



**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU GENÇ YETİŞKİN KADINLARDA
OKSİDATİF STRES PARAMETRESİ TİYOL / DİSÜLFİD DENGESİNİN,
PERİODONTAL BULGULAR VE 'THE INTERNATIONAL CARIES
DETECTION AND ASSESSMENT SYSTEM (ICDAS II)' KRİTERLERİNE
GÖRE DİŞ ÇÜRÜĞÜ LEZYONLARIYLA BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yaser IŞIK

UZMANLIK TEZİ

Rize-2019



RECEP TAYYIP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU GENÇ YETİŞKİN KADINLARDA
OKSİDATİF STRES PARAMETRESİ TİYOL / DİSÜLFİD DENGESİNİN,
PERİODONTAL BULGULAR VE 'THE INTERNATIONAL CARIES
DETECTION AND ASSESSMENT SYSTEM (ICDAS II)' KRİTERLERİNE
GÖRE DİŞ ÇÜRÜĞÜ LEZYONLARIYLA BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yaser IŞIK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Beril GÜRLEK

Rize-2019

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	1
Kısaltmalar	iv
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	viii
Özet	ix
Summary	xi
Genel Bilgiler.....	1
Polikistik Over Sendromu Tanımı.....	1
Polikistik Over Sendromu Fenotipleri	3
Klasik Polikistik Over Sendromu (Fenotip A ve B)	3
Ovulatuvar Polikistik Over Sendromu (Fenotip C)	5
Normoandrojenik Polikistik Over Sendromu (Fenotip D).....	5
Polikistik Over Sendromu Fenotiplerinin Dağılımı	6
Polikistik Over Sendromu Prevelansı.....	6
Polikistik Over Sendromunun Etiyopatogenezi	6
Hiperinsülinemi	7
Overian Androjen Üretim Artışı	9
Adrenal Androjen Üretim Artışı	10
LH Sekresyon Frekansında ve Amplitüdünde Artış.....	10

Genetik	11
Polikistik Over Sendromunun Kliniği	11
Menstrüel Düzensizlik	11
Hiperandrojenizm	12
Obezite	14
İnfertilite	15
Ayırıcı Tanı.....	16
Uzun Dönem Komplikasyonlar.....	18
Metabolik Risk.....	18
Kardiyovasküler Risk	19
Kanser Risk.....	19
Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Diabetes Mellitus	20
Psikolojik Problemler.....	21
Dislipidemi.....	21
Hipertansiyon	21
Obezite	21
Periodontal Hastalık.....	22
Gereç ve Yöntem	25
Çalışmanın Tasarlanması	25
Hastaların Seçimi	25
Antropometrik Ölçümler	26
Kan Alımının Zamanlaması	26

Laboratuvar Analizi	27
Biyokimyasal Parametreler	27
Tiyol / Disülfid Hemostaz Dengesi	27
Periodontal Durumun ve Çürüklerin Değerlendirilmesi	28
Periodontal Durumun Değerlendirilmesi	28
Plak İndeksi (PI, Silness&Loe).....	29
Gingival İndeksi (GI, Loe&Silness)	29
Kanama İndeksi (KI, Animoand Bay).....	30
Cep Derinliği (CD).....	30
Klinik Ataşman Kaybı (KAK)	30
Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemine Göre Yapılan Çürük Değerlendirmesi	30
İstatistiksel Analiz.....	31
Bulgular.....	32
Antropometrik Özellikler	32
Laboratuvar Değerleri	32
Diş Çürüğü ve Periodontal Parametreler	34
Tartışma.....	36
Sonuç.....	41
Kaynaklar	42
Teşekkür	53
Özgeçmiş.....	54

KISALTMALAR

A	: Androstenedion
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AE-PCOS	: Androjen Fazlalığı-PKOS Derneği
AMH	: Anti Müllarian Hormon
ASMR	: The American Society for Reproductive Medicine
BKO	: Bel Kalça Oranı
CD	: Cep Derinliği
CRP	: C-Reaktif Protein
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron-Sülfat
DM	: Diyabetes Mellitus
DMFT	: The Decayed, Missing, Filled Teets
E1	: Östron
E2	: Östradiol
ESHRE	: The European Society for Human Reproduction and Embryology
FGS	: Ferriman Gallway Skoru
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
Ft	: Free Testosteron
Gi	: Gingival İndeks

GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HA	: Hiperandrojenizm
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-C	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment for İnsulin Resistance
ICDAS II	: Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemi
IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
İGFBP-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein- 1
IR	: İnsülin direnci
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KAK	: Klinik Ataşman Kaybı
Kİ	: Kanama İndeksi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-C	: Düşük dansiteli lipoprotein Kolesterol
LH	: Luteinizan hormon
MDA	: Malondialdehit
MetS	: Metabolik Sendrom
MMP-8	: Matriks Metalloproteinaz-8
NIH	: National Institue of Health
NT	: Native Tiyol
OD	: Ovulatuar Disfonksiyon

OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OSA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
Pİ	: Plak İndeksi
PKOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
T	: Testosteron
tT	: Total Testosteron
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserid
TIMP-1	: The Tissue İnhibitörs of Metalloproteinase-1
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör-a
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TT	: Total Tiyol
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
3-B-HSD	: 3-B-Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
17-B-HSD	: 17-B-Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
17-OH-PG	: 17 Hidroksi Progesteron

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri	2
Tablo-2: Polikistik over sendromu fenotipleri	4
Tablo-3: Polikistik over sendromunun belirti ve bulgularının görülme sıklığı	12
Tablo-4: Polikistik over sendromunda ayırıcı tanı	17
Tablo-5. Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların klinik özelliklerinin, metabolik parametrelerinin ve oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması.	33
Tablo-6: Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların çürük, kayıp, dolgulu diş sayıları ve periodontal parametrelerinin dağılımı ve karşılaştırılması	34
Tablo-7: Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların çürük lezyonlarının dağılımı ve karşılaştırılması	35
Tablo-8: Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların çürük lezyonlarının Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemine (ICDAS) göre sınıflaması	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Ferriman Gallwey Skorlaması	14
--	----



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada erken reproduktif dönemde bulunan ve yeni tanı alan polikistik over sendromunun (PKOS) farklı fenotiplerindeki genç erişkin kadınlarda, peridontal durumun ve diş çürüğü lezyonlarını oksidatif stres göstergesi olarak tiyol / disülfid homeostaz parametreleri kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak dizayn edilen bu vaka kontrol çalışması Nisan 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğine başvuran 18-24 yaş arasına bulunan 116 PKOS ve 90 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. PKOS olguları klinik, biokimyasal analizler ve ultrasona dayandırılarak National Institutes of Health (NIH) consensus panelinin önerilerine göre dört ayrı fenotipe ayrılmıştır. Fenotip A: Klinik yada biyokimyasal hiperandrojenizm (HA) + kronik ovulatuvar disfonksiyon (OD) + polikistik over morfoloji (PKOM); fenotip B: HA + OD; fenotip C: HA + PKOM; and fenotip D: OD + PKOM olarak tanımlanmıştır. Tüm olgularda oksidatif stres göstergesi olarak tiyol / disülfid parametreleri değerlendirilmiştir. Katılımcıların periodontal muayenesi yapılmış, diş çürük sayı ve sınıflamasında çürük, kayıp ve dolgulu diş skoru ve 'Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemi' (ICDAS II) kriterleri kullanılmıştır.

Bulgular: Periodontal parametrelerden cep derinliği, PKOS grubunun tüm alt fenotiplerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, erken reproduktif dönemdeki PKOS'lu kadınların tüm fenotipik subgruplarında cep derinliği yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuzun PKOS olgularında, erken reproduktif dönemde, periodontal hastalıkların erken tanısına olanak sağlayan ağız sağlığı muayenelerinin başlamasının önemini gösterdiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diş çürüğü, periodontal durum, polikistik over sendromu.



SUMMARY

Objective: The aim of this study was to evaluate the periodontal status and dental caries lesions using thiol / disulfide homeostasis parameters as an indicator of oxidative stress in women of early reproductive age who were recently diagnosed with different phenotypes of PCOS.

Materials and methods: This prospectively designed case-control study included 116 PCOS cases and 90 healthy volunteers, aged between 18-24, who were admitted to the gynecology policlinic between April 2018-December 2018. All PCOS patients were subdivided into four phenotypes based on clinical, biochemical analysis and ultrasound according to the guidelines of the National Institutes of Health (NIH). Phenotype A: Clinical or biochemical hyperandrogenism (HA) + chronic ovulatory dysfunction (OD) + polycystic ovarian morphology (PCOM); phenotype B: HA + OD; phenotype C: HA + PCOM; and phenotype D: OD + PCOM. Oxidative stress was evaluated using the thiol/disulfide parameters. Number and classification of dental caries were made using decayed, missing, filled teeth index and 'The international Caries Detectin and Assesment System' criterias (ICDAS II) and periodontal status were evaluated in all participants.

Results: Pocket depth (PD), a periodontal parameter, was higher in all sub-phenotypes of the PCOS group compared to the control group.

Conclusion: In conclusion, we found in the early reproductive period, pocket depth was found to be high in all phenotypic subgroups of PKOS. We think that this finding shows the importance of the initiation of oral health examinations that allow early diagnosis of periodontal diseases in PCOS cases in early reproductive period.

Key words: Tooth decay, periodontal status, polycystic ovarian syndrome.

GENEL BİLGİLER

I. Polikistik Over Sendromu

I.A. Tanım

Polikistik over sendromu (PKOS) multipl reproduktif anomaliler ve metabolik komplikasyonlarla ilişkili olan reproduktif yaş grubundaki kadınlarda en sık rastlanılan hastalıklarından biridir (1,2). PKOS'un tanımı ve yönetiminin, ABD sağlık sistemine, yılda 4 milyar dolarlık bir maliyet artışına neden olduğu tahmin edilmektedir (3).

İlk olarak Stein and Leventhal tarafından tanımlanan PKOS, oligo-anovuluar menstrüal sikluslar, geniş ve mikro polikistik yapıda overler ve farklı şekillerde ve şiddette kliniğe yansıyan hiperandrojenizmin eşlik ettiği infertilite ile karakterize bir jinekolojik bozukluk olarak tanımlanmış ancak zaman içinde yapılan araştırmalarla hastalığın aslında endokrin ve kardiovasküler sistemleri de ilgilendiren geniş klinik yelpazesi olan bir sendrom olduğu anlaşılmıştır (4). Yapılan çalışmalarda, PKOS'un, obezite (5), tip 2 diabetes mellitus (6), insulin rezistansı (7), dislipidemi (8), ateroskleroz (9), koroner kalp hastalıkları (10), hipertansiyon (11), metabolik sendrom (12), serebrovasküler morbidite (13), anksiyete ve depresyon (14) gibi bir çok hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1'de gösterildiği üzere (19) PKOS için tanımlandığı zamandan beri farklı sınıflamalar kullanılsa da son dönemde Rotterdam kriterleri olarak bilinen The European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve The American Society for Reproductive Medicine (ASRM)'nin önerileriyle belirlenen, üç PKOS kriterlerinden en az ikisinin varlığı tanı için yeterli bulunmuştur (19).

Tablo-1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri

NIH 1990

- Kronik anovulasyon
- Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması

Diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukardaki iki kriterin olması tanı için gereklidir.

2002 Hamburg

- Adet düzensizliği
- Hirşutizm
- Akne

Diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukardaki üç kriterin olması tanı için gereklidir.

2003 ESHRE/ASRM

- Oligo-anovulasyon
- Hiperandrojenizm ya da hiperandrojenemi
- Polikistik over morfolojisi

Cushing sendromu, non-klasik adrenal hiperplazi, over/adrenal tümörler gibi diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukarda ki üç kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir.

2006 AES

- Hiperandrojenizm (Hirşutizm veya hiperandrojenemi)
- Over fonksiyon bozukluğu ve/veya polikistik overler

Diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukardaki iki kriterin olması tanı için gereklidir.

Bu kriterler diğer nedenler dışlandıktan sonra, [1] klinik yada biyokimyasal hiperandrojenizm; [2] kronik ovulatuvar disfonksiyon; [3] polikistik over morfolojisidir (15). 2006 yılında, Androjen Fazlalığı-PKOS Derneği (AE-PCOS), PKOS'un hiperandrojenik bir bozukluk olduğunu ve hirsutizm/akne ve/veya hiperandrojeninin varlığının PKOS tanısı için olmazsa olmaz bir unsur olduğunu öne sürmüştür (16).

Bu tanıma uygun her kadın PKOS tanısı olsa da hastalığın heterojen doğası nedeniyle olgular aynı klinik bulgular ile prezente olmayabilir. Bundan dolayı, 2012 yılında klinik pratik ve epidemiyolojik araştırmalar için kolaylıklar sağlayacağı düşünülen yeni fenotipik sınıflaması tanımlanmıştır. National Institutes of Health (NIH) konsensus panelinin önerilerine göre yapılan sınıflamada PKOS dört ayrı fenotipe ayrılmıştır.

Fenotip A: HA (klinik veya biyokimyasal) + OD + PKOM; Fenotip B: HA + OD; Fenotip C: HA + PKOM; ve Fenotip D: OD + PKOM olarak tanımlanmıştır (17). Uzun dönemde gelişebilecek metabolik sorunların da daha net ön görülmesine sağlayan sınıflamaya göre fenotip A ve B'ye dahil olan kadınlar klasik PKOS olarak adlandırılan metabolik disfonksiyon için yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (18).

I.B. Polikistik Over Sendromu Fenotipleri

PKOS tablo-2'de gösterildiği gibi dört ayrı klinik fenotipe tanımlanabilir. Genel olarak tek başına over morfolojisinin değil, HA, vücut kitle indeksi (VKİ) ve menstrüel düzensizlik derecesinin varlığının, metabolik disfonksiyonun bağımsız belirleyicileri olduğu görülmektedir (20).

I.B.a. Klasik Polikistik Over Sendromu (Fenotip A ve B)

Fenotip A klasik tip, PKOS'un yaygın görülen ve en şiddetli formudur. Bu fenotipteki hastalar abdominal obezite, artmış LH ve LH/FSH oranları, artmış androjen seviyeleri, artmış insülin ve insülin rezistansı ile prezente olurlar. Fenotip A, tüm PKOS hasta grubu içerisinde %60'lık bir grubu temsil etmektedir (21).

Fenotip B PKOS hastaları, fenotip A ile çok benzerdir fakat total PKOS hastaları içerisinde sadece %8,4'lük bir oranı temsil etmektedir. Bu iki fenotip arasındaki en önemli fark LH seviyeleri ve LH/FSH oranlarıdır. Fenotip A'ya kıyasla önemli ölçüde düşük LH ve LH/FSH oranları görülmektedir.

Tablo-2: Polikistik over sendromu fenotipleri

PKOS sınıflaması	Tanı kriterleri
Fenotip A Klasik PKOS	Hiperandrojenizm + Ovulasyon problemleri + Polikistik over morfolojisi
Fenotip B Klasik PKOS	Hiperandrojenizm + Ovulasyon problemleri
Fenotip C Ovulatuvar PKOS	Hiperandrojenizm + Polikistik over morfolojisi
Fenotip D Normoandrojenik PKOS (Mild Form)	Ovulasyon problemleri + Polikistik over morfolojisi

Klinik popülasyonlardan elde edilen veriler, Klasik PKOS (fenotip A ve B) olan kadınların daha belirgin menstrüel disfonksiyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (22). Ayrıca, PKOS fenotip A ve B olan kadınların, hiperandrojenik olmayan fenotipli PKOS'lu kadınlara kıyasla ve sağlıklı

kontrollerle karşılaştırıldığında artmış hepatik steatoz riski bulunduğu dair bazı kanıtlar vardır (23).

En yüksek anti-müllerian hormon seviyeleri (AMH) de klasik PKOS'lu hastalarda bulunur (24,25). Yunanistan'da PKOS'lu 297 kadından elde edilen veriler, bu kadınlarda menstrüel döngünün fenotip D'ye kıyasla daha düzensiz olduğunu ancak yaş ilerledikçe normalleştiğini göstermektedir (26).

I.B.b. Ovulatuvar Polikistik Over Sendromu (Fenotip C)

Fenotip C ovulatuvar PKOS, klasik PKOS'un hafif formu olarak görülmektedir. LH seviyeleri genellikle normal düzeydedir. Bu fenotipi diğer PKOS fenotiplerinden ayrılan esas özellik LH düzeylerinin normal olmasıdır. (21).

Ovulatuvar PKOS olan hastalar genellikle diğer fenotip gruplarına dahil olan hastalara kıyasla orta düzey serum androjen, insülin, aterosjenik lipidler, hirsutizm skorları ve metabolik sendrom prevalansını göstermektedir (21,27).

I.B.c. Normoandrojenik Polikistik Over Sendromu (Fenotip D)

Fenotip D normoandrojenik PKOS olarak isimlendirilmektedir. Bu fenotipin serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) seviyeleri normal aralıktadır. Bu hastalar normal VKİ ve normal bel çevresi ölçülerine sahiptir.

Fenotip D'yi oluşturan olgular, PKOS'un iki ana komponenti olan hiperandrojenizm ve insülin direncini sergilemezler. Çalışmaların çoğunda, hiperandrojenik olmayan PKOS'lu hastalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında en düşük endokrin ve metabolik disfonksiyon derecesine ve en düşük metabolik sendrom sıklığına sahip fenotiptir (28,29). Bu kadınlarda, klasik PKOS'lu bireylere kıyasla daha düşük LH / FSH oranları, daha düşük total ve serbest testosteron seviyeleri ve daha yüksek seks hormon bağlayıcı globülin seviyeleri vardır (24).

I.B.d. Polikistik Over Sendromu Fenotiplerinin Dağılımı

Dünyadaki farklı bölgelerden yapılan çok sayıda çalışma PKOS hastalarının klinik kohortlarında fenotiplerin dağılımını bildirmiştir (29,30). Genel olarak yayınlanmış veriler, klinik ortamda tanımlanan PKOS hastalarının yarısından fazlasının fenotip A'yı gösterdiğini, diğer üç fenotipin (B, C ve D) ise neredeyse eşit prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Genel olarak, klasik PKOS formunun (fenotip A ve B) klinik ortamda tespit edilen toplam PKOS hastalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturduğu görülmektedir (31).

I.C. Polikistik Over Sendromu Prevalansı

Dünyada PKOS prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %4 ile %21 arasında değişmektedir (32,33). VKİ baz alınarak yapılan çalışmalarda obez kadınlarda PKOS oranı %28 olarak saptanmıştır (34). PKOS'un farklı coğrafi bölgeler arasında görülme sıklığı, NIH 1990 kriterlerine göre %5 ile %10 arasında değişmektedir; PKOS 2006 kriterlerine göre %10 ile %15 ve ESHRE / ASRM 2003 kriterleri uygulandığında ise prevalansı %6 ile %21 arasındadır.

Rotterdam 2003 ve AE-PKOS 2006 kriterleri ile PKOS prevalansına dair daha yüksek tahminler, NIH 1990 tanı ölçütlerine kıyasla, daha geniş tanımlarına ve ek fenotiplerin dahil edilmesine atfedilmektedir (35). Bir çalışmaya göre NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre Türkiye'de PKOS görülme prevalansı sırasıyla %6,1 , %19,9 ve %15,3'tür (36).

Ülkeler arasında aynı tanımın içinde bildirilen yaygınlıktaki farklılıklar kısmen etnik farklılıklarla, çalışma popülasyonlarını tanımlamak için kullanılan çeşitli yaklaşımlar ve temel PKOS özelliklerini değerlendirmek için kullanılan farklı yöntemlerin uygulanması ile açıklanabilir.

I.D. Polikistik Over Sendromunun Etiyopatogenezi

PKOS'un patofizyolojisi, büyük ölçüde bilinmemekle beraber, in utero dönemde başlayan epigenetik değişikliklerin tetiklediği ve diyet ve yaşam

tarzı gibi çevresel faktörlerle şekillenen, kadının bulunduğu reproduktif döneme göre farklı klinik sonuçları olan kompleks multigenik bir sendrom olduğu düşünülmektedir (37).

Etyopatogeneizde ileri sürülen başlıca teoriler aşağıda sıralanmıştır (38).

1- Hiperinsülinemi

2- Overian androjen üretim artışı

3- Adrenal androjen üretim artışı

4- LH sekresyon frekansında ve amplitüdünde artış (Hipotalamus-Hipofiz-Over aks değişiklikleri)

5-Genetik yatkınlık

I.D.a. Hiperinsülinemi

51 aminoasitten oluşan pankreas β hücrelerinden salgılanan peptid yapıda bir hormon olan insülin, kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi organlarda glikozun hücre içine alımını uyararak ve yağ dokusunda lipolizi baskılayarak metabolizmanın glikoz kullanımını artırır. Pankreas beta hücrelerinden salgılandıktan sonra sistemik dolaşıma portal sistem yoluyla geçip; sistemik dolaşımdan hedef dokulara ulaşır ve ilgili özel reseptörlerle ilişkiye girerek biyolojik etkilerini göstermektedir (39).

Dolaşımda yeterli insülin bulunmasına rağmen insülinin biyolojik etkilerinin beklenenden az oluşması durumuna insülin direnci denir (40). PKOS'lu hastalarda insülin direncinin ve buna bağlı olarak hiperinsülineminin patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar, insüline periferik hedef doku direnci, insülinin karaciğerden temizlenmesinde azalma veya insülinin pankreastaki duyarlılığının artmasıdır (41). Ayrıca PKOS'da insülin reseptör afinitesi ve sayısında azalma gösterilmiştir (42).

PKOS'un baskın bir özelliği olan insülin direncinden kaynaklı yükselen insülin düzeyleri pek çok yolla endojen androjen üretimini arttırmaktadır. Artmış insülin seks hormon bağlayıcı globulinin (SHBG) hepatic üretimini azaltarak dolaşımdaki serbest testosteron düzeyinin artmasına neden olmaktadır (43). SHBG, testosteronun kanda transportunda görev alır. SHBG konsantrasyonunda azalma olduğu takdirde total testosteron (tT) konsantrasyonu normal olduğu durumlarda bile serbest testosteron (sT) kanda serbest halde dolaşarak kan konsantrasyonunu artırır. Ayrıca SHBG, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) üretimini azaltarak over maturasyonu ve steroidogeneizde etkin olan serbest insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2'yi (IGF-2) artırır (44). Böylelikle artan insülin overdeki IGF-1 reseptörlerine bağlanarak LH'nın stimülasyonuna neden olur. Bu da teka hücrelerinden indirekt olarak ovaryen androjen üretimi arttırarak hiperandrojenemiye yol açar (45). Overdeki artan androjen üretimi sonucunda foliküler atrezi ile granüloza hücrelerinde apoptozis meydana gelir. Apoptozis sonucunda gelişemeyen foliküllerde ovulasyon olmaz, stroma miktarı artar ve miktarı artan stromada LH'ya yanıt olarak androjen sekresyonu ve buna bağlı olarak androjen yükselmesi devam eder (43). Artan androjenlerin periferik dönüşümü ile östrojen yükselir. Sırasıyla hiperöstrojenemi ve hiperinsülinemi santral LH salınım ve pulsalitesini artırır.

Sonuç olarak PKOS tanı kriterlerinden biri olmamasına rağmen insülin direnci, PKOS patogenezinde önemli bir role sahiptir. İnsülin direncinin hesaplanmasında pratikte kullanılan bazı ölçüm metodları aşağıda sıralanmıştır:

Oral glukoz tolerans testi (OGTT): OGTT, bozulmuş glikoz toleransını göstermede en etkili yöntemlerden biri olup; bireylere 75 gram glukoz içirilerek 2 saatlik glukoz yanıtına göre değerlendirilir (46).

2. saat glukoz yanıtının yorumu :

- Normal <140 mg/dL

- Bozulmuş glukoz toleransı : 140-199 mg/dL
- Diabetes mellitus \geq 200 mg/dL

İnsülin direnci testi (Homeostasis model assessment for insulin resistance-HOMA-IR): Açlık serum insülini [μ U/mL] X açlık serum glukozu [mMol/L]/konstant ile hesaplanır. Konstant paydası glukoz mmol/L olarak alınmışsa 22.5, glukoz mg/dL olarak alınmışsa konstant 450 olarak hesaplanmalıdır (47). 3.8'in üzerindeki HOMA-IR değerleri insülin direncini gösterir. Bazı yayınlarda bu eşik değer Türk toplumunda 2,4-2,7'nin üzerindeki değerler olduğu bildirilmiştir (48). İndeks değeri ile insülin direnci doğru orantılı olarak artmaktadır.

I.D.b. Overian Androjen Üretim Artışı

Fizyolojik olarak overian teka hücreleri androstenedion (A) ve testosteron (T) sentezler ve bu hormonlar aromataz aktivitesi ile granuloza hücrelerinde östradiol (E2) ve östrona (E1) dönüşmektedir. Folikül gelişimi ve östrojen sentezi için belli miktarda bu over kaynaklı androjenlere gereksinim vardır. İki hücre iki gonadotropin teorisine göre LH'a yanıt olarak teka hücreleri androjen sentezler ve üretilen androjen aromataz enzimi aracılığıyla granuloza hücrelerinde östrojene çevrilmektedir. Aromataz enziminin aktivitesini FSH'nin kontrolündedir (49). Östrojen ve androjenler LH'ı negatif feedback yönünde etkilerken; IGF'ler pozitif feedback yönünde etkiler.

Bir kısır döngüde inhibin-androjen sentezi arasındadır. Aktivin ise inhibinle zıt etki gösterir. İnhibin düzeyinin artması FSH'ı düşürüp göreceli olarak LH artışına yol açar. PKOS'lu hastalardaki gonadotropinlere aşırı yanıt sonrası hem östrojen hem de androjen düzeyi artmıştır (43).

PKOS'lu olgularda bazı enzimatik aktivite değişiklikleride göze çarpmaktadır. Çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda sitokrom P450c17 ve 3-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (3β HSD) enzim aktivitelerinin arttığı ancak 17-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (17β HSD) enzim aktivitesinin etkilenmeyip aynı kaldığı gösterilmiştir (40). Ayrıca teka hücrelerinde hem 17β hidroksilaz enzim aktivitesi hem de 17-20 liyaz enzim aktiviteleri artmıştır

(43). Over kaynaklı androjen salınımındaki artışın sebebi, PKOS'lu kadınlarda aktivitesi artan sitokrom P450c17'nin anormal regülasyonuna bağlanmıştır. PKOS'lu kadınların her bir teka hücresinin androstenedion üretimi açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında hem bazal durumda hem de LH ile uyarılmış durumda kayda değer bir farkı olduğu gösterilmiştir (49,50).

I.D.c. Adrenal Androjen Üretim Artışı

PKOS olgularında, adrenal glanddan sentezi artan androjenlerin hastalığın etyopatogenezisindeki yeri net değildir. Adrenal androjen üretimi adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağımlı olup adrenal bezin zona fasciculatasında kolesterolden meydana gelmektedir. ACTH'a yanıtı insülin ve IGF gibi bazı peptidler etkilemektedir (43). Yapılan çalışmalarda PKOS olgularının %20-50'sinde DHEA-S ve $11\beta(\text{OH})$ androstenedion konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (50).

I.D.d. LH Sekresyon Frekansında ve Amplitüdünde Artış (Hipotalamus-Hipofiz-Over Aks Değişiklikleri)

Normal bir mens döngüsünde hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil olarak salgılanan GnRH, ön hipofizi uyararak buradan FSH ve LH'nin pulsatil salınımını sağlar. PKOS'da hipotalamus-pitüiter-overyan aksın fonksiyonunda anomallikler saptanmıştır. LH'nin pulsatil salınım miktar ve sıklığında artış söz konusudur (51,52).

PKOS'ta anovulatuvar sıklulardan kaynaklı karşılanmamış yüksek düzeydeki serbest östrojen direkt etki olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve / veya GnRH'nin kendi reseptörlerini arttırarak indirekt olarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olur. LH'nin aksine, hipofizer FSH sekresyonu foliküler fazın erken döneminde belirgin olarak düşük tespit edilmiştir.

PKOS olgularının %75'inde serum gonadotropin seviyelerinde anormallik mevcuttur. Bu anormallikler yüksek LH ve normal veya düşük FSH

düzeyleyir (53). PKOS olgularında özellikle LH'in pulsatil salınımındaki değışiklikler, LH / FSH oranının artmasına neden olur (54).

I.D.e. Genetik

Hastaların aile bireylerinde de PKOS görölmesi (özellikle anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve mens düzensizliklerinin görölmesi; hatta baba ve erkek kardeşlerde serum androjen düzeylerinin artmış olması) araştırmacılara PKOS'un kalıtsal olabileceğini düşündürmüştür (55).

Genetik etiolojisiyle alakalı olarak, aralarındaki pozitif ilişkiyi gösteren çok sayıda araştırma mevcut olmasına rağmen (56,57) PKOS'ta tam olarak sorumlu bir gen henüz bulunmamıştır (58).

I.E. Polikistik Over Sendromunun Kliniği

Erken dönemlerde daha çok menstrüel düzensizlikler görölmekte iken ilerleyen yaşla beraber hirsütizm ve infertilite daha ön plana çıkmaktadır. PKOS'un tanısında kullanılacak tek bir spesifik test olmadığı için bu hastalarda tanıda klinik değerlendirme çok önemlidir. Genellikle olgular hiperandrojenizm bulguları (akne, hirsütizm, ciltte yağlanma, androjenik alopesi), menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanamalar) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (59). Tablo-3'de PKOS'da saptanan belirti ve bulguların sıklığı verilmiştir.

I.E.a. Menstrüel Düzensizlik

Düzenli bir menstruasyonun varlığı, ovulasyonu takiben korpus luteumdan salgılanan progesteronun varlığına bağlıdır. PKOS'da sıklıkla görölen menstrüel düzensizlik, oligo/amenore şeklinde karşımıza çıkmakta olup kronik anovülasyonun bir bulgusudur. Buna karşın olguların yaklaşık %20'si düzenli adet görebilmektedir. %30 olguda ise ciddi disfonksiyonel uterin kanamalar gözlenmektedir (60,61).

PKOS'lu kadınların en çok hastaneye başvurma nedenleri arasında bulunan menstrüel düzensizlik, %60-85 oranındadır. PKOS'lu hastalarda

çoğu zaman oligomenore (yılda 8'den az menstrüel siklus) veya amenore (ard arda 3 veya daha fazla ay mens olmama durumu) olarak karşımıza çıkmakla birlikte, bazen de anemiye neden olacak yoğunlukta epizodik menometroraji ile de karşımıza çıkabilirler.

Tablo-3: Polikistik over sendromunun belirti ve bulgularının görülme sıklığı

PKOS belirti ve bulguları	Görülme Sıklığı
Hirşutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
Polikistik over morfolojisi	%50-75
İnfertilite	%55-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Disfonksiyonel uterus kanaması	%30
Akne	%25
Normal menstrüel siklus	%22

Menstrüal düzensizliğin patofizyolojide rol alan ana olay, kronik anovulasyonudur. Kronik anovulasyon nedeniyle siklik progesteron sentezi

olmaz, bu da endometriumda progesteron çekilme kanamasının olmamasına ve klinikte sekonder amenore durumuna neden olur.

Anovulasyona sekonder olarak gelişen kronik östrojen maruziyeti nedeniyle endometrium sürekli proliferer olur ancak progesteron eksikliği nedeniyle stromal destekten yoksun endometrium kanamaya oldukça meyilli hale gelir (62). Bu durumda kliniğe genellikle amenore sonrası gelişen menometroraji şeklinde kanamalar ile yansır.

I.E.b. Hiperandrojenizm

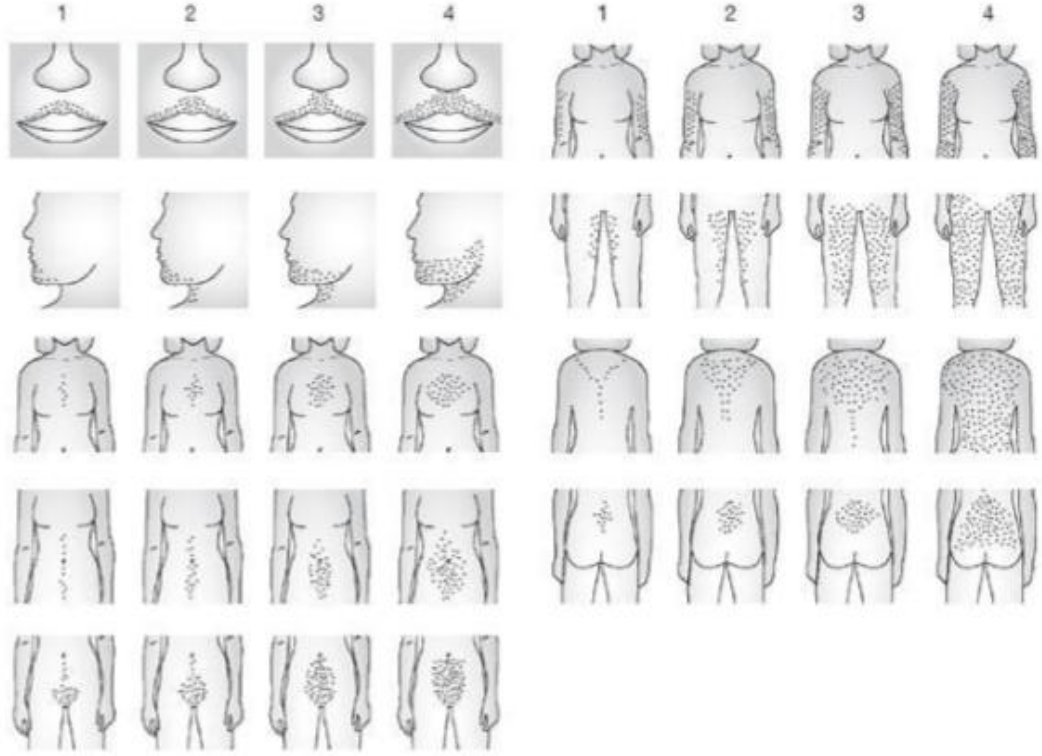
Hirşutizm, akne ve androjenik alopesi hiperandrojenizmin klinik bulgularıdır. Kadınlarda erkek tipi koyu kalın kılların (özellikle yüz bölgesinde üst dudaklar ve çenede, boyna uzanan tarzda, sırtın alt bölgesinde ve uyluk iç kısmında vb.) büyümesi olarak ifade edilebilir. Pubik kılların orta hatta umbilikal bölgeye doğru uzanması şeklinde de görülebilir. Daha ileri vakalarda ise göğüs bölgesinde de kıllanma olabilmektedir.

Polikistik over sendromunun en belirgin ve görsel klinik bulgusu hirşutizm olması nedeniyle polikliniklere sık başvuru sebeplerinden birisi kıllanma artışıdır. PKOS vakalarının yaklaşık %70'inde hirşutizm görülür (63-65).

Şekil-1'de gösterildiği gibi Ferriman Gallwey metodu ile yapılan değerlendirmede, vücudun 9 alanında (üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları) kıl dağılımı 0-4 puan arasında skorlanarak toplam değer 8 ve üzerinde ise hirsutizm olarak tanımlanır (66,67).

Overian hiperandrojenizm için tT düzeyi; adrenal hiperandrojenizm için ise DHEA-S birer belirteçtir. Hirşutizmin en sık nedeni %70 oranında PKOS olmakla beraber hirsutizme yol açabilecek diğer sebepler (klasik olmayan adrenal hiperplazi, hipertekozis, overian veya adrenal androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu ve tiroid disfonksiyonu) ekarte edilmelidir (68). Hiperandrojenizmin diğer bulguları akne, ciltte yağlanma ve

androjenik alopesidir. PKOS'lu kadınlarda androjenik alopesi %6, akne ise %34 civarında bildirilmiştir (69).



Şekil-1: Ferriman Gallwey Skoring Sistemi

I.E.c. Obezite

Ölçülen vücut ağırlığının ideal vücut ağırlığından %20 fazla olması veya VKİ'nin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. Obezitenin en yaygın kullanılan indeksi vücut kitle indeksidir (kg/m^2) (70). VKİ'nin artışı ile infertilite oranları arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (71). Obezite, PKOS'un en önemli özelliklerinden biri olarak kabul edilir. PKOS'lu kadınlarda obezite görülme sıklığı %61 ile %76 arasında değişmektedir (72). Obezite prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde merkezi kesimlerde %80'e ve kırsal kesimlerde %50'ye ulaşır (73). Çocukluk çağı obezitesi, PKOS için bir risk faktörüdür. Obez PKOS kadınlarda belirgin viseral, omental ve

abdominal yağ dağılımı nedeniyle bel / kalça oranı (BKO) daha yüksek bulunmuştur (74). Bu yağ dağılım paterni diğer hiperandrojenizm yapan durumlarda, diabetes mellitusta ve hiperlipidemide de görülebilen android obezite olarak tanımlanır. BKO 0.85'in altında ise jinekoid obezite, üstünde ise android obezite olarak değerlendirilir (75).

Obez kızlarda daha sonraki yaşamlarında insülin direnci, metabolik sendrom ve PKOS gelişme riski daha yüksektir (76). Öte yandan, PKOS'lu kadınlar obezite gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır (77). Birçok çalışma PKOS'lu kadınların artmış androjen üretim oranlarına bağlı olarak visceral ve deri altı vücut yağ dağılımını arttırdığını açıklamaktadır (78). Obezitenin PKOS'a yol açıp açmadığı veya PKOS'un obeziteye neden olup olmadığı hala tartışmalıdır (79).

I.E.d. İnfertilite

Anovulatuvar infertil kadınların %75-80'i PKOS'dur (80). PKOS'da infertiliteye neden olan anovulasyon; LH'nin hipersekresyonu, FSH yetersizliği, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, hiperandrojenemi ve folikül sıvısındaki birçok mediatör dengesinin bozulması ile meydana gelmektedir.

Bunun dışında, bu hastalarda implantasyonda veya oosit gelişiminde de sorun oluşabilmektedir (81). Yapılan çalışmalarda PKOS olmayanlara kıyasla PKOS olgularının gebeliklerinde daha yüksek abort riski olduğu gösterilmiş ve anovulasyon dışında erken gebelik kaybı da bir diğer infertilite nedeni olarak belirtilmiştir (82). Bu abortusların sebebi olarak, PKOS'taki yüksek LH konsantrasyonu sonucunda bozulmuş oosit ve embriyo kalitesi suçlanmaktadır.

ESHRE/ASRM, PKOS olgularında herhangi bir müdahaleye başlamadan önce olguların danışmanlık hizmeti almasının; özellikle fazla kilolu hastalarda kilo kaybı ve düzenli egzersizler, sigarayı bırakma ve alkol tüketimini azaltma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulamaktadır. İnfertil kadınların yaklaşık %50'sinde obezite vardır.

Obezite ve adet düzensizlikleri arasında açık bir ilişki vardır, çünkü yağ dokusu, androjenlerin östrojenlere aromatzasyonu için en büyük çevresel alandır ve östrojen üretimine katkıda bulunur (83). Kilonun normalleşmesi hem obesiteyi ve insülin direncini hem de tetiklediği anovulatuvar siklusları azaltarak infertilitede tedavi yanıtını artırır.

I.F. Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı konulmadan önce, menstrüel döngü düzensizlikleri ve hırşutizme yol açabilecek hipofiz ve adrenal bez hastalıkları ile hiperandrojenizme sebebiyet veren hastalıklar ayırıcı tanı olarak ekarte edilmelidir. Bir takım ilaçların (androjenler, progestagen ajanlar, steroidler gibi) kullanımı sonucu androjen yüksekliği veya hiperandrojenemik değişiklikler meydana gelebilir. PKOS'un ayırıcı tanısı tablo-4'de gösterildiği üzere geniştir ve hem endokrinolojik hem de malign etiyojileri içerir (84).

Birden gelişen hırşutizm veya virilizan bulgular varlığında androjen salgılayan tümörler akla gelmelidir. Akne ve seste kalınlaşma olabilir. Testosteron >200 ng/dL, DHEAS >700 ng/mL ise over/adrenal tümörleri akla gelmelidir. Kimi hastada, muayenede over tümörü düşündürecek pelvik veya abdominal kitle palpe edilebilir.

Ayırıcı tanıda akılda bulunması gereken tanılardan biri de geç başlangıçlı 'Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'dır. Geç başlangıçlı klasik olmayan KAH'ın ayırıcı tanısı, erken foliküler fazda serum 17-OH progesteron düzeyinin ölçümü ile yapılır. 17-OH progesteron düzeyi <3 ng/mL olması KAH'ı ekarte ederken, değer >3 ng/mL ise ACTH uyarı testine geçilir. Bu test sonucu ölçülen değer >10 ng/mL olması durumunda 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını konulur. Cushing sendromunun klinik görünümünün altında yatan neden, adrenal tümör veya artmış ACTH üretimi nedeniyle sentezi artan kortizol salgısıdır. ACTH'nın aşırı üretimi temel olarak adrenal tümörler tarafından salgılansa da çoğu vakada pitüiter tümör kaynaklıdır.

Tablo-4: Polikistik over sendromunda ayırıcı tanı

Hastalık	Hiperandrojenemi ve/veya Hiperandrojenizm	Oligoamenore	Klinik Özellikleri	Hormonal ve Biyokimyasal Özellikleri
Konjenital Adrenal Hiperplazi	Evet	Nadiren	Ailed infertilite ve/veya hirsütizm hikayesi	Bazal veya stimulasyonla artmış 17 –hidroksiprogesteron düzeyleri
Cushing Sendromu	Evet	Evet	Hipertansiyon, stria, kolay morarma	24 saatlik idrarda yükselmiş serbest kortizol düzeyi
Prolaktinoma	Hayır veya hafif	Evet	Galaktore	Yükselmiş serum prolaktin düzeyi
Primer Hipotiroidi	Hayır veya hafif	Mevcut olabilir	Guatr olabilir	Artmış TSH düzeyleri, subnormal T4/ artmış prolaktin düzeyleri
Akromegali	Hayır veya hafif	Sık	Akrall genişleme, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeylerinde artış
Premature Ovaryen Yetmezlik	Hayır	Evet	Diğer otoimmün endokrinopatiler olabilir	Artmış plazma FSH düzeyi ile normal ve subnormal estradiol düzeyi
Obezite	Sık	Nadiren	Dışlama tanısı	-
Virilizan Ovaryen/ Adrenal Neoplazi	Evet	Evet	Kliteromegali, aşırı hirsütizm, erkek tipi alopesi	Aşırı derecede artmış plazma androjen düzeyleri
İlaç İlişkili	Sık	Değişken	İlaç hikayesi	-

TSH:Tiroid uyarıcı hormon, **T4:**Tiroksin, **IGF-1:**İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, **FSH:**Follikül stimulan hormon

Obezite, hirsutizm, akne ve menstrüel düzensizlik gibi PKOS kliniğine benzeyen bulgularının yanı sıra ay benzeri yüz, hipertansiyon, buffalo hörgücü, abdominal stria ve osteoporoz gibi bulgularda izlenir. Sendromu düşündüren bu bulgular varlığında, tarama amaçlı 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ölçülebilir. Normal değeri, 100 mikrogramdan düşüktür. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer patolojiler prolaktin yüksekliği ve tiroid hastalıklarıdır. Menstrüel düzensizliklere yol açabilen tiroid hastalıklarında çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptomlar tanı koymaya yardımcı olur (85).

I.G. Uzun Dönem Komplikasyonları

I.G.a. Metabolik Risk

Metabolik Sendrom (MetS), temel özellikler olarak insülin direnci (IR), dislipidemi, hipertansiyon ve santral obeziteyi içerir. Benzer yaş ve ağırlıktaki reproduktif olarak normal kadınlarla kıyaslandığında PKOS hastaları belirgin olarak artmış MetS riskine sahiptir (86). Fenotipler ayrı ayrı değerlendirildiğinde benzer metabolik riske sahip olmadıkları, A ve B fenotipinde daha yüksek metabolik sendrom riski olduğu düşünülmektedir (87).

National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III önerileri doğrultusunda Metabolik Sendrom tanısı için aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin varlığı yeterlidir (88).

- 1) Erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm bel çevresinin varlığı
- 2) Hipertrigliseridemi için ilaç kullanıyor olmak veya trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL olması
- 3) Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü için ilaç kullanıyor olmak veya HDL düzeyi erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL olması
- 4) Hipertansiyon için ilaç kullanıyor olmak veya kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

5) Kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanıyor olmak veya açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL

I.G.b. Kardiyovasküler Risk

Daha önce de belirtildiği gibi, PKOS'lu kadınlar obezite, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için klasik risk faktörlerinin artmış prevalansını göstermektedir. İnsülin rezistansı ile beraber trigliseridler yükselmekte, HDL-kolesterol seviyeleri düşmekte ve bu kombinasyon koroner kalp hastalığı için ciddi bir zemin hazırlamaktadır (89). Hiperinsülinemi, fibrinolizi azaltarak ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyelerini yükselterek protrombotik duruma katkıda bulunur. Bunların dışında, sistemik inflamatuvar durum ve artmış C-reaktif protein (CRP), homosistein, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IL-6, IL-18 vb. gibi bozulmuş fibrinoliz ile ilgili klasik olmayan KVH risk faktörleri fazla bulunur (90).

Aterosklerozun artmış subklinik belirteçlerinin (endotel disfonksiyonu, bozulmuş nabız dalga hızı, artmış karotis intima media duvar kalınlığı, karotis plak varlığı ve artmış koroner arter kalsifikasyonu) anatomik kanıtları, yaş ve VKİ açısından eşleştirilen gruplarda dahi PKOS grubunda daha yüksek bulunmuştur (91).

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) bilinen bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla 5-30 kat daha yaygın olduğu bulunmuştur. Tromboz ve inme riski de iki kat artmıştır. PKOS tanısı esnasında tüm kardiyovasküler risk faktörleri bulunamayabileceği için, erken tanı için uzun süreli takibe gerek vardır (92).

I.G.c. Kanser Riski

Kronik anovulasyon ve karşılanmamış östrojen nedeniyle PKOS olguları, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri açısından artmış riskle karşı karşıyadır. Bu yatkınlık, endometriyum kanseri için bilinen risk

faktörleri olan ve PKOS popülasyonlarında yüksek oranda temsil edilen obezite, Tip II DM, subklinik inflamasyon ve metabolik sendromun varlığı ile daha da artar. Bu nedenle, her yaştan PKOS'lu kadınlar, endometrial hiperplazi ve kanser riskini 3-4 kat arttırmaktadır (93). Bu riski göz önünde bulundurarak, ESHRE / ASRM Consensus Group, uzun süreli amenore yaşayan PKOS'lu kadınlarda endometrium kalınlaşmasını değerlendirmek için ultrason ve gerekli hallerde biyopsi ile uygun bir endometrial sürveyans önermiştir. Bu riski en aza indirmek için, bu kadınlarda, yılda en az dört kez periyodik progesteron çekilmesi de önerilmektedir (94).

Bu olgulara siklik veya sürekli kullanılan hormonal rejimler önerilebilir. Aylık progesteron veya oral kontraseptif haplar ile adet kanamasında düzenli bir döngü sağlanır ve sonuç olarak endometrium kanser riski azaltılmış olur. Premenopozal PKOS'lu hastalarda muayenede saptanan 2 veya daha fazla endometrial polip varlığının, malignite prevelansını arttığı saptanmıştır (95).

PKOS'lu kadınlarda over ve meme kanseri riski konusunda sınırlı ve çelişkili kanıtlar vardır; bu nedenle, ESHRE / ASRM konsensusu bildiri PKOS'lu kadınlardaki endometrial sürveyans gibi over ve meme kanserini saptamak için rutin sürveyans stratejisi veya klinik bakım önermemektedir. PKOS'un vajinal, vulvar ve serviks kanseri ile ilişkisini değerlendirmek için kanıtlar yetersizdir (94).

I.G.d. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Diyabetes Mellitus

İnsülin rezistansı (IR), endojen veya eksojen olarak uygulanan insülinin dokular üzerindeki normal biyolojik etkilerden daha az olduğu ikinci bir metabolik sendrom bileşenidir. IR, PKOS'un tanısal bir kriteri olmasa da, VKİ'den bağımsız olarak PKOS'lu kadınların %50-80'inde görülür ve onları diyabet öncesi daha duyarlı hale getirir ve diyabete ilerlemeyi hızlandırır (96). Uluslararası Diyabet Federasyonu, PKOS'u Tip II DM ile ilişkili olarak değiştirilemez önemli bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (97). Bu nedenle ESHRE / ASRM sponsorluğundaki 'PKOS Consensus Workshop Group',

PKOS'lu tüm kilolu kadınlarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) önermektedir (98). Bununla birlikte PKOS tanısı sırasında bozulmuş glukoz toleransının bulunamayabileceği ve bu riskin zamanla arttığını bilinmelidir. Bu nedenle, PKOS olgularının IR açısından uzun süreli izlemin önemini unutmamak gerekir. DM riskini arttıranın yanı sıra, IR, kısmen lipolizin uyarılması ve lipoprotein lipaz ve hepatik lipazın değişmiş ekspresyonunun aracılık ettiği dislipidemi gelişiminde de önemli bir role sahiptir.

I.G.e. Psikolojik Problemler

PKOS, obezite, sivilcelenme ve kıllanma artışı yapması nedeniyle vücut görüntüsünü tehlikeye atar. Ayrıca infertilite ve uzun vadeli sağlıkla ilgili endişeler nedeniyle yaşam kalitesinin düşmesine, ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. PKOS'lu kadınlar depresyon, anksiyete, düşük özgüven, olumsuz beden imgesi ve psikoseksüel disfonksiyona daha yatkındır. Bu nedenle, tüm psikososyal sorunların PKOS değerlendirme ve yönetiminin bir parçası olarak araştırılması ve ele alınması gerekir (99,100).

I.G.f. Dislipidemi

PKOS hastalarında en sık saptanan metabolik anormalliklerden biri de dislipidemidir. PKOS tanısı alan kadınların yaklaşık %70'inde trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol artışı veya yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol azalması saptanmaktadır (101,102). Bu dislipidemi paterni zayıf veya obez tüm PKOS hastalarında görülebilir (103).

I.G.g. Hipertansiyon

Üreme çağındaki PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon (HT) daha sık görülmekle birlikte özellikle postmenopozal dönemde, özgeçmişinde PKOS olan kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmalarda, kontrollere kıyasla hipertansiyon açısından belirgin artış olduğu gösterilmiştir (104). Normal kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda hayatın ilerleyen dönemlerinde HT gelişme riski 3 kat daha fazladır (105).

I.G.h. Obezite

Obezite PKOS'lu kadınların %30' unda hatta bazı serilerde %75' inde görülen bir durumdur. BKO'nun yüksek olması veya bel çevresinin >88 cm olması ile olarak tanımlanan viseral obezite, hem obez hem de zayıf PKOS olgularında görülmektedir (106).

Yapılan araştırmalar, viseral obezitenin androjen yüksekliği, insulin rezistansı, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (107). Diyabet açısından yaklaşık 2 kat artmış risk anlamına gelen PKOS varlığında; tabloya obezitenin eklenmesiyle diyabet riski 4 katına çıkarır (108).

II. Periodontal Hastalık

Son yıllarda kronik dūřuk dereceli inflamasyonun tetikleyicisi olan periodontal hastalıkların PKOS ile ilişkisi reproduktif endokrinoloji için dikkat çeken bir konudur (109). Periodontal hastalıklar, periodontiumun etkilendiği periodonditis veya gingivit olarak adlandırılan bir dizi enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalık olarak tanımlanır. 2014 yılında yayınlanan sistemik bir reviewda tüm dūnyada %11.2 prevalansla en sık grlen altıncı hastalık olarak bildirilmiştir (110).

Periodontal hastalık sūrecinde, başlangıçta savunma mekanizmasının bir parçası olarak patolojik bakterilere karşı konağın verdiği immun yanıt, sitokinlerin, proinflamatuvar mediatörlerin ve metalloproteinazların hem diř etinde hem de sistemik dolaşımda artmasına neden olur. Tedavi edilmeyen olgularda periodontal dokularda gelişen kronik inflamasyon, zamanla diři destekleyen gingiva, sementum, periodontal ligament ve alveolar boneda yapısal tahribatlar, çürük ve diři kaybı ile sonuçlanır (111).

Kronik periodontal hastalıkların etkisi ile sistemik dolaşımda da artan dūřuk doz subklinik inflamasyon markerlarının, konakta ilerleyen yıllarda

ortaya çıkan diabetes mellitus, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalık, obezite veya gebelik sürecinde kötü gebelik sonuçları olarak bilinen preterm eylem ve preeklampsi gibi birçok hastalığın gelişiminde rol alan patofizyolojik mekanizmaları etkilediği düşünülmektedir (111-113).

PKOS'un periodontal hastalıklarla benzer şekilde inflamasyonla ilişkisi ve uzun dönemde metabolik sonuçlar doğurması periodontal parametrelerle bağlantılı olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu ilişkiyi araştıran az sayıda epidemiyolojik çalışmadan ilki 2011 yılında Dursun ve ark. tarafından yayınlanmıştır (109).

Altta yatan biyolojik bağlantılar henüz net olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte PKOS'da oluşan persiste anovulasyon nedeniyle hiperöstrojenik ve hiperandrojenik ortamın diş etinde yapısal değişikliklere ve gingival inflamasyona neden olduğu ve bu değişikliklerin bakterilerin diş etine daha kolay kolonize olmasını sağlayarak periodontal hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir (110). Bunun sonucunda öncelikli görevi patojen duruma karşı vücudu korumak amaçlı üretilen proinflamatuvar sitokinlerin salınımı tetiklenir (110). Periodontiumda üretimi artan sitokinler sadece diş etinde değil sistemik dolaşımında da yükselerek periodontal hastalığın şiddetine ve süresine bağlı değişmekle birlikte PKOS'un klinik bulgularının ve fenotipik farklılıklarının şekillenmesini sağlayabilir. Bu nedenle PKOS olgularında periodontal hastalıkların başlangıç döneminde saptanması ve tedaviye başlanması uzun dönemde ortaya çıkabilen metabolik komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir.

Daha önce az sayıda yapılan PKOS ve periodontal durum ve çürük lezyonlarını inceleyen çalışmalarda, geniş yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildiği için PKOS'da diş sağlığının ne zaman bozulmaya başladığı net değildir. Ayrıca çalışmalarda fenotipik sınıflama kullanılmadığı için subgrupların periodontal parametrelere ve çürük lezyonlarına etkisi bilinmemektedir.

Bu nedenle, bu çalışmada henüz metabolik sorunların daha az gözlemlendiği erken reproduktif dönemde olan yeni PKOS tanısı alan, tedavi almamış farklı fenotipteki genç yetişkin kadınlarda periodontal durumun göstergesi olan parametreleri ve diş çürüğü lezyonlarını oksidatif stres göstergesi olarak tiyol / disülfid homeostaz parametreleri kullanarak değerlendirmek amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Çalışmanın Tasarlanması

Prospektif olarak dizayn edilen bu vaka kontrol çalışmasına, Nisan 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran 18 - 24 yaş arasında bulunan 206 kadın dahil edildi.

Çalışma, Dünya Tabipler Birliği'nin 2008'de revize ettiği 1975 tarihli Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi'nin Etik Komitesi'nin onayı alındıktan sonra başladı (Onay No: 2018/37). Çalışma öncesinde hastalara yeteri kadar bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ayrıntılı jinekolojik ve diş sağlığı muayenesi yapıldı.

I.A. Hastaların Seçimi

PKOS ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan tüm denekler için tıbbi geçmiş öyküsü, alışkanlıklar ve antropometrik parametreleri içeren bir anket dolduruldu. PKOS tanısı öykü, klinik bulgular, fizik muayene, laboratuvar parametreleri ve Rotterdam kriterleri (114) olarak bilinen ultrason bulgularına dayanarak konuldu. Rotterdam kriterleri aşağıdaki üç özelliğin en az ikisinin varlığını gerektirir: [1] kronik ovulatuvar disfonksiyon: ≥ 35 günlük aralıklarla adet kanaması veya yılda < 10 kanama periyodu veya ≤ 25 gün olarak polimenore; [2] biyokimyasal hiperandrojenizm: laboratuvarımızda oluşturulan referans aralıklardan daha yüksek toplam testosteron veya serbest testosteron veya hirsütizm (Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8) (115), sebore, akne veya alopesi gibi klinik hiperandrojenizm belirtileri; [3] ultrasondaki polikistik yumurtalıklar (PKOM): ≥ 12 folikül (çapı 2–9 mm) en az bir yumurtalık ve / veya yumurtalık hacmi > 10 mL .

PKOS'lu kadınlar, klinik özellikler olarak OD, HA ve PKOM kriterlerine dayanarak dört fenotipe ayrıldı. Buna göre PKOS olguları Grup A (OD + HA + PKOM), Grup B (OD + HA), Grup C (HA + PKOM) ve Grup D (OD + PKOM) (111) olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamızda, androjen salgılayan tümörler, Konjenital adrenal hiperplazi (17- α -hidroksiprogesteron seviyeleri ile test edildi), Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıklar gibi hiperandrojenizmle ilişkili hastalıklara sahip olgular çalışma dışı bırakıldı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kronik inflamatuvar hastalık, malignite, gebelik, edinilmiş immün yetmezlik sendromu olanlar, sigara içenler, alkol tüketicileri (anamnez bilgisine dayanarak) ve son altı ay içerisinde periodontal tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya başlamadan önceki 6 ay boyunca oral kontraseptif ajanlar, antipsikotik, antiepileptik, steroid hormonları, antihipertansif, insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, antibiyotikler veya antiinflamatuvar ilaçlar gibi periodontal durumu etkileyebilecek ilaçları kullanan olgular da çalışmaya alınmadı.

Dışlama ve dahil edilme kriterleri yerine getirildikten sonra toplam 116 PKOS'lu kadın dört fenotipe ayrıldı. Ek olarak, düzenli adet döngüsü olan, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulguları olmayan ve ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisine sahip olmayan 90 sağlıklı gönüllü kadınla kontrol grubu oluşturuldu.

I.B. Antropometrik Ölçümler

Ölçümler fizik muayene esnasında menstrual periodun foliküler fazında alınmıştır. Kan basıncı, bel ve kalça çevresi, boy ve kilo ölçümleri kayıt edilmiştir. Vücut kitle indeksi, kilo (kg)/boy (m)² ile hesaplanmıştır.

I.C. Kan Alımının Zamanlaması

Tüm periferik kan numuneleri, spontan veya progesteronun neden olduğu adet döngüsünün erken foliküler fazında, sabah saat 8:00 ile 9:00

arasında, 10 saatlik bir açlık süresinin ardından 20 gauge iğne kullanılarak bir antekubital damardan elde edildi.

I.D. Laboratuvar Analizi

I.D.a. Biyokimyasal Parametreler

Açlık glikoz, trigliserit (TG), total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, kendilerine özgü kitleri (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Almanya) ile bir otoanalizör (Abbott Architect C 16000, IL, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü doğrudan bir otomatik analizör (Abbott Architect I2000, IL, ABD) ile ölçülmüştür. Serum insülini, özel kitleri (BeckmanCoulterInc., CA, ABD) ve UniCel Dx I 800 adlı bir otomatik analizör (Beckman CoulterInc., CA, ABD) ile birlikte kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) test kullanılarak yapıldı. Albümin, kantitatif immünoturbidimetrik yöntemle (Hitachi 912 Roche, Almanya) ölçüldü. Total testosteron, serbest testosteron, östradiol, folikül stimüle edici hormon, luteinize stimüle edici hormon, prolaktin, tiroid stimüle edici hormon, 17-hidroksiprogesteron ve Dehidroepiandrosteron Architect C16000 klinik kimya analizöründe Talke ve Schubert metodu ile ölçülmüştür. HOMA-IR değerlendirmesi açlık glukozu x açlık insülini / 22.5 (47) olarak tanımlandı.

Bu parametrelerin tümü her iki grupta, Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

I.D.b. Tiyo / disülfid Hemostaz Dengesi

Tiyo / disülfid homeostaz sistemi, hücreleri koruyan ve oksidatif hasarın etkilerini en aza indiren bir antioksidan sistemdir. Oksidatif stresin varlığında, tioller oksitleyici ajanlarla reaksiyona girer ve proteinler arasında geri dönüşümlü disülfid bağlarının oluşumuna aracılık eder (116). Oksidatif stres ortadan kalktığında, disülfid bağları tekrar tiyo gruplarına geri döner. Bu döngü, antioksidan savunma, apoptoz ve protein yapılarının

stabilizasyonunda önemli rol oynayan tiyol / disülfid homeostazını korur (117,118).

Tiyol / disülfid hemostaz parametrelerinin ölçümü için kan örnekleri hızlı bir şekilde 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, plazma ve serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri analize kadar -80 °C'de saklandı ve çalışma sonunda Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında değerlendirildi.

Tiyol / disülfid hemostaz parametrelerinin ölçümü, Erel ve Neselioglu tarafından geliştirilen ve fonksiyonel tiyol gruplarına dinamik disülfid bağlarının sodyum borohidrat ile indirgendiği, spektrofotometrik yöntem olarak bilinen yeni bir metod ile değerlendirildi (119). Bu ölçümler otomatik bir klinik kimya analizörü (Roche, cobas 501, Mannheim, Almanya) kullanılarak yapıldı ve sonuçlar $\mu\text{mol/l}$ olarak verildi. Bu yöntemde, native tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri ölçüldü ve tüm olgular için disülfid / native tiyol, disülfid / toplam tiyol ve native tiyol / toplam tiyol yüzdesi hesaplandı.

I.E. Periodontal Durumun ve Çürüklerin Değerlendirilmesi

Bireylerin dental muayenesinde reflektör ışığı, ayna ve sond kullanılarak dişlerin tüm yüzeyleri çürük açısından değerlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre; klinik olarak restorasyon gerektiren lezyonlar "çürük lezyonu" olarak kaydedilmiştir. Sondun takılmadığı beyaz, kahverengi renk değişiklikleri çürük olarak kabul edilmemiştir. Yirmi yaş dişleri değerlendirmeye alınmamıştır. Böylelikle, her bireyin ağızındaki çürük (D), çürük nedeniyle çekilmiş kayıp diş (M) ve dolgulu (F) dişlerin sayısı toplanarak WHO'nun kriterlerine göre The Decayed, Missing, Filled teets (DMFT) indeks hesaplanmıştır (120). Periodontal muayenede Ramfjord dişler (16,21,14,36,41,44) esas alınarak plak indeksi (Pİ,Silness&Loe), gingival indeks (Gİ,Loe&Silness), kanama indeksi (Kİ,Animoand Bay), cep derinliği (CD) ve klinik ataşman kaybı (KAK) incelenmiştir. Tüm klinik ölçümlerde ağız aynası, steril spanç ve William's periodontal sond kullanılmıştır. Periodontal durum ve çürükler Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği

Fakültesi Restoratif Diş Bölümü'nde tek hekim tarafından, kör olarak, menstrüal döngünün erken foliküler fazında değerlendirildi.

I.E.a. Periodontal Durumun Değerlendirilmesi

Plak İndeksi (Pİ, Silness&Loe)

Bu indekste, sondalama işlemiyle tüm dişlerin veya seçilen dişlerin mesial, distal, vestibül, lingual diş yüzeyinde ve dişetiyle ilişkide olan dental plak kalınlığı değerlendirilir. Yüzeylerde saptanan değerler toplanıp ve matematiksel ortalaması alınarak bireyin plak indeksi değeri elde edilir.

Plak İndeksi Değerleri :

- 0 Dişetine komşu bölgede plak yok.
- 1 Dişeti kenarında film şeklinde plak var.
- 2 Dişeti cebinde ve dişeti kenarında gözle görülür derecede plak var
- 3 Dişeti cebinde ve dişeti kenarında fazla miktarda plak var.

Gingival İndeks (Gİ, Loe&Silness)

Dişlerin mesial, distal, vestibül ve lingual dişetleri değerlendirilir. Daha sonra bu değerler toplanarak dörde bölünür. Bu şekilde gingival indeks hesaplanır. Değerlerin toplamı diş sayısına bölünürse kişiye ait skor elde edilmiş olur.

Gingival İndeks Değerleri :

- 0 Sağlıklı dişeti, enflamasyon yok.
- 1 Dişetinde hafif enflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem var, sondalamada kanama yok.
- 2 Dişetinde orta derecede enflamasyon, kızarıklık ve ödem var, sondalamada kanama var.
- 3 Dişetinde ileri derecede enflamasyon, kızarıklık, ödem var, spontan

kanamalar görülür.

Kanama İndeksi (Kİ, Animoand Bay)

Tüm dişlerin mesial, distal, vestibül ve lingual dişeti bölümlerine sondalama işlemi yapıldıktan sonra 10-15 saniye içinde kanama olursa pozitif değer verilir. Kanama olan bölgenin, incelenen bölgeye oranı % olarak ifade edilir.

Cep Derinliği (CD)

Periodontal sond ile yaklaşık 25 gramlık bir kuvvet uygulanarak cep tabanında direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep tabanından dişeti kenarına kadar olan mesafenin milimetre cinsinden değerini ifade eder.

Klinik Ataşman Kaybı (KAK)

Cep derinliği ve mine-sement sınırı arasındaki mesafeyi milimetre cinsinden değerini ifade eder.

I.E.b. Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemine (International Caries Detection and Assessment System, ICDAS) Göre Yapılan Çürük Değerlendirmesi

2005 senesinde kabul edilen ICDAS sınıflandırması ile temiz, üzerinde plak olmayan diş yüzeylerinde hem kuru hem de nemli koşullarda, klinik ve histopatolojik durum arasında ilişki sağlanmasına imkan veren, güvenilir çürük teşhisinin yapılması amaçlanmıştır (121,122). Çalışmaya katılan tüm katılımcıların çürük lezyonlarının değerlendirilmesi ICDAS II kriterlerine göre yapıldı. Buna göre;

Kod 0: Diş yüzeyinde herhangi bir çürük gözlenmiyorsa veya çürüksüz restorasyon marjini etrafındaki renklenme ve çürüksüz marjinal defekt 0.5 mmden az olduğunda kod 0 olarak kaydedildi. Mine hipoplazisi, florozis, diş erozyonu, ekstensek ve intrensek renklenme gibi çürük dışındaki durumlarda da Kod:0 olarak kaydedildi.

Kod 1: Sadece 5 saniye kurulduğunda gözlenen ilk mine yüzeyi değişiklikleri bu skoru aldı.

Kod 2: Teşhis etmek için kurulamaya ihtiyaç duyulmayan Kod 1'e göre daha ileri beyaz veya kahverengi lezyonlar.

Kod 3: Mine harabiyeti gözlenen lezyonlar ile restorasyonlu dişlerde diş ve restorasyon arası boşluk 0.5 mmden az, fakat demineralizasyon ile alakalı opasite ve renk değişikliğiyle birlikte alanlar Kod 3 skorunu aldı.

Kod 4: Sağlam mine içindeki renklenmiş dentin gölge gibi görünüyorsa bu skoru aldı (Mine çökmüş veya çökmemiş olabilir) .

Kod 5: Dentine ulaşmış çürük nedeniyle kavite oluşumu gözlenen yüzeylere Kod 5 skoru verildi. Restorasyonlu dişlerde diş yüzeyi ve restorasyon arası mesafe 0.5 mmden fazla ve dentine ulaşmış kavitelerde bu kategoride değerlendirildi.

Kod 6: Yüzeyin yarısından fazlasını kapsayan ve pulpayı içine alan derin ve/veya geniş çürük lezyonları Kod 6 skorunu aldı.

I.F. İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk ShapiroWilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Nicel veriler ortanca (min-max) şeklinde sunulurken kategorik veriler frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı. Yapılan istatistiksel power analize göre %95 güven, %95,13 test gücü ve 0,5454 (orta) etki büyüklüğü ile hasta ve kontrol grubunda toplamda 148 vaka alınması yeterlidir. Vaka grubu 4'e ayrıldığında her bir grupta en az 19 vaka alınmalıdır. Bizim çalışmamızda A grubunda 31, B grubunda 29, C grubunda 27 ve D grubunda da 29 vaka incelenmiştir. C grubundaki en az vaka sayısına göre PostHoc Power analizi yapıldığında testi gücü %98,48 olarak elde edilmektedir.

BULGULAR

Klinik ve antropometrik özellikler ile PKOS'un dört farklı fenotipinin hormonal ve metabolik profilleri Tablo-5'de listelenmiştir. Çalışmamızdaki PKOS'lu bireyler arasından 31'i (% 26.72) klasik fenotip A olarak, 29'u (% 25) PCO morfolojisi olmayan fenotip B, 27'sinde (% 23.27) ovulatuvar fenotip C ve 29'u da (% 25) normoandrojenik fenotip D olarak sınıflandırılmıştır.

Antropometrik Özellikler

Tüm PKOS gruplarında bel çevresi ve bel/kalça oranı gibi antropometrik özellikler kontrol grubuna göre daha yüksekti ve en yüksek değer fenotip A ve fenotip B gruplarında bulundu. Ancak kalça çevresi tüm gruplarda benzerdi. Sadece fenotip A olan PKOS'lu kadınlarda VKİ, sağlıklı kadınlardan ve diğer alt gruplardan anlamlı derecede yüksekti. Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında, PKOS'un fenotip A, fenotip B ve fenotip C alt gruplarında hirsutizm belirteci olarak Ferriman-Gallwey skoru daha yüksekti ancak fenotip D'de anlamlı fark yoktu (Tablo-5).

Laboratuvar Değerleri

Glikoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri dahil olmak üzere glukoz intoleransı markerleri tüm gruplarda anlamlı farklılık göstermedi. Lipid profili ile ilgili olarak, TG, TC ve LDL-C düzeyleri tüm alt gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Özellikle fenotip B daha yüksek TC ve LDL-C seviyelerine sahipti. Ek olarak, fenotip B ve D'li PKOS kadınları sağlıklı kadınlara ve diğer alt gruplara kıyasla artmış trigliseritlere sahipti. HDL-C düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. PKOS'lu kadınlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek LH ve fT düzeylerine sahipti ve gruplar içinde Fenotip B grubunda en yüksek değerler bulundu. Östradiol, FSH, tT, 17-OH PG, DHEA-S, prolaktin ve TSH düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Sistemik oksidatif stres belirteçleri olarak

Tablo-5. Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların klinik özelliklerinin, metabolik parametrelerinin ve oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması

	PKOS Fenotipleri				Kontrol	P*
	A(n:31)	B (n:29)	C (n:27)	D(n:29)	n:90	
Yaş (yıl)	21 (18 - 24)	21 (18 -24)	21 (18 -24)	21 (18 -24)	21,5 (18 -24)	0,357
Bel çevresi (cm)	77 (66 - 101)a	84 (60 - 110)a	74 (65 - 98)ab	74 (65 - 97)ab	71 (59 - 110)b	0,003
Kalça çevresi (cm)	102 (83 - 128)	104 (89 - 130)	100 (86 - 115)	99 (86 - 120)	98 (60 - 125)	0,206
Bel / kalça oranı	0,77 (0,68 - 0,92)a	0,8 (0,66 - 0,86)a	0,74 (0,69-0,8)ab	0,76 (0,6 - 0,8)ab	0,72 (0,65 - 1,02)b	<0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	23 (17 - 36,1)b	24,3 (16,4 - 46,8)a	21,9 (18,2 - 32,8)a	22,2 (16,4 - 34,5)a	21,4 (16,2 - 29,6)a	0,015
Ferriman-Gallwey skor	10 (8 - 12)a	10 (8 - 12)a	10 (8 - 14)a	4 (0 - 6)b	0 (0 - 10)b	<0,001
Açlık glukoz (mg/dl)	90 (76 - 110)	88 (74 - 102)	90 (77 - 104)	88 (79 - 109)	89 (69 - 143)	0,947
İnsulin (mIU/ml)	8 (4 - 32)	8,4 (3,7 - 29)	9,4 (4,3 - 20)	7,9 (4,3 - 64)	8 (3,6 - 40)	0,572
HOMA-IR	1,8 (0,75 - 7,1)	1,7 (0,8 - 6,7)	1,97 (0,9 - 5,1)	1,6 (0,8 - 16,2)	1,7 (0,6 - 9,1)	0,372
Trigliserid (mg/dl)	72 (37 - 164)ab	78 (43 - 337)a	70 (29 - 115)ab	92 (36 - 162)a	66,5 (32 - 153)b	0,024
Total kolesterol (mg/dl)	178 (131 - 247)ab	190 (152 - 235)a	179 (126 - 210)ab	193 (122 - 276)ab	169,5 (113 - 183)b	0,008
HDL-C (mg/dl)	60 (38 - 85)	58 (26 - 76)	61 (38 - 97)	55 (41 - 105)	61 (34 - 119)	0,463
LDL-C (mg/dl)	100 (56 - 153)ab	110 (45 - 189)a	94 (11 - 169)ab	104 (58 - 161)ab	91 (45 - 171)b	0,006
Albumin (g/dL)	4,26 (3,89 - 4,43)	4,26 (4,05 - 4,64)	4,32 (3,99 - 4,48)	4,32 (3,68 - 4,53)	4,3 (3,25 - 4,62)	0,468
Östradiol (pg/ml)	34 (19 - 100)	36 (10 - 129)	37 (17 - 123)	33 (10 - 93)	36,5 (16 - 96)	0,604
FSH (mIU/ml)	4,5 (2,3 - 7)	4,9 (2,2 - 7,5)	4,4 (2,5 - 10)	4,6 (1,1 - 59)	5 (1,3 - 8,8)	0,05
LH (mIU/ml)	5,5 (2,2 - 16,9)ab	6,5 (2 - 22,9)a	5,2 (1,2 - 25,8)ab	5,1 (0,4 - 22,3)ab	4,7 (1,1 - 25,5)b	0,034
Serbest testosteron (ng/ml)	44 (26 - 95)	42,6 (20 - 91)	43 (22,8 - 75)	44 (18 - 128)	38,5 (19 - 77)	0,05
Total testosteron (ng/ml)	2,3 (1,04 - 5,4)ab	2,5 (1,2 - 7,8)a	2,3 (0,76 - 5,1)ab	2,2 (0,7 - 5,5)ab	1,8 (0,7 - 5,2)b	0,01
17 hidroksiprogesteron (ng/ml)	1,2 (0,49 - 2,78)	1,1 (0,3 - 1,9)	1,1 (0,3 - 2,3)	1,2 (0,3 - 2,5)	1 (0,2 - 102)	0,374
DHEA-S (mcg/dl)	258 (2,2 - 497)	236 (63 - 502)	328 (97 - 514)	233 (102 - 514)	257,5 (73 - 552)	0,184
TSH (microIU/ml)	1,5 (0,36 - 4,3)	1,9 (0,6 - 4)	1,15 (0,6 - 2,8)	1,4 (0,3 - 4,1)	1,6 (0,3 - 4)	0,126
Prolaktin (ng/ml)	19 (7 - 69)	16 (7 - 44)	20 (7 - 133)	15 (7,9 - 37)	16 (5,9 - 33)	0,361
NT (µmol/l)	374,9 (288,1 - 528,6)	374,7 (286,3 - 679,4)	413 (305,3 - 529,9)	376,6 (211 - 458,7)	391,2 (120,6-626,4)	0,061
TT (µmol/l)	426,9 (314,4 - 588)	422,8 (324,9 - 769,3)	465,5 (345,4 - 573)	422,1 (230,6 - 515)	442,1 (146,1 - 726)	0,05
Disulfid (µmol/l)	24,4 (13,15 - 32,55)	24,75 (17,2 - 44,95)	24,5 (14,6 - 33,85)	21,55 (9,8 - 59,05)	24,48 (8,65 - 49,8)	0,517
Disulfid / NT (%)	6,61 (3,21 - 9,01)	6,54 (5,01 - 11,8)	5,86 (4,07 - 8,31)	5,85 (4 - 25,62)	6,31 (4,15 - 10,57)	0,534
Disulfid / TT (%)	5,84 (3,01 - 7,64)	5,79 (4,55 - 9,55)	5,24 (3,76 - 7,13)	5,24 (3,71 - 16,94)	5,6 (3,83 - 8,73)	0,534
NT / TT (%)	88,32 (2 - 93,98)	88,43 (80,91 - 90,89)	89,5 (85,7 - 92,4)	89,5 (66,1 - 92,5)	88,8 (82,5 - 92,3)	0,53

DHEA-S, dehidroepiandrosterone sulfat; FSH, folikül stimüle edici hormon; HDL-C, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HOMA-IR, insülin direnci testi; LDL-C, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LH, luteinize edici hormon; NT, native tiyol; TSH, tiroid-stimüle edici hormon; TT, total tiyol

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

* p <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

kullanılan tiyol / disülfid homeostaz değerleri tüm gruplar arasında farklı değildi (Tablo-5).

Diş Çürüğü ve Periodontal Parametreler

Tablo-6' da gösterildiği üzere tüm DMFT skorları ve periodontal parametreler Pİ, Gİ, Kİ ve KAK olarak tüm gruplar arasında fark göstermezken, CD skoru PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. PKOS grupları arasında en yüksek CD skoru fenotip C vakalarındaydi.

Tablo-6: Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların çürük, kayıp, dolgulu diş sayıları ve periodontal parametrelerinin dağılımı ve karşılaştırılması

	PKOS Fenotipleri				Kontrol	P*
	A (n:31)	B (n:29)	C (n:27)	D (n:29)	n:90	
DMFT indeksi	5 (0 - 13)	3 (0 - 12)	3 (0 - 15)	3 (0 - 12)	5 (0 - 18)	0,179
Çürük diş (n)	1 (0 - 12)	0 (0 - 7)	2 (0 - 9)	1 (0 - 6)	2 (0 - 9)	0,278
Kayıp diş (n)	0 (0 - 5)	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)	0 (0 - 5)	0,857
Dolgulu diş (n)	1 (0 - 11)	1 (0 - 8)	1 (0 - 7)	0 (0 - 12)	1 (0 - 15)	0,326
Plak indeksi	0,3 (0 - 2)	0,25 (0 - 1,1)	0,5 (0 - 1,9)	0,25 (0 - 2,0)	0,17 (0 - 2,4)	0,132
Gingival indeksi	0,3 (0 - 4,5)	0,38 (0 - 3,6)	1,08 (0-3,2)	0,21(0 - 3,4)	0,13 (0 - 3,8)	0,499
Kanama indeksi %	28,5 (2,3 - 95,2)	31,0 (19,0 - 71,4)	35,36 (11,9 - 5)	42,8 (2,5 - 8)	28,5 (3,5 - 100)	0,977
Ataşman kaybı (mm)	1 (0 - 2,46)	1 (0 - 2)	1 (0,01 - 2,7)	1 (0,05 - 2,9)	1 (0,01 - 2)	0,355
Cep derinliği (mm)	2 (1 - 2,38)ab	2 (0,02 -3,14)ab	2,03 (1,05 - 2,3)a	2 (1 - 2,3)ab	1,41 (1 - 2,49)b	0,008

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

* p <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo-7'de gösterildiği üzere ICDAS sınıflamasına göre PKOS ve kontrol gruplarında diş çürükleri daha çok posterior bölgede gözlemlendi. PKOS ve kontrol grubu arasında çürüklerin dağılımının anterior veya

posterior bölgede olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.895$).

Tablo-7: Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların çürük lezyonlarının dağılımı ve karşılaştırılması

	Diş lokalizasyonu			P değeri*
	Anterior ve premolar	Molar	Total	
PKOS	68 (27,6%)	178 (72,4%)	246 (100%)	0,895
Kontrol	48 (28,2%)	122 (71,8%)	170 (100%)	

* $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo-8'de PKOS ve sağlıklı kadınların ICDAS II kriterlerine göre diş çürüğü lezyonları sınıflanmıştır. Buna göre 0 skoru kontrol grubunda PKOS grubuna göre daha fazla görüldü. Skor 6 dağılımı PKOS grubuna göre kontrol grubunda daha az görüldü. Buna göre kontrol grubundaki hastalarda başlangıç çürüklerinin, PKOS grubundaki bireylerde ise derin ve ilerlemiş çürüklerin daha fazla olduğu görülse de her iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p=0.054$).

Tablo-8: Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınların çürük lezyonlarının Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemine (ICDAS) göre sınıflaması

	ICDAS Skoru							P değeri*
	0	1	2	3	4	5	6	
PKOS	8 (3,3%)	6 (2,4%)	80 (32,5%)	76 (30,9%)	35 (14,2%)	18 (7,3%)	23 (9,3%)	0,054
Kontrol	17 (10%)	5 (2,9%)	48 (28,2%)	57 (33,5%)	23 (13,5%)	13 (7,6%)	7 (4,1%)	

* $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, yeni tanı alan ve daha önce tedavi verilmemiş, farklı PKOS fenotipine sahip erken reproduktif yaş grubunda bulunan kadınlarla benzer yaşlarda, sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, periodontal parametrelerden Gİ, Pİ, Kİ, KAK ve ICDAS II skorlamasına göre çürük lezyonlarının şiddeti ve dağılımı açısından fark olmadığı, sadece CD'nin tüm alt subgruplarda arttığı saptanmıştır.

PKOS olgularında, pubertal dönemde başlayan klinik bulgular, genetik ve çevresel faktörlerin etkileri ile zaman içinde daha da belirginleşerek fenotipik alt sınıfların oluşumuna neden olurlar. Fenotipik alt sınıflar, PKOS'da uzun dönemde gelişebilecek sağlık riskleri konusunda önemli bir belirleyicidir (123). Bununla birlikte, PKOS'un klinik olarak hem reproduktif hem de metabolik etkilerinin ortaya çıkmasında, fenotip kadar reproduktif sürecin evresinin de rolü vardır. PKOS nedenli hirsutizm özellikle A, B ve C fenotiplerinde görülürken, pubertal dönemde az yada hafif bulgularla başlayıp genellikle reproduktif dönemde şiddetini artırır. Bunun yanında, hipertansiyon, kardiovasküler sistem hastalıkları veya diyabetes mellitus gibi metabolik hastalıklar ise özellikle A ve B fenotipinde sık olmakla birlikte geç reproduktif veya menapozal dönemde daha sık ortaya çıkar (123,124).

Daha önce farklı reproduktif dönemlerdeki kadınlarda PKOS'un periodontal hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Dursun ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada 25 PKOS ile 27 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada PKOS grubunda periodontal parametrelerden CD, Kİ , Gİ, Pİ, gingival inflamasyonun sublinik bulgusu olarak gingival crevicular sıvı volüme daha yüksek saptamışlardır (125). 2015 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise, 18-45 yaş arasındaki 98 PKOS ve 98 sağlıklı kadın periodontal parametrelerden KAK, Pİ, Kİ değerleri

karşılaştırılmış ve PKOS grubunda periodontal hastalık açısından daha yüksek risk olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada diş kaybı ve şiddetli periodontal hastalık açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (126). Çalışmamızda ise periodontal kötüleşmenin PKOS'un tüm alt subgruplarda reproduktif döneminin başında yüksek saptanan CD üzerinden değerlendirildiğinde kısmen yükselmeye başladığı anlaşılmaktadır.

Altta yatan biyolojik bağlantılar henüz net olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte PKOS'da oluşan persiste anovulasyon nedeniyle hiperöstrojenik ve hiperandrojenik ortamın diş etinde periodontal hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir (127). İnsan dişeti östrojen ve progesteron gibi hormonları metabolize etme kapasitesine sahiptir. Dahası, dişeti dokusu bu tür hormonlar için reseptörler taşır ve doğrudan etki için bir hedef organ olarak kabul edilir (128). Östrojen hormonu diş etinde kapiller sistem, inflamasyon ve angiogenezis süreçlerini etkileyerek periodontal hastalık gelişiminde önemli rol oynayan gingival epiteli, kollajen sentezi, osteoblastik aktivite and kemik üretimini etkiler (127,129). Daha önce yapılan çalışmalarda PKOS olgularında periodontal hastalık riskinin hangi yaş grubunda daha yüksek olduğu belirtilmemiştir. Oysa ileri yaş, kemik yıkımı üzerine aggreve edici bir etkiye sahiptir (110). Kronik periodontal hastalık insidansı genellikle 20'li yaşlarda başlar ve zaman içinde yavaş bir şekilde şiddetlenerek 30'lu yaşlarda hızlı bir ivme kazanır (110,130). Bu nedenle çalışmalara geniş yaş aralığındaki kadınları dahil etmek periodontal hastalığın ileri yaştan mı yoksa PKOS'dan mı etkilendiğinin netleşmesini güçleştirir. Bizim çalışmamızda olgular periodontal hastalıkların nadiren saptandığı erken reproduktif dönemdeki yaş grubuna dahil olmalarına rağmen periodontal parametrelerden biri olan CD'nin etkilenmeye başladığı gösterilmiştir. CD, patolojik olarak derinleşmiş gingival sulkusu tanımlar ve periodontal hastalıkların erken döneminde ortaya çıkan önemli klinik özelliklerinden biridir (131). Sağlıklı diş etine sahip insanlarda 3 mm altında olması beklenen CD, periodontal hastalık durumunda hastalığın doğal seyri ile artmaya başlar (131). CD'de artış, zamanla gingival ataşman kaybına ve dişin kök yüzeyinin açığa çıkmasına neden olur. Bu bağlamda, PKOS

olgularında, erken reproduktif dönemde artmış bulunan CD, ileride gelişecek kemik yıkımının ve periodontal hastalığın bir ön bulgusu olarak kabul edilebilir.

Ayrıca çalışmamıza dahil edilen kadınlar ilk kez tanı alan, herhangi bir hormonal tedavi yada infertilite tedavisi almayan kadınlardır. Bu dışlama faktörü çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek kadar önemlidir. Porwal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hiperandrojenizmi baskılayan oral kontraseptif ilaç kullanan kadınların, tedavi almayan PKOS olgularına göre periodontal sağlık parametrelerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (132). Bu nedenle bizim çalışmamıza, periodontal parametreleri etkileyecek herhangi bir tedavi almayan olguların dahil edilmesi, çalışmanın önemini daha da artırmaktadır.

Analizimiz, kontrol grubuna kıyasla PKOS'lu hastalarda, artan CD haricinde, diğer periodontal parametrelerde ve çürük lezyonlarında anlamlı bir farklılık bulamamıştır. Bunun nedeni olguların periodontal hastalıkların nadiren görüldüğü erken yaş grubundaki kadınlardan oluşmasından kaynaklanabilir. Hormonal değişimlerin diş etindeki olumsuz etkilerinin oluşması için PKOS'un metabolik komplikasyonlarında da olduğu gibi hastalığın kliniğinin yerleştiği kronik bir süreç gereklidir.

Literatüre bakıldığında PKOS'da homosistein, malondialdehit (MDA) ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA) gibi oksidatif stress markerlarının yükseldiği (133) ve tiyol / disülfid homeostazı gibi anti-oksidan dengeleyici savunma sistemlerinde de oksidatif stres lehine patolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir (134,135). Oksidatif stres ve inflamasyon birbirine sıkıca bağlı patofizyolojik süreçlerdir. Oksidatif stres durumunda artan serbest oksijen radikalleri pro-inflamatuvar sistemin uyarılmasına neden olur (136). Daha önce yapılan çalışmalarda pro-inflamatuvar kaskadın, periodontal hastalıklar ve PKOS arasındaki muhtemel bağlantı olduğu ve iki hastalığın pro-inflamatuvar sistem üzerine sinerjistik etki gösterdikleri iddia edilmiştir.

Ozcaka ve arkadaşları PKOS ve sağlıklı olgularda gingival crevicular sıvıda, serum ve tükürükte proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu değerlendirmiş, PKOS olgularında gingival inflamasyon varlığında IL-6 ve TNF- α düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (137). Bir başka çalışmada da PKOS'lu ve sağlıklı hastalarda yaptıkları çalışmada, tükürük ve serumdaki matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) ve MMP-8 / TIMP-1 (The tissue inhibitors of metalloproteinases) oranının PKOS'lu kadınlarda daha belirgin olduğu ve gingival inflamasyon varlığında daha da yükseldiği sonucuna varılmıştır (138). PKOS'da gingival inflamasyonun da etkisi ile daha yüksek saptanan inflamatuvar markerlar ilerleyen yıllarda oluşabilecek metabolik sağlık problemlerinin artmasına neden olabileceği iddia edilmiştir (138).

Oksidatif stresin, hem PKOS hem de periodonditis vakalarında obezite, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir (109,139). Dursun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada klinik periodontal durumun, gingival crevicular sıvı miyeloperoksidaz, gingival crevicular sıvı nitrik oksit seviyeleri ile PKOS'un insülin, 2. saat OGTT değeri, total testesteron ve free androgen indeks gibi serum parametreleri arasında pozitif korelasyon göstermiştir (109). Bizim çalışmamızda ise oksidatif stres markerı olarak kullanılan tiyol / disülfid parametreleri PKOS subgruplarında kontrol grubuna göre benzer bulunmuştur. Burada hastaların metabolik komplikasyonların nadir gözüktüğü erken yaş grubunda olmaları oksidatif stres açısından riskli dönemde olmamalarından kaynaklanabilir. PKOS olgularında periodontal hastalıkların etkisi ile oluşan oksidatif stresin PKOS kliniğine ve biokimyasal parametrelere etkisinin netleşmesi için geç reproduktif dönemde ve menapozal süreçlerdeki PKOS olgularında da geniş katılımlı, iyi dizayn edilmiş çalışmalar yapılmasının patogenezin aydınlatılmasında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Erken reproduktif dönemde tedavi almamış PKOS olgularının tüm alt fenotiplerinde periodontal sağlık parametrelerinden biri olan cep derinliğinin artmaya başlaması, periodontal hastalık için başlangıç bulgusu olarak

yorumlanabilir. Bu sonuç, PKOS olgularında periodontal hastalıklar için takibe başlama döneminin belirlenmesi için önemli bir veridir. PKOS olgularında özellikle erken reproduktif dönemde başlanan ağız ve diş sağlığı kontrolleri, periodontal hastalıkların erken tanısını sağlayarak hem şiddetli periodontal hastalıkların gelişiminin hem de buna sekonder gelişebilecek olan uzun dönem komplikasyonların oluşumunun önüne geçebilir.

Çalışmamızın belli limitasyonları bulunmaktadır. En önemli limitasyonu az sayıda olgu üzerine yapılmış olmasıdır. Bununla birlikte güç analizinde bu sayının yeterli tanısallık etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamız belli reproduktif dönemde bulunan kadınlarla yapıldığı için diğer yaş grubundaki kadınlarda PKOS'un periodontal parametreler ve çürük lezyonları üzerine etkileri belirsizdir. Ek olarak çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için nedensellik ortaya koymamaktadır.

SONUÇ

PKOS'un klinik fenotipleri ile periodontal sağlık ve çürük lezyonları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızda erken reproduktif dönemdeki tedavisiz PKOS'lu kadınların tüm fenotipik subgruplarında CD yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuzun klinik önemi net olmamakla beraber PKOS olgularda, erken reproduktif dönemin, peridodontal hastalıkların erken tanısına olanak sağlayan ağız sağlığı muayenelerinin başlaması açısından önemini gösterdiğini düşünmekteyiz. Bu konuda PKOS'lu kadınların ağız ve diş sağlığının önemi konusunda eğitilmesinin yanında hem kadın doğum uzmanlarının hem de diş hekimlerinin bilinçlendirilmesi önemlidir. PKOS'da periodontal parametrelerin iyileştirilmesinin ve çürük lezyonlarının erken tedavisinin, hastalığın metabolik ve reproduktif komplikasyonları üzerine olan uzun dönemdeki etkilerinin daha net anlaşılabilmesi için geniş katılımlı ve uzunlamasına dizayn edilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, et al. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD010287.
2. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res* 2004;2(1):13-27.
3. LegroRS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:4565-92.
4. Stein IF, Levental ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1985;29:181-191.
5. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:618–37.
6. Amato MC, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance. *J Endocrinol Invest* 2015;38(12):1319–26.
7. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1995–8.
8. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids* 2012;77,295–9.
9. Mendizábal B, Urbina EM. Subclinical Atherosclerosis in Youth: Relation to Obesity, Insulin Resistance, and Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr* 2017 Nov;190:14-20.
10. Gunning MN, Fauser BCJM. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric* 2017 Jun;20(3):222-7.
11. Shi Y, Cui Y, Sun X, Ma G, Ma Z, Gao Q, et al. Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 Feb;173:66-70.
12. Pinola P, Puukka K, Piltonen TT, et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril* 2017;107:788-95.

13. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595–600.
14. Jedel E, Waern M, Gustafson D, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod* 2010;25:450–6.
15. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
17. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012. Executive summary. Available at: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>.
18. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016 Jul;106(1):6-15.
19. Balen AH, Leaven JSE, Tan SL. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod* 2004; 41-7.
20. Legro RS, Chiu P, Kunesman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2571–9
21. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility* 2010;94(6):2197-201.
22. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, Moon SY, Chae SJ, Park CW, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014;101:1424–30.
23. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3709–16
24. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293: 447–56.

25. Romualdi D, Di Florio C, Tagliaferri V, et al. The role of anti-mullerian hormone in the characterization of the different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Reprod Sci* 2016;23: 655–61.
26. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2015;14:431–7.
27. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod* 2009;24:2286–92.
28. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008;23:1924–31.
29. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Kadanali S. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1020–6.
30. Guo M, Chen ZJ, Macklon NS, et al. Cardiovascular and metabolic characteristics of infertile Chinese women with PCOS diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Reprod Biomed Online* 2010;21:572–80.
31. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2038–49.
32. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman RJ. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust* 2012;196:62–6.
33. Ma YM, Li R, Qiao J, et al. Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:2185–9.
34. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of Internal Medicine* 2006 Oct 23;166(19):2081-6.
35. Sirmans SM, Parish RC, Blake S, Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. *J Investig Med* 2014;62:868–74.
36. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction* 2012; 27(10):3067-73.

37. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018 May;14(5):270-84.
38. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway SG. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
39. Steiner DF, Cunningham DD, Spiegelman S, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science* 1967;157:697-700.
40. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity ? *Metabolism* 2004;53:358-71.
41. O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, et al. Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1241.
42. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
43. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004;18(5):685-706.
44. Voutilainen R, Franks S, Mason HD, Martikainen H. Expression of insulin-like growth factor (IGF), IGF-binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996 Mar;81(3):1003-8.
45. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993;59:323-31.
46. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh 1.edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502 503,471,488-90.
47. Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and β -cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000;43:1507–11.
48. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003;7(2):023-26.
49. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-33.
50. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens [review] *Hum Reprod* 1997;12:53-62.

51. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, et al. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):72-9.
52. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD. Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome *Arch Med Res* 2001;32(6):544-52.
53. Knobil E. On the control of gonadotrophin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 1974;30:1-46.
54. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway SG. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
55. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.
56. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82(9):3074-7.
57. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Human Reproduction* 2006;21(1):80-9.
58. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine Reviews* 2003;24(3):302-12.
59. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi-Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008;3(2):71-4.
60. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2745-9.
61. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi-Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008;3(2):71-4.
62. Bilgin O. Polikistik Over Sendromu ve Hirsutismus, Ege Universitesi Tıp Fakultesi Yayın Alt Kurulu Yayın Bürosu 2004;139.
63. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility* 2009;91(2):456-88.
64. DeUgarte CM, Woods K, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(4):1345-50.

65. 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(2):202-6.
66. Yildiz B. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism *Nat Clin Pract End Met* 2008;4:294-300.
67. Ferriman D GJ. Clinical assessment of body hair growth in women. . *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1961;21:1440–7.
68. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol* 2004;18:737-54.
69. Fasletti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecological Endocrinology* 2002;16:275-84.
70. Hollman M, Runnebaum B, Gerhard I. Impact of waist-hip-ratio and body- mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1997;21:476- 83.
71. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:247-50 .
72. Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, et al. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:206–12.
73. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107–11.
74. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 1989;83(1):23.
75. Bako AU, Morad S, Atiomo WA. Polycystic ovary syndrome: an overview. *Reviews in Gynaecological practice* 2005;5(2):115-22.
76. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol* 2011;74:424–33.
77. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012;33:812–41.
78. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:473–9.

79. Kamangar F, Okhovat JP, Schmidt T, et al. Polycystic ovary syndrome: special diagnostic and therapeutic considerations for children. *Pediatr Dermatol* 2015;32:571–8.
80. Balen AH, Jacobs HS. *Infertility in Practice*. Second edition Churchill Livingstone Press 2003.p.155,211-6.
81. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011;17(1):17-33.
82. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov;91(11):4237-45.
83. Izzo CR. Infertilidade de causa hormonal para o ginecologista. *Boletim da SBRH: Artigos Científicos* 2013;6:2.
84. Ehrmann D. Medical Progress Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12): 1223-36.
85. Geithovell F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycysticovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003;7:602-5.
86. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90(4):1929-35.
87. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016 Jul;106(1):6-15.
88. 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 Dec 17;106(25):3143-421.
89. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PH, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715.
90. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10): 5711-16.
91. Albott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(2):453-62.
92. Glinborg D, Hass RK, Nybo M, Abrahamsen B, Anderson M. Morbidity and medicine prescription in a nationwide Danish population

of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2015;172(5):627-38.

93. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):748-58.
94. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97(1):28-38.
95. Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2011;112(3):2003.
96. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(2):141-54.
97. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 Diabetes prevention. *Diabet Med* 2007;24(5):451-63.
98. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome - a position statement of the Society Androgen Excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546-56.
99. Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health related quality of life. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(5):379-86.
100. Deeks A, Gibson-Helm M, Teede H. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome (PCOS): a comprehensive investigation. *FertilSteril* 2010;93(7):2421-3.
101. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111(8):607-13.
102. Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(10):814-9.
103. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
104. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway SG. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;1998:1-28.
105. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep* 2002;2:71- 6.

106. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
107. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;26:81-6.
108. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition. 1973; 256-7.
109. Dursun E, Akalin FA, Guncu GN, et al. Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:320-3.
110. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ & Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990 -2010: A Systematic Review and Meta - regression. *Journal of Dental Research* 2014; 93(11):1045-53.
111. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med*. 2018 Jan;130(1):98-104.
112. Chaparro A, Blanlot C, Ramírez V, et al. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and tolllike receptor 2 are associate with hypertensive disorders in placental tissue: a case-control study. *J Periodontal Res* 2013;48(6):802-9.
113. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan Afr Med J* 2016 Jul 12;24:215.
114. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-47.
115. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018 May;14(5):270-84.
116. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013;288:26489–96.
117. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med* 2011;30(11):1191–212.
118. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: Emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006; 71(5):551-64.
119. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47(18):326–32.

120. World Health Organization. Oral Health Surveys, Basic Methods. 4. Geneva: World Health Organization; 1997.
121. Ismail AI, Sohn W, Tellez M, et al. The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent. Oral Epidemiol* 2007;35:170-8.
122. Jablonski-Momeni A, Stachniss V, Ricketts DN, Heinzlgebenbrunner M, Pieper K. Reproducibility and accuracy of the ICDAS-II for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res* 2008;42: 79-87.
123. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016 Jul;106(1):6-15.
124. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
125. Dursun E, Akalin FA, Guncu GN, et al. Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95: 320-3.
126. Rahiminejad ME, Moaddab A, Zaryoun H, Soghra R, Moaddab A, Khodadoustan A. Comparison of prevalence of periodontal disease in women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Dent Res J (Isfahan)* 2015;12(6):507-12.
127. Kumar PS. Sex and the subgingival microbiome: do female sex steroids affect periodontal bacteria? *Periodontol* 2000 2013;61:103-24.
128. Hosseni FA, Tirgarri F, Shaigan S. Immunohistochemical analysis of oestrogen and progesterone receptor expression in gingival lesions. *Iran J Publ Health* 2006;35:38-41.
129. Asnani KP, Hingorani D, Kheur S, Deshmukh V, Romanos GE. Expression of nuclear receptors of gingiva in polycystic ovarian syndrome: a preliminary case study. *Aust Dent J* 2014;59(2):252-7.
130. Thomson WM, Shearer DM, Broadbent JM, Foster Page LA, Poulton R. The natural history of periodontal attachment loss during the third and fourth decades of life. *Journal of clinical periodontology* 2013;40(7):672-80.
131. Hassanpour S, Tamam S, Shigapov T. A histological and clinical evaluation of shallow and deep probing depths. *Int Dent J Stu Res* 2015;3:52-5.
132. Porwal S, Tewari S, Sharma RK, Singhal SR, Narula SC. Periodontal status and high-sensitivity c-reactive protein levels in polycystic ovary syndrome with and without medical treatment. *J Periodontol* 2014;85(10):1380-9.
133. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic

ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(3):268-88.

134. Ozler S, Oztas E, Tokmak A, et al. The association of thiol / disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(4):516-23.
135. Yildirim M, Turkyilmaz E, Neselioglu S, Alisik M, Avsar AF. Dynamic Thiol-Disulphide Status in Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with the Pathogenesis of the Disease. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82(1):54-9.
136. Roebuck KA. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF-kappaB. *Int J Mol Med* 1999;4(3):223–30.
137. Ozcaka O, Ceyhan BO, Akcali A, Bicakci N, Lappin DF, Buduneli N. Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol* 2012;83:1529.
138. Akcali A, Bostanci N, Ozcaka O, et al. Elevated matrix metalloproteinase-8 in saliva and serum in polycystic ovary syndrome and association with gingival inflammation. *Innate Immunity* 2015;21:619.
139. Liu Z, Liu Y, Song Y, et al. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: A meta-analysis. *Dis Markers* 2014;2014:931083

TEŞEKKÜR

Tezimin yazım sürecinde ve en çok da uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir özveri ve abla şefkati ile her konuda bilgi ve tecrübesiyle yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen Tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Beril GÜRLEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Mesleğimi öğrenmemde ve bu aşamaya gelmemde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve bu doğrultuda yetişmeme vesile olan Ana Bilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Gülşah BALIK, Dr. Öğt. Üyesi Şenol ŞENTÜRK ve Dr. Öğt. Üyesi Sabri ÇOLAK hocalarıma; ayrıca şuan başka şehirlerde bu kutsal mesleği icra eden eski hocalarım Doç. Dr. Ülkü METE URAL ve Doç. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN'e bana kattıkları her şey için teşekkür ederim. Ayrıca çalışma olgularımızın dış muayenelerini yapan, dataların toplanmasında zaman ve emek sarf eden Dr. Öğt. Üyesi Diş Hekimi Gül YILDIZ TELATAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Aynı yolda yürürken bu zorlu süreç boyunca her türlü güçlüğü beraber atlattığımız, birbirimize destek olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma, her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire, ebe ve sekreter arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere sevgi, saygı ve emek kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren, eğitimim için her türlü imkânı ve koşulu sağlayan, hayatımın her aşamasında beni hiç yalnız bırakmayan, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan aileme sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Yaser IŞIK

Haziran 2019, RİZE

ÖZGEÇMİŞ

25 Kasım 1988 tarihinde Muş ilinin Varto ilçesinde doğdum. 6 kardeşli bir ailenin 2. doktoruyum. İlkokulu doğduğum köyde okudum. Ortaokul aileden uzak bir yaşamın ilk adımımıydı. Ortaokulu Muş'a bağlı bir köy okulunda yatılı olarak okudum. Liseyi yine yatılı olarak Muş Anadolu Öğretmen Lisesinde tamamladım.

2007 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2013 yılında mezun olduğum yıl Van'ın Çatak ilçesine atandım. 2 yıl Toplum Sağlığı Merkezin'de sorumlu hekimlik yaptım. Daha sonra 2 ay kadar başka bir ilçede Aile Hekimliği yaptıktan sonra 2015 yılında Rize Recep Tayyip ERDOĞAN Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında asistan doktor olarak göreve başladım.