Illinois, USA

aritmetik ortalaması alınarak diş ete ait plak skoru belirlendi. Dişlere ait skorların toplamı, toplam diş sayısına bölünerek birey bazında plak skoru belirlendi. Skorumlama aşağıda verildiği şekilde yapıldı [185]:

- 0- Diş eti bölgesinde plak yok.
- 1- Serbest diş eti kenarına ve diş ete komşu bölgeye yapışmış film halinde plak. Plak, yalnızca diş yüzeyi boyunca periodontal sonda gezdirilerek saptanabilir.
- 2- Diş eti cebi ve gingival marjinde ve/veya komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti birikimi
- 3- Diş eti cebi ve/veya gingival marjin ve komşu diş yüzeyinde bol miktarda yumuşak eklenti.

3.6.4.Sondalamada Kanama

Sondalamada kanama ölçümleri sondalama derinliği ölçümleri sırasında her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal, distopalatinal) yapıldı. Periodontal sonda diş eti sulkusuna yerleştirildi, 10 saniye içinde kanama oluyorsa pozitif (+), olmuyorsa negatif (-) olarak kaydedildi. Pozitif bölgelerin toplamının, incelenen bölge toplamına bölünmesi ile elde edilen sayı 100 ile çarpıldı ve elde edilen değer yüzde olarak ifade edildi.

3.7.Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Gingivitis gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi aynı hekim (CCY) tarafından yapıldı. Başlangıç diş eti oluşu sıvısı ve tükürük örnekleri alındıktan sonra ultrasonik alet⁵ ve manuel kretuvar⁶ kullanılarak tek seansta diş yüzeyi temizliği gerçekleştirildi. Hastalara polisaj patı⁷ ve polisaj lastiği kullanılarak polisaj yapıldı. Ağız hijyeni eğitimi verildikten sonra ağız bakım kontrolü için bir hafta sonraya randevu oluşturuldu. Kontrol seansında hastaların ağız bakım kontrolleri yapıldı ve varsa diş yüzeyinde kalan diş taşları temizlendi. Periodontal sağlıklı gruplardaki bireylere sadece oral hijyen eğitimi verildi. Oral hijyen talimatları diş fırçası, diş ipi

⁵ EMS, Nyon, Switzerland

⁶ SH6/79E2, Hu-Friedy, USA

⁷ Imiprint kapsül, Imicryl, Türkiye

ve ara yüz fırçası gibi mekanik aletlerin kullanımı şeklinde anlatıldı ve hastalardan gargara veya antimikrobiyal ajan kullanımından kaçınmaları istendi.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi kapsamında hastanın ağız hijyeni uygulamalarını zorlaştırabilecek ve plak birikimine sebep olabilecek hatalı restorasyonlarının düzeltilmesi ve dişlerde oklüzal travma yaratabilecek erken temas noktalarının ortadan kaldırılması için hastalar ilgili bölümlere yönlendirildikten sonra işlemleri takip edildi.

3.8. Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm gruplardaki bireylerden çalışma başlangıcında (T₀) klinik periodontal ölçümlerden 48-72 saat sonra sabah saat 08.00-11.00'de tükürük ve DOS örnekleri tek bir klinisyen (CCY) tarafından alındı. PKOSG ve SG gruplarındaki bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6.haftada (T₁) klinik periodontal ölçümler tekrarlandıktan 48-72 saat sonra ikinci tükürük ve DOS örnekleri alındı.

3.8.1. Tükürük Örneklerinin Alınması

Tüm bireylerden bir gecelik açlığın ardından sabah sakız çiğnememeleri ve su dışında herhangi bir şey içmemeleri istendi. Örnekler toplanmadan önce bir bardak su ile ağız çalkalattırıldı ve bir kere kreşuara tükürmesi istendi. Daha sonra tükürüğünü yaklaşık 5 dakika (dk) öncesinden itibaren ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek tükürüğün doğrudan ve yavaş bir şekilde steril cam behere aktarılması istendi.[31] Toplanan bu örnekler, steril enjektör⁸ yardımıyla steril eppendorf tüplere aktarıldı ve numaralandırılarak analiz edilene kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.8.2. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Alınması

Tüm bireylerden klinik periodontal ölçümler sırasında anterior bölgede belirlenmiş olan tek köklü bir dişin iki interproksimal bölgesinden DOS örnekleri alındı. Örnekleme yapılacak bölgeler periodontal sağlıklı gruplarda plak indeksinin sıfır olduğu ve sondalamada kanama olmayan anterior tek köklü bir diş, gingivitis gruplarında ise belirgin plak birikimi (PI \geq 2) ve hiperemi gibi görünür enflamasyon belirtileri olup sondalamada kanama pozitif olan anterior tek köklü bir diş olarak belirlendi. Gingivitis gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ikinci örnekler aynı dişlerden alındı. Belirlenen dişlerin mezial ve distal iki bölgesinden

⁸ Berika Teknoloji Medikal, Türkiye

alınan DOS örnekleri aynı eppendorf tüp içerisinde havuzlandı ve analiz edilinceye kadar -80°C’de saklandı.

DOS örneklerinin alınmasına başlamadan önce üretici firmanın tavsiyesi doğrultusunda periotron elektrotları alkol emdirilmiş steril gazlı bez ile nazikçe silindi. Kuru bir kâğıt şerit cihaza yerleştirildi, “0” skoru kontrol edildi ve cihaz ölçüme hazır hale getirildi. Bu işlem her ölçüm öncesinde tekrarlandı.

DOS örneği alınmadan önce, supragingival plak steril küretler ile dikkatlice elimine edilip yüzey kurutuldu ve tükürük kontaminasyonun önlenmesi amacıyla bölge pamuk rulolar ile izole edildi. Kâğıt şeritler mekanik travmadan kaçınılarak süperfisiyal intrasulkuler yöntem [186] ile gingival sulkusa 1 mm kadar yerleştirildi ve 30 saniye beklendi. Görsel olarak kanla veya tükürükle kontamine olan şeritler çalışmaya dahil edilmedi. Absorbe edilen DOS hacmi daha önceden kalibre edilmiş Periotron cihazı ile ölçüldü. Cihazda okunan periotron ünite skorları standart eğri kullanılarak mikrolitre (µl) birimine çevrilip kaydedildi. Her hastadan alınan iki şerit içerisinde 0,5 mL PBS (phosphate-buffered solution) bulunan polipropilen tüpe yerleştirildikten sonra 24 saat +4 °C’de bekletildi. Sonrasında şeritler tüp içerisinden çıkarılıp poliprolen tüpler laboratuvar analizlerine kadar -80 °C’de saklandı.

Periotron cihazının kalibrasyonu

Çalışma öncesinde Periotron 8010⁹ cihazı üretici firmanın talimatlarına göre kalibre edildi. Olası buharlaşma miktarını minimuma indirmek için cihaz örneklemelerin yapıldığı ortamda konumlandırıldı. Kalibrasyon işlemi 5 µl’lik Hamilton şırıngası ile distile su kullanılarak gerçekleştirildi. 0,1 µl’den 1,4 µl’ye kadar 0,1 µl artışla sıvılar ayrı ayrı kâğıt şeritlere¹⁰ emdirildi ve cihazda okutuldu. Bu işlem her bir µl değeri için 3 kere tekrar edildi ve ortalamaları alındı. Elde edilen ortalama değerler ile standart eğri oluşturularak cihaz kalibre edildi.[187]

3.9. Biyokimyasal Analizler

Tükürük ve diş eti oluğu sıvısı örneklerinde IL-6, IL-10 ve ANXA1 seviyelerinin belirlenmesi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı’nda enzim bağlı

⁹ Periotron 8010, Oraflow Inc., NY, USA

¹⁰ OraFlow Inc., Plainview, NY, USA

immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile ticari ELISA kitleri (IL-6¹¹, IL-10¹² ve ANXA1¹³) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.9.1.DOS IL-6, IL-10 ve ANXA1 Seviyelerinin Belirlenmesi

Örneklerin biyokimyasal analizi ticari kitlerde belirtilen protokole uygun olarak hazırlandı. Donmuş haldeki DOS örnekleri ve kit içerikleri oda sıcaklığında bekletildi. Çözünen örnekler 1000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Standart solüsyonu üreticinin direktifleri doğrultusunda dilüe edildi. Plak üzerindeki standart kuyucuklarına 50 µl standart ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Test kuyucuklarına ise 40 µl numune, 10 µl biotin-antikoru ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendikten sonra hafifçe çalkalandı ve üzerleri yapışkan bant ile kapatılarak 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yapışkan bant çıkarıldı ve yıkama solüsyonu ile yıkama cihazı¹⁴ kullanılarak 5 kez yıkama yapıldı. Daha sonra her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyonu-A ve 50 µl kromojen solüsyonu-B eklendi. Yavaşça karıştırılıp ışıktan uzakta 37 °C'de 10 dakika inkübe edilerek kuyucuklardaki solüsyonun mavi renge dönüştüğü gözlemlendi. Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun sarı renge dönüştüğü izlendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde plaktaki solüsyonların optik yoğunlukları ELISA optik okuyucu cihazında¹⁵ 450 nm dalga boyunda okutuldu. Standartların konsantrasyonuna ve karşılık gelen optik yoğunluk değerlerine göre standart eğri doğrusal regresyon denklemi oluşturuldu. İlgili numunenin konsantrasyonu

¹¹ 201-12-0091, Sunred, Shanghai, China

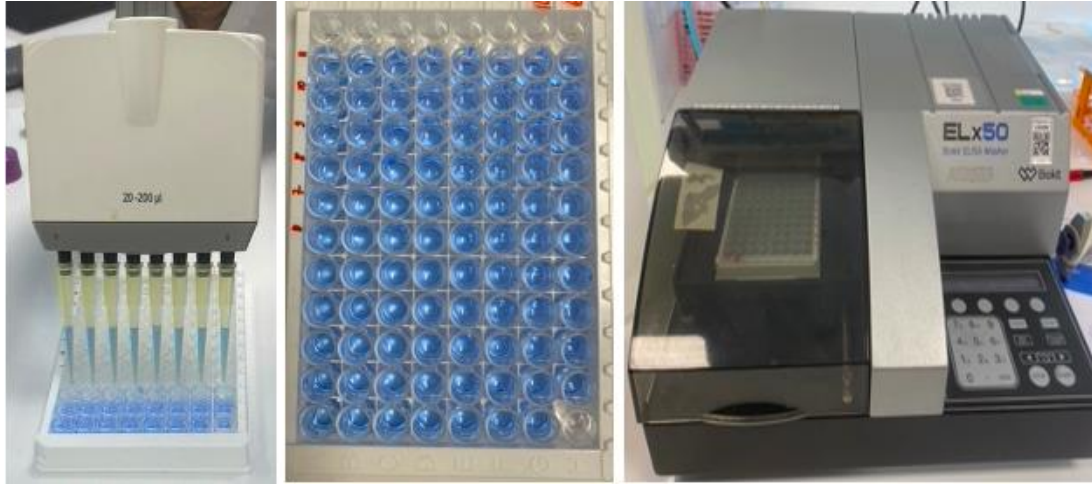
¹² 201-12-0103, Sunred, Shanghai, China

¹³ 201-12-3158 Sunred, Shanghai, China

¹⁴ BioTek ELX50 Microplate Washer, Bio-Tek Instruments, Inc., Highland Park, USA

¹⁵ BioTek 800 TS Absorbance Reader, Bio-Tek Instruments, Inc., Highland Park, USA

numunenin optik yoğunluk değerinin regresyon denkleminde uygulanması ile elde edildi.



Şekil 3.4: Kromojen solüsyonu eklenmesi ve yıkama cihazı

Okunan DOS IL-6 (pg/µl), IL-10 (pg/µl) ve ANXA1 (ng/µl), değerleri sulandırma miktarı (500 µl) ile çarpılarak IL-6 (pg), IL-10 (pg) ve ANXA1 (ng) total miktarları belirlendi. Elde edilen total miktarlar ikiye (kağıt filtre sayısı) bölünerek 30 sn'de toplanan IL-6 (pg/30 sn), IL-10 (pg/30 sn) ve ANXA1 (ng/30 sn) değerleri belirlendi. Birim hacimdeki konsantrasyonları hesaplanırken ise okunan IL-6 (pg/µl), IL-10 (pg/µl) ve ANXA1 (ng/µl) değerleri sulandırma miktarı (500 µl) ile çarpıldı ve DOS hacmine (µl) bölündü.

3.9.2. Tükürük IL-6, IL-10 ve ANXA1 Seviyelerinin Belirlenmesi

Örneklerin biyokimyasal analizi ticari kitlerde belirtilen protokole uygun olarak hazırlandı. Donmuş haldeki tükürük örnekleri ve kit içerikleri oda sıcaklığında bekletildi. Çözünen örnekler 1500 x g'de 5 dakika santrifüj edildi. Standart solüsyonu üreticinin direktifleri doğrultusunda dilüe edildi. Plak üzerindeki standart kuyucuklarına 50 µl standart ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Test kuyucuklarına ise 40 µl numune, 10 µl biotin-antikoru ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendikten sonra hafifçe çalkalandı ve üzerleri yapışkan bant ile kapatılarak 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yapışkan bant çıkarıldı ve yıkama solüsyonu ile yıkama cihazı kullanılarak 5 kez yıkama yapıldı. Daha sonra her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyonu-A ve 50 µl kromojen solüsyonu-B eklendi. Yavaşça karıştırılıp ışıktan uzakta 37 °C'de 10 dakika inkübe edilerek kuyucuklardaki solüsyonun mavi renge dönüştüğü gözlemlendi. Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun sarı renge dönüştüğü izlendi. Stop

solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde plaktaki solüsyonların optik yoğunlukları ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutuldu. Standartların konsantrasyonuna ve karşılık gelen optik yoğunluk değerlerine göre standart eğri doğrusal regresyon denklemi oluşturuldu. İlgili numunenin konsantrasyonu numunenin optik yoğunluk değerinin regresyon denklemine uygulanması ile edildi. Tükürük IL-6 (pg/ml), IL-10 (pg/ml) ve ANXA1 (ng/ml) konsantrasyonları kaydedildi.

Tükürük Total Protein Miktarının Belirlenmesi

Tükürük total protein miktarı ticari ELISA kiti kullanılarak belirtilen protokole uygun şekilde analiz edilip mg/ml cinsinden kaydedildi. Tükürük IL-6 (pg/ml), IL-10 (pg/ml) ve ANXA1 (ng/ml) konsantrasyonları tükürük total protein (mg/ml) sonucuna oranlanarak mikrogram protein başına IL-6 (pg/mg), IL-10 (pg/mg) ve ANXA1 (ng/mg) değerleri hesaplandı.

3.10.İstatistiksel Analiz

Daha önceki çalışmalar referans alınarak [188] sondalamada kanama değişkenine göre ortalamalar sırasıyla 45.12 ve 82.94 standart sapmalar sırasıyla 37.46 ve 13.59 olarak alındığında %95 güven düzeyinde ve 0.05 anlamlılık seviyesinde %80 güç için örneklem büyüklüğü grup başına 15 toplamda n=60 kişi olarak hesaplandı. Katılımcıların çalışmadan ayrılma durumları olabileceği göz önüne alınarak örneklem büyüklüğü grup başına 20 toplamda n=80 kişi olarak belirlendi.

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 26.0 programında 0.05 anlamlılık seviyesinde ve %95 güven düzeyinde yapıldı. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma sahip bağımsız dört grup arasındaki kıyaslamalar tek yönlü varyans analizi (One Way Anova testi) ile, normal dağılıma sahip olmayan bağımsız 4 grup arasındaki kıyaslamalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Dört grup kıyaslamaları sonucunda anlamlı çıkan değişkenler Dunn-Bonferroni post-hoc testi ile kıyaslandı. Değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlaması durumunda bağımsız iki grup kıyaslamaları Bağımsız Değişken t testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Chi-Square testi veya Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman (normal dağılım göstermeyen) ve Pearson (normal

dağılım gösteren) korelasyon katsayısı değerlendirildi. Zamana bağlı değişkenlerin grup içi ve gruplar arasındaki değişimi Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated Anova testi) ile incelendi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) ile açıklanırken kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans (%) olarak verildi. ANXA1 değişkeninin ayırt ediciliğinin belirlenmesinde ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi Medcalc Version 12.3 kullanılarak yapıldı.



4.BULGULAR

Çalışmamız polikistik over sendromu ve sağlıklı periodonsiyuma sahip 20 kişi, polikistik over sendromu ve gingivitis 20 kişi, sistemik sağlıklı ve sağlıklı periodonsiyuma sahip 20 kişi, sistemik sağlıklı ve gingivitis 20 kişinin katılımıyla tamamlanmış olup gingivitis hastaları 6 haftalık süre ile takip edildi. Çalışma süresince herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Elde edilen veriler grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

4.1.Demografik Veriler

Çalışma gruplarındaki bireylere ait yaş ve eğitim düzeyi verilerinin dağılımı incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Bkz.: Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmada yer alan bireylerin demografik verileri

Demografik Veriler	PKOSPS(n=20)	PKOSG(n=20)	SG(n=20)	SPS(n=20)	p
Yaş	21(18-26)	22,5(18-34)	22(20-28)	22,5(18-32)	0,193 [#]
Eğitim Düzeyi					
Lise Mezunu	1	2	1	0	
Üniversite Öğrencisi	12	8	9	7	0,601*
Üniversite Mezunu	7	10	10	13	

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

[#]:Kruskal-Wallis testi

^{*}:Ki-kare Testi

(PKOSPS:Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, SG:Sistemik Sağlıklı Gingivitis, SPS: Sistemik Sağlıklı Periodontal Sağlıklı, n: birey sayısı)

4.2.Antropometrik Bulgular

Çalışma gruplarındaki bireylerin bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümü, bel/kalça oranı, vücut kitle indeksi, boy, kilo ve mFG indekslerine ait veriler Tablo 4.2’de özetlenmiş olup PKOS gruplarındaki mFG değerlerinin sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 4.2: Çalışma gruplarındaki bireylerin antropometrik verileri

Antropometrik Veriler	PKOSPS(n=20)	PKOSG(n=20)	SG(n=20)	SPS(n=20)	p
Bel çevresi (cm)	75,75±9,37	79,60±8,60	77,00±8,27	75,05±8,04	0,359
Kalça çevresi (cm)	97,20±8,33	98,85±6,23	97,60±8,06	97,30±7,53	0,895
Bel/Kalça oranı	0,77±0,05	0,79±0,05	0,78±0,04	0,76±0,04	0,150
VKİ (kg/m ²)	21,69±3,19	22,99±3,45	22,68±3,15	21,84±3,32	0,525
Boy (cm)	165,65±5,92	164,00±5,75	163,15±4,00	166,90±5,98	0,141
Kilo (kg)	59,55±11,16	61,80±9,65	60,50±9,11	61,50±10,49	0,894
mFG	9,95±6,60 ^a	10,85±7,61 ^a	1,80±1,15 ^b	2,65±2,43 ^b	0,000

Tek yönlü ANOVA testi ve Dunn Bonferroni testi, veriler ortalama± standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

(PKOSPS: Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, SG: Sistemik Sağlıklı Gingivitis, SPS: Sistemik Sağlıklı Periodontal Sağlıklı, n: birey sayısı, ort±ss: ortalama±standart sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, mFG: modifiye Ferriman-Gallwey İndeksi)

4.3. Metabolik Bulgular

Çalışma gruplarındaki bireylerin metabolik verileri Tablo 4.3'te özetlendi.

Tablo 4.3: Çalışma gruplarındaki bireylerin metabolik verileri

Metabolik Veriler	PKOSPS(n=20)	PKOSG(n=20)	SG(n=20)	SPS(n=20)	p
HDL (mg/dl)	66,98±10,51	58,18±8,36 ^a	56,19±11,89 ^a	63,29±12,01	0,009
LDL (mg/dl)	95,33±18,05	96,54±25,29	85,75±14,73	89,95±22,92	0,327
TG (mg/dl)	64,15±22,50	67,50±25,95	71,05±22,02	61,65±19,46	0,583
TKOL (mg/dl)	176,10±26,51	158,80±26,86	157,70±29,32	161,70±129,01	0,144
Açlık insülin (mU/l)	7,49±3,18	7,80±2,95	6,48±2,76	7,46±3,06	0,538
AKŞ (mg/dl)	88,75±6,64	87,75±6,39	86,75±7,52	86,50±5,64	0,692
FSH (IU/l)	5,61±1,41	5,71±1,16	7,00±1,59 ^{a,b}	6,83±1,11 ^a	0,001
LH (IU/l)	6,95±4,33	6,86±3,53	5,59±6,49	4,89±2,24	0,387
LH/FSH	1,25±0,77	1,26±0,69	0,81±0,87	0,73±0,39	0,028
E2 (ng/l)	44,09±34,41	39,20±18,76	49,15±21,68	45,30±15,11	0,615
PRL (µg/l)	17,52±9,21	15,83±5,20	15,55±7,29	11,69±4,01	0,053
T (µg/l)	0,78±1,47	0,40±1,14	0,27±0,04	0,28±0,09	0,110
SHBG (nmol/l)	61,73±32,23	54,85±26,87	55,86±29,49	75,15±30,67	0,128
DHEAS (µg/dl)	322,33±94,21	352,18±115,28	225,10±41,04 ^{a,b}	218,45±77,18 ^{a,b}	0,000
AS (ng/ml)	1,36±0,44	1,41±0,69	0,93±0,20 ^{a,b}	0,89±0,31 ^{a,b}	0,000
DHEA (ng/dl)	752,90±315,18	693,25±325,95	685,15±305,07	565,00±388,09	0,353
CRP (mg/l)	0,76±1,15	1,53±2,33	1,33±3,23	0,71±0,85	0,528
17-OHP (ng/ml)	0,48±0,34	0,40±0,24	0,35±0,40	0,33±0,22	0,438
HOMA-IR	1,65±0,78	1,70±0,69	1,40±0,63	1,59±0,69	0,543

Tek yönlü ANOVA testi ve Dunn Bonferroni testi, veriler ortalama± standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

a: PKOSPS grubuna göre farklılık, **b:** PKOSG grubuna göre farklılık, **c:** SG grubuna göre farklılık

(PKOSPS: Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, SG: Sistemik Sağlıklı Gingivitis, SPS: Sistemik Sağlıklı Periodontal Sağlıklı, n: birey sayısı, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, TKOL: Total Kolesterol, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, FSH: Folikül Stimülant Hormon, LH: Lüteinizan Hormon, E2: Estradiol, PRL: Prolaktin, T: Total Testosteron, SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin, DHEAS: Dehidroepiandrosteron, AS: Androstenedion, DHEA: Dehidroepiandrosteron, CRP: C-Reaktif Protein, 17-OHP: Hidroksiprogesteron, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi)

PKOSPS grubundaki HDL değerlerinin gingivitis gruplarına (PKOSG ve SG) göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$). PKOS gruplarındaki DHEAS ve AS değerlerinin sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0,001$) görülürken PKOS gruplarındaki FSH değerlerinin sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0,01$); LH/FSH oranının ise anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0,05$) belirlendi.

4.4. Klinik Bulgular

4.4.1. PKOS Fenotipleri

PKOS gruplarındaki bireylerin fenotiplerine ait veriler Tablo 4.4'te verildi. PKOSPS ve PKOSG grubundaki bireylerin fenotip dağılımları açısından gruplar arası anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p = 1,000$).

Tablo 4.4: PKOS fenotiplerine ait veriler

	PKOSPS (n=20)	PKOSG (n=20)	<i>p</i>
Fenotip A	11	10	
Fenotip B	1	1	1,000
Fenotip C	7	7	
Fenotip D	1	2	

Fisher-Freeman-Halton testi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

(PKOSPS: Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, n: birey sayısı)

4.4.2. Tüm Ağız Klinik Periodontal Parametreler

Çalışma gruplarındaki bireylerin başlangıç (T_0) ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6.haftadaki (T_1) tüm ağız periodontal parametrelerine ait verileri ile bu verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.5'te özetlendi. Pİ ve SK değerlerinin gingivitise sahip gruplarda (PKOSG ve SG) sağlıklı gruplara (PKOSPS ve SPS) göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldığı belirlendi ($p < 0,001$). Bunun yanı sıra, PKOSG grubunun başlangıç (T_0) SK değerlerinin SG grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p = 0,017$) ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası değişimin gruplar arasında anlamlı derecede farklı olduğu ($p = 0,028$) belirlendi. PKOSG grubunda T_1 zamanına ait Pİ verilerinin SG grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p = 0,024$) diğer taraftan değişimin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

Tablo 4.5: Çalışma gruplarındaki bireylerin T₀ ve T₁ zamanlarına ait tüm ağız klinik periodontal parametreleri

Tüm Ağız Periodontal Parametreler	PKOSPS(n=20)	PKOSG(n=20)	SG(n=20)	SPS(n=20)	p*
SD (mm)					
T ₀	1,84±0,21	1,97±0,18	1,99±0,19	1,94±0,20	0,094
T ₁	-	1,97±0,18	1,99±0,19	-	0,744
p[#]	-	-	-	-	0,744 ^Ω
KAS (mm)					
T ₀	1,85±0,20	1,98±0,18	2,00±0,19	1,94±0,20	0,070
T ₁	-	1,98±0,18	2,00±0,19	-	0,741
p[#]	-	-	-	-	0,741 ^Ω
Pİ					
T ₀	0,54±0,17 ^a	1,60±0,31 ^b	1,53±0,17 ^b	0,42±0,11 ^a	<0,001
T ₁	-	0,61±0,23	0,47±0,07	-	0,024
p[#]	-	<0,001	<0,001	-	0,094 ^Ω
SK (%)					
T ₀	6,45±1,73 ^a	39,05±6,21 ^b	34,50±6,63 ^c	6,30±1,21 ^a	<0,001
T ₁	-	8,35±0,67	8,05±0,82	-	0,215
p[#]	-	<0,001	<0,001	-	0,028^Ω

*:Tek yönlü ANOVA testi ve Dunn Bonferroni testi, veriler ortalama± standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

[#]:Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

^Ω: T₀-T₁ zamanları arası değişimin gruplar arası karşılaştırması

T₁ zamanındaki verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

(PKOSPS: Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, SG: Sistemik Sağlıklı Gingivitis, SPS: Sistemik Sağlıklı Periodontal Sağlıklı, n: birey sayısı, SD: Sondalama Derinliği, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, Pİ: Plak İndeksi, SK: Sondalamada Kanama)

4.4.3. Örnek Alınan Dişe Ait Klinik Periodontal Parametreler

Gingivitise sahip gruplarda (PKOSG ve SG) örnek alınan dişe ait başlangıç (T₀) Pİ, SK ve DOS hacmi verilerinin sağlıklı gruplara (PKOSPS ve SPS) göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p<0,001) ve bu parametrelerin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında (T₁) anlamlı derecede azaldığı (p<0,001) saptandı (Bkz: Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Çalışma gruplarındaki bireylerin T₀ ve T₁ zamanlarında örnek alınan diş ait klinik periodontal parametreleri ve DOS hacmi verileri

Örnek Alınan Diş Ait Periodontal Parametreler	PKOSPS(n=20)	PKOSG(n=20)	SG(n=20)	SPS(n=20)	p*
dSD (mm)					
T ₀	1,85±0,25	1,94±0,28	2,02±0,13	1,83±0,25	0,058
T ₁	-	1,94±0,28	2,02±0,13	-	0,265
<i>p</i> [#]	-	-	-	-	0,263 ^Ω
dKAS (mm)					
T ₀	1,85±0,25	1,94±0,28	2,02±0,13	1,83±0,25	0,058
T ₁	-	1,94±0,28	2,02±0,13	-	0,265
<i>p</i> [#]	-	-	-	-	0,263 ^Ω
dPI					
T ₀	0,17±0,22 ^a	1,32±0,27 ^b	1,29±0,23 ^b	0,02±0,11 ^a	<0,001
T ₁	-	0,17±0,24	0,08±0,15	-	0,175
<i>p</i> [#]	-	<0,001	<0,001	-	0,337 ^Ω
dSK (%)					
T ₀	0,00±0,00 ^a	54,98±7,80 ^b	51,66±5,10 ^b	0,00±0,00 ^a	<0,001
T ₁	-	0,00±0,00	0,00±0,00	-	-
<i>p</i> [#]	-	<0,001	<0,001	-	0,120 ^Ω
DOS hacmi (µL)					
T ₀	0,14±0,06 ^a	0,52±0,27 ^b	0,55±0,25 ^b	0,18±0,08 ^a	<0,001
T ₁	-	0,20±0,14	0,16±0,10	-	0,297
<i>p</i> [#]	-	<0,001	<0,001	-	0,927 ^Ω

*:Tek yönlü ANOVA testi ve Dunn Bonferroni testi, veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

#:Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Ω: T₀-T₁ zamanları arası değişimin gruplar arası karşılaştırması

T₁ zamanındaki verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

(PKOSPS:Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, SG:Sistemik Sağlıklı Gingivitis, SPS: Sistemik Sağlıklı Periodontal Sağlıklı, n: birey sayısı, dSD:Örnek Alınan Dişin Sondalama Derinliği, dKAS: Örnek Alınan Dişin Klinik Ataşman Seviyesi, dPI: Örnek Alınan Dişin Plak İndeksi, dSK: Örnek Alınan Dişte Sondalamada Kanama)

4.5.Biyokimyasal Bulgular

Çalışma gruplarındaki bireylerin başlangıç (T₀) ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 6.haftadaki (T₁) DOS ve tükürük biyokimyasal parametrelerine ait veriler ile bu verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de özetlendi.

T₀ DOS IL-6 konsantrasyonunun gingivitis gruplarında (PKOSG ve SG) periodontal sağlıklı gruplara (PKOSPS ve SPS) göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenirken (p<0,001), DOS IL-6 total miktarının gruplar arasında farklı olmadığı (p=0,383) tespit edildi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ise DOS IL-6 total miktarının değişmediği (p>0,05) görülürken, DOS IL-6 konsantrasyonunun PKOSG ve SG gruplarının grup içi değerlendirmelerinde anlamlı derecede artış gösterdiği (sırasıyla

$p=0,002$; $<0,001$) fakat gruplar arası değerlendirmede ise bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,546$) belirlendi.

T_0 DOS IL-10 konsantrasyonunun periodontal sağlıklı gruplarda gingivitis gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$) olduğu, diğer taraftan DOS IL-10 total miktarının ise gruplar arasında farklı olmadığı ($p=0,09$) tespit edildi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ise DOS IL-10 total miktarının istatistiksel olarak anlamlı değişmediği ($p>0,05$), diğer taraftan DOS IL-10 konsantrasyonunun ise PKOSG ve SG gruplarının grup içi değerlendirmelerinde anlamlı derecede artış gösterdiği ($p<0,001$) fakat bu artışın gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,707$) belirlendi.

Başlangıç DOS IL-6/IL-10 oranının gruplar arasında farklı olmadığı ($p>0,05$), cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası grup içi değerlendirmede anlamlı değişim göstermediği ($p>0,05$), ilave olarak bu değişimin gruplar arası karşılaştırılmasında da sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Başlangıç DOS ANXA1 konsantrasyonu ve total miktarının periodontal sağlıklı gruplarda gingivitis gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla $p<0,001$; $0,008$) tespit edildi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ise DOS ANXA1 konsantrasyonunun her iki grupta da (PKOSG ve SG) anlamlı derecede artış gösterdiği ($p=0,001$); ancak bu değişimin gruplar arası karşılaştırılmasında sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,968$) tespit edildi. ANXA1 total miktarının cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası PKOSG grubunda artış gösterdiği, öte yandan SG grubunda ise azaldığı ve başlangıca göre olan bu değişimin (T_0-T_1 DOS ANXA1) total miktarının gruplar arasında anlamlı derecede farklı olduğu ($p=0,010$) saptandı.

Tablo 4.7: Çalışma gruplarındaki bireylerin T₀ ve T₁ zamanlarına ait DOS IL-6, IL-10 ve ANXA1 verileri

DOS Biyokimyasal Verileri	PKOSPS(n=20)	PKOSG(n=20)	SG(n=20)	SPS(n=20)	p*
IL-6 konsantrasyonu (pg/μL)					
T ₀	1093,75±1059,80	257,99±108,24 ^a	262,46±161,43 ^a	739,43±324,54	<0,001
T ₁	-	816,30±789,77	957,39±679,29	-	0,548
p [#]	-	0,002	<0,001	-	0,546 ^Ω
IL-6 total miktar (pg/30sn)					
T ₀	58,29±4,54	55,14±5,79	55,76±5,50	56,17±7,72	0,383
T ₁	-	55,55±6,34	56,19±5,55	-	0,737
p [#]	-	0,827	0,818	-	0,546 ^Ω
IL-10 konsantrasyonu (pg/μL)					
T ₀	5752,27±5800,81	1276,93±542,86 ^a	1263,42±794,97 ^a	3656,50±1838,78	<0,001
T ₁	-	4321,98±4308,37	4817,39±3488,38	-	0,692
p [#]	-	<0,001	<0,001	-	0,707 ^Ω
IL-10 total miktarı (pg/30sn)					
T ₀	302,37±34,26	275,43±47,71	271,56±44,57	275,39±42,30	0,090
T ₁	-	281,97±33,85	284,07±28,33	-	0,832
p [#]	-	0,639	0,370	-	0,910 ^Ω
IL6/IL10 total miktar oranı					
T ₀	0,19±0,02	0,20±0,03	0,21±0,03	0,20±0,02	0,485
T ₁	-	0,19±0,02	0,19±0,01	-	0,990
p [#]	-	0,475	0,225	-	0,743 ^Ω
ANXA1 konsantrasyonu (ng/μL)					
T ₀	188,96±176,64	41,30±19,28 ^a	38,02±24,23 ^a	119,71±59,69 ^c	<0,001
T ₁	-	136,32±134,76	138,04±103,52	-	0,964
p [#]	-	0,001	0,001	-	0,968 ^Ω
ANXA1 total miktarı (ng/30sn)					
T ₀	10,32±1,72 ^c	8,94±2,19	8,14±1,4 ^a	9,18±2,38	0,008
T ₁	-	9,25±1,43	7,86±1,08	-	0,001
p [#]	-	0,453	0,514	-	0,010^Ω

*:Tek yönlü ANOVA testi ve Dunn Bonferroni testi veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

#:Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Ω: T₀-T₁ zamanları arası değişimin gruplar arası karşılaştırması

T₁ zamanındaki verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

a: PKOSPS grubuna göre farklılık, c: SG grubuna göre farklılık

(PKOSPS:Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, SG:Sistemik Sağlıklı Gingivitis, SPS: Sistemik Sağlıklı Periodontal Sağlıklı, n: birey sayısı, ort±ss: ortalama±standart sapma)

Başlangıç tükürük IL-6 konsantrasyonunun gruplar arası anlamlı derecede farklı olmadığı (p=0,438) belirlendi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ise her iki grupta da (PKOSG ve SG) tükürük IL-6 konsantrasyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (p<0.05) fakat bu değişimin gruplar arasında anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Başlangıç tükürük IL-10 konsantrasyonunun gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası bu düzeylerin anlamlı değişim göstermediği ($p>0,05$), ilave olarak bu değişimin de gruplar arasında farklı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Başlangıç tükürük IL-6/ IL-10 konsantrasyonu oranının gingivitis gruplarında sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,008$) ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı derecede azaldığı ($p>0,05$) fakat bu değişimin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tükürük ANXA1 konsantrasyonunun başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası düzeylerinin hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırılmasında sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 4.8: Çalışma gruplarındaki bireylerin T₀ ve T₁ zamanlarına ait tükürük IL-6, IL-10 ve ANXA1 verileri

Tükürük Biyokimyasal Verileri	PKOSPS(n=20)	PKOSG(n=20)	SG(n=20)	SPS(n=20)	p*
IL-6 konsantrasyonu (pg/mg)					
T ₀	58,59±43,48	79,75±63,27	105,72±72,40	57,48±44,96	0,438
T ₁	-	40,38±40,72	36,63±36,88	-	0,762
p [#]	-	0,010	<0,001	-	0,438 ^Ω
IL-10 konsantrasyonu (pg/mg)					
T ₀	860,74±457,38	825,06±387,51	752,51±356,45	883,11±503,03	0,787
T ₁	-	826,75±398,55	887,44±348,52	-	0,611
p [#]	-	0,986	0,177	-	0,951 ^Ω
IL6/IL10 oranı					
T ₀	0,07±0,05	0,10±0,07 ^a	0,15±0,11 ^a	0,07±0,06 ^{b,c}	0,008
T ₁	-	0,05±0,04	0,04±0,05	-	0,770
p [#]	-	0,035	<0,001	-	0,164 ^Ω
ANXA1 konsantrasyonu (ng/mg)					
T ₀	26,96±17,61	23,85±9,02	25,12±13,09	25,61±14,44	0,915
T ₁	-	24,77±9,43	29,99±13,56	-	0,260
p [#]	-	0,686	0,094	-	0,404 ^Ω

*:Tek yönlü ANOVA testi ve Dunn Bonferroni testi veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

[#]:Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

^Ω: T₀-T₁ zamanları arası değişimin gruplar arası karşılaştırması

T₁ zamanındaki verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

(PKOSPS:Polikistik Over Sendromu Periodontal Sağlıklı, PKOSG: Polikistik Over Sendromu Gingivitis, SG:Sistemik Sağlıklı Gingivitis, SPS: Sistemik Sağlıklı Periodontal Sağlıklı, n: birey sayısı, ort±ss: ortalama±standart sapma)

4.6.Korelasyon Analizleri

4.6.1.Çalışma Popülasyonuna Ait Tüm Ağız Klinik Periodontal Parametreler ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonları

Başlangıç tüm ağız klinik periodontal parametreler ile tükürük biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu sonuçları Tablo 4.9'da gösterildi.

Tüm ağız klinik parametrelerin birbiri ile korelasyon sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Tüm ağız SD değeri ile;

KAS değeri arasında pozitif çok yüksek düzeyde korelasyon, SK değeri arasında pozitif çok zayıf korelasyon,

2. Tüm ağız KAS değeri ile;

SK değeri arasında pozitif zayıf korelasyon,

3. Tüm ağız Pİ değeri ile;

SK değeri arasında pozitif çok yüksek düzeyde korelasyon olduğu belirlendi.

Tüm ağız klinik parametreler ile biyokimyasal parametrelerin tükürük düzeyleri arasındaki korelasyon sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Tüm ağız SK değeri ile;

Tükürük IL-6/IL-10 oranı arasında pozitif çok zayıf düzeyde korelasyon olduğu tespit edildi.

Biyokimyasal parametrelerin tükürük düzeylerinin birbirleri ile olan korelasyon sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Tükürük IL-6 konsantrasyonu ile;

Tükürük IL-6/IL-10 oranı arasında pozitif orta düzeyde korelasyon, tükürük IL-10 konsantrasyonu arasında pozitif çok zayıf korelasyon,

2. Tükürük IL-10 konsantrasyonu ile;

Tükürük ANXA1 konsantrasyonu arasında pozitif yüksek düzeyde korelasyon, tükürük IL-6/IL-10 oranı arasında negatif zayıf korelasyon,

3. Tükürük IL-6/IL-10 oranı ile;

Tükürük ANXA1 konsantrasyonu arasında negatif zayıf düzeyde korelasyon olduğu tespit edildi.

Tablo 4-9: Başlangıç tüm ağız klinik periodontal parametreler ile tükürük biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu

Korelasyon	SD(mm)	KAS(mm)	Pİ	SK(%)	SALIL6	SALIL10	SALIL6/IL10	SALANXA1
SD(mm)	r							
	p							
KAS(mm)	r	0,989**						
	p	0,000						
Pİ	r	0,152	0,181					
	p	0,177	0,108					
SK(%)	r	0,247*	0,275*	0,944**				
	p	0,027	0,014	0,000				
SALIL6	r	0,064	0,094	0,201	0,198			
	p	0,573	0,409	0,073	0,078			
SALIL10	r	-0,089	-0,078	-0,080	-0,121	0,228*		
	p	0,431	0,489	0,482	0,284	0,042		
SALIL6/IL10	r	0,146	0,159	0,195	0,222*	0,683**	-0,314**	
	p	0,200	0,162	0,085	0,049	0,000	0,005	
SALANXA1	r	-0,002	-0,010	-0,060	-0,081	0,075	0,749**	-0,280*
	p	0,988	0,933	0,594	0,475	0,507	0,000	0,013

*: $p < 0,01$ ** : $p < 0,05$ r: korelasyon katsayısı

SD: sondalamada derinliği, KAS: klinik ataşman seviyesi, Pİ: plak indeksi, SK: sondalamada kanama, SALIL6: tükürük IL-6 konsantrasyonu, SALIL10: tükürük IL-10 konsantrasyonu, SALIL6/IL10: tükürük IL-6/IL-10 konsantrasyonu oranı, SALANXA1: tükürük ANXA1 konsantrasyonu

4.6.2.Örnekleme Bölgesine Ait Klinik Periodontal Parametreler ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonları

Örnek alınan dişe ait başlangıç klinik periodontal parametreler ile DOS biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu sonuçları Tablo 4.10'da gösterildi.

Korelasyon sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Örnek alınan dişe ait SD değeri ile;

KAS değeri arasında pozitif çok yüksek düzeyde korelasyon, SK değeri arasında pozitif zayıf korelasyon, total DOS IL-6 miktarı ile negatif çok zayıf düzeyde korelasyon, total DOS ANXA1 miktarı ile negatif zayıf korelasyon,

2. Örnek alınan dişe ait KAS değeri ile;

SK değeri arasında pozitif zayıf korelasyon; total DOS IL-6 miktarı ile negatif çok zayıf düzeyde korelasyon; total DOS ANXA1 miktarı ile negatif zayıf korelasyon,

3. Örnek alınan dişe ait Pİ değeri ile;

SK değeri arasında pozitif çok yüksek düzeyde korelasyon, DOS hacmi arasında pozitif orta düzeyde korelasyon; DOS IL-6, DOS IL-10 ve DOS ANXA1 konsantrasyonu arasında negatif zayıf korelasyon,

4. Örnek alınan dişe ait SK değeri ile;

DOS hacmi arasında pozitif orta düzeyde korelasyon; DOS IL-6, DOS IL-10 konsantrasyonu ve total DOS ANXA1 miktarı arasında negatif zayıf korelasyon; DOS ANXA1 konsantrasyonu arasında negatif orta düzeyde korelasyon,

5. DOS IL-6 konsantrasyonu ile;

DOS IL-10 ve DOS ANXA1 konsantrasyonu arasında pozitif çok yüksek düzeyde korelasyon,

6. Total DOS IL-6 miktarı ile;

Total DOS IL-10 miktarı arasında pozitif orta düzeyde korelasyon; total DOS ANXA1 konsantrasyonu arasında pozitif zayıf korelasyon,

7. DOS IL-10 konsantrasyonu ile;

DOS ANXA1 konsantrasyonu arasında pozitif çok yüksek düzeyde korelasyon,

8. Total DOS IL-10 miktarı ile;

DOS IL-6/IL10 oranı ve total DOS IL-6/IL-10 oranı arasında negatif yüksek düzeyde korelasyon, DOS ANXA1 total miktarı arasında pozitif zayıf korelasyon olduğu belirlendi.



Tablo 4.10: Başlangıç örnek alınan dişe ait klinik periodontal parametreler ile DOS biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu

Korelasyon	dSD	dKAS	dPI	dSK	DOS hacmi	DOSIL6	TDOS IL6	DOS IL10	TDOS IL10	TDOSIL6/IL10	DOS ANXA1	TDOS ANXA1
dSD(mm)	r											
	P											
dKAS(mm)	r	1,000**										
	P	0,000										
dPI	r	0,219	0,219									
	P	0,050	0,050									
dSK(%)	r	0,279*	0,949**									
	P	0,012	0,000									
DOS hacmi	r	0,220	0,670**	0,681**								
	P	0,050	0,000	0,000								
DOSIL6	r	-0,105	-0,460**	-0,494**	-0,552**							
	P	0,353	0,000	0,000	0,000							
TDOSIL6	r	-0,227*	-0,227*	-0,179	0,106	-0,042						
	P	0,043	0,043	0,111	0,349	0,709						
DOSIL10	r	-0,109	-0,109	-0,434**	-0,527**	0,993**	-0,051					
	P	0,335	0,335	0,000	0,000	0,000	0,656					
TDOSIL10	r	-0,203	-0,203	-0,114	0,102	0,078	0,652**	0,134				
	P	0,070	0,070	0,313	0,370	0,491	0,000	0,238				
TDOSIL6/IL10	r	0,088	0,088	0,009	-0,006	-0,123	-0,037	-0,198	-0,756**			
	P	0,438	0,438	0,939	0,484	0,278	0,743	0,078	0,000			
DOSANXA1	r	-0,102	-0,102	-0,470**	-0,540**	0,978**	-0,044	0,974**	0,098	-0,150		
	P	0,368	0,368	0,000	0,000	0,000	0,697	0,000	0,387	0,184		
TDOSANXA1	r	-0,301**	-0,301**	-0,198	-0,018	0,015	0,438**	0,022	0,427**	-0,187	0,153	
	P	0,007	0,007	0,078	0,877	0,897	0,000	0,847	0,000	0,097	0,175	

*: $p < 0,01$ **: $p < 0,05$ r: korelasyon katsayısı

dSD: örnek alınan dişin sondalamada derinliği, dKAS: örnek alınan dişin klinik ataşman seviyesi, dPI: örnek alınan dişin plak indeksi, dSK: örnek alınan dişte sondalamada kanama, DOSIL6: DOS IL-6 konsantrasyonu, TDOSIL6: DOS IL-6 total miktarı, DOSIL10: DOS IL-10 konsantrasyonu, TDOSIL10: DOS IL-10 total miktarı, TDOSIL6/IL10: DOS IL-6/IL-10 total miktar oranı, DOSANXA1: DOS ANXA1 konsantrasyonu, TDOSANXA1: DOS ANXA1 total miktarı

4.6.3.Çalışma Popülasyonuna Ait Biyokimyasal Verilerin Korelasyonları

Başlangıç tükürük biyokimyasal parametreleri ile DOS biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu sonuçları Tablo 4.11’de gösterildi.

Korelasyon sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Total DOS IL-6 miktarı ile;

Tükürük ANXA1 konsantrasyonu arasında pozitif zayıf korelasyon, tükürük IL-10 konsantrasyonu arasında pozitif çok zayıf düzeyde korelasyon, tükürük IL-6/IL-10 oranı arasında negatif zayıf korelasyon,

2. Total DOS ANXA1 miktarı ile;

Tükürük IL-6/IL-10 oranı arasında negatif zayıf korelasyon olduğu saptandı.

Tablo 4.11: Başlangıç tükürük biyokimyasal parametreleri ile DOS biyokimyasal parametreleri arasındaki Spearman korelasyonu

		DOS IL6	TDOS IL6	DOS IL10	TDOS IL10	TDOS IL6/ IL10	DOS ANXA1	TDOS ANXA1
SALIL6	r	-0,128	-0,102	-0,116	0,014	-0,194	-0,117	-0,106
	p	0,257	0,367	0,306	0,900	0,085	0,303	0,351
SALIL10	r	-0,052	0,233*	-0,034	0,206	-0,028	-0,056	0,154
	p	0,644	0,038	0,762	0,067	0,808	0,620	0,173
SALIL6/IL10	r	-0,118	-0,289**	-0,128	-0,196	-0,080	-0,113	-0,252*
	p	0,299	0,009	0,256	0,081	0,479	0,320	0,024
SALANXA1	r	-0,025	0,295**	-0,026	0,180	0,049	-0,041	0,194
	p	0,824	0,008	0,819	0,111	0,668	0,717	0,085

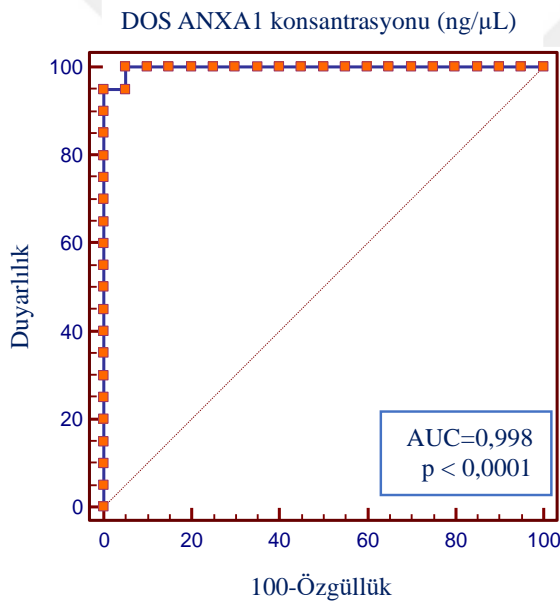
*: $p < 0,01$ **: $p < 0,05$ r: korelasyon katsayısı

DOSIL6: DOS IL-6 konsantrasyonu, TDOSIL6: DOS IL-6 total miktarı, DOSIL10: DOS IL-10 konsantrasyonu, TDOSIL10: DOS IL-10 total miktarı, TDOSIL6/IL10: DOS IL-6/IL-10 total miktar oranı, DOSANXA1: DOS ANXA1 konsantrasyonu, TDOSANXA1: DOS ANXA1 total miktarı, SALIL6: tükürük IL-6 konsantrasyonu, SALIL10: tükürük IL-10 konsantrasyonu, SALIL6/IL10: tükürük IL-6/IL-10 konsantrasyonu oranı, SALANXA1: tükürük ANXA1 konsantrasyonu

4.7.ROC Analizi Sonuçları

4.7.1.PKOS Gruplarında ROC Analizi

20 gingivitis hastası (PKOSG) ve 20 periodontal sağlıklı (PKOSPS) bireye ait DOS ANXA1 konsantrasyonu için yapılan ROC analizi değerlendirmesine göre eğri altında kalan alan AUC=0,998 olarak hesaplandı (Bknz.:Şekil 4.1). Duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %100 olarak bulunan eğrinin sınır değeri $\leq 72,89$ olarak belirlendi. Buna göre, PKOS hastalarında gingivitis ve periodontal sağlık arasında ayırım yapılmasında DOS ANXA1 biyobelirtecinin ayırt ediciliğinin güvenilir ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,0001$) tespit edildi.

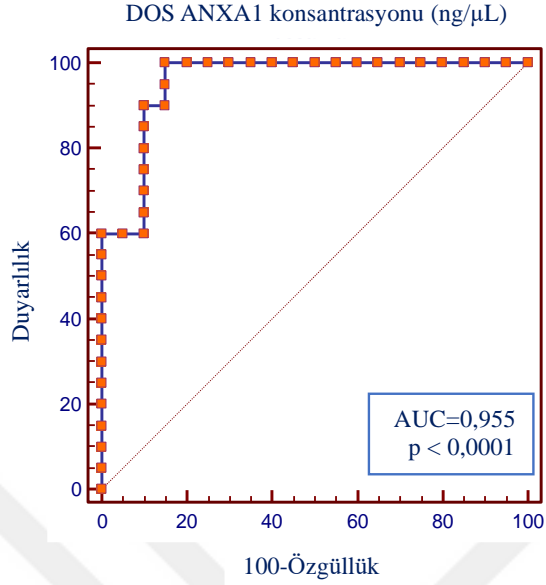


Şekil 4.1: PKOS hastalarında gingivitis için DOS ANXA1 konsantrasyonunun (ng/µL) duyarlılık ve özgüllük değerlerini gösteren ROC eğrisi

4.7.2.Sistemik Sağlıklı Gruplarda ROC Analizi

20 gingivitis hastası (SG) ve 20 periodontal sağlıklı (SPS) bireye ait DOS ANXA1 konsantrasyonu için yapılan ROC analizi değerlendirmesine göre eğri altında kalan alan AUC=0,955 olarak hesaplandı (Bknz.:Şekil 4.2). Duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %85 olarak bulunan eğrinin sınır değeri $> 54,13$ olarak belirlendi. Buna göre, sistemik sağlıklı bireylerde gingivitis ve periodontal sağlık arasında ayırım yapılmasında DOS

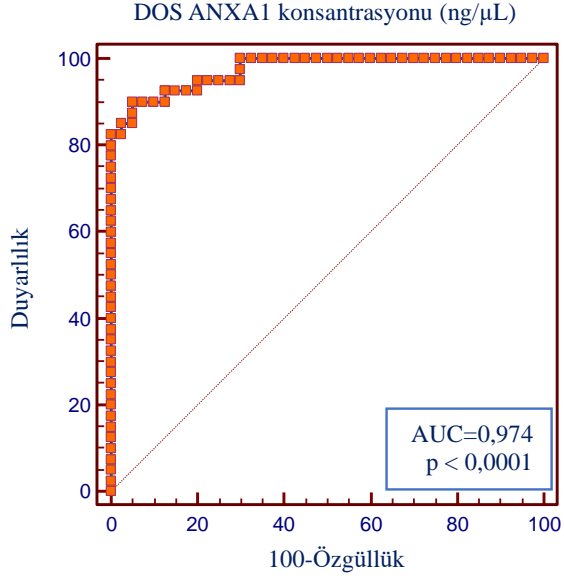
ANXA1 biyobelirtecinin ayırt ediciliğinin güvenilir ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,0001$) tespit edildi.



Şekil 4.2: Sistemik sağlıklı bireylerde gingivitis için DOS ANXA1 konsantrasyonunun (ng/μL) duyarlılık ve özgüllük değerlerini gösteren ROC eğrisi

4.7.3.Çalışma Geneli ROC Analizi

40 gingivitis hastası (PKOSG ve SG) ve 40 periodontal sağlıklı (PKOSPS ve SPS) bireye ait DOS ANXA1 konsantrasyonları için yapılan ROC analizi değerlendirmesine göre eğri altında kalan alan AUC=0,974 olarak hesaplandı (Bknz.:Şekil 4.3). Duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %95 olarak bulunan eğrinin sınır değeri $\leq 66,57$ olarak belirlendi. Buna göre, gingivitis ve periodontal sağlık arasında ayırım yapılmasında DOS ANXA1 biyobelirtecinin ayırt ediciliğinin güvenilir ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) olduğu tespit edildi.



Şekil 4.3: Gingivitis hastalığı için DOS ANXA1 konsantrasyonunun (ng/ μ L) duyarlılık ve özgüllük değerlerini gösteren ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

Altı hafta takip süreli bu prospektif vaka kontrollü klinik çalışmada başlangıç klinik periodontal parametreler ile DOS ve tükürük IL-6, IL-10, ANXA1 biyobelirteçlerinin sonuçlarına göre PKOS ve sistemik sağlıklı gruplar arasında farklılık olup olmadığı, PKOS'un gingival enflamasyon üzerine etkisi ve cerrahi olmayan peridontal tedavinin klinik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimi üzerine etkisi araştırıldı. Bilgilerimiz dahilinde bu çalışma herhangi bir medikal tedavi almayan polikistik over sendromlu kadınlarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonuçlarının ve ANXA1 biyobelirtecinin diş eti oluşu sıvısındaki değişiminin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre “Gingivitis tedavisi sonrası polikistik over sendromuna sahip kadınların klinik periodontal parametrelerinin ve biyokimyasal biyobelirteç seviyelerinin sistemik sağlıklı gruba benzer şekilde değişeceği” hipotezi desteklenmiş olup ANXA1 biyobelirtecinin gingivitis için ayırt ediciliğinin güvenilir olduğu tespit edildi.

Literatürde yapılan çalışmalar PKOS'lu kadınlarda hem klinik hem de biyokimyasal özelliklerin yaşla birlikte değişim gösterdiğini bildirmiştir [189-192]. Yumurtalıklardan ve adrenal bezlerden androjen salgılanması yaşlanmanın bir fonksiyonu olarak azalabilmekte ve bu eğilime hirsütizm skorları eşlik etmektedir [192]. Bu nedenle çalışmamıza katılan bireyler genç popülasyondan seçilmiş olup yaş ortalamalarının ve grupların PKOS fenotipi açısından dağılımının homojen olmasına özen gösterildi.

Boy, kilo, bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümü, bel/kalça oranı, vücut kitle indeksini içeren antropometrik ölçümler vücut oranlarını incelemek ve abdominal obezite teşhisi için evrensel olarak uygulanabilen girişimsel olmayan yöntemlerdir [193, 194]. Obezite; vücut kitle indeksinin yüksek olması ile karakterizedir ve PKOS'lu bireylerde kardiyovasküler risk faktörleri ve doğurganlık prognozunun düşmesi üzerine etkileri bulunmaktadır [93]. Bel çevresi ve PKOS açısından bakıldığında ise normal bir bel çevresi; normal bir metabolik profil ve metabolik sendromun olmaması ile ilişkilendirilmektedir [195]. Obezite ve periodontitis arasındaki ilişkide altta yatan patofizyolojik mekanizma belirsizliğini korusa da, kronik enflamatuvar durum ve oksidatif stresin bir sonucu olarak insülin direnci gelişiminin obezite ve periodontitis arasındaki ilişkide rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir [196]. Bu bilgiler dikkate alınarak çalışmamızda çalışma popülasyonumuz boy, kilo, bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümü, bel/kalça oranı,

vücut kitle indeksi açısından benzer değerlere sahip ve VKİ değerleri 25 kg/m²'den az olan bireyler ile oluşturulmuştur.

Antropometrik değerlendirme yöntemlerinden olan mFG indeksi PKOS hastalarında hirsütizm skorlarını belirlemek için kullanılmaktadır. PKOS'ta hirsütizm prevalansı %70-80 arasında değişirken genel popülasyonda kadınlardaki prevalansı %4 ila %11 arasındadır [197]. 1961 yılında Ferriman ve Gallwey'in tanımladığı FGS ile 11 vücut alanı değerlendirilmektedir. Ön kol ve alt bacak androjenlere daha az duyarlı bölgeler olduğu için skora sisteminden çıkarılmış ve 9 bölgeyi içeren mFG skalası tanımlanmıştır. 2018 yılında yayınlanan konsensus raporunda standartlaştırılmış görsel skala şeklinde bulunan mFG skorlamasının kullanılması önerilmiştir [7]. Güncel literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hirsütizm skorlarını belirlemek için FGS yerine mFG skorlaması kullanıldı. Literatürde yapılan klinik çalışmalara bakıldığında PKOS grubuna ait FGS değerlerinin sistemik sağlıklı gruptan yüksek olduğu saptanmıştır [32, 198]. Bunun yanı sıra çalışma modeline göre ayrılan PKOS grupları arasında FGS skorunun farklı olduğunu bildiren çalışmalar [30, 31] olduğu gibi, mFG skorları açısından farklılık olmadığını bildiren çalışmalar [181] da mevcuttur. Çalışmamızda PKOS gruplarında mFG skorları sistemik sağlıklı gruplara göre yüksek bulunmuş olması hiperandrojenizmle uyumlu olarak hirsütizmin artmasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan PKOS grupları arasında fark görülmemesinin sebebi ise çalışmamızda PKOS fenotiplerinin eşit dağılıma sahip olmasıdır.

PKOS'un teşhis edilmesi ve sistemik sağlıklı bireylerin ayırımı yapabilmek için çalışma başlangıcında tüm bireylerin hormonal ve metabolik tahlil sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda PKOS gruplarında beklenildiği gibi serum LH/FSH oranı, DHEAS ve AS düzeyleri sistemik sağlıklı gruplara göre yüksek bulunurken, FSH düzeyi düşük bulunmuştur. Bu durumun sebebi PKOS'un etiyopatogenezinde belirtildiği üzere hipotalamustan GnRH salgılanmasının artmasını takiben hipofiz bezi tarafından LH salgılanması sonucu LH/FSH oranının yükselmesidir. Artan LH/FSH oranı teka hücrelerinden androjen salgılanmasını artırarak DHEAS ve AS gibi hormonların yükselmesine sebep olur. Literatüre bakıldığında 17-OH progesteron düzeylerinin PKOS gruplarında sistemik sağlıklı gruplara göre daha yüksek [30, 31] olduğuna dair çalışmalar olduğu gibi herhangi bir fark gözlenmeyen çalışmalar [199] da mevcuttur. Çalışmamızda 17-OH progesteron düzeyleri PKOS gruplarında daha yüksek bulunmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde

PKOS gruplarında sistemik sağlıklı gruplara göre daha yüksek seviyelerde serbest testosteron [31] ve total testosteron [32, 33] bildirilmiş olan çalışmaların yanı sıra benzer total testosteron [30, 199, 200] seviyelerinin tespit edildiği çalışmalar da mevcuttur. Total testosteron seviyesinin değerlendirilmesi açısından bulgularımız gruplar arasında benzerlik bulunan çalışmalar ile uyumludur. Glikoz intolerans belirteçleri (açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR) ve lipid profilleri (trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol) açısından bakıldığında PKOS grubunun sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre farklı değerlerde [30-33, 199] olduğunu gösteren çalışmalar bulunduğu gibi herhangi bir farklılık gözlenmeyen [32, 199, 200] çalışmalar da literatürde mevcuttur. Çalışmamızın sonuçlarına göre LDL, trigliserid, total kolesterol, açlık insülin, açlık kan şekeri ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arası fark gözlenmezken HDL değerlerinin periodontal sağlıklı grupta yüksek bulunması literatürdeki çalışmalar ile uyumludur [201, 202].

Literatürde PKOS ve periodontal durum arasındaki ilişkiye odaklanan birçok çalışma bulunmaktadır [27, 30-32, 179, 181, 198, 199, 203]. Periodontal durumun klinik değerlendirilmesinde ise çeşitli klinik periodontal indekslerden yararlanılarak periodontal ölçümler gerçekleştirilir. Çalışmamızda kullanılan klinik periodontal parametreler sondalama derinliği, klinik ataşman seviyesi, plak indeksi ve sondalamada kanamayı içermektedir. PKOS ve sistemik sağlıklı iki grupla dizayn edilen kesitsel çalışmalar incelendiğinde PKOS grubunda daha yüksek PI [32, 33, 200], gingival indeks (Gİ) [32, 204], modifiye gingival indeks (mGİ) [33], SK [32, 33, 200], SD [32] ve klinik ataşman kaybı [200, 204] bulunduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra iki grup arasında bu parametreler açısından fark olmadığını [205, 206] gösteren çalışmalar da mevcuttur. Literatürde PKOS ve gingival enflamasyonun ilişkisini inceleyen çalışmalarda [27-30] PKOS'tan bağımsız olarak tüm gingivitis gruplarında daha yüksek PI, SK ve SD değerleri bildirmişlerdir. Kronik periodontitis ve PKOS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında PKOS'tan bağımsız olarak kronik periodontitis gruplarında daha yüksek SD [179, 198], KAS [179, 198], PI [179], SK [179, 198] ve Gİ [179] değerleri tespit edilmiştir. Işık ve ark.larının dört PKOS fenotip grubu ve bir sistemik sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmada gruplar arasında PI, GI, SK ve KAS gibi periodontal parametrelerde anlamlı bir fark bulunmazken, PKOS'lu hastalarda SD değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [199]. Çalışmamızda gruplar arası başlangıç klinik periodontal parametre verileri karşılaştırıldığında çalışma dizaynımız açısından benzer literatürlerle uyumlu

şekilde PKOS'tan bağımsız olarak gingivitis gruplarında PI değerleri daha yüksek bulunmuş olup SK değerlerinin PKOSG grubunda tüm gruplara göre daha yüksek olduğu belirlendi. SK'nın PKOSG grubunda daha yüksek olması PKOS'un gingivitis hastalarında gingival enflamasyonu arttıyor olması ile açıklanabileceği gibi, bu sonuç biyokimyasal bulgularla desteklenmemiştir. Diğer taraftan, SD değerleri açısından fark bulunmamasının sebebi periodontal hastalığın gingival enflamasyon aşamasında olması ve gingivitis ile periodontal sağlıklı gruplarda klinik ataşman kaybının olmaması gerekliliği ile açıklanabilir.

Literatürdeki mevcut kesitsel çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamız gingivitis gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan prospektif vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Deepti ve ark.larının yapmış olduğu prospektif klinik çalışmada, PKOS ve kronik periodontitis hastalarında, sistemik PKOS tedavisine ilave periodontal tedavi uygulamasının sadece ağız hijyen eğitimi verilmesine göre klinik parametrelerde daha fazla iyileşme sağladığını bildirmişlerdir [181]. Bizim çalışmamızda PKOS grubundaki bireyler yeni teşhis edilmiş ve herhangi bir medikal tedavi almayan bireylerden oluşmaktaydı. PKOS teşhisi almış bireyler ve sistemik sağlıklı bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye verdiği yanıtın karşılaştırılması açısından çalışmamız, bilgilerimiz dahilinde literatürde yapılan ilk çalışma olmakla birlikte klinik periodontal ölçüm değerlendirmelerine göre her iki gingivitis grubunun da tedaviye benzer yanıt verdiğini söyleyebiliriz.

Periodontal hastalıkların patogenezinin değerlendirilmesinde, biyofilm oluşumunun apikal yönde ilerlemesi ve plak kütleindeki artışla eş zamanlı olarak marjinal diş etinde hastalığın ilk belirtileri görülmektedir. Bakteri plağına ilk konak tepkisinin, subepitelyal kan damarlarında vasküler geçirgenlik artışı ile birlikte plazmanın birleşim epiteli yoluyla gingival sulkusa çıkması sonucu diş eti oluğu sıvısı hacminin artması olduğu bildirilmiştir [165]. İndüklenmiş inflamasyonun 3 haftalık bir süre boyunca gözlemlendiği deneysel gingivitis modelinde DOS akışının 5,5 kat arttığı gösterilmiştir [207]. Bu nedenle, birim zamandaki hacim açısından sulkus veya cebe akan DOS miktarı, doku enflamatuvar cevabı ile ilişkilendirilmektedir [208]. Bizim çalışmamızda PKOS'tan bağımsız olarak gingivitis gruplarında daha yüksek DOS hacminin bulunması ve enflamasyonun çözülmesi sonucunda hacmin azalması literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumludur [30, 31].

Diş eti oluğu sıvısı; hacminin yanı sıra lokal ve sistemik türevli biyobelirteçler içermesi sebebiyle periodontal hastalığın belirlenebilmesi için önemlidir. Bugüne

kadar, DOS'ta 90'dan fazla farklı bileşen periodontal tanı için değerlendirilmiştir [209]. Klinik çalışmalarda DOS'ta incelenen biyobelirteçler farklı şekillerde ifade edilebilmektedir. Belirli bir süre (genellikle 30 saniye) içinde toplanan DOS'taki seviye total miktar (örn:pg/30 sn) olarak ifade edilmektedir. Diğer taraftan, birim zamanda toplanan DOS'taki düzeylerin DOS hacmine bölünmesiyle elde edilen değer ise konsantrasyon (örn:pg/ μ l) olarak ifade edilir [208]. Literatürde her iki yöntemin de faydası tartışılabilir olsa da, birçok çalışma farklı DOS bileşenlerinin toplam miktarı veya konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi periodontal sağlık durumuna bağlı olarak incelediğinden, bu yöntemlerden hangisinin üstün olduğuna dair henüz bir uzlaşmaya varılamamıştır [147, 210-212]. Bu sebeple çalışmamızda aynı sürede toplamış olduğumuz DOS IL-6, IL-10 ve ANXA1 biyobelirteçleri total miktar ve konsantrasyon olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışmamızda gingival enflamasyonun biyokimyasal düzeyde değerlendirilebilmesi için enflamatuvar özellikleri bulunan ve periodontal hastalıkta en çok çalışılmış biyobelirteçlerden biri olan IL-6 düzeylerine bakıldı. Öte yandan IL-6'nın enflamatuvar özelliklerinin yanı sıra anti-enflamatuvar özellik gösterdiğine dair çalışmalar da bulunmaktadır [213, 214]. Literatürde PKOS varlığında DOS'ta IL-6'nın total miktarı ve konsantrasyonu açısından birbirinden farklı sonuçların tespit edildiği çalışmalar mevcuttur [3, 31, 215-218]. Bizim çalışmamızda başlangıç DOS IL-6 total miktarı açısından gruplar arasında farklılık olmaması PKOS'un gingival enflamasyonu arttırmadığı hipotezini desteklemektedir. Diğer taraftan, sistemik sağlıklı gruplarda farklılığın olmaması ise klinik olarak sağlıklı olan dişeti bölgelerinde subklinik enflamasyon varlığı olması ile açıklanabilir. DOS IL-6 konsantrasyonunun ise gingival enflamasyon varlığında azalması ve periodontal tedavi sonrası ise artış göstermesi periodontal sağlıkta azalan DOS hacmi sonucu konsantrasyon düzeylerinde meydana gelen artış [2, 219] ile açıklanabilir. İlave olarak, bu sonuç çalışmamızda DOS IL-6 konsantrasyonu ile gingival enflamasyonun bir göstergesi olan sondalamada kanama arasında negatif korelasyon olması ile de desteklenmektedir.

Çalışmamızda analiz edilen bir başka biyobelirteç ise IL-10'dur. Literatürde periodontitis hastalarında DOS IL-10 miktarının değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde periodontal yıkımın fazla olduğu alanlarda total miktarının azaldığı, periodontal tedavi sonrasında ise miktarının artış gösterdiği bildirilmiştir [4]. Diğer taraftan, DOS IL-10 miktarının enflamasyon varlığında artış gösterdiği [217, 220],

tedavi sonrasında ise değişmediğini [221, 222] rapor eden çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamızda DOS IL-10 total miktarının gruplar arasında farklı olmaması, konsantrasyon miktarının ise PKOS varlığından bağımsız olarak gingivitis gruplarında periodontal olarak sağlıklı gruplara göre daha az olup, tedavi sonrası artış göstermesinin gingival enflamasyonda artan, enflamasyon çözüldükten sonra azalan DOS hacmi ile açıklanabileceği düşünülmektedir. İlave olarak, çalışma sonuçlarına göre DOS IL6/IL-10 oranının gruplar arasında farklı olmaması ve alan bazındaki klinik parametrelerle korelasyon göstermemesi, çalışma popülasyonunun gingivitis hastalarından oluşması yani sadece gingival enflamasyon varlığında değerlendirilmiş olmasından kaynaklanabileceği gibi, gingival enflamasyonda artan proenflamatuvar mekanizmanın antienflamatuvar mekanizma ile desteklenmeye çalışılması ile de açıklanabilir. Diğer taraftan, gingival enflamasyonun sadece sondalamada kanamanın varlığı/yokluğu şeklinde değerlendirilmiş olması, skorlama yapılmadığı için klinik enflamasyonun şiddetinin değerlendirilmemiş olmasından da kaynaklanabilir.

Son olarak, çeşitli biyolojik süreçlerin sürekli olarak yukarı veya aşağı doğru düzenlendiği tahmin edilmekte olup moleküllerin kısa süreler içerisinde üretilip kullanıldığı ve parçalandığı bilinmektedir. Enflamasyon ilerledikçe, çözünür sitokin reseptörleri, sitokin antagonist molekülleri veya sitokinlere karşı antikorlar gibi sitokin inhibitörleri salınır/aktive edilir. Ayrıca periodontal lezyondaki hücrelerin tipi, sayısı ve hücre yüzeyinde eksprese olan reseptörler dış eti oluşu sıvısındaki sitokinlerin mevcudiyetinde önemli bir rol oynar. Yerel pH ve sıcaklıktaki değişimin sitokinlerin parçalanmasında rol oynayabileceği de iddia edilebilir. Özetle, literatürde konsantrasyon ve total miktar açısından farklı sonuçlar bulunan çalışmaların sebebinin bu konuda birçok değişkenin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir ve miktarın her zaman daha yüksek veya daha düşük pro veya antienflamatuvar potansiyele eşit olmadığını vurgulamak gerekmektedir [2].

Antienflamatuvar özelliğe sahip olan ANXA1 biyobelirtecinin DOS'ta bulunduğunu gösteren yalnızca bir adet çalışma [147] bulunmaktadır. Bu sebeple bilgilerimiz dahilinde çalışmamız DOS ANXA1 total miktar ve konsantrasyonunun cerrahi olmayan periodontal tedavi ile değişiminin değerlendirildiği ve gingivitis hastalığı için ayırt ediciliğinin belirlendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda başlangıç DOS ANXA1 konsantrasyonu ve total miktarının periodontal sağlıklı gruplarda yüksek bulunması ve DOS ANXA1 total miktarının sondalamada kanama ile negatif korelasyona sahip olması, bu biyobelirtecin gingival enflamasyonda antienflamatuvar süreçlerde rol

oynadığı hipotezini savunan çalışmalar [147, 148] ile uyumludur. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ise DOS ANXA1 total miktarının PKOS grubunda artmasının sebebi, PKOS'ta artmış olan GnRH impulsunun ANXA1'i stimüle etmesi [146] yoluyla olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yaptığımız ROC analizleri sonuçlarına göre PKOS'tan bağımsız olarak DOS ANXA1 konsantrasyonunun gingival enflamasyon ve periodontal sağlığın ayırt edilmesinde güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda oral kavite ve genel sistemik durumlar ile ilgili de diagnostik potansiyeli bulunan tükürük analizleri yapıldı. Tükürük biyokimyasal verileri birim protein başına düşen konsantrasyon olarak verildi. Literatürde periodontal hastalık varlığında tükürük IL-6 konsantrasyonunun yüksek olduğunu [31, 223, 224] gösteren çalışmalar olduğu gibi farklılık bulunmadığını [224-229] bildiren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda başlangıç tükürük IL-6 konsantrasyonlarının gruplar arasında benzer olması ve tükürük IL-10 konsantrasyonu ile pozitif korelasyon göstermesi çalışmaya dahil edilen bireylerde gingival enflamasyonun çok şiddetli derecede olmaması, ayrıca proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar kompansasyon mekanizmalarının birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası ise konsantrasyonların azalmasının sebebi gingival enflamasyonun klinik belirtilerinin ortadan kalkması ile açıklanabilir.

Periodontal hastalık ve tükürük IL-10 konsantrasyonu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında ise periodontal hastalıkta konsantrasyonun azaldığını gösteren çalışmaların [224] yanı sıra fark bulunamayan çalışmalar [227, 230] da bulunmaktadır. Periodontal tedavi ise tükürük IL-10 konsantrasyonlarını etkilemiyor gibi görünmektedir [224, 229]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası tükürük IL-10 konsantrasyonu gruplar arasında benzer bulunduğu, bu nedenle tükürük IL-10'un periodontal hastalık için güçlü bir diagnostik belirteç olmayabileceği düşünüldü [231].

Literatüre bakıldığında tükürükte ANXA1 biyobelirtecinin değerlendirildiği sınırlı sayıda [148, 149] çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası tükürük ANXA1 konsantrasyonlarının gruplar arasında farklılık göstermemesinin sebebinin tükürükte gingival enflamasyon regülasyonunda yeterli konsantrasyona ulaşamaması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca periodontal hastalıklar ve PKOS'ta ANXA1 biyobelirtecinin rolünü ve biyolojik özelliklerini

anlamaya odaklanan çalışmaların yapılması bu proteinin rolünün anlaşılabilmesi açısından önemlidir.

Bilgilerimiz dahilinde prospektif vaka kontrollü şeklinde dizayn edilen bu çalışma medikal tedavi almayan PKOS hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin sonuçlarının klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirildiği ve sistemik sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı, ayrıca ANXA1 biyobelirtecinin gingival enflamasyon durumundaki seviyelerini ve gingivitis için ayırt ediciliğini araştıran ilk çalışma olmakla birlikte bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. PKOS ve sistemik sağlıklı gruplarda değerlendirilen biyokimyasal parametrelerin serumda değerlendirilmemiş olması, çalışmaya dahil edilen gingivitis grubundaki bireylerin tümünün kronik gingivitis fazında olmayabileceği, gingival sağlık skorlanmasının gingival indeks yerine sondalamada kanama ile değerlendirilmiş olması ve PKOS gruplarındaki tüm bireylerin PKOS'un tüm özelliklerini gösteren ve en şiddetli formu olan fenotip A'dan seçilmemiş olması bu çalışmanın limitasyonları arasında sayılabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza polikistik over sendromuna sahip ve periodontal sağlıklı, polikistik over sendromuna sahip ve gingivitis teşhisi konmuş, sistemik ve periodontal sağlıklı, sistemik sağlıklı ve gingivitis teşhisi konmuş 80 birey dahil edildi. Polikistik over sendromu ve sistemik sağlıklı gruplar arasında cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal etkisini karşılaştırdığımız çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Gingivitis gruplarında başlangıç Pİ, dPİ, dSK ve DOS hacmi değerlerinin periodontal sağlıklı gruplardan yüksek olduğu ve tedavi sonrası azalma gösterdiği ancak bu değişimin gruplar arasında farklı olmadığı,
2. Gingivitis gruplarında başlangıç SK değerlerinin periodontal sağlıklı gruplardan yüksek olduğu ve tedavi sonrası PKOS grubunda sistemik sağlıklı gruba göre daha fazla azalma görüldüğü, bu sonucun başlangıç SK değerlerinin daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği,
3. Başlangıç DOS IL-6, IL-10 ve ANXA1 konsantrasyonlarının gingivitis gruplarında periodontal sağlıklı gruplara göre düşük olduğu ve tedavi sonrası arttığı ancak bu değişimin gruplar arasında farklı olmadığı,
4. Başlangıç DOS ANXA1 total miktarının periodontal sağlıklı gruplarda gingivitis gruplarına göre yüksek olduğu, tedavi sonrası başlangıca göre olan değişimin de gruplar arasında farklı olduğu,
5. Gingivitis gruplarında tükürük IL-6 konsantrasyonunun tedavi sonrası azaldığı ancak bu değişimin gruplar arasında farklı olmadığı,
6. Başlangıç tükürük IL-6/IL-10 oranının gingivitis gruplarında periodontal sağlıklı gruplara göre yüksek olduğu ve tedavi sonrası azaldığı ancak bu değişimin gruplar arasında farklı olmadığı,
7. Gingivitis ve periodontal sağlık arasında ayırım yapılmasında DOS ANXA1 konsantrasyonunun güvenilir olduğu sonucuna varıldı.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, gingivitisin ve tedaviye verilen yanıtın klinik ve biyokimyasal olarak polikistik over sendromuna sahip bireyler ile sistemik sağlıklı bireyler arasında hem klinik hem de biyokimyasal olarak benzer olabileceği belirlendi. Ayrıca periodontal sağlık ve gingivitis ayırımının yapılmasında DOS ANXA1 konsantrasyonlarının biyokimyasal analizi güvenilir olabilir. Diğer taraftan gingivitis ve PKOS arasındaki olası ilişki mekanizmalarını aydınlatmak ve ANXA1'in rolünü

anlamak adına farklı periodontal durumları içeren daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

1. **CHO, M.I. and P.R. Garant**, *Development and general structure of the periodontium*. Periodontology 2000, 2000. **24**(1): p. 9-27.
2. **Leite, F.R., et al.**, *Cytokine profiles and the dynamic of gingivitis development in humans*. Journal of Clinical Periodontology, 2022. **49**(1): p. 67-75.
3. **Becerik, S., et al.**, *Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases*. Journal of periodontology, 2012. **83**(10): p. 1304-1313.
4. **Öngöz Dede, F., et al.**, *Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment*. Journal of Periodontal Research, 2017. **52**(3): p. 397-407.
5. **Kinane, D. and R. Attström**, *European Workshop in Periodontology group B. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology*. J Clin Periodontol, 2005. **32**(Suppl 6): p. 130-131.
6. **Mariotti, A.**, *Dental plaque-induced gingival diseases*. Annals of periodontology, 1999. **4**(1): p. 7-17.
7. **Teede, H.J., et al.**, *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Human reproduction, 2018. **33**(9): p. 1602-1618.
8. **Barthelmess, E.K. and R.K. Naz**, *Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective*. Frontiers in bioscience (Elite edition), 2014. **6**: p. 104.
9. **Meier, R.K.**, *Polycystic ovary syndrome*. Nurs Clin North Am, 2018. **53**(3): p. 407-420.
10. **Kakoly, N., et al.**, *Cardiometabolic risks in PCOS: a review of the current state of knowledge*. Expert review of endocrinology & metabolism, 2019. **14**(1): p. 23-33.
11. **Diamanti-Kandarakis, E., et al.**, *Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome*. European Journal of Endocrinology, 1998. **138**(3): p. 269-274.
12. **Adams, J., D. Polson, and S. Franks**, *Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **293**(6543): p. 355-359.
13. **Franks, S., et al.**, *The genetic basis of polycystic ovary syndrome*. Human reproduction (Oxford, England), 1997. **12**(12): p. 2641-2648.
14. **Dahan, M.H. and G. Reaven**, *Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome*. Endocrine, 2019. **64**: p. 685-689.
15. **Diamanti-Kandarakis, E. and C.D. Christakou**, *Insulin resistance in PCOS. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome*, 2009: p. 35-61.
16. **Murri, M., et al.**, *Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction update, 2013. **19**(3): p. 268-288.
17. **Patel, S.**, *Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2018. **182**: p. 27-36.

18. **Mohan, S.K. and V. Priya**, *Lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E, antioxidant enzyme and serum homocysteine status in patients with polycystic ovary syndrome*. *Biology and Medicine*, 2009. **1**(3): p. 44-49.
19. **Victor, V.M., et al.**, *Insulin resistance in PCOS patients enhances oxidative stress and leukocyte adhesion: role of myeloperoxidase*. *PLoS One*, 2016. **11**(3): p. e0151960.
20. **Escobar-Morreale, H.F., M. Luque-Ramírez, and F. González**, *Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis*. *Fertility and sterility*, 2011. **95**(3): p. 1048-1058. e2.
21. **Abraham Gnanadass, S., Y. Divakar Prabhu, and A. Valsala Gopalakrishnan**, *Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2021. **303**: p. 631-643.
22. **Rashad, N.M., et al.**, *Intercellular adhesion molecule-1 expression and serum levels as markers of pre-clinical atherosclerosis in polycystic ovary syndrome*. *Journal of ovarian research*, 2019. **12**: p. 1-12.
23. **Xiong, Y.-l., et al.**, *Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. **159**(1): p. 148-150.
24. **González, F.**, *Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction*. *Steroids*, 2012. **77**(4): p. 300-305.
25. **Gnanadass, S.A., Y.D. Prabhu, and A.V. Gopalakrishnan**, *Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2021: p. 1-13.
26. **Zhang, C.-m., et al.**, *Metabolic heterogeneity of follicular amino acids in polycystic ovary syndrome is affected by obesity and related to pregnancy outcome*. *BMC pregnancy and childbirth*, 2014. **14**(1): p. 1-7.
27. **Akcalı, A., et al.**, *Gingival Inflammation and Salivary or Serum Granulocyte-Secreted Enzymes in Patients With Polycystic Ovary Syndrome*. *Journal of periodontology*, 2017. **88**(11): p. 1145-1152.
28. **Akcalı, A., et al.**, *Association between polycystic ovary syndrome, oral microbiota and systemic antibody responses*. *PLoS one*, 2014. **9**(9): p. e108074.
29. **Akcalı, A., et al.**, *Elevated matrix metalloproteinase-8 in saliva and serum in polycystic ovary syndrome and association with gingival inflammation*. *Innate immunity*, 2015. **21**(6): p. 619-625.
30. **Özçaka, Ö., et al.**, *Is interleukin-17 involved in the interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation?* *Journal of periodontology*, 2013. **84**(12): p. 1827-1837.
31. **Ozcaka, O., et al.**, *is there an Interaction between Polycystic Ovary Syndrome and Gingival Inflammation?: p0113*. *Journal of Clinical Periodontology*, 2012. **39**.
32. **Dursun, E., et al.**, *Periodontal disease in polycystic ovary syndrome*. *Fertility and sterility*, 2011. **95**(1): p. 320-323.
33. **Varadan, M., et al.**, *Influence of polycystic ovary syndrome on the periodontal health of Indian women visiting a secondary health care centre*. *Clinical oral investigations*, 2019. **23**: p. 3249-3255.
34. **Stein, I.F.**, *Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries*. *Am J Obstet Gynecol*, 1935. **29**: p. 181-191.

35. **Azziz, R., et al.,** *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(6): p. 2745-2749.
36. **Norman, R.J., et al.,** *Polycystic ovary syndrome.* The Lancet, 2007. **370**(9588): p. 685-697.
37. **Ma, Y.-m., et al.,** *Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations.* Chinese medical journal, 2010. **123**(16): p. 2185-2189.
38. **Boyle, J.A., et al.,** *Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia.* Medical journal of Australia, 2012. **196**(1): p. 62-66.
39. **Group, R.E.A.S.P.C.W.,** *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).* Human reproduction, 2004. **19**(1): p. 41-47.
40. **Carmina, E., S.E. Oberfield, and R.A. Lobo,** *The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents.* American journal of obstetrics and gynecology, 2010. **203**(3): p. 201. e1-201. e5.
41. **Health, N.I.o.,** *National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, December 3-5 2012.* 2016.
42. Franks, S. and M. McCarthy, *Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome.* Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2004. **5**(1): p. 69-76.
43. **Zawadski, J.,** *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach.* Polycystic ovary syndrome. Current issues in endocrinology and metabolism, 1992: p. 377-384.
44. **Azziz, R., et al.,** *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report.* Fertility and sterility, 2009. **91**(2): p. 456-488.
45. **Joham, A.E., et al.,** *Polycystic ovary syndrome.* The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2022.
46. **Homburg, R.,** *What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome.* Human Reproduction, 2002. **17**(10): p. 2495-2499.
47. **Lizneva, D., et al.,** *Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome.* Fertility and sterility, 2016. **106**(1): p. 6-15.
48. **Knochenhauer, E., et al.,** *Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(9): p. 3078-3082.
49. **Yildiz, B.O., et al.,** *Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria.* Human reproduction, 2012. **27**(10): p. 3067-3073.
50. **Sirmans, S.M., et al.,** *Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population.* Journal of Investigative Medicine, 2014. **62**(6): p. 868-874.
51. **Vink, J., et al.,** *Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(6): p. 2100-2104.

52. **Witchel, S.F., S.E. Oberfield, and A.S. Peña**, *Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls*. Journal of the Endocrine Society, 2019. **3**(8): p. 1545-1573.
53. **Morgante, G., et al.**, *PCOS Physiopathology and Vitamin D Deficiency: Biological Insights and Perspectives for Treatment*. Journal of Clinical Medicine, 2022. **11**(15): p. 4509.
54. **Rosenfield, R.L. and D.A. Ehrmann**, *The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited*. Endocrine reviews, 2016. **37**(5): p. 467-520.
55. **Dupont, J. and R.J. Scaramuzzi**, *Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle*. Biochemical Journal, 2016. **473**(11): p. 1483-1501.
56. **Moolhuijsen, L.M. and J.A. Visser**, *Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **105**(11): p. 3361-3373.
57. **Stepito, N.K., et al.**, *Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp*. Human reproduction, 2013. **28**(3): p. 777-784.
58. **Baillargeon, J.-P. and A. Carpentier**, *Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity*. Fertility and sterility, 2007. **88**(4): p. 886-893.
59. **Thong, E.P., et al.**, *Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020. **8**(2): p. 134-149.
60. **O'Reilly, M., et al.**, *Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: in-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome*. The Lancet, 2015. **385**: p. S16.
61. **Shi, Y., et al.**, *Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome*. Nature genetics, 2012. **44**(9): p. 1020-1025.
62. **Hayes, M.G., et al.**, *Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations*. Nature communications, 2015. **6**(1): p. 7502.
63. **Day, F.R., et al.**, *Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome*. Nature communications, 2015. **6**(1): p. 8464.
64. **Fessler, D.M., B. Natterson-Horowitz, and R. Azziz**, *Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: part 2*. Fertility and sterility, 2016. **106**(1): p. 42-47.
65. **Carmina, E., F. Rosato, and A. Janni**, *Extensive clinical experience. relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism*, 2006. **91**: p. 2-6.
66. **Elting, M.W., et al.**, *Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing*. Human Reproduction, 2000. **15**(1): p. 24-28.
67. **Carmina, E. and R.A. Lobo**, *Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome?* Fertility and Sterility, 1999. **71**(2): p. 319-322.
68. **Chang, W.Y., et al.**, *Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups*. Fertility and sterility, 2005. **83**(6): p. 1717-1723.

69. **Hahn, S., et al.,** *Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia.* Hormone and Metabolic Research, 2005. **37**(07): p. 438-444.
70. **Legro, R.S., et al.,** *The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects.* Fertility and sterility, 2006. **86**(4): p. 914-933.
71. **Escobar-Morreale, H.F., et al.,** *Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies.* European Journal of Endocrinology, 2001. **145**(5): p. 619-624.
72. **Azziz, R., et al.,** *Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(7): p. 2317-2323.
73. **Lobo, R.A., W.L. Paul, and U. Goebelsmann,** *Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function.* Obstetrics and Gynecology, 1981. **57**(1): p. 69-73.
74. **KORTH-SCHUTZ, S., L.S. LEVINE, and M.I. NEW,** *Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1976. **42**(6): p. 1005-1013.
75. **Azziz, R.,** *Polycystic ovary syndrome.* Obstetrics & Gynecology, 2018. **132**(2): p. 321-336.
76. **Ferriman, D. and J. Gallwey,** *Clinical assessment of body hair growth in women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1961. **21**(11): p. 1440-1447.
77. **Hatch, R., et al.,** *Hirsutism: implications, etiology, and management.* American journal of obstetrics and gynecology, 1981. **140**(7): p. 815-830.
78. **Futterweit, W., et al.,** *The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1988. **19**(5): p. 831-836.
79. **O'Driscoll, J., et al.,** *A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia.* Clinical endocrinology, 1994. **41**(2): p. 231-236.
80. **Ehrmann, D.A., et al.,** *Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess.* New England Journal of Medicine, 1992. **327**(3): p. 157-162.
81. **Michelmore, K., et al.,** *Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women.* Clinical endocrinology, 1999. **51**(6): p. 779-786.
82. **Polson, D., et al.,** *Polycystic ovaries—a common finding in normal women.* The Lancet, 1988. **331**(8590): p. 870-872.
83. **Bucket, W., et al.,** *Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries.* Human Reproduction, 1999. **14**(3): p. 618-621.
84. **Dewailly, D., et al.,** *Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women.* Clinical Endocrinology, 1994. **41**(5): p. 557-562.
85. **BARBIERI, R.L., et al.,** *Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1986. **62**(5): p. 904-910.

86. **Nestler, J.E., et al.,** *Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(6): p. 2001-2005.
87. **Nestler, J.E., et al.,** *A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome.* The Journal of clinical endocrinology & metabolism, 1991. **72**(1): p. 83-89.
88. **PLYMATE, S.R., et al.,** *Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1988. **67**(3): p. 460-464.
89. **Recabarren, S.E., et al.,** *Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(5): p. 1820-1826.
90. **Sam, S., et al.,** *Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(18): p. 7030-7035.
91. **Sam, S., et al.,** *Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(8): p. 4797-4802.
92. **Naderpoor, N., et al.,** *Obesity and polycystic ovary syndrome.* Minerva endocrinologica, 2014. **40**(1): p. 37-51.
93. **Legro, R.S.** *Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment.* in *Seminars in reproductive medicine.* 2012. Thieme Medical Publishers.
94. **Allen, L.A., N. Shrikrishnapalasurey, and D.A. Rees,** *Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: a narrative review.* Clinical Endocrinology, 2022. **97**(2): p. 187-198.
95. **Cascella, T., et al.,** *Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4395-4400.
96. **Brower, M., et al.,** *Bidirectional Mendelian randomization to explore the causal relationships between body mass index and polycystic ovary syndrome.* Human reproduction, 2019. **34**(1): p. 127-136.
97. **Day, F., et al.,** *Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria.* PLoS genetics, 2018. **14**(12): p. e1007813.
98. **Unluhizarci, K., Z. Karaca, and F. Kelestimur,** *Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders.* World Journal of Diabetes, 2021. **12**(5): p. 616.
99. **Cooney, L.G. and A. Dokras,** *Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health.* Fertility and sterility, 2018. **110**(5): p. 794-809.
100. **Legro, R.S., et al.,** *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women.* The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1999. **84**(1): p. 165-169.
101. **Peker, Y., et al.,** *Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. **194**(5): p. 613-620.

102. **Dumesic, D.A. and R.A. Lobo**, *Cancer risk and PCOS*. *Steroids*, 2013. **78**(8): p. 782-785.
103. **Ruth, K.S., et al.**, *Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women*. *Nature medicine*, 2020. **26**(2): p. 252-258.
104. **Cooney, L.G., et al.**, *High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Human reproduction*, 2017. **32**(5): p. 1075-1091.
105. **Azziz, R., et al.**, *Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. **89**(2): p. 453-462.
106. **Carmina, E.**, *Prevalence of idiopathic hirsutism*. *European journal of endocrinology*, 1998. **139**(4): p. 421-423.
107. **González, F., et al.**, *Hyperglycemia alters tumor necrosis factor- α release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. **90**(9): p. 5336-5342.
108. **González, F., et al.**, *Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. **91**(1): p. 336-340.
109. **Diamanti-Kandarakis, E., et al.**, *Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome*. *European journal of clinical investigation*, 2006. **36**(10): p. 691-697.
110. **Lewandowski, K., et al.**, *Increased circulating levels of matrix metalloproteinase-2 and-9 in women with the polycystic ovary syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. **91**(3): p. 1173-1177.
111. **Rudnicka, E., et al.**, *Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS*. *International journal of molecular sciences*, 2021. **22**(7): p. 3789.
112. **Sirotkin, A.V.**, *Cytokines: signalling molecules controlling ovarian functions*. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2011. **43**(6): p. 857-861.
113. **Qiao, J. and H.L. Feng**, *Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence*. *Human reproduction update*, 2011. **17**(1): p. 17-33.
114. **Richards, J.S. and S.A. Pangas**, *The ovary: basic biology and clinical implications*. *The Journal of clinical investigation*, 2010. **120**(4): p. 963-972.
115. **Brännström, M.u. and R. Norman**, *Involvement of leukocytes and cytokines in the ovulatory process and corpus luteum function*. *Human Reproduction*, 1993. **8**(10): p. 1762-1775.
116. **Çayakar, A.**, *Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa*. *Turkiye Klinikleri J Intern Med*, 2018. **3**(2): p. 67-76.
117. **Vassalli, P.**, *The pathophysiology of tumor necrosis factors*. *Annual review of immunology*, 1992. **10**(1): p. 411-452.
118. **Borst, S.E.**, *The role of TNF- α in insulin resistance*. *Endocrine*, 2004. **23**: p. 177-182.
119. **Toulis, K.A., et al.**, *Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome*. *Human reproduction update*, 2011. **17**(6): p. 741-760.
120. **Aboeldalyl, S., et al.**, *The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome—a systematic review and meta-analysis*. *International journal of molecular sciences*, 2021. **22**(5): p. 2734.

121. **Balkwill, F. and A. Mantovani**, *Inflammation and cancer: back to Virchow?* The lancet, 2001. **357**(9255): p. 539-545.
122. **Nilsson, M.B., R.R. Langley, and I.J. Fidler**, *Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine.* Cancer research, 2005. **65**(23): p. 10794-10800.
123. **Adashi, E.Y.**, *The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series.* Endocrine reviews, 1990. **11**(3): p. 454-464.
124. **Tarkun, İ., et al.**, *Association between circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and insulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome.* Metabolic syndrome and related disorders, 2006. **4**(2): p. 122-128.
125. **González, F., et al.**, *Hyperandrogenism exerts an anti-inflammatory effect in obese women with polycystic ovary syndrome.* Endocrine, 2012. **42**: p. 726-735.
126. **Samy, N., et al.**, *Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index.* Disease markers, 2009. **26**(4): p. 163-170.
127. **Olszanecka-Glinianowicz, M., et al.**, *Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se?* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2007. **133**(2): p. 197-202.
128. **Moore, K.W., et al.**, *Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor.* Annual review of immunology, 2001. **19**(1): p. 683-765.
129. **Fiorentino, D.F., et al.**, *IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages.* Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 1991. **147**(11): p. 3815-3822.
130. **Hashii, K., et al.**, *Peripheral blood mononuclear cells stimulate progesterone production by luteal cells derived from pregnant and non-pregnant women: possible involvement of interleukin-4 and interleukin-10 in corpus luteum function and differentiation.* Human reproduction (Oxford, England), 1998. **13**(10): p. 2738-2744.
131. **Scarpelli, D., et al.**, *Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in Caucasian Italian subjects.* Diabetes, 2006. **55**(5): p. 1529-1533.
132. **Talaat, R.M., et al.**, *Interleukin 10 (- 1082 G/A) and (- 819 C/T) gene polymorphisms in Egyptian women with polycystic ovary syndrome (PCOS).* Meta gene, 2016. **9**: p. 254-258.
133. **Zhang, Y., et al.**, *Common cytokine polymorphisms and predisposition to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis.* Endocrine Journal, 2020. **67**(5): p. 561-567.
134. **Duleba, A.J. and A. Dokras**, *Is PCOS an inflammatory process?* Fertility and sterility, 2012. **97**(1): p. 7-12.
135. **Kelly, C.C., et al.**, *Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(6): p. 2453-2455.
136. **Engin-Üstün, Y., et al.**, *Are polycystic ovaries associated with cardiovascular disease risk as polycystic ovary syndrome?* Gynecological endocrinology, 2006. **22**(6): p. 324-328.
137. **Raynal, P. and H.B. Pollard**, *Annexins: the problem of assessing the biological role for a gene family of multifunctional calcium-and phospholipid-*

- binding proteins*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes, 1994. **1197**(1): p. 63-93.
138. **D'acquisto, F., M. Perretti, and R.J. Flower**, *Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems*. British journal of pharmacology, 2008. **155**(2): p. 152-169.
 139. **Flower, R.J. and N.J. Rothwell**, *Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance*. Trends in pharmacological sciences, 1994. **15**(3): p. 71-76.
 140. **Solito, E., et al.**, *IL-6 stimulates annexin 1 expression and translocation and suggests a new biological role as class II acute phase protein*. Cytokine, 1998. **10**(7): p. 514-521.
 141. **Parente, L. and E. Solito**, *Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein*. Inflammation research, 2004. **53**: p. 125-132.
 142. **Sheikh, M.H. and E. Solito**, *Annexin A1: uncovering the many talents of an old protein*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(4): p. 1045.
 143. **Taylor, A., et al.**, *Annexin 1 (lipocortin 1) mediates the glucocorticoid inhibition of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate-stimulated prolactin secretion*. Endocrinology, 2000. **141**(6): p. 2209-2219.
 144. **John, C., et al.**, *Kinase-dependent regulation of the secretion of thyrotrophin and luteinizing hormone by glucocorticoids and annexin 1 peptides*. Journal of neuroendocrinology, 2003. **15**(10): p. 946-957.
 145. **Taylor, A., R. Flower, and J. Buckingham**, *Dexamethasone inhibits the release of TSH from the rat anterior pituitary gland in vitro by mechanisms dependent on de novo protein synthesis and lipocortin 1*. Journal of Endocrinology, 1995. **147**(3): p. 533-544.
 146. **Murata, T., S. Chiba, and M. Kawaminami**, *The expression of Annexin A1 and A5 mRNA by gonadotropin-releasing hormone in LβT2 gonadotrope cells*. Endocrine Journal, 2022. **69**(3): p. 283-290.
 147. **Bostanci, N., et al.**, *Application of label-free absolute quantitative proteomics in human gingival crevicular fluid by LC/MSE (gingival exudatome)*. Journal of proteome research, 2010. **9**(5): p. 2191-2199.
 148. **Casarin, R.C., et al.**, *Salivary annexin A1: A candidate biomarker for periodontitis*. Journal of Clinical Periodontology, 2023.
 149. **Hassan, M.N., et al.**, *Annexin-1 as a salivary biomarker for gingivitis during pregnancy*. Journal of periodontology, 2018. **89**(7): p. 875-882.
 150. **Schroeder, H.E.**, *Handbook of microscopic anatomy: The periodontium*. 1986: Springer.
 151. **Kinane, D.F.**, *Causation and pathogenesis of periodontal disease*. Periodontology 2000, 2001. **25**(1): p. 8-20.
 152. **Kinane, D. and R. Attström**, *Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology*. Journal of Clinical Periodontology, 2005. **32**: p. 130-131.
 153. **Lang, N.P. and P.M. Bartold**, *Periodontal health*. Journal of periodontology, 2018. **89**: p. S9-S16.
 154. **Murakami, S., et al.**, *Dental plaque-induced gingival conditions*. Journal of clinical periodontology, 2018. **45**: p. S17-S27.
 155. **Blicher, B., K. Joshipura, and P. Eke**, *Validation of self-reported periodontal disease: a systematic review*. Journal of dental research, 2005. **84**(10): p. 881-890.

156. **Caton, J.G., et al.,** *A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification.* 2018, Wiley Online Library. p. S1-S8.
157. **Kelly, J.E.,** *Periodontal disease in adults.* Vital and Health Statistics, 1965. **12:** p. 1-30.
158. **Burt, B.,** *Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology.* Position paper: epidemiology of periodontal diseases. J Periodontol, 2005. **76:** p. 1406-1419.
159. **Dye, B.A.,** *Global periodontal disease epidemiology.* Periodontology 2000, 2012. **58(1):** p. 10-25.
160. **White, D., et al.,** *Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population.* British dental journal, 2012. **213(11):** p. 567-572.
161. **Kinane, D.F.,** *Periodontitis modified by systemic factors.* Annals of periodontology, 1999. **4(1):** p. 54-63.
162. **Tonetti, M.S., et al.,** *Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference.* Journal of clinical periodontology, 2015. **42:** p. S1-S4.
163. **Trombelli, L., et al.,** *Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations.* Journal of clinical periodontology, 2018. **45:** p. S44-S67.
164. **Preethanath, R.S., W.I. Ibraheem, and A. Anil,** *Pathogenesis of gingivitis.* Oral Diseases, 2020: p. 1-19.
165. **Page, R.C. and H.E. Schroeder,** *Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work.* Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1976. **34(3):** p. 235-249.
166. **Payne, W., et al.,** *Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man.* Journal of periodontal research, 1975. **10(2):** p. 51-64.
167. **Pozo, P., et al.,** *Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients.* Journal of periodontal research, 2005. **40(3):** p. 199-207.
168. **Rathee, M. and P. Jain,** *Gingivitis,* in *StatPearls [Internet].* 2022, StatPearls Publishing.
169. **Herrera, D., et al.,** *Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions.* Journal of clinical periodontology, 2018. **45:** p. S78-S94.
170. **Albandar, J.M., C. Susin, and F.J. Hughes,** *Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations.* Journal of clinical periodontology, 2018. **45:** p. S171-S189.
171. **Papapanou, P.N., et al.,** *Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions.* Journal of periodontology, 2018. **89:** p. S173-S182.
172. **Tonetti, M.S., H. Greenwell, and K.S. Kornman,** *Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition.* Journal of periodontology, 2018. **89:** p. S159-S172.

173. **Lim, S., et al.,** *Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression.* Obesity reviews, 2019. **20**(2): p. 339-352.
174. **Lamster, I.B. and M. Pagan,** *Periodontal disease and the metabolic syndrome.* International dental journal, 2017. **67**(2): p. 67-77.
175. **Levine, R.,** *Obesity, diabetes and periodontitis—a triangular relationship?* British Dental Journal, 2013. **215**(1): p. 35-39.
176. **Kakoly, N., et al.,** *Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression.* Human reproduction update, 2018. **24**(4): p. 455-467.
177. **Dokras, A.,** *Cardiovascular disease risk in women with PCOS.* Steroids, 2013. **78**(8): p. 773-776.
178. **Kinane, D.F. and G.D. Lowe,** *How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease.* Periodontology 2000, 2000. **23**: p. 121-126.
179. **Saglam, E., et al.,** *Evaluation of oxidative status in patients with chronic periodontitis and polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study.* Journal of Periodontology, 2018. **89**(1): p. 76-84.
180. **Dou, Y., et al.,** *Bidirectional association between polycystic ovary syndrome and periodontal diseases.* Frontiers in Endocrinology, 2023. **14**.
181. **Deepti, et al.,** *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.* Journal of Periodontology, 2017. **88**(10): p. 999-1011.
182. **Consultation, W.,** *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* World Health Organization technical report series, 2000. **894**: p. 1-253.
183. **Cakir, E., et al.,** *Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients.* Journal of Endocrinological Investigation, 2011. **34**: p. e178-e182.
184. **Salgado, A.L.F.d.A., et al.,** *Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals.* Arquivos de gastroenterologia, 2010. **47**: p. 165-169.
185. **Silness, J. and H. Løe,** *Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition.* Acta odontologica scandinavica, 1964. **22**(1): p. 121-135.
186. **Griffiths, G.S.,** *Formation, collection and significance of gingival crevice fluid.* Periodontology 2000, 2003. **31**(1): p. 32-42.
187. **Wassall, R.R. and P.M. Preshaw,** *Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid.* Periodontology 2000, 2016. **70**(1): p. 65-79.
188. **Porwal, S., et al.,** *Periodontal status and high-sensitivity C-reactive protein levels in polycystic ovary syndrome with and without medical treatment.* Journal of periodontology, 2014. **85**(10): p. 1380-1389.
189. **Carmina, E., A.M. Campagna, and R.A. Lobo,** *A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome.* Obstetrics & Gynecology, 2012. **119**(2 Part 1): p. 263-269.
190. **Pasquali, R. and A. Gambineri,** *Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **1092**(1): p. 158-174.
191. **Hsu, M.-I.,** *Changes in the PCOS phenotype with age.* Steroids, 2013. **78**(8): p. 761-766.

192. **Brown, Z.A., et al.,** *The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging.* Fertility and sterility, 2011. **96**(5): p. 1259-1265.
193. **Sebo, P., et al.,** *Accuracy of doctors' anthropometric measurements in general practice.* Swiss medical weekly, 2015. **145**(0708): p. w14115-w14115.
194. **Tlili, M., et al.,** *Anthropometric Characteristics of Tunisian Population in Comparison to the World Caractéristiques anthropométriques de la population tunisienne par rapport au monde.* La Tunisie médicale, 2020. **98**(05): p. 413-419.
195. **Ehrmann, D.A., et al.,** *Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(1): p. 48-53.
196. **Martinez-Herrera, M., J. Silvestre-Rangil, and F.-J. Silvestre,** *Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials.* Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal, 2017. **22**(6): p. e708.
197. **Mara Spritzer, P., C. Rocha Barone, and F. Bazanella de Oliveira,** *Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management.* Current pharmaceutical design, 2016. **22**(36): p. 5603-5613.
198. **Saljoughi, F., K. Nasri, and M. Bayani,** *Gingival crevicular fluid levels of visfatin in patients with chronic periodontitis and polycystic ovary syndrome.* Obstetrics & Gynecology Science, 2020. **63**(1): p. 87-93.
199. **Işık, Y., et al.,** *Evaluation of periodontal status in different phenotypes of polycystic ovary syndrome in untreated patients of early reproductive age: a case-control study.* Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2020. **46**(3): p. 459-465.
200. **Rahiminejad, M.E., et al.,** *Comparison of prevalence of periodontal disease in women with polycystic ovary syndrome and healthy controls.* Dental research journal, 2015. **12**(6): p. 507.
201. **Lee, K.S., et al.,** *Metabolic syndrome parameters in adolescents may be determinants for the future periodontal diseases.* Journal of clinical periodontology, 2015. **42**(2): p. 105-112.
202. **Penumathy, S., G.S. Penmetsa, and S. Mannem,** *Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients.* Journal of Indian society of periodontology, 2013. **17**(1): p. 30.
203. **Varghese, A., et al.,** *Salivary interleukin-6 levels among polycystic ovary syndrome patients with and without chronic periodontitis—A comparative study.* Contemporary Clinical Dentistry, 2019. **10**(3): p. 498.
204. **Pavankumar, S., et al.,** *Evaluation of periodontal status in women with polycystic ovary syndrome versus healthy women: a cross-sectional study.* Journal of Yeungnam Medical Science, 2023.
205. **Wendland, N., et al.,** *Association between metabolic and hormonal profile, proinflammatory cytokines in saliva and gingival health in adolescent females with polycystic ovary syndrome.* BMC Oral Health, 2021. **21**(1): p. 1-10.
206. **Wendland, N., et al.,** *Subgingival microflora in adolescent females with polycystic ovary syndrome and its association with oral hygiene, gingivitis, and selected metabolic and hormonal parameters.* Clinical Oral Investigations, 2021. **25**: p. 1485-1496.

207. **Kowashi, Y., F. Jaccard, and G. Cimasoni**, *Sulcular polymorphonuclear leucocytes and gingival exudate during experimental gingivitis in man*. Journal of periodontal research, 1980. **15**(2): p. 151-158.
208. **Barros, S.P., et al.**, *Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis*. Periodontology 2000, 2016. **70**(1): p. 53-64.
209. **Loos, B.G. and S. Tjoa**, *Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid?* Periodontology 2000, 2005. **39**(1): p. 53-72.
210. **Baliban, R.C., et al.**, *Novel protein identification methods for biomarker discovery via a proteomic analysis of periodontally healthy and diseased gingival crevicular fluid samples*. Journal of clinical periodontology, 2012. **39**(3): p. 203-212.
211. **Goodson, J.M.**, *Gingival crevice fluid flow*. Periodontology 2000, 2003. **31**(1): p. 43-54.
212. **Offenbacher, S., et al.**, *Periodontal disease at the biofilm–gingival interface*. Journal of periodontology, 2007. **78**(10): p. 1911-1925.
213. **Schindler, R., et al.**, *Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF*. 1990.
214. **Tilg, H., et al.**, *Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55*. 1994.
215. **Becerik, S., et al.**, *Effects of menstrual cycle on periodontal health and gingival crevicular fluid markers*. Journal of periodontology, 2010. **81**(5): p. 673-681.
216. **Gümüş, P., et al.**, *Evaluation of biochemical parameters and local and systemic levels of osteoactive and B-cell stimulatory factors in gestational diabetes in the presence or absence of gingivitis*. Journal of periodontology, 2015. **86**(3): p. 387-397.
217. **Reis, C., et al.**, *Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6*. Experimental and therapeutic medicine, 2014. **8**(1): p. 323-327.
218. **Keles Yucel, Z.P., et al.**, *Nonsurgical Periodontal Therapy Reduces Salivary and Gingival Crevicular Fluid YKL-40 and IL-6 Levels in Chronic Periodontitis*. Oral Health & Preventive Dentistry, 2020. **18**(4).
219. **Goutoudi, P., E. Diza, and M. Arvanitidou**, *Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels in chronic periodontitis*. International journal of dentistry, 2012. **2012**.
220. **Borges, C.D.A., et al.**, *Clinical attachment loss and molecular profile of inflamed sites before treatment*. Journal of Applied Oral Science, 2019. **27**.
221. **Gamonal, J., et al.**, *Levels of interleukin-1 β , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment*. Journal of periodontology, 2000. **71**(10): p. 1535-1545.
222. **Goutoudi, P., E. Diza, and M. Arvanitidou**, *Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis*. Journal of dentistry, 2004. **32**(7): p. 511-520.
223. **Ebersole, J.L., et al.**, *Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health*. Journal of clinical immunology, 2013. **33**: p. 271-279.

224. **Prakasam, S. and M. Srinivasan**, *Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis*. Oral diseases, 2014. **20**(2): p. 171-177.
225. **Syndergaard, B., et al.**, *Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy*. Journal of periodontology, 2014. **85**(8): p. e295-e303.
226. **Gursoy, U.K., et al.**, *Salivary interleukin-1 β concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis*. Journal of clinical periodontology, 2009. **36**(11): p. 922-927.
227. **Ramseier, C.A., et al.**, *Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease*. Journal of periodontology, 2009. **80**(3): p. 436-446.
228. **Rathnayake, N., et al.**, *Salivary biomarkers of oral health—a cross-sectional study*. Journal of clinical periodontology, 2013. **40**(2): p. 140-147.
229. **Kinney, J., et al.**, *Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression*. Journal of dental research, 2011. **90**(6): p. 752-758.
230. **Teles, R.P., et al.**, *Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study*. Journal of periodontal research, 2009. **44**(3): p. 411-417.
231. **Jaedicke, K.M., P.M. Preshaw, and J.J. Taylor**, *Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases*. Periodontology 2000, 2016. **70**(1): p. 164-183.

EKLER

EK A: Etik kurul onay

EK B: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

EK C: Olgu Rapor Formu



EK A

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 30.01.2023-E.94829

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Cerrahi Olmayan Periodental Tedavinin IL-6 IL-10 ve ANXA-1 Seviyeleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı		Açıklama
DEğERLENDİRİLEN DİğER BELGELER	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİğER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Klinik Araştırmalarda Önemli Değişiklik Başvuru Formu (05.05.2019) 11.01.2023 imza tarihli Sorumlu Araştırmacı Sorumluluk Devir ve Kabul Belgesi 01.12.2019 tarihli 11.01.2023 imza tarihli 5/5 karar numaralı 09.03.2022 tarihli Etik Kurul Kararı (15.03.2022-E.54756) Araştırma isminin güncellenmesi ve sorumlu araştırmacı değişikliği
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02/8	Tarih: 25.01.2023	
	Yukarıda bilgileri verilen önemli değişiklik başvuru dosyası ile ilgili belgeler; araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Sayfa 2 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSP4H9CVL4&eS=94829> adresinden yapılabilir.

EK B

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				
Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-DD-13	01.12.2019		00	1/4

Araştırmanın Adı: Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin IL-6, IL-10 ve ANXA-1 Seviyeleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

1. Yapılması planlanan çalışma polikistik over sendromu ve diş eti hastalığı arasındaki ilişkiyi temel alan bir araştırmadır.
2. **Araştırmanın Amacı:** Polikistik over sendromu; yumurtalıklarda küçük ve iyi huylu çok sayıda kistin oluşumu şeklinde gelişen adet düzensizliği ile birlikte kendini belli eden buna ek olarak kilo artışı, vücut genelinde tüylenme, sivilce oluşumu gibi şikayetlere sebep olan hormonal bir kadın hastalığıdır. Diş eti iltihabı (gingivitis); diş etlerinde kanama, ödem, şişlik ve hassasiyet ile karakterize yaygın bir diş eti hastalığıdır. Yapılması planlanan çalışmanın amacı her ikisi de iltihabi hastalıklar olan polikistik over sendromu ve diş eti iltihabı arasındaki çift yönlü ilişkiyi araştırmak ve diş eti iltihabının tedavisi ile oluşturulacak sağlıklı ağız içi ortamın bireylerin genel sağlığına olan etkisini incelemektir.
3. Bu çalışmada teşhis, tedavi ve takip için yer almanız gereken tahmini süre 1 yıldır.
4. Araştırmaya dört (4) grup ve her grupta yirmi (20) kişi olacak şekilde seksen (80) katılımcının alınması planlanmaktadır. Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğinde yürütülecektir.
5. Çalışma başlangıcında adet döngüsünün 2. veya 3. günlerinde Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde polikistik over sendromu varlığı/yokluğunu değerlendirmek amacıyla ultrason muayenesi, bel çevresi ölçümü, vücut kitle indeksi, modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması yapılacaktır. Muayene sonrasında hormonal tahliller ve şeker, kolesterol gibi değerlerin tahlilleri için kan alınacaktır. Kan alınması sırasında ve sonrasında oluşabilecek riskler; 1. İğne batmasına bağlı olarak hafif bir acı duyabilirsiniz. 2. Düşük bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında bölgede şişlik, ağrı, morarma, kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde dişlerin ve diş çevresindeki yapıların görüntülenmesi amacıyla panoramik röntgen çekilecektir. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğinde ağız içi muayene yapılarak diş eti ölçümleri alınacaktır. Diş eti ölçümleri ve diş eti hastalığını teşhis etmek amacıyla üzerinde milimetrik çizgiler bulunan periodontal sonda adı verilen muayene aleti kullanılacaktır. Ağız bakım performansı hakkında bilgi edinmek için plak indeksi ölçümü yapılacaktır. Plak indeksi ölçümü için ağız su ile çalkalattırdıktan ve hava ile nazikçe kurutulduktan sonra periodontal sonda dişin uzun aksına paralel şekilde diş eti kenarında gezdirilerek toplanan plak miktarlarına göre skorlama yapılacaktır. Diş eti kanamalarını teşhis edebilmek amacıyla diş eti kanama indeksi kullanılacaktır. Periodontal sonda diş eti sulkusuna nazikçe yerleştirilecek, 10 saniye içinde kanama olursa pozitif olarak kaydedilecektir. Sondalama derinliği ölçümü için periodontal sonda diş eti sulkusuna dikey olarak yerleştirilecek ve sondanın ucu sulkus boyunca ilerleyerek diş yüzeyi boyunca sulkusun tabanına temas ettiği nokta ölçülecektir. Çalışmada yer alacak olan her katılımcıdan iltihabi belirteçlere bakılması amacıyla tükürük ve diş eti oluğu sıvısı örnekleri toplanacaktır. Katılımcılardan bir gecelik açlığın ardından sabah sakız çiğnememeleri ve su dışında herhangi bir şey içmemeleri istenecektir. Tükürük örnekleri toplanırken hastanın tükürüğünü yaklaşık 5 dakika öncesinden itibaren ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek yaklaşık 2,0 ml tükürüğün doğrudan ve yavaş bir şekilde steril cam behere aktarması istenecektir. Diş eti oluğu sıvısı örneği almak için belirlenen bölgelerde diş ile diş eti arasında 30 saniye süre ile steril kağıt şerit yerleştirilecektir. Alınan örnekler Bezmialem Vakıf Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında analiz edilecektir. Diş eti hastalığı teşhisi konulan katılımcılara tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve gerek görülen bölgelere kök yüzeyi düzeltmesi işlemi yapılması planlanmaktadır. Diş yüzeyi temizliği ve kök

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				
Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-DD-13	01.12.2019		00	2/4

yüzeyi düzleştirmesi işlemleri düzenli ve yeterli ağız hijyeni uygulamalarının yapılmadığı durumlarda mevcut diş ve diş eti durumunu iyileştirmek amacıyla yapılır. Bu tedavi cerrahi olmayan bir girişimdir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemlerine diş eti sınırı üzerinde bulunan ve görünen diş taşları temizlenerek başlanır. Bu işleme ‘‘detertraj’’ denir. Diş taşları el aletleri veya ultrasonik (elektrikle çalışan) aletlerle uzaklaştırılır. Diş eti sınırının altında bulunan diş taşlarının temizliğine ‘‘kök yüzeyi düzleştirmesi’’ adı verilir. Ağız içerisindeki diş taşı eklenmelerinin miktarına bağlı olarak uygun aleti doktorunuz seçer. Bu işlemler öncesinde ya da esnasında gerek görülürse oluşabilecek ağrı ya da hassasiyeti engellemek adına lokal anestezi uygulamaları yapılabilir. Gerekli görüldüğü takdirde yumuşak eklenmeler, diş üzerindeki lekeler turla dönen aletler kullanılarak uzaklaştırılır. Ancak dişlerin yapısal bozukluklarına bağlı renklemeler bu işlemle giderilemez. Dişlerin dizilişi, pozisyonu, yapısındaki bozukluklar gibi faktörler nedeniyle lekelerin tamamını çıkarmak mümkün olmayabilir. Seans içindeki diş taşı temizliği bittikten sonra doktorunuz ağız hijyeninizi nasıl sağlayacağınız hakkında önerilerde bulunacaktır. Bu önerilerin amacı diş etlerinin iyileşmesi için size düşen görev ve sorumluluklar hakkında sizi bilgilendirmektir.

6. Uygulanacak tedavinin ortaya çıkarabileceği riskler ya da tedavi işlemi esnasında işleme veya anesteziye bağlı olarak ortaya çıkabilecek problemler şunlardır:
- İşlem sonrası devam edebilecek olan kanama: Sağlıklı bireylerde kanamanın normal bir şekilde durması beklenir. Ancak kanama yatkınlığı olan bireylerde bu süre biraz daha uzun olabilmektedir.
 - Ağrı: Dişlerin ve diş etlerinin mevcut hastalık durumu düşünüldüğünde hassas olmaları beklenmektedir. Tedavi sırasında her diş için farklı şiddette ağrı hissedilmesi normaldir. İşlem sırasında dayanamayacağınız bir ağrı olduğunda durumu doktorunuza belirtmeniz önemlidir. Yapılacak lokal anestezi uygulamaları ağrıyı kısmen ya da tamamen geçirecektir.
 - Lokal anestezi uygulaması sonrası nadir de olsa hastada alerjik reaksiyonlar, his kaybı, kanama, geçici kas spazmları, geçici yüz felci görülebilir. Bölgede anatomik farklılıklar veya akut enfeksiyonlar varsa anestezi başarısız olabilir. Lokal anestezi uygulanan bölge yaklaşık 2-4 saat boyunca hissizdir. Bu nedenle ısırılmaya bağlı yanak içi ve dudakta yara oluşmaması için hissizlik geçene kadar yeme içme önerilmez.
 - Hassasiyet: Dişlerin ve diş etlerinin mevcut hastalık durumu düşünüldüğünde diş eti çekilmeleri olabilir. Dişler ve diş kökleri üzerinde bulunan diş taşları temizlendikten sonra hassas olan kök yüzeyleri açığa çıkabilmektedir. Bu nedenle tedavi sonrası hassasiyetle karşılaşmak mümkündür. Tedavi sonrası iyileşme devam ettikçe hassasiyet durumu da geçecektir. Geçmemesi durumunda doktorunuz hassasiyet giderici lokal ilaç uygulamaları yapabilir ve özel diş macunları önerebilir.
 - Tedavinin başarısız olması, tekrar tedaviye gereksinim olması veya mevcut durumun kötüye gitmesi: İşlem sonrası iyi bir iyileşme için doktorunuz işlem sırasında gereken özeni gösterecektir. Devamında beklenen iyileşme süreci birçok faktöre bağlıdır. Ancak bireyin iyileşme potansiyeline ve etkili bir şekilde fırçalamasına bağlı olarak bazı durumlarda iyileşmenin tam gerçekleşmediği sonuçlarla karşılaşılabilir. Bunları en aza indirebilmek adına doktorunuzun ağız hijyeni önerilerine uymanız, sigara gibi tütün ürünlerinin kullanımı gibi zararlı olabilecek davranışlardan kaçınmanız önemlidir.
 - İşlem esnasında yeterli düzeyde görüş sağlamak ve başarıya ulaşmak için yanak, dudak, dil gibi dokuların ekartasyonu gereklidir. İşlem yapılacak bölgenin zorluğuna bağlı olarak bu dokuları daha çok çekistirmek gerekebilir. Bu durumda ağız kenarları, dudak köşeleri ve dudaklarda gerilime bağlı olarak çatlak, aft ve uçuk benzeri yaralar oluşabilir. Bunun dışında komşu diş/diş etlerinde istenmeyen zararlar oluşabilir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-DD-13	01.12.2019		00	3/4

7. Diş eti hastalığı olan ve diş eti tedavisi alacak olan grupta beklenen yararlar diş etlerinin sağlığına kavuşmasıdır. Kontrol grubu sağlıklı diş eti olan hastalardan oluşacak ve herhangi bir tedavi almayacakları için bu tip bir yarar söz konusu olmayacaktır. Araştırmaya dahil olan bütün gruptaki bireylere profesyonel oral hijyen eğitimi verilerek bireylerin oral sağlık farkındalıklarını arttıracak yarar sağlanması amaçlanmaktadır.
8. Diş taşları ve diş yüzeyindeki plakların kaldırılması amacıyla manuel ve ultrasonik aletlerle uygulanacak olan diş yüzeyi temizliği işleminin alternatif tedavi yöntemi bulunmamaktadır.
9. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeniz halinde hekiminizin uyguladığı tedavi sonrası oral hijyeninizi geliştirmek için uyum sağlamanız ve sorumluluk almanız önemlidir.
10. Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin ve cezai yaptırıma maruz kalmadan çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.
11. Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.
12. Bu formu imzalamanız ile izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişim hakkına sahip olacak ancak bu bilgileriniz gizli tutulacaktır.
13. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde hekiminiz tarafından zamanında bilgilendirileceksiniz.
14. Çalışma başlangıcında ve örneklerin toplanmasını takip eden süreçte çalışmanın kriterlerini etkileyebilecek veya dışlanma kriterlerinden en az birine sahip olmanıza sebep olacak durumların gelişmesi halinde araştırmaya katılımınız sona erdirilecektir. Bu durumda sizin için en uygun tedavi hekiminiz tarafından seçilecektir.
15. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

Soru Ve Problemler İçin Başvurulacak Kişiler:

Adı : Cansu Can Yaşar

Görevi : Uzmanlık Öğrencisi Diş Hekimi

EK C

OLGU RAPOR FORMU-1
Kimlik Bilgileri

Hasta Kodu:

Grup:

Ad, soyad:

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Doğum yeri:

Telefon:

E-posta:

Adres:

Meslek: