



**KRONİK PERİODONTİTİSİ OLAN POLİKİSTİK
OVER SENDROMLU BİREYLERDE TOTAL
ANTIÖKSİDAN KAPASİTE, MALONDİALDEHİT
VE 8- HİDROKSİ -2'- DEOKSİGUANOZİN
DÜZEYLERİ**

Dt. Ebru SAĞLAM

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI

Doktora Tezi – 2016

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK PERİODONTİTİSİ OLAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU BİREYLERDE TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE, MALONDİALDEHİT VE 8- HİDROKSİ -2'-
DEOKSİGUANOZİN DÜZEYLERİ**

Dt. Ebru SAĞLAM

**Periodontoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI**

**ERZURUM
2016**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSİ OLAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU BİREYLERDE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE,
MALONDİALDEHİT VE 8- HİDROKSİ -2'- DEOKSİGUANOZİN
DÜZEYLERİ**

Dt. Ebru SAĞLAM

Tez Savunma Tarihi : 15.02.2016

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI (Ordu Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Metin İNGEÇ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yard. Doç. Dr. Oğuz KÖSE (Recep Tayyip Erdoğan Üniv.)

Jüri Üyesi : Yard. Doç. Dr. Mustafa Cihan YAVUZ (Ordu Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM – 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Periodontitis.....	5
2.1.1. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri	6
2.1.2. Periodontal Hastalık Patogenezi	7
2.2. Oksidatif Stres.....	11
2.2.1. Serbest Radikaller	11
2.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri	12
2.2.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT).....	13
2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları	13
2.2.3. Serbest Radikallerin Etkileri.....	14
2.2.4. Serbest Radikaller ve Hücrel Hasar.....	15
2.2.4.1. Lipidlere Etkileri.....	15
2.2.4.2. Karbonhidratlara Etkileri	16
2.2.4.3. Proteinlere Etkileri	17
2.2.4.4. DNA'ya Etkileri.....	17
2.3. Antioksidanlar.....	18
2.3.1. Sınıflandırma	19
2.3.2. Total Antioksidan Kapasite	20

2.4. Periodontal Doku Yıkımının Patofizyolojisi ve Reaktif Oksijen Türlerinin Periodontal Dokulara Etkisi.....	20
2.5. Periodontitiste Antioksidan Durum	23
2.6. Polikistik Over Sendromu.....	25
2.6.1. Klinik ve Laboratuar Bulgular	27
2.6.2. PKOS'nun Patofizyolojisi.....	28
2.6.3. PKOS, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus	29
2.6.4. Pkos ve Obezite	30
2.6.5. PKOS ve Hipertansiyon.....	31
2.6.6. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık	32
2.6.7. PKOS ve Metabolik Sendrom.....	32
2.6.8. PKOS ve Oksidatif Stres.....	33
2.7. Tükürük.....	34
2.8. Serum	35
3. MATERYAL VE METOT.....	36
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	36
3.1.1. Hasta Seçimi	36
3.1.2. Çalışma Grupları.....	37
3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme.....	38
3.2.1. Plak İndeksi: (Sillness ve Loe, 1964)	38
3.2.2. Kanama İndeksi	39
3.2.3. Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi	39
3.3. Radyografik Değerlendirme	39
3.4. Biyokimyasal Çalışmalar için Örneklerin Alınması ve Çalışma Prosedürleri	39
3.4.1. Tükürük Örneklerinin Alınması.....	39
3.4.2. Serum Örneklerinin Alınması.....	40

3.5. Laboratuvar Çalışmaları	40
3.5.1. MDA Ölçümü	40
3.5.2. 8-OHdG Ölçümü.....	40
3.5.3. TAOK Ölçümü	41
3.6. İstatistiksel Analizler	41
4. BULGULAR.....	43
4.1. Demografik Bulgular	43
4.2. Klinik Bulgular	44
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	44
4.3.1. 8-OHdG	44
4.3.2. MDA	45
4.3.3. TAOK	46
4.4. Korelasyonlar.....	47
4.4.1 Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar.....	47
4.4.2. Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar	48
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	62
EKLER	86
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	86
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	87
EK-3. ANAMNEZ VE MUAYENE FORMU	88
EK-4. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR (RIZA) FORMU	90

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleri ile doktora sürecime ışık tutan kıymetli danışman hocam sayın Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tüm doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Recep ORBAK'a, Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI'ya, Prof. Dr. Turgut DEMİR'e, Doç. Dr. Alparslan DİLSİZ'e, Doç. Dr. Taner ARABACI'ya, Yrd. Doç. Dr. Gülnihal Emrem DOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Tuğba AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Oğuz KÖSE'ye tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, tecrübelerini paylaşmaktan mutluluk duyan değerli hocam sayın Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Prof. Dr. Metin İNGEÇ'e, Opr. Dr. Hümeysra ÇANAKÇI'ya, bu çalışmayı 2013/43 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne, birlikte çalışmaktan ve aynı eğitim ortamını paylaşmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, doktora süreci boyunca bana destek olan TÜBİTAK/ 2211- Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı'na, doktora süreci boyunca maddi manevi her zaman yanımda olan, benden çok beni düşünen kadim dostum Nesrin SARUHAN'a, ve özellikle bugünlere gelmemi sağlayan, varlık nedenim, kıymetli babam Fazıl SAĞLAM'a, biricik annem Hatice SAĞLAM'a, canım kardeşim Ömer Faruk SAĞLAM'a, değerli amcam İbrahim SAĞLAM'a çok teşekkür ederim...

Ebru SAĞLAM

ÖZET

Kronik Periodontitisi olan Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Total Antioksidan Kapasite, Malondialdehit ve 8- hidroksi -2'- deoksiguanozin Düzeyleri

Amaç: Çalışmamızın amacı kronik periodontitisli ve PKOS'lu bireylerde serum ve tükürük total TAOK, MDA ve 8-OHdG düzeylerinin incelenmek ve sistemik sağlıklı kadınlarla karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Toplam 88 kadından, her biri 22 kadın katılımcı içerecek şekilde 4 grup oluşturuldu; periodontal ve sistemik olarak sağlıklı kadınlar (PKOS-KP-), PKOS'lu periodontal sağlıklı kadınlar (PKOS+KP-), sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli kadınlar (PKOS-KP+), polikistik over sendromu olan kronik periodontitisli kadınlar (PKOS+KP+). Serum ve tükürük örnekleri alınarak, klinik periodontal ölçümleri kaydedildi. MDA, TAOK ve 8-OHdG) düzeyleri biyokimyasal olarak ölçüldü.

Bulgular: Pİ, SCD, KAS ve SK (PKOS+KP+) grupta anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). En yüksek MDA ve 8-OHdG, en düşük TAOK seviyeleri (PKOS+KP+) grubundaydı ($p<0.05$). Tükürük 8-OHdG seviyeleri haricinde MDA ve 8-OHdG seviyeleri (PKOS+KP-) grubunda (PKOS-KP+) grubuna göre artmıştır ve gruplar arası karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). En yüksek TAOK seviyeleri (PKOS-KP-) grubunda gözlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Bulgularımız PKOS'nun periodontal hastalık patogenezinde rol oynayan oksidatif ve inflamatuvar parametreleri olumsuz yönde etkileyerek periodontitis gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. PKOS ve KP arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: 8- hidroksi-2'-deoksiguanozin, kronik periodontitis, malondialdehit, oksidatif stres, PKOS, total antioksidan kapasite.

ABSTRACT

Total Antioxidant Capacity, Malondialdehyde and 8- hydroxy -2'- deoxyguanosine Levels at Polycystic Ovary Syndrome Individuals with Chronic Periodontitis

Aim: The aim of this study was to investigate the levels of MDA, TAS, 8-OHdG in blood serum and saliva samples in female patients with CP and to compared healthy individuals.

Material and Method: A total of 88 women were into four groups each which were consisted of twenty-two subjects. Groups were designed as periodontally and systemically healthy women (PCOS-CP-), periodontally healthy women with PCOS (PCOS+CP-), systemically healthy women with CP (PCOS-,CP+) and women with PCOS and CP (PCOS+CP+). Serum and salivary samples were obtained, clinical periodontal parameters were recorded. MDA, TAS, 8-OHdG levels were measured as biochemically.

Results: PI, PD, CAL and BOP were significantly higher in (PCOS+CP+) group ($p<0.05$). The highest MDA and 8-OHdG levels and the lowest TAS levels were seen in (PCOS+CP+) group ($p< 0.05$). MDA and 8-OHdG levels in (PCOS+CP-) group were higher than (PCOS-CP+) group and comparison between two groups were statistically significant ($p<0.05$) except for salivary 8-OHdG leves. The highest TAS levels were observed in (PCOS-CP-) group ($p<0.05$).

Conclusion: Our study shows that PCOS having a negative affect on oxidative and inflammatory parameters which are very important in periodontal diseases pathogenesis pathway may have an additive affect on periodontitis. Additional studies are required to clarify the relationship between PCOS and CP.

Key Words: 8- hydroxy -2'- deoxyguanosine, chronic periodontitis, malondialdehyde, oxidative stres, PCOS, total antioxidant status.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademi'si
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
AP-1	: Aktive edici protein-1
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BKO	: Bel kalça oranı
CAT	: Katalaz
CO₂	: Karbondioksit
Cp	: Seruloplazmin
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
Gİ	: Gingival indeks
GSH	: Glutasyon
GSH-P_x	: Glutasyon peroksidaz
HA	: Hiperandrojenizm
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
8-OHdG	: 8- hidroksi-2'-deoksiguanozin

HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IDF	: Uluslar arası diabet topluluğu
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
Kİ	: Kanama indeksi
KP	: Kronik periodontitis
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
L	: Litre
LH	: Luteinizan hormon
LPO	: Lipit peroksit
LPS	: Lipopolisakkaritler
MDA	: Malondialdehit
MDP	: Mikrobiyal dental plak
µmol	: Mikromol
mFG	: Modifiye Ferriman-Gallwey
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
ng	: Nanogram
NIH	: National Institutes of Health, Amerikan Sağlık Enstitüsü
NO	: Nitrik oksit
NO₂	: Nitrojen dioksit
OA	: Oligomenore-anonülasyon
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
ONOO⁻	: Peroksinitrit

OS	: Oksidatif stres
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
Pİ	: Plak indeksi
PKO	: Polikistik overler
PKOS	: Polikistik over sendromu
PMNL	: Polimofonükleer lökosit
PUFA	: Polisantüre yağ asitleri
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Sondalanabilir cep derinliği
SOD	: Süperoksit dismutaz
SR	: Serbest radikaller
TAOK	: Total antioksidan kapasite
TBA	: Tiobarbitürik asid
TG	: Trigliserit
TLR	: Toll like receptor
BKİ	: Beden kitle indeksi
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Periodontal hastalık mekanizması	7
Şekil 2.2. Periodontitis.....	10
Şekil 2.3. MDA'in biyokimyasal şekli	16
Şekil 2.4. 8-OHdG	18
Şekil 2.5. Periodontal patojenlerin varlığında ROT ve doku yıkımı döngüsü	22
Şekil 2.6. PKOS'da temel fizyopatolojik değişiklikler	27



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Periodontal hastalık sınıflandırması.....	4
Tablo 2.2. Reaktif oksijen türleri	12
Tablo 2.3. Oksijenin indirgenmesi	13
Tablo 2.4. Hücrelerde serbest radikal kaynakları.....	14
Tablo 2.5. Antioksidanların sınıflandırması.....	19
Tablo 4.1. Demografik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	43
Tablo 4.2. Klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	44
Tablo 4.3. Serum ve tükürük 8-OHdG düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	45
Tablo 4.4. Serum ve tükürük MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.5. Serum ve tükürük TAOK düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	47
Tablo 4.6. Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	48
Tablo 4.7. Serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	49

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar primer olarak mikrobiyal dental plağın (MDP) neden olduğu inflamatuvar hastalıklardır. Periodontitis, diş destek dokularında bakteri- konak etkileşimi sonucu oluşan, diş destek dokularının yıkımı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Periodontitis tedavi edilmezse destek dokularda yıkım devam edebilir ve dişlerin erken kaybına neden olabilir.¹ Periodontitisin ağırlıklı olarak az sayıdaki gram (-) anaerob mikroorganizmalarla ilişkili olduğu, hastalığın başlaması ve ilerlemesi için doku cevabının da önemli olduğu ortaya konulmuştur. Bu noktadan hareketle, konağın periodontitise olan duyarlılığını artırabilecek birçok sistemik hastalığın periodonsiyuma etkisi gösterilmiştir.^{2, 3} Periodontitis ile diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi sistemik hastalıklar arasında bağlantı olduğunu belirten çok sayıda çalışma literatürde bulunmaktadır. Periodontitis aynı zamanda glukoz toleransında bozukluk, gestasyonel diyabet, dislipidemi, damar-endoteli hücresi disfonksiyonu gibi sistemik durumlarla da ilişkili bulunmuştur.⁴⁻⁸ Periodontal hastalığın ilerlemesinde, bakteriyel kolonizasyona karşı oluşan immünolojik reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Konak için koruyucu fonksiyon gören bu sistemler, aynı zamanda doku yıkımından sorumludurlar.⁹

Periodontitisin patogenezinine yönelik çalışmalardan elde edilen bulgular aktive polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerin oksijen bağımlı sistemleri ve bu hücrelerin yanı sıra fibroblastlar, endotelial hücreler ve osteoklastlardan üretilen reaktif oksijen türleri (ROT) ile bazı sitokinlerin doku yıkımı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Fizyolojik şartlarda ROT oluşum hızı ile, bunların ortadan kaldırılma hızları organizmada bir denge içerisinde.¹⁰ Bu denge oluşan ROT'nin antioksidan sistemler tarafından uzaklaştırılmasıyla karakterizedir. Bu denge sağlandığı sürece organizma

serbest radikallerden etkilenmemektedir. ROT'nin oluşum hızında artma, aktivitelerinde değişme ve/veya antioksidan savunmadaki azalma sonucu ortadan kaldırma hızında bir azalma gibi çeşitli nedenlerle bu dengenin bozulması ile oksidatif stres oluşur.¹¹ Oksidatif stres (OS); lipitler, proteinler, deoksiribonükleik asit (DNA), enzimler ve karbonhidratlar gibi önemli hücre bileşenlerinde hasar oluşturabilmektedir.¹²⁻¹⁵

ROT'nin neden olduğu doku hasarı, vücut sıvılarında lipid peroksidasyon sonucu oluşan malondialdehit (MDA) ve DNA hasarı sonucu sentezlenen 8- hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'in tespiti ile belirlenir.^{16, 17} Diğer yandan ROT'nin zararlı etkilerini engelleyen antioksidanlar arasında sinerjistik ve antagonistik etkileşimler olabilmektedir. Bu nedenle total antioksidan kapasite (TAOK)'nin ölçülmesi antioksidanların yalnız ölçümünden daha avantajlı olduğu düşünülmektedir.^{18, 19}

ROT'nin ve OS'in neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu hastalık ve durumlar arasında; ateroskleroz, DM, hipertansiyon, inflamasyon hastalıkları, amfizem, parkinson, gebelik, preeklampsi, kanser, alkolik karaciğer hastalığı, hepatit, kronik obstruktif pulmoner hastalık, pnömoni, hemodiyaliz hastaları, akut renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüs, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, periodontitis ve polikistik over sendromu (PKOS) sayılabilir.²⁰⁻²⁸

PKOS üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülen multisistemik reproduktif-metabolik bir bozukluktur. PKOS; Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik bir tablodur. Tanımı henüz net olmamakla birlikte 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) / ASRM (American Society for Reproductive Medicine)

konsensusunda, diğerk etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliğı ile konulması önerilmiştir;

1. Oligomenore-anonüasyon (OA)
2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA)
3. Ultrasonografide polikistik overler (PKO).²⁹

PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir. İnsülin direnci ve yüksek LH seviyelerinin bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS'un Tip 2 DM, KVH ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu belirtilmiştir.²⁹

Periodontitis ve PKOS'un patogenezi incelendiğinde, bu iki hastalığın ortak bir patofizyolojik mekanizma yoluyla bağlantılı olabileceğı muhtemeldir.⁵ Bu bilgiler ışığında yaptığımız literatür taramasında ortak risk faktörlerini içeren iki hastalık olan PKOS ve periodontitis arasındaki muhtemel ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu nedenle periodontitisli ve PKOS'lu bireylerin tükürük ve serum örneklerinde MDA, 8-OHdG ve TAOK seviyelerini tespit etmek, muhtemel lokal ve sistemik etkilerini değerlendirmek amacıyla çalışmamız planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnflamasyon; ısı, kimyasal ajanlar veya bakteriyel enfeksiyonlar gibi çeşitli yaralanmalar ve tahriplere karşı oluşan fizyolojik bir cevaptır. İnflamasyonun akut fazında yanıt hızlı ve kısa sürelidir. Etkenler uzaklaştırılmazsa cevap kronik hale gelir.³⁰ Periodontitis diş destek dokularının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bakteriyel enfeksiyon sonucu inflame periodontal dokularda yavaş bir şekilde yıkım meydana gelir. Hastalık tedavi edilmezse periodontal ataçman kaybı gerçekleşir, alveolar kemiğin rezorbe olmasıyla kemik desteğini kaybeden dişler hareketli hale gelir ve en sonunda kaybedilirler.^{31, 32} Periodontal dokuları etkileyen hastalık ve durumları sınıflandırmak için 1999’ da Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından önerilen ve günümüzde kullanılmaya devam eden sınıflandırma aşağıdaki şekildedir:³³

Tablo 2.1. Periodontal hastalık sınıflandırması

1. Gingival Hastalıklar
2. Kronik Periodontitis
3. Agresif Periodontitis
4. Nekrotizan Hastalıkların Bir Bulgusu Olarak Periodontitis
5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
6. Periodonsiyum Abseleri
7. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis
8. Gelişimsel ve Kazanılmış Deformiteler

Periodontal hastalık patogenezi anlamak için konak ve oral bakteriler arasındaki ilişkiyi anlamak gereklidir.³¹ Günümüzde periodontitisin etyolojisinde ve patogenezinde bakteri ve konak immün cevabın arasında kompleks bir ilişki olduğu ve bu durumun çevresel ve sistemik risk faktörleri tarafından modifiye edilebildiği bilinmektedir.³⁴

2.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis (KP) diş destek dokularının inflamasyonu, ilerlemiş ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybı ile sonuçlanan infeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.³⁵ Genellikle erişkinlerde görülen KP çocuklarda ve adölesanlarda da gözlenebilmektedir.³⁶ Plak ve diştışı birikimine bağlı olarak gelişen hastalık genelde yavaş ve orta ilerleme hızına sahip olsa da, konak-bakteri etkileşimi sonucu açığa çıkan iltihabi mediatörlerin lokal, sistemik ve çevresel faktörler varlığında artması ile daha şiddetli yıkım dönemleri gösterebilir. Ataçman kaybının devamlı veya hastalık aktivitesinin episodik patlamalarla ilerlediği gösterilmiştir.³⁷⁻³⁹ Dişin anatomik durumu, dental restorasyonlar gibi lokal faktörler plak birikimini artırarak, DM ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi sistemik faktörler veya sigara, stres gibi çevresel faktörler konak savunmasını bozarak KP'in prevalans ve şiddetini artırmaktadır.^{6, 38, 39}

KP hastalığın dağılımına ve şiddetine göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır.

Dağılımına göre;

- **Lokalize Kronik Periodontitis:** Ağızdaki bölgelerin % 30' undan daha azında ataçman ve kemik kaybı görülür.
- **Generalize Kronik Periodontitis:** Ağızdaki bölgelerin %30' undan fazlasında ataçman ve kemik kaybı görülür.^{33, 35}

Şiddetine göre;

- **Hafif düzeyde periodontitis:** 1-2 mm veya daha az klinik ataçman kaybı bulunmaktadır.
- **Orta düzeyde periodontitis:** 3-4 mm klinik ataçman kaybı bulunmaktadır.
- **Şiddetli düzeyde periodontitis:** 5 mm veya daha fazla periodontal ataçman kaybı bulunmaktadır.³⁵

KP'in Klinik Özellikleri;

- Supragingival ve subgingival plak ve diştaşı birikimi, gingival inflamasyon, periodontal cep oluşumu, periodontal ataçman kaybı, alveolar kemik kaybı ve süpürasyon görülmektedir.
- Sıklıkla yetişkinlerde görülmekte olup çocuklarda da gözlenebilir.
- Değişken bir mikrobiyal yapıya sahiptir.
- Yıkım miktarı ile lokal faktörler arasında uyum bulunmaktadır.
- Genellikle yavaş seyir göstermekte olup dönem dönem hızlı yıkımlar izlenebilir.
- DM, HIV enfeksiyonu gibi sistemik faktörler, dişlerin anatomik varyasyonları, restorasyonlar, mukogingival deformiteler, oklüzal travma gibi lokal faktörler, sigara, emosyonel stres gibi çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilir.^{33, 35}

2.1.1. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri

Periodontitis mikrobiyal faktörlerin genetik, çevresel ve konağa bağlı faktörlerle etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Periodontitis gelişimi önceleri yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülürken, elde edilen epidemiyolojik veriler belli ortak özelliklerin altını çizse de, her toplumun ve her bireyin hastalık gelişimi ve şiddeti bakımından aynı riski taşımadığını göstermiştir. Uzun dönemli geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda periodontal hastalıkların risk faktörleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- 1- Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol gibi bireyin yaşam tarzı
- 2- DM
- 3- Obezite ve metabolik sendrom
- 4- Osteoporoz, kalsiyum diyeti ve vitamin D
- 5- Stres

6- Genetik faktörler

7- Plak, mikrobiyal yapı oral hijyen,

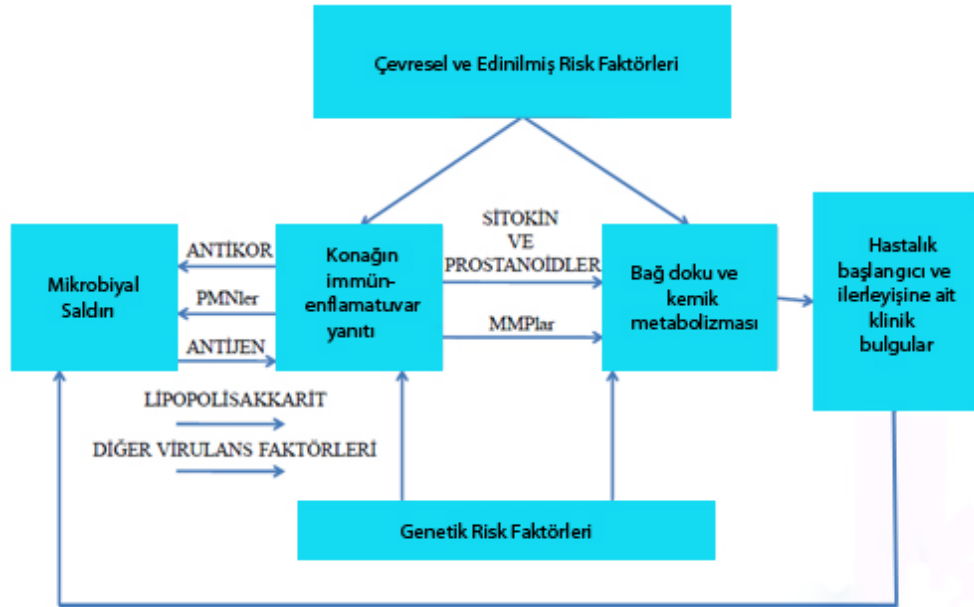
8- Sosyoekonomik durum^{40, 41}

2.1.2. Periodontal Hastalık Patogenezi

Patogenez; çeşitli ajanların sebep olduğu hücrelerin yapı ve/veya fonksiyonlarındaki değişiklikler ile hastalığın oluşmasına yol açan olaylar sürecidir.⁴²

Günümüzde periodontal hastalığın MDP ile konak cevabı arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıktığı çeşitli genetik, sosyoekonomik, durum, stres, sigara, diyabet gibi çevresel ve kazanılmış risk faktörlerinin ise konak cevabını yönlendirdiği kabul edilmektedir.^{42, 43}

Periodontitisin başlangıcı ve ilerleyişi, periodontal patojenler ve konak immün sistemi arasındaki etkileşim sonucu açığa çıkan iltihabı artıran ve azaltan mediatörlerin denge içinde olmaması ile ilişkilidir.^{44, 45}



Şekil 2.1. Periodontal hastalık mekanizması^{44, 46}

Periodontal hastalıkta doku yıkımı birbirleri ile ilişkili çeşitli mekanizmaların ortak faaliyeti ile direkt veya indirekt olarak gerçekleşir.

Direkt Yıkım; Gingival sulkusta ve periodontal cepte kolonize olan bakteri ve bakteri kaynaklı çeşitli enzimlerin meydana getirdiği doğrudan yıkımdır.

İndirekt Yıkım; Konak dokuda bakteriyel faktörlere karşı oluşan cevap ile meydana gelir.

Periodontal hastalıklarda, en önemli etiyolojik faktör olan MDP'ta, periodontal patojen kabul edilen bakterilerin oranları artmaktadır.²⁸ Mikroorganizmalar patojenik etkilerini direkt doku yıkımına neden olarak veya indirekt olarak konak yanıtını stimüle ve modüle ederek gösterirler. Direkt doku yıkımında, mikroorganizmaların periodontal dokulara invazyonu ve hücre ölümü ile doku nekrozunu indükleyen zararlı maddelerin üretimi görülmektedir.⁴⁷ Periodontal patojenlerin toksik ürünleri protein yapıdaki ve direkt doku yıkımına neden olan ekzotoksinler, lipopolisakkarit yapıda olan ve gram negatif bakterilerin lizisi sonucu açığa çıkan endotoksinlerdir.²⁸

Mikroorganizmalar ve ürünleri, periodontal dokularda kolonize olarak inflamatuvar cevabı başlatırlar ve sistemik dolaşıma katılırlar. Dolayısıyla konak ve mikroorganizmalar arasında gelişen hücresel ve humoral reaksiyonların yanı sıra sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin de dahil olduğu çift yönlü bir etkileşim ortaya çıkar. Periodontal hastalıkta asıl etyolojik ajanın, subgingival dental plak içindeki gram (-) anaerobik veya fakültatif bakteriler olduğu düşünülse de, periodontal doku yıkımına daha çok mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı oluşan aşırı konak cevabı neden olmaktadır.⁴⁸ Bakteri ve bakterilerin metabolik enzimleri, kemotaktik ajan olarak PMNL'in migrasyonuna yol açarak, immünolojik sistemin aktivasyonuna ve inflamatuvar cevabın oluşmasına neden olurlar.²⁸

Periodontal hastalıkta konak cevabının rolü komplekstir ve PMNL'lerin hücre infiltrasyonu ile ilişkilidir. PMN'ler bağlantı epitelinde ve gingival sulkusta ilk görülen, baskın hücrelerdir.^{28, 49} PMNL'ler periodontal patojenlere karşı ilk savunmayı

oluştururlar. PMNL'lerin patojenler için sentezlediği ve ürettiği enzimler dokuların indirekt yıkılmasına neden olmaktadır. İnflamasyon bölgesinde aktive olmuş PMNL'lerin dokuyu mikroorganizmalardan korumak amacıyla saldıkları çeşitli ROT periodontal dokularda yıkıma neden olmaktadır.^{13, 28}

Daha spesifik olarak gerek genetik, gerekse çevresel faktörlerin etkisiyle; canlı doku, hücre ve moleküler komponentlerin korunması ve tamirinde rolü olan proteolitik enzimler/inhibitörleri ile ROT/antioksidan defans sistemi arasındaki homeostatik dengenin bozulmasının periodontal hastalıktaki doku yıkımından sorumlu olabileceğine inanılmaktadır.¹⁷

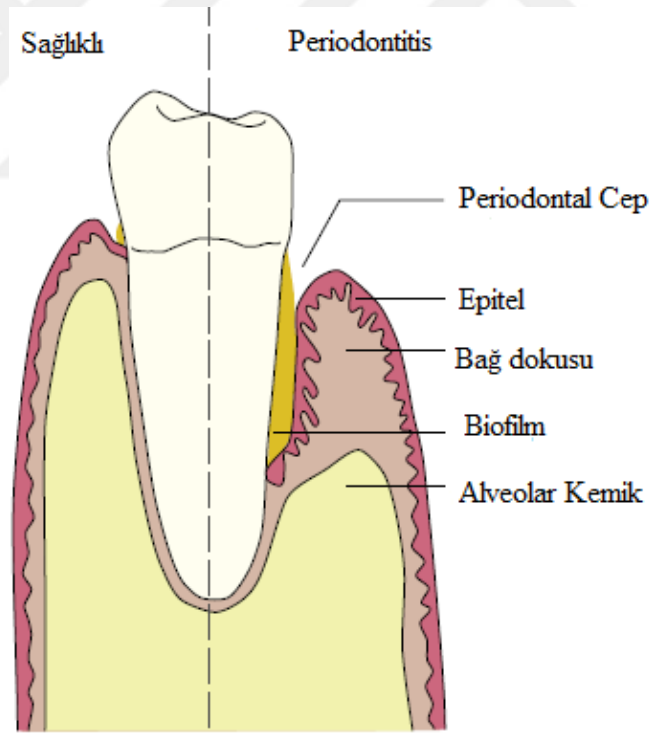
Page ve Schroeder⁴⁵ periodontal hastalığın ilerleyişi esnasında periodontal dokularda ortaya çıkan inflamatuvar olaylarda histopatolojik özelliklerine göre farklılık gösteren ve birbirini izleyen 4 aşamanın olduğunu saptamışlardır.

1. Başlangıç Lezyon: Plak birikiminin 2.-4. gününden itibaren oluşur. Klinik bulgu yoktur ve plak birikimine karşı akut bir inflamatuvar cevap vardır. Gingival inflamasyonla ilişkili ilk değişiklikler; vasküler dilatasyon ve kan akışında artıştır. Birleşim epiteli ve gingival sulkusa PMNL göçü gözlenir. Perivasküler bağ dokusunda kollajenin bir kısmı kaybolur. Bu alanlarda serum proteinleri ve iltihabi hücreler artmıştır.

2. Erken Lezyon: Plak birikiminin 4-7. gününden sonra gelişir. Bu aşamada kapiller proliferasyon, retepegler arası kapiller artış ve buna bağlı eritem, sondalamada kanama gözlenebilir. Birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu dikkati çeker. Lenfositlerin dışında nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri de görülebilir. Kollajen yıkım miktarı artarak, hücresel infiltrasyon alanında kollajen yıkımı % 70'e ulaşır. İnflamatuvar değişiklikler klinik olarak ödem ve eritem görünümü sunarlar ve gözle görülebilir.

3. Yerleşmiş Lezyon: Plak birikiminden 2-3 hafta sonra erken lezyon yerleşmiş lezyona döner. Yoğun plazma hücre infiltrasyonu, yerleşik lezyonun primer karakteristik özelliğidir. Erken lezyonda görülen bağ dokusu kaybı devam etmektedir. Birleşim epitel proliferer olur, apikale ve laterale doğru hareket eder. Bunun sonucunda gingival sulkus derinleşir ve bağlantı epitelinin koronel parçası cep epiteline dönüşür. Kemik kaybı gözlenmez ancak kollajen yıkımı devam etmektedir.

4. İlerlemiş Lezyon: Yerleşmiş lezyonun alveolar kemiğe ilerlemesiyle karakterizedir. Plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu yoğun olarak devam eder. Periodontal cep formasyonu ve cep epitelinde ülserasyonlar, periodontal ligament ve alveolar kemik kaybı, dişte mobilité, migrasyon ve sonuçta diş kaybının gözlemlendiği bu aşama periodontitis olarak adlandırılır.^{46, 50, 51}



Şekil 2.2. Periodontitis⁴⁹

Bazı sistemik ve metabolik hastalıklar sonucu konak cevabında değişiklikler meydana gelebilir ve bu da periodontal hastalığın şiddetini ve prognozunu

etkileyebilir.⁵² Ayrıca, periodontal enfeksiyonun belli sistemik hastalıklar için riski artırdığı veya sistemik durumların doğal seyrini değıştirebildiğı ifade edilmiştir.^{2, 3}

Periodontal hastalık ile seks hormonları değışiklikleri (puberte, menstrasyon, gebelik, menapoz) arasında yakın ilişkiler olduğu bilinirken,⁵³ son yıllarda yapılan kesitsel, vaka-kontrol ve kohort çalışmaları periodontitis ile KVH (ateroskleroz, kalp krizi, felç), kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi respiratuar patolojiler, hamilelik komplikasyonları (spontan erken doğum, düşük doğum ağırlığı) tip 2 diyabet, hiperglisemi, hiperlipidemi ve obezite gibi pek çok sistemik durum ve hastalıkla arasında önemli ilişkiler ve sistemik etkileşimler olduğunu, bu sistemik hastalıkların ve durumların artmış morbidite ve mortalite için potansiyel risk faktörü olduğunu göstermektedir.^{2, 44, 52, 54-602, 44, 52, 54-602, 44, 52, 54-60}

Bu hastalıkların patogeneğinde rol oynayan temel ve ortak faktörlerden biri OS'tir ve hastalıklardaki patogeneğinin aydınlatılması amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.^{7, 52, 61-65}

2.2. Oksidatif Stres

2.2.1. Serbest Radikaller

Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren, tüm hücrel komponentlerde hasara yol açan son derece reaktif molekül veya molekül grupları 'Serbest radikaller (SR)' olarak adlandırılır. SR, eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar.⁶⁶ Vücuttaki başlıca SR; ROT'dir. Ancak nitrik oksit (NO) de serbest radikal grubuna alınabilir. ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT) birçok aerobik hücrede oluşan ve normal biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan moleküllerdir.⁶⁷

2.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri olarak adlandırılırlar.¹⁵ ROT, moleküler oksijenden türeyen çok sayıda kimyasal reaktif moleküllerdir. Önemli moleküllerin hücresel süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Hücre yaşamında ROT'nin en önemli etkileri başta DNA olmak üzere hücresel biyomoleküllere zarar vermesidir.²⁸

Daha kararlı bir yapı oluşturmak için eşleşmemiş elektronlarını bir başka moleküle verebilir veya başka bir molekülden elektron alabilirler. Bu özellikleri ile oksijen molekülleri radikal ve radikal olmayan olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 2.2 de gösterilmiştir).^{68, 69}

Tablo 2.2. Reaktif oksijen türleri ^{17, 70}

Radikaller	Semboller	Radikal Olmayanlar	Semboller
Süperoksit	$O_2^{\bullet -}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	$\bullet OH$	Hipoklorik asit	$HOCl$
Alkoksil	$RO^{\bullet}$	Ozon	$^1O_2$
Peroksil	$ROO^{\bullet}$	Singlet oksijen	O_3
Hidroperoksil	$HOO^{\bullet}$	Peroksinitrit	$ONOO^-$
Nitrik oksit	$NO^{\bullet}$	Hidroperoksit	$L(R)OOH$
Azot dioksit	$NO_2^{\bullet}$		
Perhidroksil	$HO_2^{\bullet -}$		
Ariloksil	$ArO^{\bullet}$		
Arilperoksil	$ArOO^{\bullet}$		
Aciloksil	$RCOO^{\bullet}$		
Acilperoksil	$RCOOO^{\bullet}$		

Moleküler oksijen elektron transferiyle suya kadar indirgenir. Bu yol 4 elektron gerektirir ve bu yolda reaktif ara moleküller oluşur ki bunlar süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir. Bunlar önemli oksidatif stres ajanları olup ROT olarak adlandırılır.⁷¹

Tablo 2.3. Oksijenin indirgenmesi⁷¹

$O_2 + e + H^+ \rightarrow HO_2^{\cdot}$	Hidroperoksil radikali
$HO_2^{\cdot} \rightarrow H^+ + O_2^{\cdot}$	Süperoksit radikali
$O_2^{\cdot} + 2H^+ + e \rightarrow H_2O_2$	Hidrojen peroksit
$H_2O_2 + e \rightarrow OH^- + \cdot OH$	Hidroksil radikali
$\cdot OH + e + H^+ \rightarrow H_2O$	

2.2.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit (NO₂) ve peroksinitrit (ONOO⁻) i içeren nitrojenöz ürünlerdir. RNT, ROT'nden farklı kimyasal ve biyolojik özellik sergiler. Hedef hücre moleküllerin nitrozilasyonu ve nitrasyonu yoluyla nitrosatif stres meydana getirebilirler.⁷²

NO hem fizyolojik hem de patofizyolojik olaylarda rol oynayan önemli bir serbest radikaldir. Ancak diğer radikallerden farklı olarak daha düşük dozlarda fizyolojik olarak çok önemli faydaları vardır. Süperoksit radikali ile reaksiyona girerek OS'i yüksek olan peroksinitritin oluşmasından sorumludur.⁷²

2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları

SR vücutta endojen ve ekzojen olmak üzere iki şekilde oluşmaktadır.⁷³

Tablo 2.4 de endojen ve ekzojen SR oluşum kaynakları gösterilmektedir.

Tablo 2.4. Hücrelerde serbest radikal kaynakları^{69, 74, 75}

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
-Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport zinciri	-Redoks siklus bileşikleri
-Oksidan enzimlerin reaksiyoları	-İlaç oksidasyonları
-Araşidonik asit metabolizması	-Stres
-Otooksidasyon reaksiyonları	-Sigara
-Fagositoz	Isı şoku
-Oksidan enzimler	Güneş ışığı
-Endoplazmik retikulum	Okside glutatyon
-Nötrofiller	
-Monosit ve makrofajlar	
-Endotelial hücreler	
-Eozinofiller	

2.2.3. Serbest Radikallerin Etkileri

SR'in oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızları organizmada bir denge içerisinde. Bu denge oluşan SR'in antioksidan sistemler tarafından uzaklaştırılmasıyla karakterizedir. Antioksidanlar, organizmadaki esansiyel maddelerin oksidasyonuna neden olabilecek moleküllerin etkilerini önleyen veya geciktirebilen maddelerdir. Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan ROT ile antioksidan cevap arasında bir denge hali bulunmaktadır.¹⁰ Bu denge sağlandığı sürece organizma SR'den etkilenmemektedir. ROT'nin oluşum hızında artma/ aktivitesindeki değişimler ve/veya antioksidan savunmadaki azalma sonucu ortadan kaldırılma hızında bir azalma, bu dengenin bozulmasına neden olur. Bu durum oksidatif stres (OS) olarak adlandırılmaktadır.¹¹ OS; hücre membranı ve mitokondri hasarına, disfonksiyonel proteinlerin oluşumuna, apoptozisin indüklenmesine, hücre ölümüne ve dolayısıyla dejeneratif hastalıklara neden olabilmektedir.⁷⁶

ROT'nin ve OS'in neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu hastalık ve durumlar arasında ateroskleroz, retrolental fibroplazi, DM, hipertansiyon, inflamasyon hastalıkları, amfizem, Parkinson Hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik, preeklampsi, kanser, alkolik karaciğer hastalığı, hepatit, kronik obstruktif pulmoner hastalık, pnömoni, hemodiyaliz hastaları, akut renal yetmezlik, down sendromu, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüs, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/perfüzyon hasarı, grip, periodontitis ve PKOS sayılabilir.²⁰⁻²⁸

2.2.4. Serbest Radikaller ve Hücresel Hasar

Hücrede artmış miktarda bulunan ROT lipid, karbonhidrat, protein ve DNA gibi hücrelerin önemli bileşikleri ile reaksiyona girerek hücre ve doku hasarına neden olurlar.^{13, 17}

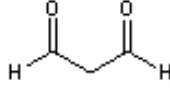
2.2.4.1. Lipidlere Etkileri

Biyomoleküllerin tümü SR tarafından etkilenirken, SR'e karşı en hassas olan moleküller lipitlerdir.⁷⁷ SR'in biyolojik dokulardaki çoklu doymamış yağ asitlerine (polisantüre yağ asitleri-PUFA) etkisi lipid peroksidasyonu (LPO) olarak adlandırılır.¹⁷ LPO, PUFA'nin radikaller ile oksidasyonu sonucu başlar ve zincirleme reaksiyonlar şeklinde kendiliğinden devam eder.⁷⁸ Peroksidasyon sonucunda membran geçirgenliğini artırarak hücre hasarına neden olur. LPO ile oluşan membran hasarının geri dönüşümü yoktur. Bu yıkılma tepkimeleri sonucunda oluşan en önemli ürünlerden biri de MDA'tir.⁷⁸⁻⁸⁰

Malondialdehit

MDA üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşur.⁸¹ MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna etki ederek iyon geçirgenliği, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin

agregasyonu gibi olumsuz sonuçlara neden olur.⁷⁹ MDA, LPO derecesinin tayini için kullanılmaktadır.¹⁷



Şekil 2.3. MDA'nın biyokimyasal şekli

Birçok makromolekül ile hızlı bir şekilde tepkimeye giren ve çok reaktif bir bileşik olan MDA, serbest olarak ya da farklı doku bileşenleri ile kompleks oluşturmaktadır. Doku LPO sonucu oluşan MDA hücresel düzeyde metabolize edilir. Karaciğer aldehid dehidrogenazı tarafından enzimatik yıkıma uğrayan MDA, CO₂'e metabolize olmakta ya da mitokondriyal yolda yıkılabilmektedir. İdrarda asid ile hidrolize edilebilen formda küçük miktarlarda elde edilir. Eritrosit membranının aminofosfolipid organizasyonunu bozan MDA'nın, hücre hasarında ve yaşlanma pigmenti olan lipofusinlerin oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. MDA'nın mutajenik olduğu ve kimyasal karsinojen gibi davrandığı da bilinmektedir.⁸² Biyolojik örneklerde LPO'nun ve SR aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan en kolay ve yaygın yöntem, MDA'nın tiobarbitürik asid (TBA) ile tepkimesidir.⁸³

Sağlıklı dokularda çok düşük düzeyde olan LPO'nun hastalıklı durumlardaki artışı, SR'in oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir.⁸¹ Lipid peroksidasyon ürünleri, iltihabi dişeti dokularından diffüze olduğundan dolayı, tükürükte ve serumda da ölçülebilir.⁷⁸

2.2.4.2. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile hidrojen peroksit, peroksitler, okzoaldehitler oluşurlar. Bu ürünler çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol alırlar. SR'in bağ dokusunun önemli bir bileşeni olan hyaluronik asidin parçalanmasına neden olarak katarakt ve enflamatuar eklem hastalığı oluşmasında rol aldığı bildirilmiştir.^{84, 85}

2.2.4.3. Proteinlere Etkileri

Proteinler, radikallerin etkilerine karşı PUFA'dan daha az hassastır ve aminoasit dizilişlerine ve içeriğine bağlı olarak etkilenirler.⁸⁶ SR'le etkileşim sonucunda proteinlerde; çapraz bağlanmalar, proteinlerin fragmantasyonu, aminoasit modifikasyonu, proteinlerin agregasyonu meydana gelir.⁸⁷ Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının, bozulmasına neden olabilirler.⁸⁸ Okside proteinlerin hücre içinde birikiminin DM gibi hastalıkların yanı sıra yaşlanma sürecinde de rol aldığı bildirilmiştir.⁸⁹

2.2.4.4. DNA'ya Etkileri

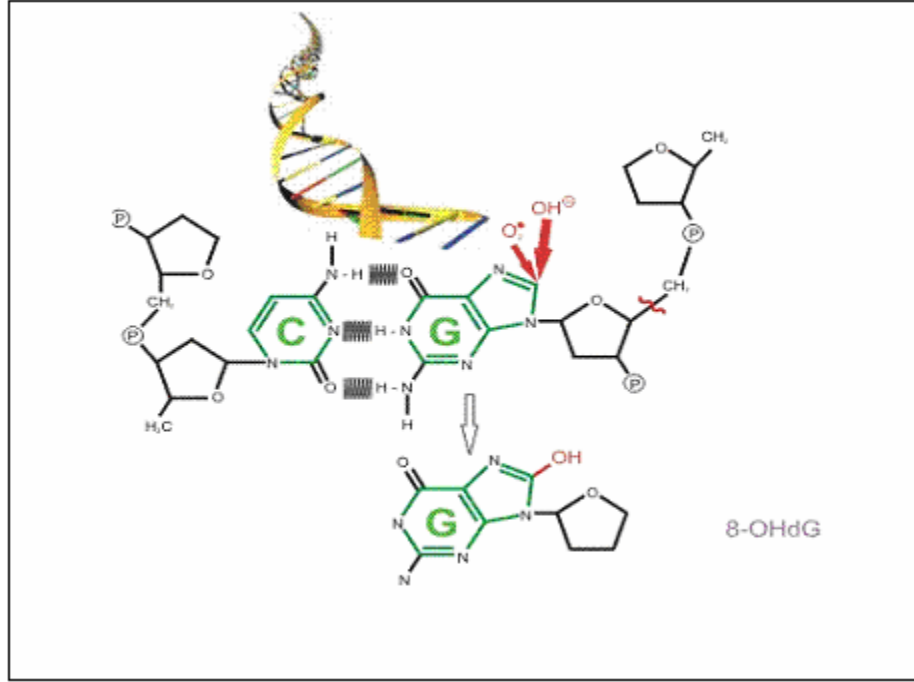
Oksidatif DNA hasarının yaşlanmaya katkısının olduğu, mutasyonlar, kanserler, diyabet ve kronik hastalıkların oluşmasında da rol aldığı düşünülmektedir.⁹⁰⁻⁹²

SR'in DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girdiği ve pürin, pirimidin baz grupları ile deoksiriboz iskeletine zarar verdiği bilinmektedir.⁹³ Süperoksit radikali guanine spesifik olarak bağlanarak oksidatif hasar oluşturmaktadır.⁹⁴ Guanin bazı oksidatif hasara en fazla maruz kalan bazdır. Oksidatif stresin biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilen 8- hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) DNA hasarıyla vücut sıvılarına salınan okside bir nükleotiddir.^{16, 95}

8-OHdG

8-OHdG, kronik inflamasyonda nötrofil ve makrofajlarda respiratuar patlama ile oluşan ROT'nin DNA'da yaptığı en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen baz hasar ürünüdür. Guanin, DNA bileşenleri içinde en düşük iyonizasyon özelliği ile ROT'nin etkilerine en açık olan moleküldür.⁹⁵ 8-OHdG, hidroksil radikalini guaninin 8.

karbonunu oksitlemesi ile oluşan bir baz olup DNA replikasyonu sırasında mutasyona neden olmaktadır.^{96, 97}



Şekil 2.4. 8-OHdG⁹⁸

DNA tamiriyle, oluşan 8-OHdG vücut sıvılarından atılmaktadır. Bu nedenle birçok çalışmada vücut sıvılarında OS biomarkırı olarak kullanılmaktadır.^{95, 99, 100} Periodontal hastalıklarda da kan ve tükürükte 8-OHdG'nin artmış olduğu gösterilmektedir.¹⁰¹

2.3. Antioksidanlar

Antioksidanlar ROT'nin ve meydana getirdikleri hasarın oluşumunu önleyen savunma mekanizmalarıdır. Antioksidan sistem hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler.⁸⁶

Etki mekanizmaları;

- ROT ile etkileşip onları tutma ya da başka bir zayıf moleküle çevirmesidir (toplayıcı etki; antioksidan enzimler, mukus),

- b) ROT ile etkileşip aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürmesidir (bastırıcı etki; vitaminler, flavanoidler),
- c) ROT ile etkileşip onları bağlayarak reaksiyon zincirini kırıp fonksiyonlarını engellemesidir (zincir kırıcı etki),
- d) ROT'ünün yapmış olduğu hasarın onarılması (onarıcı etki) olmak üzere dört farklı şekildedir.¹⁰²

2.3.1. Sınıflandırma

Antioksidanları yapılarına, kaynaklarına, çözünürlüklerine, yerleşim yerlerine, fonksiyonlarına ve korudukları yapılara göre farklı şekillerde sınıflandırmak mümkündür.

Tablo 2.5. Antioksidanların sınıflandırması¹⁷

Fonksiyonlarına Göre Antioksidanlar	• Koruyucu Antioksidanlar • Zincir Kırıcı Antioksidanlar
Çözünebilirliklerine Göre Antioksidanlar	• Suda Çözünebilen Antioksidanlar • Yağda Çözünebilen Antioksidanlar
Yapılarına Göre Antioksidanlar	• Enzimatik Antioksidanlar • Non-enzimatik Antioksidanlar
Lokalizasyonlarına Göre Antioksidanlar	• Hücre İçi Antioksidanlar • Hücre Dışı Antioksidanlar
Korudukları Yapılara Göre Antioksidanlar	• DNA Koruyucu Antioksidanlar • Protein Koruyucu Antioksidanlar • Lipid Koruyucu Antioksidanlar
Kaynaklarına Göre Antioksidanlar	• Ekzojen Antioksidanlar • Endojen Antioksidanlar • Sentetik Antioksidanlar

ROT'ne karşı primer savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlarca yapılır.¹⁰³

Glutasyon peroksidaz (GSH-P_x), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimatik antioksidanlara; melatonin, glutasyon (GSH), E vitamini, seruloplazmin (Cp), C vitamini, transferrin, laktoferrin, ürik asit, albümin, bilirubin, taurin, sistein, B-karoten, haptoglobin, selenyum, flavonoidler, ubikinon enzimatik olmayan antioksidanlara örnek olarak verilebilir.^{17, 104}

2.3.2. Total Antioksidan Kapasite

Serum ya da vücut sıvılarında bulunan, SR'in zararlı etkilerini engelleyen antioksidanlar laboratuvar şartlarında ayrı ayrı ölçülebilmektedir.^{18, 70} Antioksidan maddelerin ayrı ayrı ölçülmesi zaman alıcı, pahalı, karmaşık teknikler gerektirir.^{18, 105} Ancak antioksidanların birbirleri ile etkileşim halinde oldukları ve bazı antioksidan moleküllerinin incelenmesinin sınırlı bulguların elde edilmesine neden olduğu bilinmektedir. Bazı spesifik antioksidan türlerin, araştırılan durumlarda bir önemi olmasa da diğer antioksidan sistemlerden izole edilmesi yanlış ve eksik veri elde edilmesine neden olabilir.¹⁴ TAOK; incelenen biyolojik örneklerdeki antioksidanların tümünün antioksidan kapasitelerinin toplamı sonucunda elde edilen biyokimyasal bir parametredir. Güncel ve güvenilir bir yöntem olan TAOK'nin kolay uygulanan, ucuz, daha az zaman alıcı bir yöntem olması diğer avantajlarındandır. Çeşitli antioksidanlar arasındaki olası sinerjistik veya antagonistik etkileşimleri de yansıtmaktadır.^{18, 19, 105}

2.4. Periodontal Doku Yıkımının Patofizyolojisi ve Reaktif Oksijen Türlerinin Periodontal Dokulara Etkisi

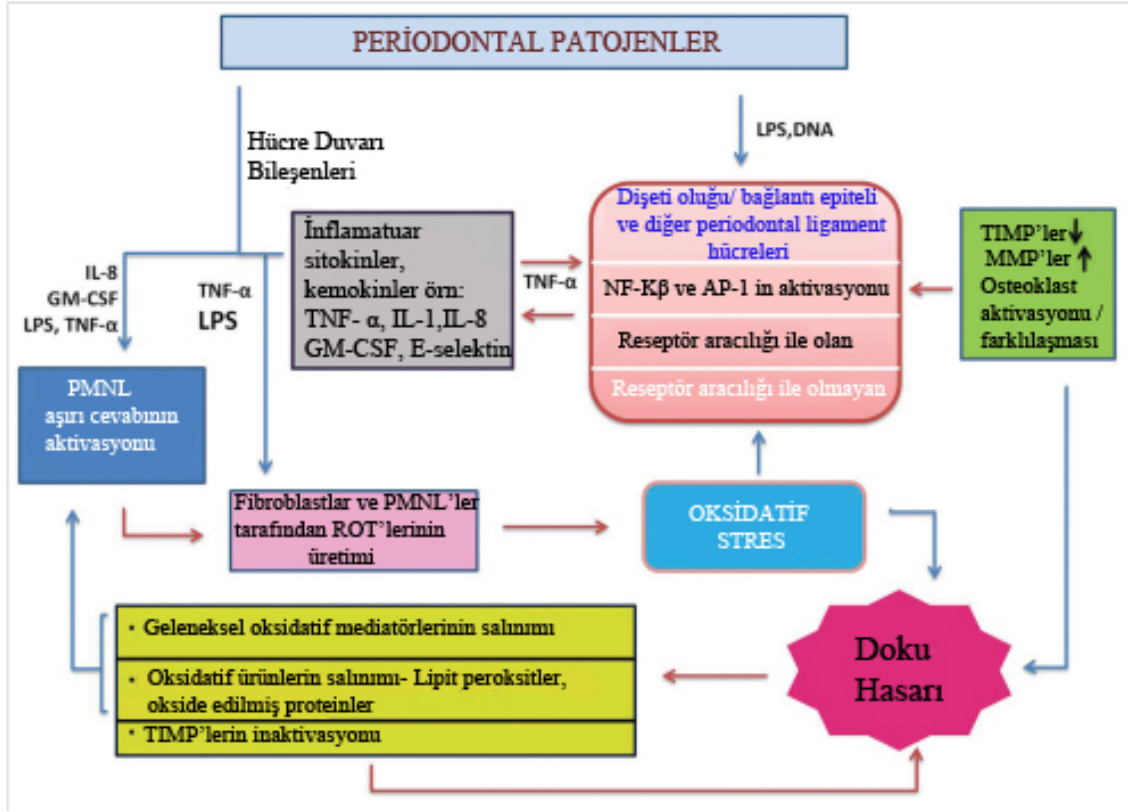
Periodontal hastalık, patojenik bakteri ve konak arasındaki immün reaksiyon sonucu oluşur. Subgingival dental plak periodontal dokudaki inflamatuvar değişikliklerin başlaması için temel etyolojik ajandır. Bu bakterilerden lipopolisakkaritler (LPS) ve DNA, CD14 ve TLR (toll like receptor) aracılığıyla aktive edici protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör –k β 'nin aktivasyonuna ve inflamatuvar sistokinlerin üretimine neden olur.

Bakterilerin hücre komponenti ve enflamatuar sitokinler PMN'lerin göçüne ve artmış cevabına neden olur. Böylece ROT'nin üretimi artar.¹⁰⁶ ROT artışı antimikrobal aktiviteye katkı sağlamakla birlikte aşırı miktarda ROT üretimi konak dokuya zarar vermektedir.^{14, 15, 80, 99} ROT üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengenin ROT lehine veya antioksidan savunma aleyhinde bozulması sonucu ortaya çıkan OS düzeyi arttıkça periodontal doku hasarı da artmaktadır.^{12, 17, 99}

PMNL yani nötrofiller; dişeti bağ dokusu ve dişeti epitelindeki baskın inflamatuvar hücrelerdir (%98). Akut iltihabi yanıtta sorumlu olan bu hücreler, gingival sulkustaki bakteriye karşı hücresel konak savunmanın ilk basamağını oluşturmaktadır.

Periodontitisde, PMNL fonksiyonel olarak aktif hale gelirler ve artmış ROT üretimi sergilerler. Bu olay primer olarak bakterilerin öldürülmesine yöneliktir ancak ROT'nin ekstraselüler yayılımı çevre dokuların yıkımına neden olur. Bu nedenle ROT, periodontal hastalık sırasındaki patolojik bağ dokusu yıkımından sorumlu tutulabilirler.

Periodontal hastalıklar sırasındaki lokal ROT üretiminin çok büyük bir kısmı nötrofiller ve monositler tarafından gerçekleştirilmektedir.^{17, 20, 80} Çalışmalar, dişeti bağ dokusundaki fibroblastlar, osteoklastlar ve dişeti epitel hücrelerinin de lokal ROT üretimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.^{17, 107} Periodontal doku yıkımı lipid peroksidlerin, inflamatuvar mediatörlerin ve okside proteinlerin artmış üretimine bağlıdır. Bu ürünler daha fazla ROT üretmek için makrofajları, nötrofilleri ve fibroblastları aktive eder. Kısaca, periodontal patojenlerin varlığında, ROT ve doku yıkımı döngüsü aşağıdaki gibidir.^{78, 106}



Şekil 2.5. Periodontal patojenlerin varlığında ROS ve doku yıkımı döngüsü ¹⁰⁶

Osteoklastların rezorbe edilen kemik yüzeyine komşu girintili kısımlarında ROS ürettiklerini ve böylece ROS'un kemik rezorpsiyonunda direkt rol aldığını bildiren çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁸ Buna karşın, ROS'un kemik matriksini doğrudan parçalamak yerine osteoklastları aktive ederek rezorpsiyon sürecinde rol aldığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.¹⁰⁹

Hastalıklı periodontal dokulardaki OS artışı, LPO sonucu hücrelerin yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olmasının yanı sıra DNA, protein ve karbonhidrat yapılarında da çeşitli hasarlara neden olmaktadır. MDA, ROS'ine bağlı olarak meydana gelen yağ dokusu hasarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan LPO sonuç ürünüdür.⁸³ Periodontitisli bireylerin serum, dişeti oluğu sıvısı (DOS), tükürük, dişeti dokusu ve periapikal doku örneklerindeki MDA düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde lokal ve sistemik MDA

düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın periodontal yıkım şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur.^{11, 78, 81, 110-114}

DNA'ya oksidatif hasar üzerine yayınlanan çalışmaların çoğu enzime bağlı immünosorbent yöntemi ile tükürükte 8-OHdG seviyelerini araştıran Japon bir grup tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmalar kronik periodontitisli bireylerden alınan örneklerde 8-OHdG seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı kontrollere göre önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir.^{106, 115}

ROT'nin üretimi ve OS artışına bağlı olarak çeşitli protein yapıları ve hücre dışı matriks bileşenlerinde de hasarlar oluşabilmektedir. Prolin ve hidroksiprolin içeriği yüksek olan protein yapıları oksidatif hasara daha dirençsizdir. Periodontal dokudaki lokal kollajen yıkımı hidroksiprolin ve N-propeptid gibi kollajen metabolitlerinin DOS düzeyindeki artış ile değerlendirilmektedir. Bu artışın temel nedeni bakteriyel ve konak kollajenaz enzim aktivitesi olsa da, ROT'un direkt ya da dolaylı olarak bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir.¹¹⁶ Oksidatif hasara bağlı olarak Tip 1 kollajende fragmentasyon, polimerizasyon ve çeşitli oksidatif modifikasyonların meydana geldiği ve bu yapısal değişikliklerin molekülün proteolize olan yatkınlığını artırdığı düşünülmektedir. Periodontal dokunun hücre dışı matriks yapısındaki kollajenin yapısal olarak değişikliğe uğraması nötrofil migrasyonunda gecikmelere neden olması yanı sıra dokunun ROT üretme potansiyeli de artmaktadır.¹⁷

2.5. Periodontitiste Antioksidan Durum

Periodontitisli ve sağlıklı vakaların serum ve plazmalarında TAOK seviyelerinin araştırıldığı çeşitli çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları periodontitisli hastalardan alınan serum ve plazma örneklerinde önemli derecede düşük TAOK olduğunu göstermiştir.^{12, 117, 118} Panjamurthy ve ark.⁷⁸ periodontitisli hastalarda OS'e koruyucu bir cevap olarak düşünülen antioksidan enzim seviyelerinde artış bulmalarına

karşın düşük plazma vitamin C, vitamin E ve Glutasyon (GSH) seviyeleri bildirmişlerdir.

Diab-Ladki ve ark.¹¹⁹, küçük bir vaka kontrol çalışması olan Sculley ve Langley-Evans¹²⁰ ile benzer sonuçlar bulmuş olup periodontitisli bireylerin tükürük TAOK'lerinin tükürük ürik asit, askorbat, albümin seviyelerinden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Moore ve ark.¹²¹ baskın tükürük antioksidan komponentinin ürik asit (antioksidan kapasitesinin >%70) olduğunu bildirmişlerdir. Tsai ve ark.¹¹¹ tükürük GSH konsantrasyonlarının kontrol gruplarına göre periodontitisli bireylerde önemli derecede azaldığını ve tedavi sonrası GSH konsantrasyonlarının arttığını bulmuşlardır. Fakat Kim ve ark.¹²² çalışmalarında scaling ve root planning'den önce sağlıklı veya gingivitisli kontrollere göre şiddetli kronik periodontitisli hastalarda tükürük TAOK seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır. Buna karşın periodontitis hastalarının SOD aktivitesinin her iki kontrol grubunda da daha düşük çıktığını belirtmişlerdir.

Guarnieri ve ark.¹²³ periodontitisli bireylerin DOS'ında süperoksidin spontanöz oluşumunu göstermişlerdir. Fakat vakalar ve kontroller arasında antioksidan kapasitesi açısından fark bulamamışlardır. Brock ve ark.¹² periodontitisli bireylerde yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre TAOK değerlerinin önemli derece düşük olduğunu bildirmişlerdir. Pavlica ve ark.¹¹⁸ minyatür kaniş köpeklerinde yaptıkları çalışmada yukarıdaki bilgileri doğrulamış, serum ve DOS TAOK'si ve dişeti iltihabı arasında anlamlı negatif korelasyon bulmuşlardır.

Linden ve ark.¹²⁴ periodontal sağlık ve çeşitli antioksidanların serum seviyelerini araştırmışlardır. Özellikle β -cryptoxanthin ve β -karoten gibi bazı karotenlerin düşük serum seviyelerinin 60-70 yaşında batı Avrupa erkeklerinden oluşan homojen bir grupta artmış bir periodontitis prevalansı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Abou Sulaiman

ve ark.¹²⁵ kronik periodontitisin düşük plazma TAOK ile önemli derecede ilişkili olduğunu ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin OS'i azalttığını bildirmişlerdir.

TAOK'nin periodontal sağlık ve hastalıktaki lokal ve periferik düzeyleri incelendiğinde, periodontitisli bireylerin serum, tükürük ve plazma TAOK düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin derecede düşük olduğu rapor edilmiştir. Aynı zamanda, yine periodontitisli hastalarda tükürük ve plazma TAOK düzeylerinde sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında belirgin bir değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Tükürük antioksidan kapasitedeki lokal azalmanın, DOS akışı ile kompanse edilmiş olabileceği düşünülmektedir.^{12, 118, 125}

Sonuç olarak; çalışmaların sonuçları farklılık gösterse de elde edilen ortak görüş, periodontitisli bireylerin DOS ve tükürüğünde oksidan- antioksidan aktiviteleri arasında dengesizlik olduğu ve periodonsiyumun ROT'un yıkıcı etkilerine açık olduğu yönündedir.

2.6. Polikistik Over Sendromu

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik bozukluk olup klasik semptomları hiperandrojenizm ile birlikte anovulasyondur.¹²⁶ PKOS, reproduktif çağındaki kadınların %5-10'unda görülür.¹²⁶ PKOS'nda hastaların yaklaşık % 75'inde anovulatuvar infertilite ve % 80'inde hirsutizm vardır.¹²⁶ İlk olarak 1935 yılında, Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi kadında tariflenmiştir ve hirsutizmin en sık sebebidir.¹²⁷ Şu anda ise PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, heterojen etyolojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) seyreden, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. En yaygın

olarak kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health: NIH) tarafından oluşturulmuştur. 2003 yılında ise NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir. En son 2003 yılında kabul edilen kriterler şu şekildedir:²⁹

1. Ovulatuvar bozukluklar: Oligomenore (yılda 8 sikludan az veya siklus uzunluğunun 35 günden fazla olması) ve/veya anovulasyon şeklindedir.
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri: Klinik olarak; hirsutizm, akne, alopesi, akantozis nigrikans gözlenmesi veya laboratuvar testleriyle hiperandrojenizmin gösterilmesidir. Ancak hiperandrojenizme sebep olarak; hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, akromegali, klasik veya nonklasik konjenital adrenal hiperplazi veya androjen sekrete eden tümörlerin dışlanması gerekmektedir.
3. Polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesi: Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile çapı 2-9 mm arasında 12 veya daha fazla follikül ve /veya artmış over volümü (> 10 mL) şeklinde değerlendirilmektedir. Bununla birlikte polikistik overler normal kadınların % 6-25'inde görülürken, PKOS'lu kadınların % 67-86'sında izlenmektedir.¹²⁸

PKOS'nun tanısını koymak için bu kriterlerden 2 ve/veya daha fazlası bulunmalıdır.

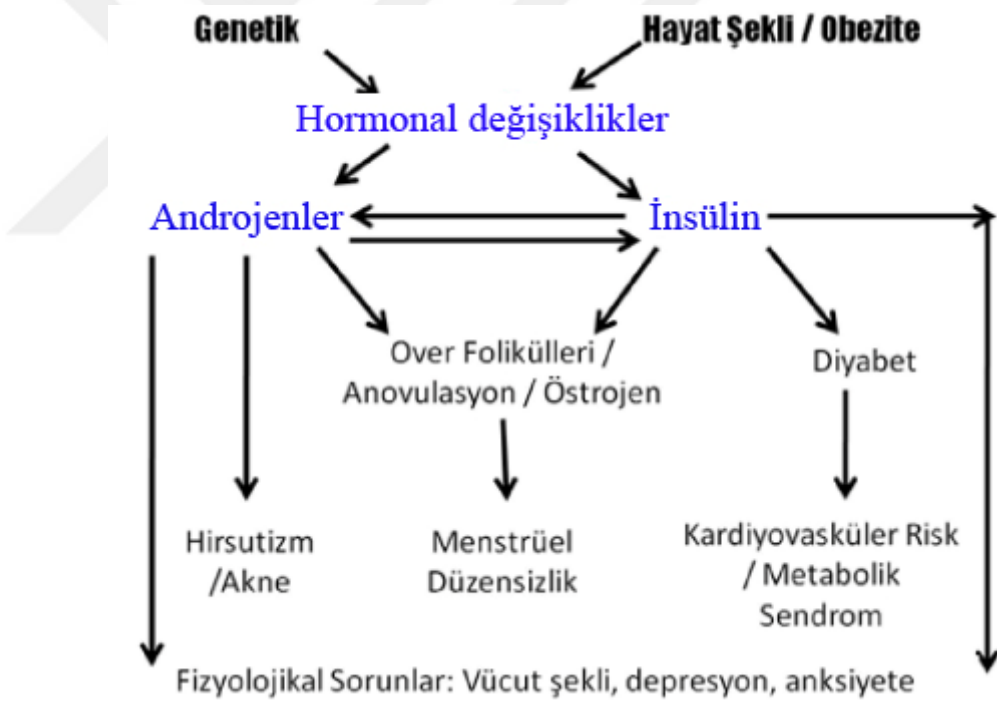
PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS mutisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir. İnsülin direnci ve yüksek LH seviyeleri bu sendromun belirgin özelliklerini oluştururken uzun dönemde alopesi, obezite, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) Tip 2 DM, dislipidemi, KVK, metabolik sendrom ve endometriyal karsinoma ile

önemli derecede ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{29, 129-131} Uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle PKOS günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır.

2.6.1. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Genel olarak PKOS, peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. PKOS vakalarının % 40-70’inde infertilite problemi görülebiliyorken, oligo-amenore görülme oranı % 80’ler civarındadır.¹³²

Fiziksel muayenede nadiren virilizasyon bulguları, akantozis nigrikans saptanabilir. PKOS’lu olgularda % 20’lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir.¹³³



Şekil 2.6. PKOS’da temel fizyopatolojik değişiklikler¹³⁴

Hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusu hirsutizmdir. PKOS’da hirsutizm % 70 oranında görülür. Hirsutizm en yaygın olarak modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir.¹³⁵ Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam

dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır. Toplam mFG skoru ≥ 8 hirsutizm olarak tanımlanır.

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. PKOS' lu hastaların % 30'unda akne, % 10'unda alopesi görülmektedir. Bunun yanı sıra etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm görülmeyebilir.^{136, 137}

PKOS'nda obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir.^{132, 138} Obezite genellikle bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS' lu hastalara ek riskler getirmektedir.¹³⁹ Bel/kalça oranı 0.85'den fazla olduğunda android tipte yağ dağılımı söz konusudur.^{140, 141} Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır.¹⁴²

Hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/ veya artmış over volumü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir.²⁹

2.6.2. PKOS'nun Patofizyolojisi

PKOS'un patofizyolojisi çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler üretilmiştir. PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen multifaktöriyel bir hastalık olarak değerlendirilebilir.¹⁴³ PKOS patogenezinde öne sürülen mekanizmaların başlıcaları şunlardır:^{144, 145}

1. İnsülin sekresyonu ve aktivasyonunda bir defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci,

2. Bir primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınımının sıklık ve amplitüdünde abartılı sekresyon,
3. Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryan ve / veya adrenal androjen üretiminin artması,
4. Kortizol metabolizmasındaki değişiklik sonucu; androjen üretiminin artması,
5. Genetik geçiş.

2.6.3. PKOS, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsülin direnci, verilen belirli bir insülin miktarına karşı elde edilen normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. Normalde insülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılamakta, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını artırmaktadır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir.¹⁴⁶

İnsülin direncinin klinik önemi ise; yetersiz insülin etkisi sonucu gelişen bozukluklar (DM, Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), büyüme gecikmesi, lipoatrofi) ve aşırı insülin sekresyonu sonucu gelişen durumlardır (akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm vb.).^{146, 147} Bozulmuş glukoz toleransı, 75 gr OGTT sonrası ikinci saat plazma glukozu 140mg/dl ile 200mg/dl arasında ise BGT olarak tanımlanmıştır.¹⁴⁸

PKOS'lu hastaların % 40-60'ında obezite mevcuttur. Obezitenin varlığı, diğer durumlarda olduğu gibi PKOS'nda da insülin direncini arttırmaktadır. Obez veya obez olmayan PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara göre insülin direnci ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁹ Obez olmayan PKOS'lu kadınların % 30'u, obez PKOS'u olan kadınların ise %75 inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir.¹⁵⁰ Obez PKOS'lu kadınlarda ise obez olmayan

PKOS'lu kadınlara göre insülin duyarlılığında azalma tespit edilmiştir.¹⁵¹ Obez PKOS'lu kadınlarda, kontrol grubu obez kadınlara göre, insülin duyarlılığında 2 kat azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁵² Ayrıca obez olmayan PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada ise, normal kadınlara göre serum insülin seviyeleri yüksek, insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmuştur.¹⁴⁵ Her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz.¹⁵³

PKOS'nda insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonu BGT ve tip 2 DM gelişmesinde başlıca nedenlerdir.¹⁴⁵ Kırklı yaşlarda PKOS'lu hastaların % 30 ile % 40'ında BGT, % 10'unda da tip 2 DM mevcuttur ve bu oranlar benzer yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede daha yüksektir.¹⁴⁷ Yaş, beden kitle indeksi (BKİ), artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü PKOS'nda diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir.¹⁵⁴ PKOS hastalarında BGT ve tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda % 35- 40 arasında bulunmuştur ve PKOS'nda tanı almamış DM sıklığı % 10'dur.¹⁵⁴ PKOS'lu kadınlarda insülin aktivitesindeki post reseptör defekt ve insülin sekresyonunda defekt DM gelişiminde önemli rol oynar.¹⁵⁵ Bu nedenlerle PKOS, tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'unda glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot oral glukoz tolerans testidir (OGTT).¹⁵⁶

2.6.4. PKOS ve Obezite

Beden kitle indeksi (BKİ); vücuttaki yağ miktarını ölçmek için kullanılan dolaylı bir metottur. Beden kitlesinin (kg), boy uzunluğunun(m) karesine bölümü olarak tanımlanmıştır. Birimi " kg/m^2 " dir. Dünya sağlık örgütü (WHO); BKİ 18,5 ile 24,99 arasında normal kilolu, $\text{BKİ} \geq 25$ ise fazla kilolu, $\text{BKİ} \geq 30$ ise obez olarak

tanımlanmıştır.¹⁵⁷ Birçok geniş çalışmada PKOS hastalarının %35-50 si BKİ> 25 veya BKİ >27 üzerindedir.¹⁵⁸

Yağ dokusunun dağılım şekli de önemlidir. Jinekoid obezite; yağ dokusunun femoral ve glutealde birikim şeklidir. Android obezite ise yağ dokusunun karında birikmesidir. Bu ikisinin ayırımında bel kalça oranı (BKO) kullanılmaktadır. Bu oran 0.82 ile 0.85 arasında normal sınırlarda kabul edilmektedir. 0.85 üzeri ise android obezite 0,85 altındaki değerler jinekoid obezite olarak değerlendirilir.¹⁵⁹

PKOS'lu hastalarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir.^{132, 138} PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı ülkeler ve etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir. Amerika'daki PKOS'lu kadınlar genellikle Avrupalı kadınlardan daha fazla vücut ağırlığına sahiptirler. Artmış yağ dokusu; özellikle visseral yağ dokusu, hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir.¹⁴⁴ Android tipte yağ dağılımında karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi söz konusudur.^{140, 141} Bu durum; androjen düzeylerinde artma ve böylece de glukoz toleransında, insülin sekresyonunda, lipid profilinde anormalliklere neden olur.¹⁵⁵ Kalp-damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu (ters orantı şeklinde) belirlenmiştir. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır.¹⁴²

2.6.5. PKOS ve Hipertansiyon

Obezite ve insülin direnci nedeniyle PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Normal kadınlara göre hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon riski 3 kat daha fazladır.¹⁵⁵ Postmenopozal PKOS'lu kadınlarda yapılan

uzun süreli retrospektif çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyon görülme sıklığı açısından belirgin oranda artış saptanmıştır.¹⁴⁵

2.6.6. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM ve obezite nedeniyle bu hastaların KVH için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir.¹⁶⁰ Aşırı kilolu, anovulatuvar kadınlarda anormal lipoprotein profilinin oluşmasında insülin direnci, androjenlere göre daha önemli bir faktördür.¹⁶¹ Zayıf, anovulatuvar kadınlarda bile hiperinsülinemi diğer faktörlerden bağımsız olarak KVH riskini artırmaktadır.¹⁶² Yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri insülin direnci ile ilişkilidir ve intravasküler trombozu arttıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür.¹⁶³

Kronik inflamasyonun da KVH için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. PKOS'nda C- reaktif protein (CRP) seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum obezite ve insülin direnci ile bağlantılı iken hiperandrojenemi ile ilişkili gibi görünmemektedir.^{164, 165}

Bütün bu predispozan faktörlerle PKOS'lu kadınlarda koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklarda artmış morbidite ve mortalite söz konusudur ve bu metabolik bozukluklar androjen seviyelerinden daha çok yağ dokusu ve insülin metabolizması ile daha fazla ilişkili görünmektedir.¹⁴⁵

2.6.7. PKOS ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendromu oluşturan temel bileşenler glukoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterojenik dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL kolesterol) ve hipertansiyondur. Tüm bu bozukluklar kardiyovasküler risk faktörleri olarak kanıtlanmışlardır. Metabolik sendromun bu kadar çok bileşeni olması nedeniyle çeşitli kurumlar tarafından sınıflamalar oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı, hem

kllinik pratikte hem de bilimsel çalışmalarda uygulama kolaylığından dolayı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III) sınıflamasıdır. Metabolik sendrom için NCEP tanımı aşağıdaki beş kriterden en az üçünü içermelidir:

1. Bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm, (son zamanlarda Uluslararası Diyabet Topluluğu (IDF)' nun tanımında kullanılan bel çevresi için, erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm kriteri daha çok kullanılmaktadır.)
2. TG > 150 mg/dL,
3. HDL: erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL,
4. Kan basıncı: $> 130/85$ mmHg ve
5. Açlık kan şekeri $110-125$ mg/dL olmalıdır.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı da yüksektir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran %24 olarak tespit edilmiştir.¹⁶³

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve LPO'nun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, DM, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser, yaşlanma ve periodontitis dahil birçok hastalığın OS ile ilişkisi gösterilmiştir.^{12, 16, 169}

2.6.8. PKOS ve Oksidatif Stres

Son yapılan çalışmalar PKOS hastalarında sistemik OS'in arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığını belirtmektedir.^{21, 22, 170} Gonzales ve ark.¹⁷¹ PKOS'lu hastalarda hipergliseminin obeziteden bağımsız bir şekilde PMNL' de ROT salınımını uyardığını bildirmişlerdir. PKOS' da görülen insülin direncine bağlı olarak insülin düzeylerinin

yükselmesi de ROT ve oksidatif stresin artışına katkıda bulunabilmektedir.^{172, 173} Hem PKOS hem de obezitede görülen OS, hastalarda subklinik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile birlikte tip 2 DM ve KVH gelişiminde rol oynuyor olabilir. Bu durumda, her iki hastalıkta da OS'in azaltılmasına yönelik geliştirilecek tedavi yöntemleri hastalarda kardiyometabolik riskin azaltılması açısından önemli katkılar sağlayabilir.¹⁷⁰

2.7. Tükürük

Ağız kavitesine salınarak, ağız dokularını yıkayan ve ağız boşluğunun sağlığı için önemli olan tükürük karmaşık yapılı, biyolojik bir sıvıdır. Koruyucu özelliğinin yanında serbest radikal kaynaklı oksidatif strese karşı ilk savunma hattını da oluşturmaktadır.^{81, 174}

Periodontal hastalığın teşhisinde; kanama indeksi (Kİ), plak indeksi (Pİ), gingival indeks, klinik ataşman seviyesi (KAS), sondalanabilir cep derinliği (SCD) gibi klinik parametreler ve alveolar kemik kaybının radyografik değerlendirmesi kullanılmaktadır. Bu ölçümler hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirken, aktivitesi hakkında kesin bir fikir vermez.^{175, 176} Bu sebepten hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla tükürükteki bir takım biyokimyasal değerler incelenmiştir.¹⁷⁷ Tükürük, periodontal hastalıkların tanısı ve uygulanan periodontal tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla da kullanılmaktadır.¹⁷⁸

Tüm lökosit çeşitleri tükürükte görülmektedir. Dişeti inflamasyonunda, gingival sulkustan oral kaviteye göç eden PMNL sayısında artış olur.¹⁷⁹ Periodontal hastalıkta PMNL'lerin fonksiyonel olarak aktif hale geldiği ve artmış ROT üretimi sergilendiği gösterilmiştir.¹⁸⁰ Bu nedenle tükürük oksidatif stresle ilişkili değerlerin belirlenebileceği en ideal örneklerden biridir.

2.8. Serum

Damarlar içerisinde sürekli hareket halinde bir sıvı olan kan, plazma ve hücreler olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Çok sayıda patolojinin tespitinde kullanılan en önemli tanısal sıvılardan biri olan serum pıhtılaşmış kanın santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Periodontal hastalıkta, bakteri ve bakteri ürünlerinin ülser sulkuler epitelden sistemik kan sirkülasyonuna geçişi söz konusu olduğundan, periodontitis yalnızca lokalize bir enfeksiyon olmayıp sistemik etkilere de yol açabilen kompleks bir hastalıktır. Periodontitiste ortaya çıkan OS ve antioksidan kapasitedeki değişimler serumda incelenebilmektedir.^{23, 181, 182}

Periodontitisin risk faktörleri arasında olan sigara ve diyabet ve periodontitisle yakından ilişkili olduğu belirtilen dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar oksidatif stresin yüksek olduğu durumlardır. Metabolik ve endokrin bir hastalık olan PKOS, periodontal hastalık için belirtilen bu risk faktörlerini sendromun tipik özellikleri olarak taşımaktadır. Dolayısıyla her iki hastalığın ortak risk faktörleri ile olan ilgileri düşünüldüğünde, PKOS ve periodontal hastalık arasında bir ilişki olması muhtemel görünmektedir. Bu amaçla çalışmamızda, PKOS'lu hastaların klinik periodontal durumları, lokal ve sistemik OS belirteçleri ve TAOK'leri incelenerek sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldı.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

3.1.1. Hasta Seçimi

Çalışma gruplarını, 2013-2015 yıllarında çeşitli sorunları nedeniyle Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran yeni tanı almış ve tedavilerine başlanmamış 44 PKOS hastası, 44 sistemik sağlıklı kontrol hastası olmak üzere 88 bayan birey oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler çalışmanın yöntem ve amacı hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildikten sonra katılım için onamları alındı. Çalışmamızın etik kurul onayı için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu ve B.30.2.ATA.0.01.00/64 sayılı etik kurul onayı elde edildi.

PKOS tanısı 2003 Rotterdam kriterleri temel alınarak konuldu; polikistik overler (her overde çapları 2-9 arasında değişen 12 folikül ve/veya artmış ovaryen hacmi>10ml), oligomenore ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgularından en az ikisinin bulunması.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde çalışma sonuçlarını etkilememesi ve standardizasyon açısından çeşitli özellikler arandı;

- Obezite ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olan) ve BGT olan bireylerin çalışmaya dahil edilmemesi,
- Bireylerin medikasyon gerektirecek veya gerektirmeyecek herhangi bir sistemik hastalık ve oral patolojik durumlarının olmaması,
- Gebelik, laktasyon (emzirme) durumunun olmaması,
- Bireylerin sigara kullanmaması ve alkol bağımlılığının olmaması,

- Son 6 aylık dönemde oral kontraseptif, antibiyotik, antienflamatuar, insülin duyarlaştırıcı ilaç, antioksidan, kortikosteroid, hormon ve vitamin kullanmamış olması,
- Son 6 aylık dönemde herhangi bir periodontal ve/veya jinekolojik tedavi görmemiş olmaları,
- Yanlış PKOS tanısından kaçınmak için Cushing sendromu, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları, hiperandrojenizm(17-a- hidroksiprogesteron seviyesinin ölçülmesi) ve androjen salgılayan tümör tanısı almamış olması.
- Hepatik veya renal bozukluk, KVH, hipertansiyon, Tip 1 ve ya 2 DM, osteoporoz, son beş yıl içerisinde aktif kanser gibi kronik inflamatuvar hastalık hikayesi olmaması.

Kontrol grubundaki bireyler düzenli menstrual dönemleri olan, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonda polikistik over görüntüsü olmayan, PKOS grubu ile eşlesen BKİ olan bireylerden oluşturuldu.

Çalışma kapsamına alınan tüm bireyler spontan veya progesteron ile indüklenmiş menstrel siklusda erken foliküler dönem olan 2. ve 5. günler arasında önceki gecedan itibaren aç durarak, sabah saatlerinde geldi. Klinik periodontal muayeneleri yapılarak biyokimyasal değerlendirme için kan ve tükürük örnekleri alındı.

3.1.2. Çalışma Grupları

Çalışma protokolü gereği yukarıdaki kriterlere göre seçilen bireyler klinik ve radyografik incelemeler sonucu 4 gruba ayrıldı. Grup içi birey sayısı power analiz ile hesaplandı.

1. Grup; Periodontal olarak sağlıklı, PKOS'u olmayan bireyler, (PKOS-KP-) grup (yaş ortalaması 27.78 ± 3.944 olan 22 birey) olarak oluşturuldu
2. Grup; Kronik periodontitisli, PKOS'u olmayan bireyler, (PKOS-KP+) grup (yaş ortalaması 28.23 ± 4.317 olan 22 birey)
3. Grup; Periodontal olarak sağlıklı, PKOS'lu bireyler, (PKOS+KP-) grup (yaş ortalaması 27.64 ± 4.001 olan 22 birey).
4. Grup; Kronik periodontitisli, PKOS'lu bireyler, (PKOS+KP+) grup (yaş ortalaması 28.61 ± 4.455 olan 22 birey)

3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Öncelikle çalışma kapsamına alınan tüm hastaların klinik periodontal muayeneleri yapıldı. Klinik muayenede her bir bireyin periodontal durumunu saptamak amacıyla Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS ölçümleri yapıldı. En az 4 dişte olmak üzere bir veya daha fazla alanda 4mm ve daha fazla sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kaybı varlığı kronik periodontitis olarak kabul edildi. Tüm katılımcılarda 20 ve daha fazla diş bulunmaktaydı.

3.2.1. Plak İndeksi: (Sillness ve Loe, 1964)¹⁸³

- 1: Diş yüzeyinde dişeti bölgesinde bakteri plağı yok,
- 2: Gözle görülür tarzda dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı,
- 3: Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti, dişeti oluğu ve interdental bölge plak ile kaplıdır.

3.2.2. Gingival İndeks: (Loe ve Silness, 1963)¹⁸⁴

- 0: Sağlıklı dişeti,
- 1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize dişeti, sondalamada kanama yok,

2: Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama mevcuttur,

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve kendiliğinden başlayan kanamaya eğilim mevcuttur.

3.2.2. Kanama İndeksi

Ainamo ve Bay'ın dişeti kanama indeksi kullanıldı.¹⁸⁵ Hafif bir sondalamayı takiben on saniye içerisinde kanamanın görülmesi pozitif, görülmemesi negatif olarak kaydedildi. Her bir birey için pozitif skorların yüzdesi hesaplanarak kanama indeksi olarak kaydedildi.

3.2.3. Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi

SCD dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak, klinik ataşman seviyesi ise mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak periodontal sondla (Williams, Aesculap, Germany) ölçüldü. Ölçümler her bir diş için 6 bölgeden (meziyo-vestibüler, vestibüler, disto-vestibüler, mezio-oral, oral ve disto-oral) elde edildi. Ölçümler esnasında sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve fazla kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi.

3.3. Radyografik Değerlendirme

Tüm hastalardan teşhis amacıyla panoramik radyografiler alındı.

3.4. Biyokimyasal Çalışmalar için Örneklerin Alınması ve Çalışma Prosedürleri

3.4.1. Tükürük Örneklerinin Alınması

Örnekleme işlemi sabah erken saatlerde yapıldı. Katılımcılar son 12 saat boyunca su haricinde bir şey yememeleri ve o sabah dişlerini fırçalamamaları yönünde tembihlendi. Hastalar ağızları açık halde 5 dakika (dk) boyunca bekletilerek ağız tabanında tükürük birikmesi sağlandı. Stimüle edilmemiş tükürük örnekleri bir damlalık

yardımı ile toplanarak eppendorf tüplerine aktarıldı ve takiben hücre debrislerini uzaklaştırmak amacı ile santrifüj edilerek (Nüve NF800R, Nüve, Ankara, Türkiye)(4 °C’de 1000 rpm de 10 dk süre ile) çalışma gününe kadar -80 °C’de saklandı.

3.4.2. Serum Örneklerinin Alınması

Standardizasyon amacı ile kan örnekleri antekübital fossadan ve hastalar oturur pozisyonda iken alındı. 30 dk oda sıcaklığında dinlendirilen örnekler 4 °C’de 3500 rpm de 5 dk süre ile santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Örnekler eppendorf tüplerine aktararak çalışma gününe kadar -80 °C’de muhafaza edildi.

3.5. Laboratuvar Çalışmaları

Laboratuvar çalışmalarının tümü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi.

3.5.1. MDA Ölçümü

Tükürük ve serum MDA konsantrasyonu tiyobarbiturik asit metodu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Yüksek sıcaklıkta TBA ve MDA reaksiyona girerek pembe renkli bir kompleks oluşur. Renkli kompleksten dolayı 532 nm dalga boyundaki ışığı absorblama derecesi örnek içindeki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Proteinlerin interferansını önlemek için triklor asetik asit kullanılır.

3.5.2. 8-OHdG Ölçümü

Serum ve tükürük 8-OH ölçümü Northwest marka (high sensitive 8-OHdG) kit kullanılarak yapıldı. Metodun linearite aralığı 0,125-200 ng/mL idi. Ölçüm prensibi kısaca şöyle idi:

8-OHdG ile kaplı 96 kuyucuk içeren mikropate’ye serum veya tükürük örnekleri ile monoklonal 8-OHdG antikorları pipetlenir. Örnekte bulunan 8-OH molekülleri ve kuyucuk yüzeyine tutunmuş olan 8-OHdG moleküllerinin her ikisi, antikora bağlanmak için yarışır. Örnekte bulunan 8-OHdG konsantrasyonu ile ters orantılı olarak

kuyucuklara bağı OHdG-antikör kompleksi oluşur. Daha sonra yıkama ile serbest OHdG-antikör kompleksi ortamdan uzaklaştırılır. Önceden kullanılmış antikora karşı geliştirilmiş olan ikinci bir antikör ilave edilir. Bu antikör kuyucuklarda 8-OHdG ye bağlanmış olan antikörlere bağlanır. İkinci antikora peroksidaz enzimi bağlanmıştır. Tekrar yıkama işlemi yapılarak bağlanmamış antikörlerin uzaklaştırılması sağlanır. Daha sonra kuyucuklara ilave edilen 3,3',5,5'tetrametil benzidin (TMB) moleküllerinin peroksidaz enziminin katalizlediği reaksiyonla okside olur ve rengi maviye döner. Reaksiyonu durdurmak için ortama fosforik asit ortama ilave edilir. Sonuçta oluşan sarı rengin şiddeti örnekteki 8-OH konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Gittikçe azalan konsantrasyonda standartların hazırlanması ve aynı işlemlerin yapılması sonucu elde edilen kalibrasyon grafiğinden örnekte bulunana 8-OH konsantrasyonu bulunur.

3.5.3. TAOK Ölçümü

Serum ve tükürük TAOK düzeyleri Randox® (Cat No. NX2332, Randox laboratories, Ltd, Crumlin, UK) marka kit kullanılarak spektrofotometrik metod ile ölçüldü. Reaksiyon ortamına 2,2'-Azino-di-[3-etil benztiazolin sulfonat (ABTS) ve peroksidaz ve hidrojen peroksit konularak ABTS nin okside olması sağlanır. Okside ABTS rengi mavi-yeşil renktedir. Ortama ilave edilen örnekteki antioksidan moleküller bu oksidasyonu önleyerek renk oluşumunu azaltırlar. Renk oluşumu örnekteki antioksidanların konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Rengin şiddeti 600 nm dalga boyunda ölçülür. Belli konsantrasyondaki standardın aynı işlemlere tabi tutulması sonucunda elde edilen absorbansı ile karşılaştırılarak her bir örnekteki TAS konsantrasyonu hesap edilir.

3.6. İstatistiksel Analizler

Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek amacı ile Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Demografik veriler, klinik veriler ve laboratuvar verilerinin

normal dağılım göstermediği belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal wallis testi ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. Demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile incelendi. Tüm bu istatistiksel değerlendirmeler SPSS® 17.0 Windows® programı ile yapıldı. $p<0.05$ değerı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Kontrol grubunu (PKOS-KP-) oluşturan sistemik sağlıklı ve periodontal sağlıklı 22 bireyin yaş ortalaması 27.78 ± 3.944 idi. Çalışma grupları olan (PKOS-KP+), (PKOS+KP-) ve (PKOS+KP+) grupları da 22'şer bireyden oluşmakta olup bu grupların yaş ortalamaları ise sırası ile 28.23 ± 4.317 , 27.64 ± 4.001 ve 28.61 ± 4.455 idi. PKOS'lu hastaların 4'ünde klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm + ultrasonda polikistik over bulgusu, 3'ünde oligoanovulasyon + klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm, 14'ünde oligoanovulasyon + ultrasonda polikistik over bulgusu, 23'ünde de tüm bulgular mevcuttu. Gruplar arası istatistiksel incelemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ve çalışma gruplarının BKİ, BÇ, OGTT ve Glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 4.1'de verilmiştir. Gruplar arası istatistiksel incelemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Demografik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	(PKOS-KP-) (n=22)	(PKOS-KP+) (n=22)	(PKOS+KP-) (n=22)	(PKOS+KP+) (n=22)
Yaş	27.78 ± 3.944	28.23 ± 4.317	27.64 ± 4.001	28.61 ± 4.455
Beden Kitle İndeksi (kg/m^2)	21.063 ± 2.144	22.664 ± 1.819	22.498 ± 2.018	22.437 ± 2.805
Bel Çevresi (cm)	81.34 ± 2.286	79.98 ± 2.412	80.13 ± 2.178	78.31 ± 2.114
OGTT- 120 dk (mg/dL)	91 ± 13.008	94.845 ± 9.269	100.2 ± 10.837	107.8 ± 8.275
HbA1c (%)	4.6 ± 0.318	4.5 ± 0.461	4.8 ± 0.389	4.7 ± 0.417

Veriler Ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

4.2. Klinik Bulgular

Kontrol grubu ve çalışma gruplarının Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Bu parametrelerin tümünün periodontitisli gruplarda (PKOS-KP+, PKOS+KP+) periodontal sağlıklı gruplara (PKOS-KP-, PKOS+KP-) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.01$).

Tablo 4.2. Klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	(PKOS-KP-) (n=22)	(PKOS-KP+) (n=22)	(PKOS+KP-) (n=22)	(PKOS+KP+) (n=22)
Pİ	0.04 ± 0.020	2.41 ± 0.178 *	0.04 ± 0.031	2.39 ± 0.167 *
Gİ	0.06 ± 0.025	1.96 ± 0.201 *	0.08 ± 0.036	1.89 ± 0.190 *
Kİ	0.07 ± 0.036	87.37 ± 5.376*	0.07 ± 0.044	88.33 ± 4.998*
SCD	1.33 ± 0.165	4.11 ± 0.301 *	1.34 ± 0.297	4.14 ± 0.355 *
KAS	1.66 ± 0.216	4.48 ± 0.444 *	1.84 ± 0.325	4.51 ± 0.387 *

Veriler Ortalama ± SD olarak verilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. ($p<0.001$)

4.3. Laboratuvar Bulguları

Tüm grupların serum ve tükürük 8-OHdG, MDA ve TAOK düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri sırası ile Tablo-8, Tablo-9 ve Tablo-10’da verilmiştir.

4.3.1. 8-OHdG

Kontrol grubuna kıyasla tüm çalışma gruplarının serum 8-OHdG düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$) Serum 8-OHdG düzeyi (PKOS+KP+) grubunda en yüksek, (PKOS-KP-) grubunda en düşük, (PKOS+KP-) grubunda (PKOS-KP+) grubundan daha yüksek değerlerde gözlenmiş olup, serum 8-OHdG değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında tüm çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$).

En yüksek tükürük 8-OHdG düzeyleri (PKOS+KP+) grubunda, en düşük değerler ise kontrol grubunda bulunmuştur. (PKOS-KP+) grubu (PKOS+KP-) grubundan daha yüksek tükürük 8-OHdG değerlerine sahiptir. Tükürük 8-OHdG değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılmasında (PKOS-KP-) grubu ile (PKOS+KP-) grubu arasında ve (PKOS-KP+) grubu ile (PKOS+KP+) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamışken ($p>0.05$), (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP+) grupları ile (PKOS+KP-) ve (PKOS-KP-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Serum ve tükürük 8-OHdG düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

	1.grup (PKOS-KP-) (n=22)	2.grup (PKOS-KP+) (n=22)	3.grup (PKOS+KP-) (n=22)	4.grup (PKOS+KP+) (n=22)
Serum				
8-OHdG (ng/mL)	1.461 ± 0.429 ^a	2.177 ± 0.629 ^b	2.972 ± 0.527 ^c	3.68 ± 0.686 ^d
Tükürük				
8-OHdG (ng/mL)	0.225±0.056 ^a	0.384±0.053 ^b	0.232±0.044 ^a	0.411±0.074 ^b

Veriler Ortalama ± SD olarak verilmiştir.

^{a, b, c, d} değerleri istatistiksel olarak farklıdır. ($p<0.05$)

4.3.2. MDA

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm çalışma gruplarının serum MDA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek serum MDA düzeyleri (PKOS+KP+) grubunda, en düşük değerler ise kontrol grubunda gözlenmiştir. (PKOS+KP-) grubunda (PKOS-KP+) grubundan daha yüksek serum MDA değerleri gözlenmiştir. Bu değerler gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılmasında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

En yüksek tükürük MDA düzeyleri (PKOS+KP+) grubunda gözlenmiştir. (PKOS+KP+),(PKOS-KP+) ve (PKOS+KP-) gruplarının tükürük MDA seviyeleri (PKOS-KP-) grubundan yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

(PKOS+KP-) ve (PKOS+KP+) grupları (PKOS-KP+) grubundan daha yüksek tükürük MDA değerlerine sahip olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Serum ve tükürük MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

	1.grup (PKOS-KP-) (n=22)	2.grup (PKOS-KP+) (n=22)	3.grup (PKOS+KP-) (n=22)	4.grup (PKOS+KP+) (n=22)
Serum				
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	1.364 ± 0.953^a	2.023 ± 1.166^b	3.146 ± 2.533^c	4.289 ± 1.376^d
Tükürük				
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	3.965 ± 1.477^a	5.578 ± 1.989^b	5.786 ± 2.106^b	6.130 ± 2.691^b

Veriler Ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

^{a, b, c, d} değerleri istatistiksel olarak farklıdır. ($p<0.05$)

4.3.3. TAOK

En yüksek serum TAOK değerleri kontrol grubunda, en düşük değerler ise (PKOS+KP+) grubunda gözlenmiştir. (PKOS+KP+) grubu diğer tüm gruplara göre, (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP-) grupları ise (PKOS-KP-) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur ($p<0.05$). (PKOS-KP+) grubu (PKOS+KP-) grubuna kıyasla daha yüksek değere sahip olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

En yüksek tükürük TAOK değerleri kontrol grubunda, en düşük değerler ise (PKOS+KP-) grubunda gözlenmiştir. Tüm grupların tükürük TAOK değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

(PKOS+KP+) grubu (PKOS-KP+) grubundan, (PKOS-KP+) grubu (PKOS+KP-) grubundan daha yüksek tükürük TAOK değerlerine sahip olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Serum ve tükürük TAOK düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

	1.grup (PKOS-KP-) (n=22)	2.grup (PKOS-KP+) (n=22)	3.grup (PKOS+KP-) (n=22)	4.grup (PKOS+KP+) (n=22)
Serum				
TAOK (mmol/L)	1.603 ± 0.351 ^a	1.039 ± 0.422 ^b	1.08 ± 0.473 ^b	0.784 ± 0.419 ^c
Tükürük				
TAOK (mmol/L)	1.647±0.619 ^a	1.150±0.514 ^b	1.116 ±0.743 ^b	1.170 ±0.668 ^b

Veriler Ortalama ± SD olarak verilmiştir.

^{a, b, c, d} değerleri istatistiksel olarak farklıdır. ($p<0.05$)

4.4. Korelasyonlar

Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 4.6’da, serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki diğer korelasyonlar ise Tablo 4.7’de verilmiştir.

4.4.1 Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

Tüm klinik parametreler ile serum TAOK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüştür ($p<0.05$). Serum MDA ile Pİ ve Kİ arasında, serum 8-OHdG ile KAS arasında, tükürük TAOK ile Pİ ve Kİ arasında, tükürük MDA ve tükürük TAOK ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken, diğer tüm klinik ve laboratuvar parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edildi ($p<0.05$, $p<0.001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	r	p		r	p
Gİ- Serum 8-OHdG	0.305**	0.004	Gİ- Tükürük 8-OHdG	0.574**	0.000
Gİ- Serum MDA	0.277**	0.009	Gİ- Tükürük MDA	0.262*	0.025
Gİ- Serum TAOK	-0.411**	0.000	Gİ- Tükürük TAOK	-0.242*	0.023
PI- Serum 8-OHdG	0.289**	0.006	PI- Tükürük 8-OHdG	0.555**	0.000
PI- Serum MDA	0.140	0.194	PI- Tükürük MDA	0.270*	0.021
PI- Serum TAOK	-0.340**	0.001	PI- Tükürük TAOK	-0.118	0.273
Kİ- Serum 8-OHdG	0.265*	0.013	Kİ- Tükürük 8-OHdG	0.563**	0.000
Kİ- Serum MDA	0.111	0.302	Kİ- Tükürük MDA	0.285*	0.014
Kİ- Serum TAOK	-0.308**	0.004	Kİ- Tükürük TAOK	-0.137	0.204
CD- Serum 8-OHdG	0.356**	0.001	CD- Tükürük 8-OHdG	0.719**	0.000
CD- Serum MDA	0.285**	0.007	CD- Tükürük MDA	0.274*	0.019
CD- Serum TAOK	-0.463**	0.000	CD- Tükürük TAOK	-0.237*	0.026
KAS- Serum 8-OHdG	0.184	0.086	KAS- Tükürük 8-OHdG	0.601**	0.000
KAS- Serum MDA	0.304**	0.004	KAS- Tükürük MDA	0.202	0.087
KAS- Serum TAOK	-0.305**	0.004	KAS- Tükürük TAOK	-0.108	0.316

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

p<0.001 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı

*korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı

**korelasyon 0.001 seviyesinde anlamlı

4.4.2. Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki

Korelasyonlar

Serum ve tükürük 8-OHdG, MDA, TAOK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ve negatif korelasyonlar görülmüştür ($p<0.05$, $p<0.001$) (Tablo12). Tükürük TAOK ile serum ve tükürük 8-OHdG ve MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken, diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

Tablo 4.7. Serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	r	p
Serum 8-OHdG-Serum MDA	0.598**	0.000
Serum 8-OHdG-Serum TAOK	-0.470**	0.000
Serum 8-OHdG-Tükürük TAOK	-0.169	0.116
Serum 8-OHdG-Tükürük MDA	0.591**	0.000
Serum 8-OHdG-Tükürük 8 OHdG	0.335**	0.002
Serum MDA-Serum TAOK	-0.343**	0.001
Serum MDA-Tükürük TAOK	-0.161	0.133
Serum MDA- Tükürük MDA	0.260*	0.026
Serum MDA-Tükürük 8-OHdG	0.336**	0.001
Serum TAOK- Tükürük TAOK	0.300**	0.004
Serum TAOK- Tükürük MDA	-0.403**	0.000
Serum TAOK-Tükürük 8-OHdG	-0.388**	0.000
Tükürük MDA- Tükürük 8-OHdG	0.354**	0.002
Tükürük TAOK-Tükürük MDA	- 0.229	0.051
Tükürük TAOK-Tükürük 8-OHdG	-0.140	0.197
Tükürük TAOK- Serum TAOK	0.300**	0.004

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

p<0.001 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı

*korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı

**korelasyon 0.001 seviyesinde anlamlı

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar MDP'in ana etyolojik faktör olduğu patolojiler olmasına rağmen, periodontal dokularda yıkıma yol açan etken mikrobiyal dental plaktaki patojen bakteriler ve konak doku savunma mekanizması arasındaki karmaşık etkileşimdir. Bakteriler ve/veya bakterilerin ürünleri direkt doku yıkımına neden olurlar ancak periodontal dokulardaki yıkım büyük ölçüde bakteri konak etkileşiminin neden olduğu indirekt mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Bu etkileşimin neden olduğu yıkımın miktarı farklı zaman periyodlarında değişkenlik gösterebilir. Etkileşimin aktif olduğu dönemlerde doku yıkımı fazladır. SCD, KAS, Kİ, Pİ, alveoler kemik kaybının radyografik ölçümü gibi klinik parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiyi sağlarken hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılamazlar.^{38, 175, 176} Hastalığın başlamasında dental plağın varlığı, bakterilerin patojenitesi ve plak birikimini kolaylaştıran etkenler gibi lokal faktörler ne kadar önemli ise, hastalığın ilerlemesi ve doku kaybının oluşmasında bireysel konak cevabı da o kadar önemlidir. Doku kaybının gerçekleşmesi ve şiddetlenmesinde rol oynayan konak cevabı değiştirilemez genetik faktörler, değiştirilebilir davranışsal faktörlerin ve sistemik hastalıkların etkisi altındadır.^{36, 44} Günümüzde kronik inflamatuvar hastalıklar olarak değerlendirilen periodontal hastalıklar için bilinen en önemli sistemik risk faktörleri hamilelik, AIDS, kan hastalıkları ve DM'tur. Son yıllarda bazı çalışmalarda obez olmayan PKOS'lu kadınlarda da periodontal hastalığın prevalansının yüksek olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur.

PKOS üreme çağındaki kadınların %5-10'unda görülen endokrinolojik bozukluk olup, PKOS'nda hastaların yaklaşık % 75'inde anovulatuvar infertilite ve % 80'inde hirsutizm vardır.¹²⁶ PKOS basit bir lokal hastalık olarak değil kronik sistemik bir hastalık olarak kabul edilmiştir, patogeneze mekanizmaları iyi tanımlanamamış olmasına

rağmen sık sık, insülin direnci, hiperandrojenemi, kronik inflamasyon ve OS ile ilişkilendirilmiştir. MDA gibi önemli OS markırları değerlendirildiğinde, PKOS hastalarında normal hastalara oranla anlamlı derecede artmış OS varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{171, 186-190} Ancak sıklıkla PKOS ile beraber görülen obezite, insülin direnci, hiperandrojenemi ve kronik inflamasyon da OS ile doğrudan ilişkilidir.¹⁵¹ OS artışı PKOS'un patogenezinde var kabul edilse bile, bu durumun PKOS'dan mı yoksa sık sık PKOS ile beraber gözlenen komplikasyonlardan mı kaynaklandığı halen tartışma konusudur. Diğer yandan KP'li hastalarda yapılan çalışmalarda inflamatuvar aktiviteye bağlı olarak aşırı ROT üretiminin ve/veya antioksidan kapasitedeki azalmanın periodontitisin patogenezinde önemli bir role sahip olduğu rapor edilmiştir.^{12, 17, 60, 61, 98, 99, 110-113, 120, 191, 192} Daha önce yapılan çalışmalarda KP ile diabet, KVH, obezite ve hamilelik komplikasyonları arasındaki etkileşim mekanizmalarında da artmış OS'in önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.^{6, 8, 20, 61, 103, 131, 183, 192, 193} Bu çalışmada, KP ve PKOS arasında ki muhtemel etkileşimde oksidatif stresin rolünü araştırmak için OS belirteçlerinden MDA, 8-OHdG ve TAOK seviyelerinin tükürük ve serum örneklerinde değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırmamızın bir diğer amacı ise elde edilen biyokimyasal verilerin birbirleri ve klinik periodontal parametreler ile ilişkilerinin araştırılması idi.

Bu amaç doğrultusunda; 22 periodontal olarak sağlıklı ve sistemik olarak sağlıklı, 22 kronik periodontitisli ve sistemik olarak sağlıklı, 22 periodontal olarak sağlıklı ve PKOS'lu ve 22 kronik periodontitisli ve PKOS'lu olmak üzere toplam 88 bireyden tükürük ve serum örnekleri elde edildi. Değerlendirmelerin hem lokal hem de sistemik yapılabilmesi amacıyla serum ve tükürük örneklemeleri tercih edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerde obezite ve insülin direnci olmamasına dikkat edilerek, BKİ ve BÇ ölçüleri, OGTT ve HbA1c testi uygulandı. Benzer şekilde sigara,

alkol gibi zararlı maddeler kullanmıyor olmalarına dikkat edilerek, serum ve tükürükte tespit edilebilecek olan miktarların bu faktörlerden etkileniyor olma ihtimali elimine edildi. Periodontal sağlığın değerlendirilmesinde SCD, KAS, Kİ, Gİ ve Pİ gibi klinik periodontal yöntemler ve alveolar kemik seviyesini değerlendiren radyograflar kullanıldı.

Çalışmamızın klinik periodontal parametreleri (Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS) ile ilgili bulgularımız değerlendirildiğinde, klinik parametrelerin tümünün KP'li gruplarda periodontal olarak sağlıklı gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. KP'li gruplar arasında ve periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında klinik parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi. Çalışmamızın klinik bulguları bugüne kadar yapılmış olan birçok çalışma ile uyumludur.

Çalışmamızın serum ve tükürük 8-OHdG düzeyleri ile ilgili bulgularımız değerlendirildiğinde, serum 8-OHdG düzeyleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi. En yüksek düzey (PKOS+KP+) grubunda, en düşük düzey ise (PKOS-KP-) grubunda tespit edildi. Tükürük 8-OHdG düzeyleri ise periodontitisli gruplar olan (PKOS+KP+) grubu ve (PKOS-KP+) grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi ancak bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Literatürde periodontitisli bireylerde lokal ve sistemik 8-OHdG düzeylerinin araştırıldığı pek çok çalışma vardır ancak PKOS ve KP'in birlikte değerlendirildiği bir çalışmasına rastlayamadık. Sugano ve ark.⁹⁹ ilk kez tükürük 8-OHdG düzeylerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ve artmış tükürük 8-OHdG düzeylerinin periodontitis için bir belirti olabileceğini önermişlerdir. Çanakçı ve ark.¹⁶ ise tükürük 8-

OHdG düzeylerinin dişeti dokusunda mtDNA hasarı olan periodontitisli bireylerde dişeti dokusunda mtDNA hasarı olmayan periodontitisli bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ve artmış tükürük 8-OHdG düzeylerinin dişeti dokusunda erken oksidatif DNA hasarının belirtisi olduğunu rapor etmişlerdir. Kurgan ve ark.¹⁹¹ periodontitisli bireylerde periodontal tedavi sonrasında artmış tükürük 8-OHdG düzeylerinin normal seviyeye döndüğünü ve bu değişimin klinik periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Sezer ve ark.¹⁹⁴ periodontitisli, gingivitisli ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada, artmış tükürük 8-OHdG düzeylerini sadece periodontitisli grupta tespit etmişlerdir. Araştırmacılar artmış tükürük 8-OHdG düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu ve dolaylı olarak hastalığın şiddetini etkilediğini savunmuşlardır. Diğer yandan literatürde insülin direnci olmayan non-obez PKOS'lu kadınlarda serum 8-OHdG seviyelerinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bulguları birbirleriyle çelişkilidir. Sova ve ark.¹⁹⁵ insülin direnci olmayan non-obez PKOS'lu kadınlarda serum 8-OHdG seviyelerinin sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Hamurcu ve ark.¹⁹⁶ ise yaptıkları benzer bir çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınların oluşturduğu gruplar arasında serum 8-OHdG seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğini belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise, Gao ve ark.¹⁹⁷ insülin direnci olmayan non-obez PKOS'lu kadınlarda serum 8-OHdG seviyelerinin normal kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ve artmış OS'in PKOS'un patogenezinde yer alabileceğini önermişlerdir. Bizim araştırmamızın serum ve tükürük 8-OHdG düzeyleri ile ilgili bulguları önceki çalışmaların büyük bir kısmının bulgularıyla uyumludur. Araştırmamızın serum ve tükürük 8-OHdG düzeyleri ile ilgili bulguları

değerlendirildiğinde, artmış DNA hasarının her iki hastalığın patogeneğinde var olduğunu ve iki hastalık arasında ki etkileşimde rol alabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın serum ve tükürük MDA düzeyleri ile ilgili bulgularımız değerlendirildiğinde, (PKOS+KP+) grubunda serum ve tükürük MDA düzeyleri diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP-) gruplarının serum ve tükürük MDA düzeyleri (PKOS-KP-) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Tükürük MDA düzeyleri (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmez iken, (PKOS+KP-) grubunda serum MDA düzeyinin (PKOS-KP+) grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. Literatürde periodontitisli bireylerde lokal ve sistemik MDA düzeyleri ile periodontal tedavinin bu oksidatif parametreye olan etkilerini değerlendiren pek çok çalışma^{110, 111, 198} var ise de PKOS ve kronik periodontitisin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadık. Tsai ve ark.¹¹¹ periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin DOS ve tükürük MDA seviyelerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalarında tedavi sonrası MDA seviyesinde azalma bildirmişlerdir. Araştırmacılar tedavi öncesi tükürük MDA düzeylerinin ise periodontitisli grupta kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Akalın ve ark.²³ sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periodontitisli bireylerin lokal (tükürük ve DOS) MDA düzeylerinin yüksek bulunduğunu, fakat serum MDA düzeylerinde ise bir farklılık tespit edilmediğini rapor etmişlerdir. Khalili ve ark.⁸¹ periodontitisli bireylerin tükürük MDA seviyesindeki artış ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Su ve ark.¹⁹⁹ ise LPO yanı sıra DNA ve protein oksidasyon düzeylerinin de periodontitislerde daha yüksek tespit edildiğini göstermişlerdir. Çanakçı ve ark.²⁰⁰ ilk kez hem periodontal hem de sistemik durumu dikkate alarak yaptıkları çalışmada; periodontal olarak sağlıklı

gebelerle karşılaştırıldığında periodontitisli preekleptik gebelerin serum ve DOS MDA düzeylerini belirgin derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yandan PKOS ve OS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda PKOS'lu bireylerin serum MDA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Desai ve ark.¹⁸⁹ yaptıkları çalışmada, obez olmayan PKOS'lu kadınlarda OS'in varlığının bir kanıtı olarak serum MDA seviyelerinin normal kadınlara oranla yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer bir çalışmada Turan ve ark.¹⁹⁰ insülin direnci olmayan non-obez PKOS'lu kadınlarda normal kadınlara oranla serum MDA seviyelerinin yüksek olduğunu ve bu durumun infertilite ile ilişkili olabileceğini önermişlerdir. Araştırmamızın serum ve tükürük MDA düzeyleri ile ilgili bulgularını, araştırmamızın PKOS, periodontitis ve OS ilişkisi ile ilgili ilk çalışma olması nedeniyle literatürle tam olarak tartışmasak ta bulgularımız önceki çalışmalarda elde edilen periodontal sağlıklı ve hastalıklı bireylerde saptanan MDA seviyesini belirten verileri destekler niteliktedir. Bu araştırmada elde edilen ortalama serum ve tükürük MDA düzeyleri ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde, hem PKOS hem de kronik periodontitisin lokal ve sistemik lipid peroksidasyonunu benzer düzeylerde artırdığını, periodontitis ve PKOS'un beraber olduğu bireylerde ise artışın daha dikkat çekici olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın tükürük TAOK düzeyleri bulguları değerlendirildiğinde, tükürük TAOK düzeylerinin (PKOS-KP-) grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (PKOS+KP-), (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP+) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu. Serum TAOK düzeyleri bulgularımız ise, serum TAOK düzeylerinin (PKOS-KP-) grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP-) gruplarının serum TAOK düzeyleri (PKOS+KP+) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Serum TAOK düzeyleri (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP-)

grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Literatürde periodontal hastalıklar ile TAOK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bulguları birbirleriyle çelişkilidir. Birçok çalışmada kronik periodontitisli bireylerin serum^{101, 118, 125, 181, 200} tükürük^{119, 120, 200} ve DOS^{12, 181, 192, 200} TAOK düzeylerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Brock ve ark.¹² sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periodontitisli bireylerin DOS ve plazma TAOK düzeylerinde önemli seviyede, tükürük ve serum TAOK düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan miktarda bir düşüş bildirmişlerdir. Baltacıoğlu ve ark.¹⁸¹ menapoz öncesi dönemde olan ve menapoza girmiş bayanlarda serum ve DOS TAOK düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış ve sonuçta gerek menapoza girmemiş ve gerekse de menapoz dönemindeki bayanlardaki lokal ve sistemik TAOK seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin seviyede düştüğünü göstermişlerdir. Pendyala ve ark.²⁰¹ ile Pavlica ve ark.¹¹⁸ ise periodontal olarak sağlıklılarla karşılaştırıldığında KP'li bireylerin serum TAOK düzeyinin anlamlı düzeyde düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Diab-Ladki ve ark.¹¹⁹ periodontal hastalıklı bireylerin tükürük TAOK düzeylerindeki düşüklüğün üç önemli antioksidan olan ürik asit, albumin ve askorbik asit seviyelerinden bağımsız olduğunu öne sürmüşlerdir. Chapple ve ark.²⁰² periodontitisli bireylerde periodontal yıkımın şiddeti arttıkça TAOK'daki düşüşün daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. Akalın ve ark.¹⁹² periodontal sağlıklı ve KP'li gebelerde serum ve DOS TAOK ve SOD seviyelerini karşılaştırmış ve her iki parametrenin de gerek lokal ve gerekse sistemik düzeylerini anlamlı düzeyde düşük tespit etmişlerdir. Akalın ve ark.¹⁹³ diğer bir çalışmalarında, sistemik sağlıklı periodontitisli bireylerin dişeti SOD düzeyinde azalma, fakat DM'li olup periodontal hastalığa sahip bireylerin dişeti SOD seviyesinde ise artış bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durumun dişetinin koruyucu ve adaptif mekanizmaları ile ilişkili olabileceğini veya diyabetiklerde süperoksit radikalının artmış üretimi sonucu

olabileceğini bildirmişlerdir. Çanakçı ve ark.²⁰⁰ periodontal sağlıklılarla karşılaştırıldığında periodontitisli preekleptik gebelerin serum, tükürük ve DOS TAOK düzeyleri ile serum ve DOS SOD ve GPx düzeylerinin anlamlı bir şekilde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde, bu genel sonucun dışında kalan sınırlı sayıda çalışmalara da rastlanmaktadır. Guarnieri ve ark.¹²³ sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerdeki TAOK düzeyleri açısından bir farklılık bulamamışlardır. Su ve ark.¹⁹⁹ ise periodontitisli hastalarda tükürük TAOK seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir. Diğer yandan literatürde insülin direnci olmayan non-obez PKOS'lu kadınlarda serum TAOK seviyelerinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bulguları birbirleriyle çelişkilidir. Hilali ve ark.¹⁸⁷ ile Çakır ve ark.²⁰³ yaptıkları çalışmalarda, insülin direnci olmayan non-obez PKOS'lu kadınlarda serum TAOK seviyelerinin sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise, Yılmaz ve ark.¹⁸⁸ insülin direnci olmayan non-obez PKOS'lu kadınlarda serum TAOK seviyelerinin sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmamızın serum ve tükürük TAOK düzeyleri ile ilgili bulguları önceki çalışmaların büyük bir kısmının bulgularıyla uyumludur. Araştırmamızın serum ve tükürük TAOK düzeyleri ile ilgili bulguları değerlendirildiğinde PKOS ve kronik periodontitisin sinerjik bir etkileşimle lokal ve sistemik total antioksidan kapasiteyi düşürdüğünü söyleyebiliriz.

Çalışmamızın klinik bulguları ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon katsayıları değerlendirildiğinde; pek çok bulgu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif veya negatif korelasyonlar tespit edildi.

Tükürük 8-OHdG düzeyleri ile tüm klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar görüldü. Serum 8-OHdG düzeyleri ile KAS

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmez iken serum 8-OHdG düzeyleri ile diğer klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar görüldü. Tükürük MDA düzeyleri ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmez iken tükürük MDA düzeyleri ile diğer klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar görüldü. Serum MDA düzeyleri ile Pİ ve Kİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmez iken serum MDA düzeyleri ile diğer klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar görüldü. Tükürük TAOK ile Pİ, Kİ ve KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmez iken tükürük TAOK düzeyleri ile diğer klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar görüldü. Serum TAOK düzeyleri ile tüm klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar görüldü. Araştırmamızın PKOS, periodontitis ve oksidatif stres ilişkisini araştıran ilk insan çalışması olması nedeniyle korelasyon bulgularımızı literatürle tartışma imkanı bulamadık. Ancak korelasyon testlerinden elde ettiğimiz veriler tükürük TAOK düzeyleri ile Pİ, Kİ ve KAS korelasyonları dışındaki tüm laboratuvar bulgularının periodontitisin klinik parametreleriyle doğru orantılı olarak değiştiğini göstermektedir. Dolayısıyla artmış oksidatif stresin ve azalmış antioksidan kapasitenin periodontitisin şiddetiyle ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Tükürük ve serum gibi oral biyolojik sıvılarda, periodontal hastalıkların ana etkeni olan MDP'a karşı gelişen konak doku cevabının vücudun diğer bölgelerinde ki patolojilerden ne ölçüde etkilendiğini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada periodontitis ve PKOS arasındaki muhtemel ilişkiye oksidatif stresin tetiklediği mekanizmalar göz önünde bulundurularak açıklık getirilmeye çalışıldı. Muhtemel ilişki mekanizmasının belirtileri ve periodontitisin gelişimindeki rolü

araştırıldı. Litaretürde bulgularımızın bir kısmını tartışabileceğimiz çalışmalara rastlanmazken bulgularımız diğer kısmı ise sınırlı sayıda çalışmalarla tartışıldı. Dolayısıyla bu konuya ışık tutabilecek ileriki çalışmaların yapılmasının yararlı ve gerekli olduğu kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen bulguları değerlendirdiğimizde;

1. Ortalama serum MDA seviyeleri açısından tüm gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup, en yüksek değer (PKOS+KP+) grubunda tespit edilmiştir.
2. Ortalama tükürük MDA seviyeleri kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olup diğer gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktur. En yüksek değer (PKOS+KP+) grubundadır.
3. Ortalama serum TAOK seviyeleri, (PKOS-KP-) grubuna oranla diğer tüm gruplarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. En düşük serum TAOK seviyeleri (PKOS+KP+) grubunda bulunmuştur. (PKOS-KP+) ve (PKOS+KP-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
4. Ortalama tükürük TAOK seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diğer gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
5. Ortalama serum 8-OHdG seviyeleri açısından tüm gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup en yüksek değer (PKOS+KP+) grubundadır.
6. Ortalama tükürük 8-OHdG seviyeleri, KP'li gruplarda periodontal sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bulgularımız ışığında, OS'te ki artışın neden olduğu düşük dereceli, kronik inflamasyon ile karakterize bir durum olan PKOS'un taşıdığı özellikler nedeniyle periodontal dokuları etkileyerek periodontal hastalığın ortaya çıkma riskini,

periodontitis varlığında ise destek dokulardaki yıkımın şiddetini artırabileceğini düşünmekteyiz.

PKOS hastalarının periodontitise yatkınlığı göz önünde bulundurularak bu hastalar erken yaşlarda periodantal olarak takip altına alınabilir. Periodontal durumu kötü olan genç bayan hastalarda risk faktörü olarak PKOS düşünülebilir ve multidisipliner yaklaşımlar ile etkin tedavi protokolleri uygulanabilir.

Literatürde bulgularımızın bir kısmını karşılaştırabilecek çalışmalara rastlayamadığımızdan, OS'in tetiklediği mekanizmalar göz önünde bulundurularak periodontitis ve PKOS arasındaki muhtemel ilişkiyi net bir şekilde ortaya koyup bu konuya ışık tutabilecek yeni çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work? *Periodontology* 2000, 2009, 51: 208-219.
2. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*, 2006, 94: 10-21.
3. The pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 1999, 70: 457-470.
4. Williams RC. Periodontal disease. *The New England Journal of Medicine*, 1990, 322: 373-382.
5. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, Tsakos G. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93: 3989-3994.
6. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Annals of Periodontology*, 1999, 4: 54-64.
7. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339: 482-483.
8. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *American ournal of Obstetrics and Gynecoogyl*, 2006, 195: 1086-1089.
9. Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K. A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *Journal of Oral Science*, 2005, 47: 53-57.

10. Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2004, 430: 97-103.
11. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Report*, 2004, 9: 145-152.
12. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of Clinical Periodontology*, 2004, 31: 515-521.
13. Canakci CF, Tatar A, Canakci V, Cicek Y, Oztas S, Orbak R. New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2006, 77: 1894-1900.
14. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *Journal of Clinical Periodontology*, 2007, 34: 103-110.
15. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 899: 136-147.
16. Canakci CF, Canakci V, Tatar A, Eltas A, Sezer U, Cicek Y, Oztas S. Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 2009, 57: 205-211.
17. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*, 2007, 43: 160-232.

18. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 2004, 37: 112-119.
19. Kusano C. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of cell and molecular biology*, 2008, 7: 1-15.
20. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Diseases*, 2000, 6: 138-151.
21. Dinger Y, Akcay T, Erdem T, Ilker Saygili E, Gundogdu S. DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione level in women with polycystic ovary syndrome. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, 2005, 65: 721-728.
22. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertility and Sterility*, 2003, 80: 123-127.
23. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2007, 34: 558-565.
24. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*, 2003, 26: 810-818.
25. Xu W, Liu LZ, Loizidou M, Ahmed M, Charles IG. The role of nitric oxide in cancer. *Cell Research*, 2002, 12: 311-320.
26. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Pugh K, Jenkins AJ, Klein RL, Liao Y. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on

- lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes*, 2003, 52: 453-462.
27. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72: 637-646.
 28. Özcan E, Özdemir A, Çanakçı, CF. Periodontal Doku Yıkımında Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011, 21: 255-261.
 29. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2004, 81: 19-25.
 30. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2014, 64: 57-80.
 31. Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology 2000*, 2012, 58: 37-68.
 32. Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, Allareddy V, Kinnunen T, Kornman KS, Duff GW. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 2012, 83: 1407-1419.
 33. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 1999, 4: 1-6.
 34. Sanz I, Alonso B, Carasol M, Herrera D, Sanz M. Nonsurgical treatment of periodontitis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 2012, 12: 76-86.
 35. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. , *Carranza's Clinical Periodontology*. 11th ed. St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier 2012: 160-164.
 36. Flemming TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 1999, 4: 32-37.

37. Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 1982, 9: 472-481.
38. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 2009, 54: 11-26.
39. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, 14: 727-752.
40. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2005, 18: 1-11.
41. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2002, 29: 177-206.
42. Çağlayan G, *Periodontoloji*. 1. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2010: 124-169.
43. Mandel ID. Dental plaque: nature, formation and effects. *Journal of Periodontology*, 1966, 37: 537-567.
44. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of Periodontology*, 2008, 79: 1560-1568.
45. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 1997, 14: 9-11.
46. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA., *Carranza's Clinical Periodontology*. 11th ed. St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier, 2012: 194-216.
47. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones-Ilundain C, Campo-Trapero J. Host defence mechanisms against bacterial

- aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Medicana Oral Patologia Oral Cirugia Bucal*, 2009, 14: 680-685.
48. Newman MG, Takei H, Carranza FA. , *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed., USA, Saunders Company, 2002: 132-152.
 49. Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews and Molecular Medicine*, 2013, 15: e7.
 50. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research*, 1975, 10: 51-64.
 51. Schroeder HE, Graf-de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *Journal of Periodontal Research*, 1975, 10: 128-142.
 52. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of Periodontology*, 1996, 1: 1-36.
 53. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003, 30: 671-681.
 54. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *Journal of Periodontology*, 1999, 70: 1313-1321.
 55. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 1375-1384.
 56. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 2000, 27: 537-541.

57. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, Slade G, Beck JD. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *Journal of Periodontal Research*, 1999, 34: 346-352.
58. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current Opinion Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2008, 15: 135-141.
59. Hingorani AD, D'Aiuto F. Chronic inflammation, periodontitis and cardiovascular diseases. *Oral Diseases*, 2008, 14: 102-104.
60. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and Infection*, 2007, 13: 3-10.
61. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163: 1172-1179.
62. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *Journal of Dental Research*, 2009, 88: 503-518.
63. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology* 2000, 2003, 32: 59-81.
64. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *American Heart Journal*, 2006, 151: 977-984.

65. Engebretson SP, Lamster IB, Elkind MS, Rundek T, Serman NJ, Demmer RT, Sacco RL, Papapanou PN, Desvarieux M. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke*, 2005, 36: 561-566.
66. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB Journal*, 1995, 9: 526-533.
67. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*, 2001, 306: 1-17.
68. Wetberg AB WS, Clarck EP. Effets on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid exchange formation. *Journal of Clinical Investigation*, 1985, 75: 35-37.
69. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochemical Journal*, 1984, 222: 1-15.
70. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiological Measurement*, 2007, 28: R41-55.
71. Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, 31: 1287-1312.
72. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2010, 345: 91-104.
73. Aksoy Y. Antioksidan Mekanizmada Glutasyonun rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 2002, 22: 442-448.
74. Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Dergisi* 1995, 2: 11-17.

75. Aksu N, AF, Kart L, Gürel A, Demircan N, Ünalacak M. Yetişkin astımlı hasta serumlarında lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Solunum*, 2007, 9: 153-157.
76. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2011, 35: 676-692.
77. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood--in health and disease states. *Clinical Nutrition*, 2004, 23: 3-11.
78. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Celular and Molecular Biology Letters*, 2005, 10: 255-264.
79. Monaghan P, Metcalfe NB, Torres R. Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: mechanisms, measurements and interpretation. *Ecology Letters*, 2009, 12: 75-92.
80. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2007, 39: 44-84.
81. Khalili J, Biloklytska HF. Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Disease*, 2008, 14: 754-760.
82. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 28: 1685-1696.
83. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. *British Medical Bulltein*, 1993, 49: 494-505.

84. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1992, 119: 598-620.
85. Bowry VW, Mohr D, Cleary J, Stocker R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270: 5756-5763.
86. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 1995, 41: 1819-1828.
87. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 1997, 156: 341-357.
88. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, Motchnik PA, Packer L, Halliwell B. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochemical Journal*, 1992, 286: 607-611.
89. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal*, 1997, 324: 1-18.
90. Weisiger RA. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology*, 1986, 90: 494-496.
91. Dincer Y, Erzin Y, Himmetoglu S, Gunes KN, Bal K, Akcay T. Oxidative DNA damage and antioxidant activity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 2007, 52: 1636-1641.
92. Kakimoto M, Inoguchi T, Sonta T, Yu HY, Imamura M, Etoh T, Hashimoto T, Nawata H. Accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and mitochondrial DNA deletion in kidney of diabetic rats. *Diabetes*, 2002, 51: 1588-1595.

93. Gutteridge JM, Halliwell B. Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free Radical Biology and Medicine*, 1992, 12: 93-95.
94. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features. *Mutation Research*, 2003, 531: 5-23.
95. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*, 2004, 339: 1-9.
96. Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK, Walter PB, Woodall AA, Yeo HC, Ames BN. DNA oxidation matters: the HPLC-electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95: 288-293.
97. Dincer Y, Akçay T, Saygılı Eİ, Ersoy EY, Tortum O. Helicobacter pylori ile enfekte vakalarda clarithromycine + amoxicilline tedavisinin oksidatif DNA hasarı üzerine etkisi. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 2007, 17: 204-208.
98. Sezer U. Kronik periodontitiste plağa bağlı gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük örneklerinde 8-OHdG seviyelerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2006.
99. Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *Journal of Periodontology*, 2002, 73: 551-554.

100. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research*, 1997, 387: 147-163.
101. Konopka T, Krol K, Kopec W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 2007, 55: 417-422.
102. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension*, 2004, 44: 381-386.
103. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, 110: 349-356.
104. Akkuş İ. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Mimoza yayınları: Konya, 1995; 1-73.
105. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *European Journal of Pediatrics*, 2005, 164: 775-778.
106. Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2013, 17: 411-416.
107. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*, 2000, 894: 1-253.
108. Steinbeck MJ, Appel WH, Jr., Verhoeven AJ, Karnovsky MJ. NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone. *Journal of Cell Biology*, 1994, 126: 765-772.

109. Hall TJ, Schaeublin M, Jeker H, Fuller K, Chambers TJ. The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1995, 207: 280-287.
110. Tonguc MO, Ozturk O, Sutcu R, Ceyhan BM, Kilinc G, Sonmez Y, Yetkin Ay Z, Sahin U, Baltacioglu E, Kirzioglu FY. The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2011, 82: 1320-1328.
111. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 2005, 40: 378-384.
112. Mashayekhi F, Aghahoseini F, Rezaie A, Zamani MJ, Khorasani R, Abdollahi M. Alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 2005, 6: 46-53.
113. Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2001, 72: 883-888.
114. Marton IJ, Balla G, Hegedus C, Redi P, Szilagyi Z, Karmazsin L, Kiss C. The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 1993, 8: 254-257.
115. Badea V, Balaban D-P, Amariei C, Nuca C, Bucur L. Salivary 8-hidroxy-2-deoxy guanosine as oxidative stress biomarker for the diagnosis of periodontal disease. *Farmacia*, 2010, 58: 660-670.
116. Hara K, Takahashi T. Hydroxyproline content in gingival exudate before and after periodontal surgery. *Journal of Periodontal Research*, 1975, 10: 270-274.

117. Chapple IL, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Molecular Pathology*, 2002, 55: 367-373.
118. Pavlica Z, Petelin M, Nemec A, Erzen D, Skaleric U. Measurement of total antioxidant capacity in gingival crevicular fluid and serum in dogs with periodontal disease. *American Journal of Veterinary Research*, 2004, 65: 1584-1588.
119. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clinical Oral Investigations*, 2003, 7: 103-107.
120. Sculley DV, Langle-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clinical Science*, 2003, 105: 167-172.
121. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radical Research*, 1994, 21: 417-425.
122. Kim SC, Kim OS, Kim OJ, Kim YJ, Chung HJ. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J Periodontal and Implant Science*, 2010, 40: 164-171.
123. Guarnieri C, Zucchelli G, Bernardi F, Scheda M, Valentini AF, Calandriello M. Enhanced superoxide production with no change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. *Free Radical Research Communications*, 1991, 15: 11-16.
124. Linden GJ, McClean KM, Woodside JV, Patterson CC, Evans A, Young IS, Kee F. Antioxidants and periodontitis in 60-70-year-old men. *Journal of Clinical Periodontology*, 2009, 36: 843-849.

125. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2010, 81: 1547-1554.
126. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333: 853-861.
127. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstetrics and Gynecology*, 2003, 101: 995-1007.
128. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *Southern Medical Journal*, 2001, 94: 190-196.
129. Balen A, Rajkowha M. Polycystic ovary syndrome--a systemic disorder? *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2003, 17: 263-274.
130. Topcu S, Caliskan M, Ozcimen EE, Tok D, Uckuyu A, Erdogan D, Gullu H, Yildirim A, Zeyneloglu H, Muderrisoglu H. Do young women with polycystic ovary syndrome show early evidence of preclinical coronary artery disease? *Human Reproduction*, 2006, 21: 930-935.
131. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 2002, 78: 487-490.
132. Goldzieher JW GJ. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. . *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1961, 22: 325-338.
133. Young RL, Goldzieher JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 1988, 17: 621-635.
134. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *Biomed Central Medicine*, 2010, 8: 41.

135. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1981,140: 815–830.
136. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 41: 202-206.
137. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992, 167: 1807-1812.
138. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89: 2745-9.
139. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Medica Scandinavica*, 1988, 723: 121-134.
140. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults. *Annals Human Biology*, 1985, 12: 275-286.
141. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327: 1350-1355.
142. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Labate AM, Venturoli S, Paradisi R, Zannarini L. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Hormone Research*, 1993, 39: 179-187.

143. Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Poolikistik Over Sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2005, 36: 168-174.
144. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 1223-1236.
145. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 2004, 60: 1-17.
146. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329: 1988-1992.
147. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 1999, 22: 141-146.
148. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care*, 2002, 25: 1-147.
149. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1992, 41: 1257-1266.
150. Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroja E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertility and Sterility*, 1999, 72: 32-40.
151. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2002, 26: 883-896.

152. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81: 2854-2864.
153. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 2004, 8: 649-656.
154. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84: 165-169.
155. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Current Diabetes Reports*, 2002, 2: 71-76.
156. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2001, 28: 99-109.
157. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2001, 16: 1255-1260.
158. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83: 1143-1150.
159. Bako A, Morad S, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome: An overview. *Reviews in Gynaecological Practice*, 2005, 5: 115-122.
160. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine Reviews*, 2003, 24: 302-312.

161. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992, 166: 1191-6; discussion 1196-1197.
162. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertility and Sterility*, 2000, 73: 150-156.
163. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 1997, 18: 774-800.
164. Kowalska I, Kinalski M, Strackowski M, Wolczynski S, Kinalska I. Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2001, 144: 509-515.
165. Kandarakis DE, Baillargeon JP, Iourno MJ,. A modern medical quandry: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003, 88: 1927-1932.
166. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*, 2003, 52: 908-915.
167. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002, 106: 3143-3421.
168. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90: 1929-1935.

169. Sentman ML, Brannstrom T, Westerlund S, Laukkanen MO, Yla-Herttuala S, Basu S, Marklund SL. Extracellular superoxide dismutase deficiency and atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2001, 21: 1477-1482.
170. Sabuncu T, Vural H, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*, 2001, 34: 407-413.
171. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91: 336-340.
172. Galvan AQ, Muscelli E, Catalano C, Natali A, Sanna G, Masoni A, Bernardini B, Barsacchi R, Ferrannini E. Insulin decreases circulating vitamin E levels in humans. *Metabolism*, 1996, 45: 998-1003.
173. Rifici VA, Schneider SH, Khachadurian AK. Stimulation of low-density lipoprotein oxidation by insulin and insulin like growth factor I. *Atherosclerosis*, 1994, 107: 99-108.
174. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *Journal of Clinical Periodontology*, 2002, 29: 189-194.
175. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *Journal of Clinical Periodontology*, 2000, 27: 453-465.
176. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal diagnosis in treated periodontitis. Why, when and how to use clinical parameters. *Journal of Clinical Periodontology*, 1996, 23: 240-250.

177. Herr AE, Hatch AV, Throckmorton DJ, Tran HM, Brennan JS, Giannobile WV, Singh AK. Microfluidic immunoassays as rapid saliva-based clinical diagnostics. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2007, 104: 5268-5273.
178. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, Floriano PN, Simmons G, Bhagwandin B, Jacobson JW, Redding SW, Ebersole JL, McDevitt JT. Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers in Medicine*, 2010, 4: 171-189.
179. Skougaard MR, Bay I, Klinkhamer JM. Correlation between gingivitis and orogranulocytic migratory rate. *Journal of Dental Research*, 1969, 48: 716-718.
180. Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry*, 2005, 70: 619-628.
181. Baltacioglu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2006, 33: 385-392.
182. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal*, 2010, 55: 70-78.
183. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1964, 22: 121-135.
184. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology*, 1967, 38: Suppl:610-616.

185. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 1975, 25: 229-235.
186. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 8589318.
187. Hilali N, Vural M, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, Aksoy N. Increased prolidase activity and oxidative stress in PCOS. *Clinical Endocrinology*, 2013, 79: 105-110.
188. Yilmaz M, Bukan N, Ayvaz G, Karakoc A, Toruner F, Cakir N, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2005, 20: 3333-3340.
189. Desai V, Prasad NR, Manohar SM, Sachan A, Narasimha SR, Bitla AR. Oxidative stress in non-obese women with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014, 8: CC01-3.
190. Turan V, Sezer ED, Zeybek B, Sendag F. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2015, 28: 119-123.
191. Kurgan S, Onder C, Altingoz SM, Bagis N, Uyanik M, Serdar MA, Kantarci A. High sensitivity detection of salivary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 2015, 50: 766-774.
192. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2009, 80: 457-467.

193. Akalin FA, Isiksal E, Baltacioglu E, Renda N, Karabulut E. Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 2008, 53: 44-52.
194. Sezer U, Cicek Y, Canakci CF. Increased salivary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine may be a marker for disease activity for periodontitis. *Disease Markers*, 2012, 32: 165-172.
195. Sova H, Morin-Papunen L, Puistola U, Karihtala P. Distinctively low levels of serum 8-hydroxydeoxyguanosine in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2010, 94: 2670-2673.
196. Hamurcu Z, Bayram F, Kahriman G, Donmez-Altuntas H, Baskol G. Micronucleus frequency in lymphocytes and 8-hydroxydeoxyguanosine level in plasma of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2010, 26: 590-595.
197. Gao H, Meng J, Xu M, Zhang S, Ghose B, Liu J, Yao P, Yan H, Wang D, Liu L. Serum Heat Shock Protein 70 Concentration in Relation to Polycystic Ovary Syndrome in a Non-Obese Chinese Population. *PLoS One*, 2013, 8: e67727.
198. Almerich-Silla JM, Montiel-Company JM, Pastor S, Serrano F, Puig-Silla M, Dasi F. Oxidative Stress Parameters in Saliva and Its Association with Periodontal Disease and Types of Bacteria. *Disease Markers*, 2015, 2015: 653537.
199. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2009, 46: 914-921.
200. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival

- crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 2007, 78: 1602-1611.
201. Pendyala G, Thomas B, Kumari S. The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2008, 12: 79-83.
202. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *Journal of Nutrition*, 2007, 137: 657-664.
203. Cakir E, Ozbek M, Ozkaya E, Colak N, Cakal E, Sayki M, Gungunes A, Aliyazicioglu Y, Mentese A, Delibasi T. Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011, 34: 178-182.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Ebru SAĞLAM Doğum tarihi: 1988 Doğum Yeri: Trabzon Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 25240, ERZURUM Tel: 0505 2604617 / 0442 2313563 E-mail: saglam.ebru@yahoo.com
Eğitim
Lise: Trabzon Yomra Fen Lisesi, Trabzon (2002-2005) Lisans: İstanbul Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi, İstanbul (2005-2010) Doktora: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum (2011-2016)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık

Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/64

Konu : Etik Kurul Kararı

30.05.2014

Sayın: Ebru SAĞLAM

Peidontoloji Anabilim Dalı

Doktora tezi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.05.2014 tarih ve 6 nolu toplantısında, hazırlamış olduğunuz “Kronik Periodontitisi Olan Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Total Antioksidan Kapasite, Malondialdehit ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin Düzeyleri” isimli bilimsel çalışma protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Hülya AKSOY
Etik Kurul Başkanı

Eki :

1 Adet Etik Kurul Kararı

EK-3. ANAMNEZ VE MUAYENE FORMU

Grup:..... Grup No: / 22

Tarih://..../201...

Katılımcı Adı-Soyadı:.....

Doğum Tarihi:.....

Cinsiyet:

Meslek:

Tel No:.....

Adres:

.....

1.Eğitim Durumu: 1.Okumamış ☐ 2.İlkokul ☐ 3.Ortaokul ☐ 4.Lise ☐ 5.Üniversite ☐
2.Dişhekimine ne kadar sıklıkla gideriniz? 1. Evet, 6 ayda bir ☐ 2. Bir şikayetim olduğu zaman ☐ 3. Çok uzun zaman aralıklarıyla geliyorum ☐
3.Diş kaybı var mı? 1.Evet 2.Hayır (Cevap evet ise) 4.Diş kaybı nedeni? 1. Periodontal hastalık ☐ 2. Çürük ☐ 3. Diğer ☐
5.Daha önce Periodontal tedavi gördünüz mü? 1. Evet ☐ 2. Hayır ☐ Cevap evet ise: Sadece 1 defa ☐ 2. 2 defa ☐ 3. 3 ve üzeri ☐ Ne kadar zaman önce:.....
6.Son 6 ay içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik, antienflamatuvar, oral kontraseptif, kortikosteroid, hormon ve vitamin vb.. ilaç kullandınız mı? 1-Hayır ☐ 2-Evet ☐
7.Alkol kullanıyor musunuz? 1-Hayır ☐ 2-Evet ☐
8.Sigara kullanıyor musunuz? 1-Hayır ☐ 2-Evet ☐
9.Sistemik bir rahatsızlık var mı? 1-Hayır ☐ 2-Evet ☐ Cevap evet ise:
10. Rotterdam kriterleri 1. Oligoanovulasyon ☐ 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ☐ 3. Polikistik overler ☐
11. Boy: (m) Ağırlık: (kg) Beden-kitle indeksi: (kg/m ²) Bel çevresi: (cm) Bel/Kalça: OGGT: (mg/dl) HbA1c: % USG bulgusu: ...

PERİODONTAL MUAYENE:

PLAK İNDEKSİ (Löe & Silness)

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

GİNGİVAL İNDEKS (Löe & Silness)

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

KANAMA İNDEKSİ (Ainamo & Bay)

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

SONDALANABİLİR CEP DERİNLİĞİ

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

KLİNİK ATAŞMAN SEVİYESİ

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME:

TANI:

EK-4. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR (RIZA) FORMU

Sayın katılımcı, bu araştırma Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında tez çalışması olarak yürütülmektedir. Çalışmanın amacı yumurtalık kisti ile dişeti hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek, dişeti hastalığının klinik ve biyokimyasal değerler ile ilişkisini değerlendirmek ve buna bağlı olarak yeni tedavi yaklaşımlarında bulunabilmektir. Bu çalışmayı kabul etmeniz durumunda size sırasıyla şu işlemler uygulanacaktır; akşam yemeğinizi yemenizi ve ağız hijyeni uygulamalarınızı yapmayı takiben, sabah kalkınca su harici bir şey tüketmeksizin kliniğimize gelmeniz gerekmektedir. Başlangıçta bilgileriniz alınıp rutin dişeti muayenemiz yapılacak ve böylece dişeti hastalığınızın olup olmadığı belirlenecek, varsa hastalık tanımlanacaktır. Daha sonra araştırma materyali olarak sizden tükürük alınacaktır. Bu örnekler biyokimyasal olarak çalışılacaktır. Daha sonra ise rutin dişeti tedavileriniz yapılacaktır. Ayrıca sizden rutin işlemler için alınacak olan kandan elde edilen serum numunelerinin bir kısmı bu araştırma için kullanılacaktır.

Araştırmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Size herhangi bir ücret ödenmeyecek ve sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. İstedığınız zaman çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. İlgi ve yardımınız için teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dt. Ebru Sağlam

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji AD

Katılımcının beyanı

Araştırmacılar tarafından yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarılarak bu çalışmaya katılımcı olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım ve yapılan tüm açıklamaları anlamış bulunmaktayım. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum ve herhangi bir ödeme talep etmiyorum. Yukarıdaki bilgileri okudum ve bu koşullarda bu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir zorlama ve baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

Katılımcı ile Görüşen Hekim

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza: