

# The association of periodontal diseases with reproductive pathology

Asocierea afecțiunilor parodontale cu patologia reproductivă

Dragoș Albu<sup>1,2,3</sup>, Alice Albu<sup>1,3,4</sup>, Anca Dumitriu<sup>5</sup>, Paula Perlea<sup>6</sup>

<sup>1</sup>UMF „Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Filantropia, București, România

<sup>3</sup>Centrul de Medicină Materno-fetală și Reproducere Umană Medlife, București, România

<sup>4</sup>Clinica de Endocrinologie și Diabet, Spitalul Elias, București, România

<sup>5</sup>Disciplina de Parodontologie, Facultatea de Medicină Dentară,

UMF „Carol Davila”, București, România

<sup>6</sup>Disciplina de Endodonție, Facultatea de Medicină Dentară, UMF „Carol Davila”, București, România

## REZUMAT

**Introducere.** Infertilitatea este o patologie cu frecvență în creștere, cu un impact semnificativ asupra calității vieții individului, al cărei tratament continuă să aibă o eficiență modestă. În consecință, abordarea globală a tuturor factorilor implicați în patogenia infertilității este importantă pentru posibila îmbunătățire a prognosticului infertilității. Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) și endometrioza sunt afecțiuni frecvent întâlnite la pacientele infertile. În ultimii ani, se acumulează date care sugerează că patologia parodontală poate fi asociată cu SOPC și endometrioza, fiind un posibil contributor în patogenia acestor afecțiuni. De aceea, ne-am propus să efectuăm un studiu care să revizuiască literatura existentă referitor la relația dintre afecțiunile parodontale și SOPC/endometrioza.

**Material și metodă.** Articolele publicate în bazele de date Pubmed, Google Scholar și Web of Science Core Collection au fost revizuite. Au fost incluse doar articolele publicate în limba engleză până în iulie 2019. Am utilizat pentru căutare următoarele cuvinte cheie: afecțiuni parodontale, endometrioza, sindromul ovarelor polichistice.

**Rezultate.** Asocierea dintre endometrioza și afectarea parodontală a fost analizată în două studii care au arătat o asociere semnificativă statistic a celor două afecțiuni. Pacientele autodeclarate cu endometrioza în baza de date National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) au avut un risc cu 57% mai mare de gingivită și parodontită comparativ cu pacientele nedecarate cu endometrioza.

Șapte studii caz-control au raportat o asociere între boala parodontală și SOPC. Pacientele cu SOPC și afecțiuni parodontale au avut un nivel crescut al interleukinelor proinflamatorii, al hsCRP (high sensitivity C-reactive protein) și al matrixmetaloproteinazelor. Intervenția terapeutică pentru SOPC sau pentru parodontite a fost asociată cu un nivel scăzut al markerilor de inflamație sistemică.

**Concluzii.** Deși studiile existente sunt puține, datele actuale sugerează o asociere între afecțiuni parodontale și endometrioza/SOPC. Studiile ulterioare sunt necesare pentru clarificarea mecanismelor responsabile pentru această asociere, cu posibile implicații terapeutice pozitive asupra tratamentului infertilității asociate acestor afecțiuni.

**Cuvinte cheie:** parodontite, sindromul ovarelor polichistice, endometrioza

## ABSTRACT

**Introduction.** Infertility is a condition with increasing frequency and a significant impact on the quality of life, whose treatment continues to have a modest efficiency. As a consequence, the global approach of all possible factors involved in the pathogenesis of infertility is important for the possible improvement of the prognosis of infertility treatment. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endometriosis are common disorders in infertile patients. In recent years, increasing evidence suggest that periodontal disease may be associated with PCOS and endometriosis, being a possible contributor to the pathogenesis of these disorders. That is why we aimed to perform a review of the existing literature regarding the relationship between periodontal disease and PCOS / endometriosis.

**Material and method.** Articles published in Pubmed, Google Scholar and Web of Science Core Collection databases were reviewed. Only articles published in English until July 2019 were included. The search was performed using the following keywords: periodontal disease, endometriosis, polycystic ovary syndrome.

**Results.** The association between endometriosis and periodontal disease was analyzed in two studies that showed a statistically significant association between the two conditions. Patients self-reported with endometriosis in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database had a 57% higher risk of gingivitis and periodontitis compared to patients not reported with endometriosis.

Corresponding author:

Prof. Dr. Paula Perlea

E-mail: paula.perlea@gmail.com

Article History:

Received: 24 February 2020

Accepted: 4 March 2020

Seven case-control studies reported an association between periodontitis and PCOS. Patients with PCOS and periodontitis had an increased level of pro-inflammatory cytokines, hsCRP (high sensitivity C-reactive protein) and matrix metalloproteinases. The therapeutic intervention for PCOS or for periodontitis were associated with a lower level of markers of systemic inflammation.

**Conclusions.** Although there are few existing studies, current data suggest an association between periodontitis and endometriosis / PCOS. Further studies are needed to clarify the mechanisms responsible for this association, with possible positive therapeutic implications on the treatment of infertility associated with these conditions.

**Keywords:** periodontitis, PCOS, endometriosis

## INTRODUCERE

Sănătatea orală este importantă pentru starea de bine a individului, însă, dincolo de acest aspect, afecțiunile precum boala parodontală par a fi asociate cu afecțiuni sistemice precum diabetul zaharat de tip 2, bolile cardiovasculare, boli autoimune, nașterea prematură și întârzierea de creștere intrauterină. Boala parodontală este o boală inflamatorie cronică cauzată de microorganismele de la nivelul plăcii dentare, aproximativ 50% dintre adulți având gingivită, 30% având un grad de parodontită și aproximativ 5-15% având parodontită severă (1).

Endometrioza este o inflamație mediată hormonal ce afectează 5-10% dintre femeile de vârstă reproductivă și 25-30% dintre pacientele infertile. Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) reprezintă cea mai frecventă cauză de infertilitate de cauză endocrină la femei și prezintă legături reciproce cu sănătatea orală. Astfel, ambele afecțiuni sunt prezente într-o proporție semnificativă la pacientele care se adresează pentru tratamentul infertilității. Cu toate progresele terapeutice din ultimele decenii înregistrate în medicina reproductivă, eficiența tratamentului infertilității rămâne modestă, în special dacă sunt luate în considerare încărcătura psihologică și așteptările acestor paciente. Spre exemplu, cu toate îmbunătățirile tehnologice din ultimul deceniu, inclusiv cu aplicația tehnologiei digitale în evaluarea embrionilor (time-lapse), există circa 30% embrioni euploizi care nu se implantează. Aceste aspecte îi determină pe specialiștii din domeniul medicinei reproductive să încerce identificarea cât mai detaliată a posibilor contributory la succesul tratamentului infertilității. Posibila legătură dintre afecțiunile parodontale și afecțiunile reproductive precum endometrioza și SOPC este un aspect care a început să capete recunoaștere, dar care ar putea să ofere perspective încurajatoare în îmbunătățirea tratamentului infertilității la aceste paciente.

## OBIECTIVE

Să evaluăm dacă există o asociere între afecțiunile parodontale și endometrioza/SOPC prin analiza datelor existente în literatură.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un review al literaturii în 2019, utilizând bazele de date Pubmed, Google Scholar și Web of Science Core Collection. Cuvintele cheie folosite au fost parodontite, afecțiuni dentare, endometrioza, sindromul ovarelor polichistice. Scrisorile către editor, comentariile, review-urile istorice, raportările de cazuri, articolele nepublicate au fost excluse.

## REZULTATE

Relația dintre endometrioza și boala parodontală a fost analizată în două studii publicate în 2009 (2) și 2018 (3). Studiul lui Kavoussi și colab. a analizat transversal 4.136 de femei cu vârste între 18 și 50 ani și a arătat că pacientele autodeclarate cu endometrioza au un risc de gingivită și parodontită cu 57% mai mare comparativ cu pacientele nedeclarate cu endometrioza (2). În acest studiu, analizând asocierea dintre endometrioza și cele patru subgrupe de paciente obținute în funcție de statusul parodontal, s-a constatat o asociere pozitivă între endometrioza și afecțiunile orale la pacientele cu gingivită și la pacientele cu gingivită și parodontită, comparativ cu grupul sănătos parodontal și grupul pacientelor cu parodontită fără gingivită (2). În plus, femeile cu afectare parodontală au avut nevoie de un timp cu două luni mai lung pentru a obține sarcina, comparativ cu pacientele fără afecțiuni parodontale (2).

Studiul lui Thomas și colab. a analizat 25 de femei cu endometrioza și 25 fără endometrioza (3) și a constatat că indicele gingival a fost semnificativ

mai mare la femeile cu endometrioză, iar proporția femeilor cu parodontită moderată-severă a fost mai mare (70%) la femeile cu endometrioză (3).

Relația dintre SOPC și boala parodontală a fost evaluată în șapte studii caz-control. Studiul lui Dursun și colab. (4) a fost primul studiu care a raportat o prevalență mai mare a indicelui plăcii dentare și a sângerării gingivale la sondare la pacientele cu SOPC comparativ cu grupul control, aspect confirmat și în studiul lui Rahiminejad și colab. (5).

Özçaka și colab. (2012) au evaluat prezența TNF- $\alpha$ , a receptorilor acestuia și a IL-6 în lichidul crevicular gingival, în salivă și în ser la pacientele cu SOPC și gingivită (30 paciente) și fără (31 paciente) și un grup de control (12 paciente) (6). Prezența gingivitei a fost asociată cu valori crescute ale IL-6 în ser, saliva și lichidul crevicular. În schimb, pacientele cu SOPC au avut valori crescute ale TNF alfa în salivă comparativ cu grupul de control. Similar, nivelul IL-17E a fost scăzut la pacientele cu SOPC și gingivită într-un studiu care a inclus 31 de femei cu SOPC și gingivită, 30 femei cu SOPC fără gingivită și 12 femei sănătoase (7). În aceste studii a fost observată o corelație între parametrii parodontali (adâncimea șanțului gingival la sondare) și nivelul seric al interleukinelor IL-17A și IL-17F (6), TNF- $\alpha$ , receptorii de TNF- $\alpha$  și nivelul salivar de IL6 la pacientele cu SOPC și gingivită (7).

Alkali și colab. (2015) au studiat nivelul matrix metaloproteinazei (MMP) 8 și al inhibitorului tisular al MMP-1 (TIMP-1) în ser și salivă la 80 de femei cu SOPC și 45 femei sănătoase (8). În acest studiu, gingivita a fost semnificativ mai frecventă la femeile cu SOPC comparativ cu grupul de control. Autorii au arătat că nivelul salivar și seric al MMP-8 și raportul MMP-8/TIMP-1 a fost semnificativ mai mare la femeile cu SOPC independent de prezența gingivitei. Nivelul seric și salivar al MMP-8 și raportul MMP-8/TIMP-1 au fost pozitiv corelate cu adâncimea șanțului gingival la sondare, sângerare gingivală la sondare, indicele plăcii dentare la pacientele cu SOPC, dar nu la cele sănătoase. Nivelul MMP-8 a fost crescut în ser și salivă la femeile cu SOPC și la cele cu gingivită (8).

Similar, nivelul seric al MMP-9 și mieloperoxidaza (MPO) au fost crescute la pacientele cu SOPC și gingivită comparativ cu cele fără gingivită (9). La pacientele cu SOPC s-a observat o corelație po-

zitivă între parametrii parodontali clinici și nivelul seric al MMP-9 și nivelul salivar al MPO, elastaza neutrofilă (NE) și MMP-9/TIMP-1 (9).

În studiul lui Varadan și colab. (10) au fost analizate 60 de femei împărțite în două grupuri egale, SOPC și control, din punctul de vedere al parametrilor parodontali: adâncimea șanțului gingival la sondare, indicele plăcii, indicele gingival modificat și sângerarea gingivală la sondare. S-a constatat că femeile cu SOPC au fost semnificativ diferite în ceea ce privește indicele gingival modificat și indicele plăcii comparativ cu grupul control ( $p < 0,05$ ). Nivelul malondialdehidei în ser și în lichidul gingival crevicular a fost semnificativ diferit în cele două grupuri. Sângerarea gingivală la sondare și indicele gingival modificat au fost pozitiv corelate cu nivelul seric al malondialdehidei. S-a constatat că nivelul inflamației gingivale a fost semnificativ mai mare la pacientele cu SOPC comparativ cu grupul control.

Akali și colab. (11) au analizat dacă patogenii parodontali și anticorpii serici îndreptați împotriva acestora sunt crescuți la pacientele cu SOPC. Grupul de studiu a inclus 45 de femei cu SOPC fără patologie parodontală, 35 de femei cu SOPC și gingivită, 25 de femei fără patologie sistemică sau parodontală, 20 de femei fără SOPC, dar cu gingivită. Au constatat că nivelul salivar al *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus oralis* și *Tannerella forsythia* a fost crescut la femeile cu SOPC față de cele fără SOPC, în special în prezența gingivitei. Prezența SOPC a fost asociată cu un nivel crescut al anticorpilor anti-*Porphyromonas gingivalis*, anti-*Prevotella intermedia* și anti-*Streptococcus oralis* la pacientele cu gingivită. Inflamația gingivală a fost pozitiv corelată cu nivelul bacteriilor în salivă la pacientele cu SOPC.

Un studiu care a cuprins 126 de participanți a arătat că pacientele cu SOPC nou diagnosticate au avut mai frecvent sângerarea gingivală la sondare, un nivel crescut al adâncimii șanțului gingival la sondare și al nivelului de atașament, al high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) și o prevalență crescută a parodontitei comparativ cu grupul de control și pacientele tratate cu SOPC (Porwal 2014). Pacientele nou diagnosticate cu SOPC au avut o probabilitate de 2,88 ori mai mare de a avea parodontită moderată. De asemenea, sângerarea

gingivală la sondare și nivelul de atașament au fost semnificativ asociate cu nivelul seric al hsCRP după ajustare pentru factorii de confuzie, cu ambele variabile atât ca predictorii, cât și ca variabile dependente (12).

Deepti și colab. (13) au evaluat efectul terapiei nonchirurgicale pentru parodontită și al terapiei medicamentoase (mioinozitol) asupra nivelului seric al hsCRP și al rezistenței la insulină la femeile cu SOPC și parodontită cronică (13). Pacientele care au primit și tratament parodontal nonchirurgical au avut parametrii parodontali semnificativ îmbunătățiți comparativ cu grupul care a primit doar tratament medicamentos. De asemenea, hsCRP și indicele de insulinorezistență HOMA au fost reduse semnificativ în ambele grupuri la 3 și 6 luni de urmărire, deși reducerea hsCRP a fost mai mare în grupul tratat cu ambele terapii comparativ cu cel tratat doar cu mioinozitol.

O prezentare de caz publicată în 2014 (14) a arătat că o pacientă cu SOPC și inflamație gingivală a prezentat receptori de estrogeni, dar nu de progesteron la nivelul țesutului gingival, sugerând că prezența acestor receptori ar putea media apariția leziunilor gingivale în SOPC.

În studiul lui Pavlatou, s-a remarcat o tendință de corelare a gingivitei inflamatorii (indicele gingival) înainte de fertilizarea *in vitro* (FIV) cu numărul de ovocite obținute după stimularea ovariană ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,04$ ) și cu numărul de embrioni de bună calitate obținuți după FIV (15).

## DISCUȚII

### Endometrioza și parodontita

Endometrioza este o afecțiune estrogen-mediata caracterizată prin prezența glandelor și a stromei endometriale în afara cavității uterine. Din punct de vedere patogenic, endometrioza este caracterizată printr-o inflamație sistemică cronică. Se consideră că, printre multitudinea de factori implicați în persistența țesutului endometriotictopic, un factor care contribuie decisiv este defectul capacității sistemului imunitar de a inactiva fluxul menstrual retrograd.

Deși doar două studii au analizat asocierea bolii parodontale cu endometrioza, unul dintre acestea a analizat 4.136 de femei cu vârste cuprinse între 18 și 50 ani incluse în cohorta National Health and

Nutrition Examination Survey (NHANES) în perioada 1999-2004. În acest studiu, s-a constatat că femeile cărora li s-a spus că au endometrioză prezintă o probabilitate cu 57% mai mare de a avea parodontită comparativ cu pacientele fără endometrioză. În consecință, deși numărul studiilor este redus, numărul de paciente analizate este suficient de mare pentru o analiză statistică corectă.

Boala parodontală este o afecțiune care include gingivita drept variantă mai ușoară, o inflamație reversibilă a țesuturilor moi adiacente dinților, dar și parodontita, forma mai severă a bolii, care în esență este reprezentată de distrugerea țesuturilor moi, a osului alveolar și a celorlalte structuri de susținere a dentiției. Se consideră că lipopolizaharidele și ADN-ul conținut de bacteriile din placa dentară prezintă la pacientele cu parodontită sunt responsabile pentru producerea citokinelor proinflamatorii și a inflamației sistemice cronice. În plus, aceste citokine proinflamatorii pot determina recrutarea de neutrofile hiperresponsive, care cresc producția de specii reactive de oxigen. Astfel, se poate specula că unul dintre mecanismele care conectează cele două afecțiuni, endometrioza și parodontita, este reprezentat de inflamația sistemică cronică întâlnită în ambele boli, cu posibilitatea potențării reciproce. În plus, ambele afecțiuni au fost asociate cu o dereglare a răspunsului imun. Astfel, în endometrioza a fost descrisă scăderea activității celulelor natural killer și a citotoxicității împotriva celulelor endometriale, rezultând toleranța răspunsului imun față de implanturile endometriozeice, dar, în același timp, fiind asociată cu un risc crescut de afecțiuni autoimune (16). Boala parodontală este, de asemenea, considerată o afecțiune cu componentă autoimună, aspect semnalat încă din 1965 de către Brandtzaeg și Kraus (17). În plus, este considerată un posibil trigger pentru afecțiuni cu patogenie autoimună precum poliartrita reumatoidă. O posibilă explicație este expunerea la bacteriile din placa dentară, ca posibilă sursă de apariție a autoanticorpilor. În concluzie, în prezența unei dereglări a răspunsului imun, precum în endometrioza, expunerea la patogenii parodontali poate conduce la apariția unui răspuns autoimun care să determine sau să amplifice procesele inflamatorii parodontale. În schimb, inflamația parodontală poate avea răsunet sistemic, contribuind la inflamația sistemică cronică din endometrioza.

## Sindromul ovarului polichistic și parodontita

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) este o afecțiune cu determinism genetic, al cărei tablou clinic include anovulație cronică, hiperandrogenism și aspectul ecografic de ovar polichistic. Este cea mai frecventă tulburare endocrină la femeile de vârstă reproductivă, cu o prevalență variind de la 6,5% la 8% (11). Asocierea între SOPC și parodontită a fost descrisă prima dată de Dursun în 2011 (4). Ambele afecțiuni sunt caracterizate de o inflamație sistemică cronică, fiind posibil ca aceasta să fie veriga patogenică comună responsabilă pentru asocierea celor două condiții. Această ipoteză este susținută de constatarea nivelului crescut al citokinelor proinflamatorii, al proteinei C reactive și a leucocitelor la ambele categorii de pacienți. În plus, studiul lui Ozcaka și colab. (6) a arătat că nivelul IL6 este crescut în serul, saliva și lichidul crevicular la pacientele cu SOPC și gingivită, sugerând că asocierea celor două afecțiuni acționează sinergic asupra inflamației sistemice și gingivale. În schimb, IL-17E a fost scăzută la pacientele cu SOPC și gingivită (7). În aceste studii, a fost observată o corelație între parametrii parodontali și nivelul seric al interleukinelor IL-17A și IL-17F (7), TNF- $\alpha$ , receptori de TNF- $\alpha$  și nivelul salivar de IL6 la pacientele cu SOPC și gingivită (6,7). Relația dintre SOPC și patologia parodontală este probabil bidirecțională. Astfel, proliferarea bacteriană de la nivelul plăcii dentare la pacienții cu afecțiuni parodontale conduce la o inflamație locală, dar și sistemică, agravând astfel inflamația sistemică din SOPC. Similar, inflamația sistemică din SOPC poate conduce la creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii și al altor mediatori ai inflamației la nivelul structurilor parodontale.

MMPs sunt enzime proteolitice eliberate de către neutrofilele prezente la locul inflamației care determină degradarea matricei extracelulare ca răspuns la infecția bacteriană în parodontită. Nivelul crescut al MMP-8 în ser și salivă la pacientele cu SOPC și gingivită poate fi implicat atât în procesele distructive din gingivită/parodontită, cât și în dereglarea funcției ovariene, întâlnită în SOPC, deoarece atât steroidogeneza ovariană, cât și ovulația implică o remodelare tisulară continuă în care MMPs sunt implicate. În plus raportul MMP/TIMP 1 crescut la pacientele cu ambele afecțiuni sugerea-

ză o capacitate redusă de atenuare a acțiunii MMPs la aceste pacienți.

Este, de asemenea, posibil ca pacientele cu SOPC să aibă o populație bacteriană particulară. Acest aspect este sugerat de creșterea proporției anumitor bacterii în flora orală a pacientelor cu SOPC și gingivită, dar și a nivelului seric al anticorpilor îndreptați împotriva anumitor bacterii. Se observă astfel o modificare cantitativă a florei microbiene orale și o exacerbare a răspunsului sistemic la membrii selectivi ai acestei comunități microbiene induse de SOPC. Un factor favorizant pentru modificarea florei microbiene în SOPC ar putea fi anomaliile hormonale asociate cu această afecțiune. Astfel, acumularea estrogenilor în țesuturile parodontale a fost demonstrată a furniza nutrienții necesari creșterii bacteriene (18). Este de asemenea posibil ca o receptivitate crescută a țesuturilor la estrogeni să predisună aceste pacienți la apariția complicațiilor gingivale. Acest aspect este susținut de o prezentare de caz care a raportat că prezența gingivitei a fost asociată cu prezența receptorilor pentru estrogeni, dar nu și pentru progesteron la o pacientă cu SOPC și gingivită comparativ cu cele fără gingivită (14). În schimb, lipopolizaharidele produse de flora parodontală pot conduce la creșterea citokinelor proinflamatorii (19), contribuind astfel la agravarea inflamației cronice din SOPC.

Efectul intervențiilor terapeutice pentru cele două afecțiuni sugerează o relație bidirecțională între SOPC și parodontită, cu capacitatea de a se potența reciproc. Astfel, s-a constatat că pacientele nou diagnosticate cu SOPC au avut afectare parodontală mai frecventă și mai severă comparativ cu pacientele tratate cu SOPC (12). De asemenea, nivelul inflamației sistemice a fost mai mare la pacientele netratate, sugerând că modalitățile terapeutice de influențare a inflamației sistemice în SOPC pot contribui la reducerea patologiei parodontale. În schimb, asocierea tratamentului nonchirurgical pentru parodontită la tratamentul medicamentos pentru SOPC a contribuit la reducerea inflamației sistemice la pacientele cu SOPC. În consecință, ameliorarea oricăreia dintre cele două afecțiuni poate avea un impact pozitiv asupra celeilalte, cu implicații terapeutice și patologice (20).

Date în susținerea acestei ipoteze sunt oferite de studiile care au arătat că tratamentul laser al paro-

dontopatiilor este asociat cu scăderea nivelului citokinelor proinflamatorii la pacienții cu afecțiuni coronariene (21,22), iar tratamentul nonchirurgical al parodontitei îmbunătățește valorile glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

## CONCLUZII

Datele actuale sugerează existența unei asocieri între patologia parodontală și afecțiuni precum endometrioza sau SOPC. Mecanismele responsabile pentru această asocieră sunt prea puțin cunoscute, necesitând aprofundare prin studii experimentale și clinice. Pe baza informațiilor actuale, am putea considera că aceste afecțiuni sunt conectate printr-o inflamație sistemică și se pot potența reci-

proc. Cu toate acestea, dacă parodontopatia este cauza sau efectul este greu de spus în acest moment. Aceste detalii patogenice sunt esențiale din perspectiva terapeutică, permițând clinicianului să poată interveni eficient asupra factorilor cauzali pentru ameliorarea consecințelor. În absența acestor informații, este prudent să se acorde importanță identificării și tratării patologiei parodontale la pacientele cu endometrioza sau SOPC, în special dacă asociază și infertilitate, pentru îmbunătățirea rezultatelor tratamentului.

## Mențiuni

Toți autorii au contribuție egală la realizarea acestui articol.

*Conflict of interest:* none declared  
*Financial support:* none declared

## BIBLIOGRAFIE

- Burt B. Position paper: Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005; 76:1406-19.
- Kavoussi SK, West BT, Taylor GW, Lebovic DI. Periodontal disease and endometriosis: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):335-42.
- Thomas V, Uppoor AS, Pralhad S, Naik DG, Kushtagi P. Towards a Common Etiopathogenesis: Periodontal Disease and Endometriosis. *J Hum Reprod Sci* 2018 Jul-Sep; 11(3):269-273.
- Dursun E, Akalin FA, Guncu GN, Cinar N, Aksoy DY, Tozum TF et al. Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95:320-323.
- Rahiminejad ME, Moaddab A, Zaryoun H, Rabiee S, Moaddab A, Khodadoustan A. Comparison of prevalence of periodontal disease in women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Dental Res J* 2015; 12:507-512.
- Özçaka Ö, Ceyhan BÖ, Akcali A, Biçakci N, Lappin DF, Buduneli N. Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol*. 2012 Dec;83(12):1529-37.
- Özçaka Ö, Buduneli N, Ceyhan BO, Akcali A, Hannah V, Nile C, Lappin DF. Is interleukin-17 involved in the interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol*. 2013 Dec;84(12):1827-37.
- Akcali A, Bostanci N, Ozçaka O, Oztürk-Ceyhan B, Gumus P, Tervahartiala T et al. Elevated matrix metalloproteinase-8 in saliva and serum in polycystic ovary syndrome and association with gingival inflammation. *Innate Immunity* 2015; 21: 619–625.
- Akcali A, Bostanci N, Özçaka Ö, Gümüş P, Öztürk-Ceyhan B, Tervahartiala T, Husu H, Buduneli N, Sorsa T, Belibasakis GN. Gingival Inflammation and Salivary or Serum Granulocyte-Secreted Enzymes in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *J Periodontol*. 2017 Nov;88(11):1145-1152.
- Varadan M, Gopalkrishna P, Bhat PV, Kamath SU, Kumar S. Influence of polycystic ovary syndrome on the periodontal health of Indian women visiting a secondary health care centre. *Clin Oral Invest*. 2019 Aug;23(8):3249-3255.
- Akcali A, Bostanci N, Özçaka Ö, Öztürk-Ceyhan B, Gümüş P, Buduneli N, Belibasakis GN. Association between polycystic ovary syndrome, oral microbiota and systemic antibody responses. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e108074.
- Porwal S, Tewari S, Sharma RK, Singhal SR, Narula SC. Periodontal status and high-sensitivity C-reactive protein levels in polycystic ovary syndrome with and without medical treatment. *J Periodontol*. 2014 Oct;85(10):1380-9.
- Deepti, Tewari S, Narula SC, Singhal SR, Sharma RK. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy Along With Myo-Inositol on High-Sensitivity C-Reactive Protein and Insulin Resistance in Women With Polycystic Ovary Syndrome and Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2017 Oct;88(10):999-1011.
- 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 Jun;59(2):252-7.
- Pavlatou A, Tsami A, Vlahos N, et al. The effect of in vitro fertilization on gingival inflammation according to women's periodontal status: clinical data. *J Int Acad Periodontol*. 2013;15:36-42.
- Shigesaki N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul; 25(4): 486-503.
- Brandtzaeg P, Kraus FW. Autoimmunity and periodontal disease. *Odontol Tidskr*. 1965 Jun 30;73:281-393.
- Raber-Durlacher JE, van Steenberghe TJ, Van der Velden U, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: Clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *J Clin Periodontol*. 1994 Sep; 21(8):549-58.
- Lindemann RA, Economou JS, Rothermel H. Production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lipopolysaccharides. *J Dent Res*. 1988 Aug; 67(8):1131-5.
- Kellesarian SV. Association between periodontal disease and polycystic ovary syndrome: A systematic review. *International Journal of Impotence Research* (2017) 29, 89-95.
- Javed F, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Ranna V, Qadri T, Yunker M et al. Effect of Nd:YAG laser-assisted non-surgical periodontal therapy on clinical periodontal and serum biomarkers in patients with and without coronary artery disease: A short-term pilot study. *Lasers Surg Med* 2016; 48:929-935.
- Offenbacher S, Beck JD. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *Am Heart J* 2005; 149:950-4.