



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ

KONUK SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**TRİGLİSERİD/GLUKOZ (TyG) İNDEKSİ İLE POLİKİSTİK OVER
SENDROMU ARASINDAKİ İLİşKİ**

Dr. Hilal Kevser Baycan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**TRİGLİSERİD/GLUKOZ (TyG) İNDEKSİ İLE POLİKİSTİK OVER
SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Hilal Kevser Baycan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Ekin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki asistanlık serüvenimde öncelikle bana kattığı bilgi, beceri, nosyon ve cerrahi yetenekler için, gösterdikleri büyüklük ve sabırdan ötürü değerli Prof. Dr. Murat Ekin, Prof. Dr. Keziban Doğan ve Prof. Dr. Levent Yaşar'a,

Bizi bir kliniğin içinde birlik ve beraberlik içerisinde hissettiren ve motivasyonunu eksik etmeyen Doç. Dr. Şükrü Yıldız'a, bana kıymetli tecrübelerini paylaşmasından dolayı çok şanslı hissettiğim Op. Dr. Celal Yola 'ya, cerrahisi ile bakış açımda ufuklar açan Op. Dr. Haluk Seyrekbasan'a ve adını sayamayacağım asistanlık sürem boyunca bana bilgileri ile ışık tutan kliniğimdeki tüm uzman büyüklerime,

Bu yolu birlikte yürüdüğüm, bana güzel dostluklarını kazandıran ve iyi ki İstanbul'a gelip onlarla tanıştım dedirten değerli eş kıdemlerime,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana inanan, güvenen, benim ilerlememde her şeyden çok emeği olan biricik annem Yasemin Ulu'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hilal Kevser Baycan

Mayıs 2025

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	12
2.GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	14
2.1.1 Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji.....	14
2.1.2 Tanı Kriterleri.....	14
2.1.3.1 Genetik Faktör	17
2.1.3.2 Gonadotropinlerin Salgılanması ve Etkileri	18
2.1.3.3 Steroidogenez ve Hiperandrojenemi	18
2.1.3.4 İnsülin Salınımı ve Etkisi	20
2.1.3.5 Obezite ve Çevresel Faktörler	21
2.1.4 Klinik Bulgular.....	22
2.1.4.1 Menstrüel Disfonksiyon	22
2.1.4.2 Hiperandrojenizm	23
2.1.4.3 Polikistik Over Morfolojisi	25
2.1.4.4 Metabolik Sorunlar	26
2.1.5 Laboratuvar Testleri ile Değerlendirme.....	29
2.1.6 Uzun Dönem Riskler	33
2.2 TRİGLİSERİD/GLUKOZ İNDEKSİ (TyG)	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
4. BULGULAR	41

5. TARTIşMA	56
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR.....	61



KISALTMALAR

AKG/AKŞ: Açlık Kan Glukozu/ Açlık Kan Şekeri

AMH: Anti-Müllerian Hormon

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve)

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DM: Diyabetes Mellitus

E2: Estradiol

ESHRE: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği

FAI: Serbest Androjen İndeksi

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HA: Hiperandrojenizm

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HOMA: Homeostasis Model Assessment

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IR: İnsülin rezistansı/direnci

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LC-MS/MS: Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektroskopisi

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LH: Luteinleştirici Hormon

MetS: Metabolik Sendrom

mFG: Modifiye Ferriman Gallwey

NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması)

Non-HDL-K: HDL dışı kolesterol

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)

OA: Oligo-anovülasyon

OD: Ovulasyon Disfonksiyonu

OKS: Oral kontrasepsif

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PRL: Prolaktin

ROC: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

TyG: Trigliserid/Glukoz

17-OH-P: 17-Hidroksiprogesteron

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

<i>Tablo 1: Farklı konsensüslerle göre PKOS tanı kriterleri</i>	16
<i>Tablo 2: Fenotiplere göre demografik özellikler</i>	41
<i>Tablo 3: ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri</i>	42
<i>Tablo 4: Fenotipler arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları</i>	44
<i>Tablo 5: Fenotipler arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasının devamı</i>	45
<i>Tablo 6: TyG indeksi kesme değerlerine göre demografik özellikleri</i>	46
<i>Tablo 7: TyG kesme değerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması 1.</i>	48
<i>Tablo 8: TyG kesme değerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması 2.</i>	49
<i>Tablo 9: Tüm hastaların TyG ile bakılan bazı parametrelerinin ilişkisi</i>	50
<i>Tablo 10: Fenotip A'da TyG ile parametreler arası ilişki</i>	51
<i>Tablo 11: Fenotip B'de TyG ile parametreler arası ilişki</i>	52
<i>Tablo 12: Fenotip C'de TyG ile parametreler arası ilişki</i>	53
<i>Tablo 13: Fenotip D'de TyG ile parametreler arası ilişki</i>	54

ŞEKİL LİSTESİ

<i>Şekil 1: PKOS Patofizyolojisi.....</i>	<i>19</i>
<i>Şekil 2 Hirşutizm Değerlendirilmesi, Ferriman-Gallwey Skorlaması.....</i>	<i>24</i>
<i>Şekil:3 ROC Eğrisi Grafiği.....</i>	<i>43</i>



ÖZET

TRİGLİSERİD/GLUKOZ (TyG) İNDEKSİ İLE POLİKİSTİK OVER SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Polikistik Over Sendromlu Türk kadınlarında insülin direncini (IR) saptamada trigliserid/glukoz (TyG) indeksinin performansını analiz etmeyi ve farklı PKOS fenotipleri arasındaki değişkenliğini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma PKOS ve fenotiplerinde TyG indeksinin IR ile ilişkisini, çeşitli hormonal ve metabolik belirteçlerle olan korelasyonlarını kapsamlı bir şekilde ortaya koymayı hedefledi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında takip edilen, Rotterdam kriterlerine göre tanı almış 18-35 yaş aralığında 100 PKOS hastası (her fenotipten 25 hasta) dahil edildi. Hastalara ait kaydedilmiş demografik ve klinik bilgilerle birlikte açlık kan glukozu, trigliserid, detaylı hormonal ve metabolik parametrelerinin kayıtları alındı. TyG indeksi, HOMA-IR $\geq 2,5$ değerinde insülin direnci varlığı tanımlanarak hesaplandı. TyG'nin tüm hastalarda ve fenotiplerde parametrelerle ilişkisinde istatistiksel $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: TyG indeksi, IR tanısında anlamlı bir performans gösterdi (AUC=0,746, $p=0,001$; kesme değeri $>8,12$, duyarlılık %72,3, özgüllük %66), ancak ortalama TyG değerleri fenotipler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi ($p > 0,05$), tüm gruplarda belirlenen kesme değerine yakın seyretti. Tüm PKOS grubunda TyG, HOMA-IR, açlık kan şekeri, açlık insülin, total kolesterol, LDL ve trigliserid ile pozitif, HDL ile negatif yönde anlamlı korelasyon gösterirdi. Fenotip bazlı analizlerde, TyG ile trigliserid arasında tüm fenotiplerde güçlü pozitif korelasyon izlendi ancak A ve B fenotiplerinde TyG, daha fazla sayıda metabolik parametreyle (TG, HOMA-IR, açlık insülin ile pozitif, HDL ile negatif) anlamlı korelasyon sergiledi. Aksine, TyG ile VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, DHEA-S, SHBG total ve serbest testosteron arasında genel grupta ve çoğu fenotipte anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Bu öncü çalışma, Türk PKOS'lu kadınlarda TyG indeksinin IR değerlendirmesinde pratik ve maliyet etkin bir alternatif olabileceğini göstermiştir. TyG, IR tanısında orta düzeyde performans sergilemiş ve lipid/glisemik parametrelerle

de anlamlı ilişkiler sunmuştur. Fenotipler arasında genel TyG farkı olmasa da spesifik korelasyonlar izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Trigliserid glukoz indeksi, insülin direnci, polikistik over sendromu, HOMA-IR, fenotip



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TRIGLYCERIDE/GLUCOSE (TyG) INDEX AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Aims: We aimed to analyze the performance of the triglyceride/glucose (TyG) index in detecting insulin resistance (IR) in Turkish women with Polycystic Ovary Syndrome and to investigate its variability among different PCOS phenotypes. This study aimed to comprehensively reveal the relationship of the TyG index with IR and its correlations with various hormonal and metabolic markers in PCOS and its phenotypes.

Materials and Methods: 100 PCOS patients aged 18-35 years (25 patients from each phenotype) who were followed between January 2024 and January 2025 and diagnosed according to the Rotterdam criteria were included. Recorded demographic and clinical information of the patients, along with their fasting blood glucose, triglyceride, detailed hormonal, and metabolic parameter records, were obtained. The TyG index was calculated by defining the presence of insulin resistance at a HOMA-IR ≥ 2.5 . Statistical $p < 0.05$ was considered significant for the relationship of TyG with parameters in all patients and phenotypes.

Results: The TyG index showed a significant performance in the diagnosis of IR (AUC=0.746, $p=0.001$; cut-off value > 8.12 , sensitivity 72.3%, specificity 66%), but the mean TyG values did not show a statistically significant difference between phenotypes ($p > 0.05$), and remained close to the determined cut-off value in all groups. In the entire PCOS group, TyG showed significant positive correlations with HOMA-IR, fasting blood glucose, fasting insulin, total cholesterol, LDL, and triglyceride, and a significant negative correlation with HDL. In phenotype-based analyses, a strong positive correlation was observed between TyG and triglyceride in all phenotypes, but in phenotypes A and B, TyG showed significant correlations with a greater number of metabolic parameters (positive with TG, HOMA-IR, fasting insulin; negative with HDL). Conversely, no significant relationship was found between TyG and BMI, LH/FSH, AMH, FAI, SHBG, DHEA-S, total and free testosterone, and in the general group and most phenotypes.

Conclusion: This pioneering study has shown that the TyG index can be a practical and cost-effective alternative in the evaluation of IR in Turkish women with PCOS. TyG exhibited a moderate performance in the diagnosis of IR and offered significant relationships with lipid/glycemic parameters. Although there was no general TyG difference between phenotypes, specific correlations were observed.

Keywords: Triglyceride glucose index, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, HOMA-IR, phenotype



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda %10 ila %13 arasında görülen en yaygın endokrin bozukluktur ve ergenlikten menopoz sonrasına dek yaşam boyu etkileri vardır(1). Morbiditeyi artırabilen ve önemli sağlık sonuçlarına neden olabilen PKOS için Rotterdam tanı kriterleri uluslararası onaylanmış olup oligo veya anovulasyon, hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal) ve polikistik over morfolojisi özelliklerinden ikisinin varlığında hastalar için tanı koydurmaktadır. Hastalığın bu kriterlere göre dört fenotipi vardır. Klasik fenotip (fenotip A) tüm tanı kriterlerini içeren hasta grubudur. Ultrasonda polikistik over morfolojisi (PKOM) olmadan hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon ile prezente olan fenotip B'dir. Hiperandrojenizm ve PKOM ile prezente olan ovulatuvar fenotip C'dir. Belirgin hiperandrojenizm olmaksızın oligo-anovulasyon ve PKOM varlığı hiperandrojenik olmayan fenotip D'dir.

İnsülin direnci PKOS'un temel bir özelliği kabul edilir ve hiperinsülinemi mekanizmaları ile obeziteye bağımlı olmaksızın ancak obezite ile kötüleşerek PKOS'un patofizyolojisinde ve metabolik belirtilerinde önemli bir rol oynar(2). İnsülin ayrıca artmış GnRH ve LH salınımlarında rol oynayarak başta androjenler olmak üzere overde steroid hormonlarının artan sentezine de yol açar. İnsülin duyarlılığını artıran farmakoterapi kullanan PKOS'lu kadınlarda açlık insülin düzeylerinde azalma kanıtlanmıştır; bu tedavinin aynı anda androjen seviyelerini düşürdüğü ve over fonksiyonlarını iyileştirdiği de görülmüştür. Öte yandan, genellikle insülin direncinden hiperandrojenemiye tek yönlü bir ilişki düşünülse de hiperandrojeneminin insülin direnci (IR) ve hiperinsülinemiyi sürdürebileceği düşünülmektedir. PKOS bağlamında, insülin direnci ve hiperandrojenemi, birbirlerini karşılıklı sürekli uyaran bir kısır döngü oluşturuyor gibi gözükmektedir. Endokrin ve metabolik değişikliklerin bu birleşimi hem metabolik hem de kardiyovasküler komorbiditelerin ilerleyici gelişimi için ortam hazırlar ve bu hastaların yönetimini daha da karmaşık hale getirir(3).

Yapılan çalışmalarda hiperinsülinemi PKOS'lu kadınlarda IR, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olduğu görülmüştür. Bu yüzden erken tespit edilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Trigliserid/Glukoz (TyG) indeksi insülin direnci belirteçleriyle korelasyon gösteren ve insülin direncini tespit etmede öne sürülen yeni modellerden biridir. Kardiyovasküler hastalıklarla, özellikle aterosklerozla da yakından ilişkisi bulunmuştur(4). Trigliserid/Glukoz (TyG) indeksi ($\ln(\text{Trigliserid} \times \text{Açlık Kan Şekeri}) / 2$) ile hesaplanır. TyG indeksinin hesaplanmasının basitliği, ayakta tedavi alan hastalarda insülin direncini ve buna bağlı diğer hormonal ve metabolik etkileri değerlendirmede bir ayrıcalık sunabilir(5).

PKOS'un birden fazla endokrin patofizyolojik durumu içinde barındıran doğası, klinik bulguların ve laboratuvar parametrelerinin yeni bir belirteç olan Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG-İndeksi) ile korelasyonunu değerlendirmeyi ve bu indeksin mevcut dört fenotipteki klinik farklılıklarla birlikte öngörebildiği bulguları saptamayı çalışmamızın amacı haline getirmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1 Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya genelinde son yapılan meta-analizlere göre kadınların %10 ila %13'ünü etkileyen bir sağlık sorunudur. Üreme çağındaki kadınlarda görülen, üreme sağlığı başta olmak üzere birçok alanı etkileyen karmaşık ve oldukça yaygın bir endokrin bozukluktur. Bu sendromun ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlandığı bilinmektedir(6). Ancak, yumurtalıklarda gözlemlenen bu tür kistlerin varlığına dair ilk bulgular 19. yüzyıla dayanmaktadır. O dönemlerde nedenleri ve diğer sağlık sorunlarıyla olan ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Stein ve Leventhal çalışmalarında ortak özellikleri olan yedi kadında polikistik over sendromunu adet düzensizlikleri, aşırı tüylenme ve çok sayıda küçük folikülle dolu genişlemiş yumurtalıklar olarak tanımlamışlardır. Bu durumun, yumurtalık hacmindeki artışla ilişkili olduğunu ve adet görmeme sorununa yol açtığını belirtmeleri bu alanda çığır açıcı olmuştur. Geliştirdikleri over kama rezeksiyonu yöntemi sayesinde, incelenen tüm kadınlarda düzenli adet döngüleri geri kazanılmış ve hatta bazıları gebe kalmıştır. Bilateral over kama rezeksiyonunda ise başarı oranı daha da artarak, kadınların yaklaşık %90'ında mens kanaması düzenlenmiş ve %65'inde gebelik elde edilmiştir(7).

PKOS, bir sendrom olarak tanımlanır. Yani, tek bir belirti veya testle teşhis edilemez. Birçok farklı belirti ve özelliğin bir araya gelmesiyle ortaya çıkar. Uzun vadede hastalar infertilite, disfonksiyonel kanama, endometriyal karsinom, obezite, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve muhtemelen kardiyovasküler hastalık için artmış riskler taşımaktadırlar. Bu sebeple PKOS tanısı konan kadınlar için yaşam boyu tedavi gerekebilir. Tedavi yöntemleri, hastanın yaşına, şikayetlerine ve genel sağlık durumuna göre belirlenir. Tedavinin amacı, belirtileri hafifletmek, doğurganlığı artırmak ve uzun vadeli sağlık risklerini azaltmaktır(6).

2.1.2 Tanı Kriterleri

Tanı kriterlerinin düzenlenmesine dair ilk resmi girişim, Nisan 1990'da ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü tarafından düzenlenen konferansta gerçekleşmiştir. Bu toplantıda, diğer bozuklukların dışlanması ardından:

- 1- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmi (HA)
- 2- Kronik oligo-anovülasyonu (OA)

PKOS'un temel tanısal özellikleri olarak belirlenmiştir.

İkinci tanım, Mayıs 2003'te Hollanda'nın Rotterdam şehrinde bir araya gelen 27 PKOS uzmanının fikir birliği ile oluşturulmuştur. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ile Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından bu toplantıda, NIH 1990 tanımına ek olarak bir ultrason bulgusu olan polikistik over morfolojisi (PKOM) de tanı kriterlerine dahil edilmiştir.

2003 yılında kaydedilen ESHRE/ASRM PKOS kriterleri, aşağıdaki üç bulgudan en az ikisinin mevcut olması gerekir:

- 1- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA)
- 2- Kronik yumurtlama disfonksiyonu (OD)
- 3- Sekonder nedenlerin dışlanması ardından polikistik over morfolojisi (PKOM)

Artan bilimsel çalışmalar, PKOS patofizyolojisinin temelinde hiperandrojenizm (HA) olduğunu ve bu durumun metabolik sorunlarla yakından ilişkili olduğunu göstermiş ve hiperandrojenizmi olmayan, sadece düzensiz adet gören ve polikistik overlere sahip kadınların gerçek anlamda PKOS hastası olup olmadığı tartışma konusu haline gelmiştir(8).

2006 yılında Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu (AE-PCOS) Derneği tarafından PKOS fenotipleri ile bağımsız morbiditeleri arasındaki bağlantıyı belirlemek için literatür sistematik olarak incelenmiştir. Bu inceleme, PKOS'un esas olarak androjen fazlalığı bozukluğu olduğunu ve PKOS tanısının, diğer nedenler dışlandığında,

- 1- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin (HA) varlığına
- 2- Ovaryan disfonksiyon (OD veya PKOM)

Dayanması gerektiği sonucuna varmıştır. Bu nedenle, AE-PCOS 2006 kriterleri, 2003 Rotterdam tanımlaması tarafından önerilen hiperandrojenizmi olmayan fenotipi (yani PKOM ve ovulasyon bozukluğu içeren fenotip D) dışlamıştır.

2012 yılında NIH, diğer konuların yanı sıra mevcut tanı kriterlerinin "avantajlarını ve dezavantajlarını" ele alan Kanıta Dayalı Metodoloji PKOS Atölyesi düzenlemiştir. Sonuç olarak, panel, daha geniş olan ESHRE/ASRM 2003 kriterlerinin kullanılmasını önermiş, ancak dahil edilen PKOS fenotipinin detaylı bir şekilde açıklanmasını talep etmiştir. Azziz ve ark. tarafından daha önce önerildiği gibi, NIH konsensus paneli aşağıdaki fenotip sınıflandırmasının kullanılmasını önermiştir (9):

- Fenotip A: HA (klinik veya biyokimyasal olarak mevcut) +OD +PKOM;
- Fenotip B: HA + OD;
- Fenotip C: HA + PKOM;
- Fenotip D: OD + PKOM

Tablo 1: Farklı konsensüslara göre PKOS tanı kriterleri

Parametre	NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AE-PKOS 2006	NIH 2012 ESHRE/ASRM 2003'ün uzantısı
Kriterler	HA OA	HA OD PKOM	1.HA 2.Over fonksiyon bozukluğu (OD ve/veya PKOM)	1. HA 2.OD 3.PKOM
Sınırlamalar (Hepsinde ilgili veya taklit eden etyolojilerin dışlanması)	İki kriterden ikisi gereklidir.	Üç kriterden ikisi gereklidir.	İki kriterden ikisi gereklidir.	1.Üç kriterden ikisi gereklidir ve belirli fenotiplerin tanımlanması şunları içerir: A: HA+ OD + PKOM B: HA + OD C: HA + PKOM D: OD + PKOM

Önerilen fenotipik yaklaşım, klinik uygulama ve epidemiyolojik araştırmalar için oldukça uygundur(10). HA, ovulasyon bozukluğu ve PKOM varlığı temel PKOS özellikleri olarak kabul edildiği sürece, PKOS'u tanımlamak için kullanılan spesifik kriterler (NIH 1990, ESHRE/ASRM 2003 veya AE-PCOS 2006) sınırlı bir öneme sahiptir, çünkü temelde PKOS fenotipleri mevcut tüm tanımların temel yapı taşlarıdır.

Her üç sınıflandırma da özellikle androjen salgılayan tümörler, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), hiperprolaktinemi, hipotiroidizm, hipertekoz, hiperkortizolizm, Cushing sendromu ve bazı over tümörleri gibi benzer belirti ve semptomları gösterebilecek spesifik hastalıkları ayırıcı tanıda dışlamıştır. Ayrıca ergenlik dönemindeki kadınlar, üreme fonksiyonlarının olgunlaşmasının normal aşamalarında mevcut olabilen polikistik morfolojiye ve anovuluar semptomlara sahip olabilirler, bu nedenle tanı almak için yetersizdirler(11).

2.1.3 Patofizyoloji

Polikistik over sendromunun (PKOS) etyopatogenezi karmaşık ve multifaktöriyel yapısı sebebiyle tam olarak bilinmese de temelde steroid üretimindeki bozukluklar, genetik yatkınlık, hipotalamus ve hipofiz bezinin işlev bozukluğu, insülin direnci ve obezite gibi faktörlerin hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir(12).

2.1.3.1 Genetik Faktör

Polikistik over sendromu (PKOS) hem üremeyle ilgili sorunlara hem de metabolik bozukluklara yol açabilmektedir. Özellikle ikiz çalışmalarında %80'lik bir oranda olmak üzere PKOS'lu kadınların birinci derece aile fertlerinde de üreme anormallikleri insidansının artmış olması kalıtsal geçişin yüksek olduğunun bir göstergesidir(13).

Son çalışmalarda adet düzensizliği olsun ya da olmasın PKOS kadınlarının üreme çağındaki kız kardeşlerinin yaklaşık %50'sinde görülen artmış over ve adrenal steroidogenezi genetik bir özellik gibi görünmektedir. İlginç bir bulgu olarak, PKOS'lu kadınların sadece anne ve kız kardeşlerinde değil, aynı zamanda erkek kardeşlerinde de adrenal androjen dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) önemli ölçüde artmış olduğu tespit edilmiştir(14). Ayrıca hastaların yine birinci derece akrabalarının diyabet ve glukoz intoleransı risklerinin de yüksek olduğunu

gösterilmiştir. Bu aile üyelerinde insülin direnci sıklıkla görülmektedir. Bu bulgular ışığında PKOS hastalarının birinci derece akrabalarında diyabet, glukoz intoleransı ve androjen bozuklukları açısından düzenli tarama yapılması gerektiği düşünülmektedir(15).

Hastalığın ortaya çıkış mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla Yapılan genetik incelemelerde, steroid hormon üretimiyle ilgili CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin aksı ile ilişkili genler üzerinde durulmuştur. Özellikle, PKOS'lu kadınlarda sıkça görülen insülin direnci nedeniyle, karbonhidrat metabolizmasında görevli genlere ağırlık verilmiştir ve insülin reseptörü geninde PKOS ile bağlantılı olabilecek genetik bölgeler tespit etmiştir. Bu bulgular, PKOS'un tek bir gendeki bozukluktan değil, birden fazla gendeki değişikliklerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan karmaşık ve çeşitli bir genetik hastalık olduğunu göstermektedir(16,17).

2.1.3.2 Gonadotropinlerin Salgılanması ve Etkileri

Nöroendokrin açıdan PKOS'un ayırt edici bir özelliği, gonadotropinlerin anormal şekilde salgılanmasıdır. Bu durum, hipotalamus-hipofiz-over eksenindeki bazı değişikliklerle karakterize edilir. Öncelikle, LH salgısında belirgin bir artış gözlenir. LH, overlerin teka hücrelerinde hiperplaziye neden olarak hiperandrojenizmi destekleyen temel unsurdur.

Buna karşın, FSH seviyeleri normal ya da düşüktür. FSH'nin düşük ancak sabit seviyeleri, sürekli yeni folikül büyümesini tetikler. Ancak bu foliküller tam olgunluğa ulaşamaz, atreziye uğrar ve yumurtlama gerçekleşmez. Atrezik foliküller ise LH uyarımı altında androjen salgılayan over stromasını zenginleştirmeye devam eder.

Tipik olarak, LH/FSH oranı PKOS hastalarında 2,5'in üzerindedir. Bu durum, hipofiz bezinin GnRH'ye duyarlılığının artışı ya da hipotalamustan GnRH salgılanma şeklinin değişmesi ile ilişkilidir. GnRH'nin pulsatil salgılanması gonadotropin sentezini düzenler; sürekli salınım LH sentezini, düşük salınım ise FSH sentezini uyarır. PKOS'lu kadınlarda GnRH'nin salınımı LH üretimini artırır. FSH'nin baskılanması ise, bu hormonun östrojene bağlı negatif geri bildirime artan duyarlılığıyla ve inhibin gibi faktörlerin etkisiyle ilişkilidir(18–20).

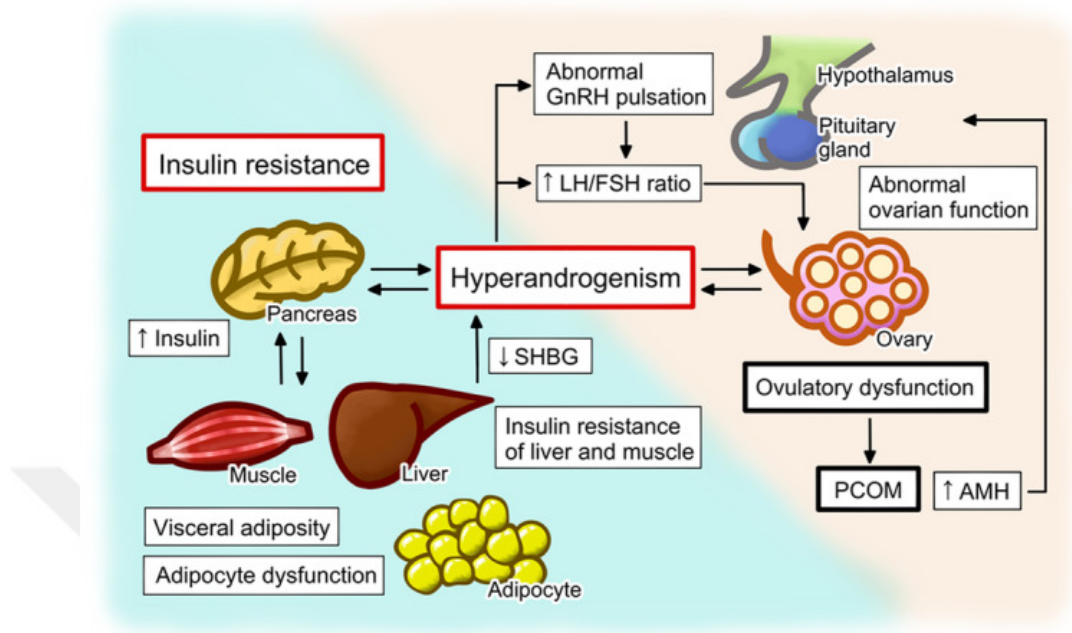
2.1.3.3 Steroidogenez ve Hiperandrojenemi

PKOS'ta, adrenal bez ve overlerde steroid sentezinde önemli değişiklikler meydana gelir. LH düzeylerindeki artış, overlerde cAMP seviyelerinin yükselmesine yol açarak steroidogenez sürecinin androjen üretimi yönüne kaymasına yol açmaktadır(21). Androjenler, normal konsantrasyonlarda aromataz enzimi etkisiyle östrojene dönüşür. Ancak, konsantrasyonları arttığında bu dönüşüm, aromatisasyon yerine 5-alfa-redüktaz yoluna kayar. Bu yol, özellikle cilt ve yağ dokusu gibi periferel dokularda aktif olup, PKOS hirsutizminin gelişimine katkıda bulunur.

Serbest östradiol ve androstenedionun periferel dönüşümü sonucunda östron oluşur. Bu durum progesteron tarafından dengelenmeyen kronik hiperöstrojenik bir durumu ortaya çıkarır(22). Östronun yaptığı negatif geribildirimle FSH seviyelerinde bir düşüş gerçekleşir. Ancak, FSH tamamen baskılanamadığından yeni folikül gelişimi sürekli tetiklenmektedir. Buna karşın foliküller tam olgunluğa ulaşamadığı için ovulasyon evresine geçemezler ve birkaç ay boyunca, 2-8 mm çapında over dokusunda varlıklarını sürdürürler. Bu süreçte, yeni folikül grupları aynı gelişim döngüsüne girerken, mevcut foliküller atreziye uğramaktadır(23). Atrezinin gerçekleşmesiyle birlikte, foliküller over stromasına dahil olarak over hacmini artırır. Bu durum androjen üretimine katkıda bulunur ve kronik anovulasyona zemin hazırlar. Yüksek androjen seviyeleri de folikül gelişimini inhibe eder ve preantral foliküllerin atreziye uğrama olasılığını artırır. Bu şekilde anovulasyon durumu kısır bir döngüye girer(24).

Yüksek androjen seviyeleri, androjenlerin östrojene dönüşümünü hızlandırırken, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini de azaltabilmektedir. Bu durum da serbest testosteron seviyelerinde artışı destekler(23).

Yumurtalıklarda önemli miktarda androstendion (%50) ve DHEA (%20-30) üretilirken, alternatif olarak neredeyse tüm DHEAS böbrek üstü korteksleri tarafından üretilir. Yüksek serum DHEAS ve 11 β -hidroksiandrostendion düzeyleri PKOS'lu hastaların %50'sine kadarında görüldüğü bildirilmiştir(25). Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstendion ve 17-OH-Progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen ekspresyonu) düşündürmektedir(26).



Şekil 1: PKOS Patofizyolojisi(27)

2.1.3.4 İnsülin Salınımı ve Etkisi

Normal bireylere kıyasla, PKOS hastalarında oral glikoz tolerans testinde daha yüksek insülin seviyeleri görülmektedir(28). Polikistik over sendromu olan kadınların %50 ila %70'inde, vücut ağırlıkları ile ilişkili olmayan bir şekilde, metabolik bozukluğa yol açan bir insülin direnci kliniği görülmüştür(29,30). Pankreas, insülin direncini telafi etmek için daha fazla insülin üretmek zorunda kalır. İnsülin duyarlılaştırıcı ajanların (metformin, tiazolidindionlar, d-chiro-inositol gibi) PKOS'lu kadınlarda hastalığın belirtilerini iyileştirdiği görülmüştür ve bu durum insülin direnci ve bunu telafi eden insülin yüksekliğini açıklar niteliktedir(31).

İnsülin, yumurtalık steroidogenezi düzenlemek için bir ko-gonadotropin olarak işlev görmektedir ve PKOS hastalarında teka hücrelerinden androjen hormonlarının aşırı üretilmesine uyarmaktadır. Aynı zamanda, karaciğerde seks hormonlarını taşıyan bir protein olan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltarak, kandaki serbest androjen miktarını artırmaktadır. Bu durum,

PKOS'un karakteristik belirtilerinden olan hirsutizm, akne ve anovulasyon sorunlarına sebep olabilmektedir(32).

IGF-1, insüline benzer etkileri olan önemli bir hormondur ve over stromasının yapısında insülin ve IGF-1 reseptörleri bulunur. IGF-1, hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını uyarak, özellikle folikül gelişiminde önemli bir rol oynar. Ancak, PKOS hastalarında IGFBP-1 seviyelerindeki düşüş ve IGF-1 seviyelerindeki artış, normal durumdaki fizyolojik dengeyi bozarak granüloza hücrelerindeki aromataz aktivitesini ve teka hücre disregülasyonunu artırır(33).

PKOS hastalarında üstünde durulan diğer bir temel mekanizma da insülin reseptörlerinin normal işleyişindeki bozulmayla ilişkilidir. Sağlıklı bireylerde insülin reseptörlerine bağlanan insülin, reseptörün tirozin adı verilen bir amino asit kalıntısının fosforilasyonunu tetikler. Bu süreç, hücre içindeki bir dizi reaksiyonu başlatarak insülinin etkisini gösterir. Ancak, PKOS hastalarında bu süreç bozulmuştur. İnsülin reseptörlerinde tirozin fosforilasyonu azalırken, serin adı verilen başka bir amino asit kalıntısının fosforilasyonu artmıştır. Bu durum, insülinin hücre içine sinyal göndermesini engelleyerek insülin direncine yol açar. Ayrıca, PKOS hastalarında glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) proteinindeki bozukluklar da insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynar. GLUT4 proteini, hücrelerin glukozu almasını sağlayan önemli bir taşıyıcıdır. Bu proteindeki bozukluklar, hücrelerin glukozu yeterince alamamasına ve dolayısıyla insülin direncinin artmasına neden olur(34).

2.1.3.5 Obezite ve Çevresel Faktörler

Araştırmalar PKOS'lu kadınların çoğunun obez olduğunu ve bu oranın genel yetişkin nüfusuna göre daha yüksek olduğunu gösterse de bu oran incelenen topluluğa göre değişiklik göstermektedir. Bu da çevresel faktörlerin obezitenin PKOS ile ilişkisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

İnsülin direnci, obezite ile artış gösterse de PKOS olan kadınlarda, obeziteden bağımsız hiperinsülinemi oranlarının genel popülasyona kıyasla yüksek olduğunu belirtmiştik. Vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak, PKOS'lu bireylerde akut insülin yanıtları temelinde pankreatik β -hücre işlev bozukluğu ve insülin direnci gözlenmektedir. Bu durum da PKOS'lu bireylerde zaman içerisinde VKİ'de kademeli

artışa sebep olabilmektedir(35). VKİ, kg/m² cinsinden hesaplanır ve 18,5– 24,9 kg/m² normal, 25–29,9 kg/m² kilolu, 30 – 39,9 kg/m² obez, > 40 kg/m² obez kategorisinde değerlendirilmektedir.

PKOS’lu zayıf kadınlarda bile daha yüksek visseral yağ dokusu tanımlanmıştır. Yağ dokusu, vücudun en büyük endokrin organı olup, visseral yağ dokusundaki artış sonucunda adiponektin seviyelerinde değişiklikler meydana gelebilir. Adipositler tarafından adiponektin üretiminde artış olması, insülin direncinin şiddetini etkileyebileceği gibi, PKOS’a bağlı endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler riskin artmasına da katkı sağlayabilir(36).

PKOS'ta vasküler disfonksiyon sıklığının artmasıyla birlikte, hipertansiyon ve venöz tromboembolizm riskinde yükselme tespit edilmiştir(37). Ayrıca, PKOS'lu hastalarda dislipidemi yaygın olarak gözlenmekte olup, serum trigliserid, serbest yağ asitleri, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve VLDL düzeylerinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) seviyelerinde ise azalma meydana gelmektedir. HDL düşüklüğünün temel sebebi, apolipoprotein A-I seviyelerindeki azalmalardır(38).

PKOS olgularında sıklıkla android tip obezite görülmekte olup, bu durum visseral mezenterik bölgelerde ve karın duvarında yağ birikiminin artması ile karakterizedir. Bu bölgelerdeki yağ dokusu, katekolaminlere duyarlı olması nedeniyle metabolik olarak oldukça aktiftir. Sonuç olarak, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, androjen sentez hızında artış ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişimi gözlemlenebilir(39).

2.1.4 Klinik Bulgular

2.1.4.1 Menstrüel Disfonksiyon

PKOS’ta en yaygın rastlanan semptomlardan biri, oligo/amenore şeklinde kendini gösteren menstrüel düzensizliklerdir. Oligomenore, menstrüel siklusların 45 günü aşması veya yılda 8'den az sayıda adet görülmesi olarak tanımlanır ve PKOS hastalarının yaklaşık %80’inde saptanır. Bu vakaların %30 ila 40’ında amenore tablosu

da ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, PKOS tanısı almış kadınların yaklaşık %20'si düzenli menstrüel siklusa sahipken, %30'unda ise ciddi disfonksiyonel uterin kanamalar gözlemlenmektedir.

Amenore ve oligomenore durumları genellikle anovulasyon zemininde gelişir. Ovulasyonun gerçekleşmemesi durumunda, endojen progesteron düzeyleri yetersiz kalır ve bu durum normal bir menstrüel döngünün tamamlanmasını engeller. Ek olarak, yüksek androjen seviyeleri de amenore gelişimine katkıda bulunabilir.

Anormal uterin kanamaların temel nedeni, kronik anovulasyona bağlı olarak östrojen seviyelerinde meydana gelen artış ve östrojenin progesteron ile dengelenememesidir. Yükselmiş ve sürekli östrojen seviyeleri, endometriumda proliferasyona ve vaskülarizasyon artışına yol açarken; progesteron eksikliği nedeniyle endometriumun stromal desteği yetersiz kalır ve kanamaya yatkın bir endometrial doku oluşur(40).

Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için 2023 Uluslararası Kanıta Dayalı Kılavuz 'a göre:

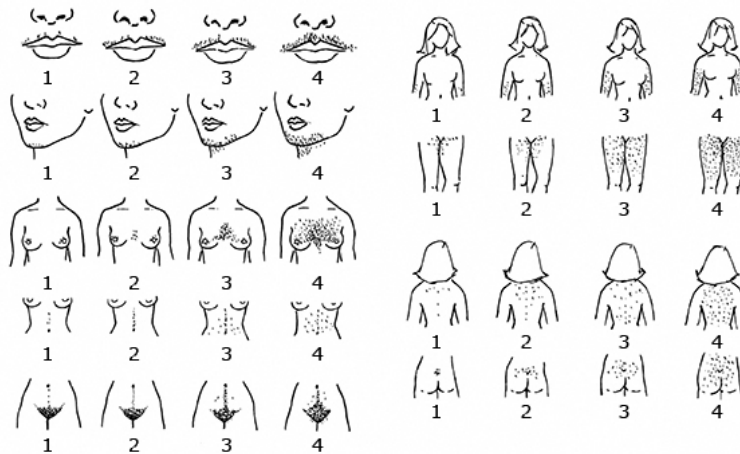
- Menstrüasyonun başlangıcını takip eden ilk 12 ay içinde düzensiz adet döngüleri, ergenlik geçiş sürecinin doğal bir parçası olarak kabul edilir.
- Menarştan sonraki 1 ile 3 yıl arasında, adet döngülerinin 21 günden kısa veya 45 günden uzun sürmesi,
- Menarştan 3 yıl geçtikten sonra ve perimenopoz dönemine kadar, adet döngülerinin 21 günden kısa veya 35 günden uzun sürmesi ya da bir yıl içinde 8'den daha az sayıda adet döngüsü,
- Menarştan sonraki herhangi bir zamanda, tek bir döngünün 90 günü aşması,
- 15 yaşına kadar menstrüasyonun hiç başlamaması veya meme gelişiminin başlamasından sonra 3 yıldan uzun süre geçmesine rağmen menstrüasyonun başlamaması gibi düzensizlik durumlarında PKOS tanısı düşünülmeli ve bu PKOS Kılavuzlarına göre değerlendirilmelidir(1).

2.1.4.2 Hiperandrojenizm

Genel popülasyonda hirsutizm kadınların %4-11'ini etkilerken, PKOS'ta yaygınlığının %65-75 olduğu tahmin edilmektedir(41). PKOS hiperandrojenizmde

hastalar kliniğe sıklıkla hirsutizm, akne ve kadın tipi saç dökülmesi ile başvurur. PKOS'lu kadınlarda virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması, kliteromegali gibi) genellikle beklenmez.

Ferriman-Gallwey (FG) puanlama sistemi, aşırı terminal kıl büyümesini görsel olarak değerlendirmede yaygın kabul görmüş ve klinik pratikte kolay kullanılabilen bir yöntemdir. Bu sistem, hirsutizm değerlendirmesi standardize ederek veri karşılaştırmalarını önemli ölçüde kolaylaştırılmıştır. Modifiye FG (mFG) puanı, vücudun dokuz farklı bölgesindeki kıl büyümesini ayrıntılı bir şekilde inceler. Her bir bölgedeki kıl yoğunluğu, '0' (terminal kıl yokluğu) ile '4' (erkek tipi kıl büyümesi) arasında derecelendirilirken, '1', '2' ve '3' puanları orta düzeyde vücut kıllanmasını ifade eder. Bu değerlendirme sonucunda elde edilebilecek maksimum puan 36'dır. Ferriman ve Gallwey'in orijinal verilerine dayanarak yapılan sonraki çalışmalarla, hirsutizm için 95. persentil değeri dikkate alınarak mFG puanında bu eşik değer 8'e yükseltilmiştir(6,41,42). 2023 PKOS rehberi, hirsutizm tanısında etnik kökenin önemini vurgulayarak, Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorunda 4-6 eşik değerini önermektedir. Kılavuz yaygın kendi kendine tedavinin klinik değerlendirmeyi kısıtlayabileceğini belirtir. Sağlık çalışanları, hirsutizm şiddetinin etnik kökene göre değişebileceğini, ancak yaygınlığının benzer olduğunu dikkate almalıdır(1).



Şekil 2 Hirsutizm Değerlendirilmesi, Ferriman-Gallwey Skorlaması(43)

Ergenlik dönemi bulgu veren androjen yüksekliği, yetişkin dönemdeki PKOS'un erken bir işareti olabilir. Peripubertal dönemdeki kız çocuklarında yapılan çalışmalar, obezitenin hiperandrojenemiye önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir. VKİ ile serum total testosteron, serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinde belirgin artışlar arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır(44,45).

Biyokimyasal değerlendirme açısından, PKOS'lu kadınların %50 ila %90'ında, ölçülen androjen türüne ve kullanılan laboratuvar tekniğine bağlı olarak, serum androjen seviyelerinde yükselme tespit edilir(46). PKOS'lu hastalarda minimal veya hiç klinik hiperandrojenizm belirtisi olmayan hastalarda biyokimyasal değerlendirilme büyük önem taşımaktadır. Hiperandrojenik semptomlar gösteren kadınlarda, androjen üretimini en iyi yansıtan parametre olması nedeniyle serum total testosteron konsantrasyonunun ölçülmesi önerilir. Serum serbest testosteron düzeyi, hiperandrojenik bozuklukların varlığını saptamada daha duyarlı bir test olsa da direkt ölçüm yöntemleri güvenilir sonuçlar vermeyebilir(1,47).

Hiperandrojenizme bağlı şikâyeti olan 1000 kadının incelendiği, büyük çoğunluğu PKOS tanılı kadınların oluşturduğu bir çalışmada kadınların %78'inde serum androjen düzeyleri yüksek bulunmuştur. Total testosteron, serbest testosteron ve DHEAS konsantrasyonlarındaki yükseklik oranları ise sırasıyla %38, %55,5 ve %40 olarak raporlanmıştır. PKOS'lu kadınlar arasında, normal total ve serbest testosteron seviyelerine sahip olanların yaklaşık %16'sında DHEAS düzeyinde artış gözlenmiştir. Normal serbest testosteron seviyesiyle birlikte hafifçe yüksek DHEAS düzeyleri klinik yönetimi etkilemez. Serum androstenedion seviyeleri de PKOS'lu kadınlarda bazen yükselebilir. Ancak, PKOS tanısı ve/veya hirsutizm değerlendirmesindeki klinik rolü henüz tam olarak net değildir(48).

Bazı hiperandrojenik kadınlarda serum prolaktin düzeylerinde hafif yükselmeler görülebilir; ancak bu durumun etiyolojisi ve klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Prolaktin düzeyinin 40 ng/mL'nin üzerinde olması durumunda, hiperprolaktinemiye yol açabilecek diğer olası nedenlerin araştırılması gereklidir(49).

2.1.4.3 Polikistik Over Morfolojisi

Günümüzde transvajinal ultrason (TVUSG) teknolojisi sayesinde, PKOS'ta histolojik bulgular, invaziv olmayan yöntemlerle doğrulanabilmektedir ve PKOM

tanısı için en doğru yaklaşım olarak nitelendirilmiştir. Rotterdam ultrason kriterleri, overlerde 2-9 mm çap aralığında en az 12 folikülün tespitini ve/veya ovaryan hacmin artışını temel almaktadır. Uluslararası PKOS Kılavuzlarının önerilerine göre, PKOM tanısı için en az bir overde ≥ 20 folikül değerlendirilmesi eşik değer seçilmiştir. Aynı zamanda, over hacminin en az bir overde >10 mL olması TVUSG ile, her iki overde >10 mL olması ise transabdominal ultrason ile tanı için uyumlu bir bulgu kabul edilmiştir. Ergenlerde ultrasonda polikistik over morfolojisinin tanımlanması için kesin kriterler yoktur(50).

Orijinal ve yenilenmiş kriterlerdeki over hacmi (>10 mL) eşik değeri birlikte değerlendirildiğinde, düzensiz adet döngüsü ve hiperandrojenizm şikayetleri olan kadınların neredeyse tamamında, ultrason incelemesinde polikistik over görünümü saptanmaktadır(51).

Polikistik over morfolojisine sahip kadınlarda, erken foliküler fazda ölçülen serum total testosteron, serbest testosteron ve DHEAS seviyeleri, normal over yapısına sahip kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ek olarak, açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci (HOMA-IR veya HOMA modeli ile hesaplanan: Açlık Glukozu (mg/dL) x Açlık İnsülini (mU/L) / 405) de PKOM sahip kadınlarda daha yüksek saptanmıştır.

Düzenli adet gören kadınlarda polikistik over görünümü genellikle ileride PKOS gelişme riskini artırmaz. Başlangıçta yumurtalıkları normal olan kadınlarda PKOM ortaya çıkması nadir görülse de PKOM tanısı almış kadınların yaklaşık yarısında zamanla bu görünüm kaybolabilir ve yumurtalıklar normal hale dönebilir(52).

2.1.4.4 Metabolik Sorunlar

Obezite ve insülin direnci: PKOS kadınların yaklaşık %40 ila %85'i, yaşları denk kontrol gruplarına göre fazla kilolu veya obez olarak belirlenmiştir. İnsülin direnci (IR) ise, yaş ve kilo eşleştirmesi yapılan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hem zayıf hem de obez PKOS'lu kadınlarda görülür ve oranları sırasıyla %30 ve %70'tir(53). Bu kadınlarda artmış obezite ve insülin direncinin T2DM, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı (KKH) riski arttırdığı tespit edilmiştir.

Güncel araştırmalar, PKOS ve obezite birlikteliği olan kadın ve ergenlerin, daha belirgin hiperandrojenizm ve IR bulguları sergilediğini göstermektedir. Klinisyen bu veriler ışığında artan vücut kitle indeksi (VKİ) ile serbest androjen indeksi ($FAI = \frac{\text{total testosteron (nmol / L)}}{\text{SHBG (nmol / L)}} \times 100$), toplam testosteron, serbest testosteron, IR için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR), açlık insülini, açlık glukozu, toplam kolesterol, LDL, trigliseridemi, estradiol (E2) ve androstendion düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunacağını bilmelidir. Bununla birlikte, VKİ ile seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), inhibin B ve HDL dolaşım seviyeleri arasında negatif yönde bir korelasyon gözlenecektir(54,55). Bu verileri destekler nitelikte PKOS tanısı almış obez ve fazla kilolu genç kadınlarda, hirsutizm ve akantozis nigrikans gibi klinik belirtiler daha sık rastlanmıştır(56).

Kardiyovasküler ve metabolik risk değerlendirmesi istendiğinde, Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği (ACOG), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE)(57), Androjen Fazlalığı Derneği (AES) gibi saygın kuruluşların önerileriyle ilk tanı anında ve sonraki takiplerde düzenli olarak kan basıncı, vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçülmelidir. İlk tanı anında açlık lipid profili değerlendirilmelidir. Tüm PKOS'lu kadınlara ilk tanıda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir. OGTT mümkün değilse, açlık glukozu ve HbA1c birlikte ölçülmelidir. OGTT, bozulmuş glukoz toleransını ve erken diyabeti saptamada açlık glukozuna göre daha duyarlıdır. AES önerilerine göre normal glukoz toleransı olan PKOS'lu kadınlar en az iki yılda bir, risk faktörleri varsa daha sık taranmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı olanlar, T2DM için yıllık taranmalıdır(58). Ancak güncel klinik uygulamada, IR'nin rutin olarak değerlendirilmesi tanı için önerilmemekte olup bunun temel nedeni PKOS'un vücut ağırlığı ve adipoz dokudan bağımsız olarak insülin direncine ne kadar etki ettiğini kesin olarak belirlemenin şu anki yöntemlerle mümkün olmamasıdır. Ayrıca IR derecesi, insülin duyarlılığını artırmaya yönelik tedavilere verilecek klinik yanıtı öngörmeye yeterli bir gösterge olarak görünmemektedir (59).

Metabolik sendrom: Metabolik sendrom, PKOS'lu kadınlarda, genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede daha yaygındır. Son ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) raporuna göre normal popülasyonda %18-19 civarında görülen metabolik sendrom prevalansı(60), PKOS'lu kadınlarda belirgin şekilde artış

göstermektedir. Çeşitli çalışmalar, PKOS hastalarındaki oranının %43 ila %47 arasında değiştiğini ortaya koymuştur. Bu oranlar, genel popülasyonda aynı yaştaki kadınlara göre yaklaşık iki kat daha yüksektir. Düzenli adet gören ve hirsutizm şikâyeti olmayan kontrol gruplarında metabolik sendrom oranı sadece %4 olarak tespit edilmiştir(61,62).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III kılavuzu, metabolik sendromu teşhis etmek için pratik ve yaygın olarak kabul gören kriterler sunmaktadır. 2005 ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı, aşağıdaki beş özellikten herhangi üçünün bir arada bulunmasıyla konulur:

1. Kadınlarda ≥ 88 cm bel çevresi
2. Serum trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL veya trigliserit yüksekliği için tedavi alıyor olmak
3. Kadınlarda < 50 mg/dL serum HDL kolesterol veya düşük HDL için tedavi alıyor olmak
4. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya yüksek kan basıncı tedavisi alıyor olmak
5. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya yüksek açlık şekeri için tedavi alıyor olmak(63)

Metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan hastalar kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek risk altındadır. PKOS'lu metabolik sendrom geliştiren kadınlarda yapılan çalışmalarda en belirgin iki parametrenin genellikle yüksek VKİ ve düşük HDL kolesterol düzeyleri olmuştur(61). Bu durum, PKOS ve metabolik sendrom arasındaki patolojik bağlantının temelinde insülin direncinin yattığını desteklemektedir. Özellikle, IR ve obezitenin metabolik sendrom riskini PKOS'lu kadınlarda daha da artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, PKOS'un metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olduğunu ve PKOS'lu kadınların metabolik sağlıklarının yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır(62).

Dislipidemi: PKOS kadınlarda lipid profili sıklıkla anormaldir. Çalışmalar, insülin direnci ile uyumlu olarak HDL'de düşüş, trigliseridemi düzeyleri ve LDL'de artış eğilimi olduğunu göstermiştir(38). Kapsamlı bir çalışmada (398 PKOS'lu kadın), anormal lipid parametrelerinin yaygınlığı dikkat çekici düzeyde bulunmuştur(64):

- Toplam kolesterol (TK) ≥ 200 mg/dL: %35
- LDL ≥ 130 mg/dL: %31
- HDL < 35 mg/dL: %15
- Trigliseridler (TG) > 200 mg/dL: %16

Kilo eşleştirmesi yapılan kontroller ile karşılaştırılan 195 PKOS'lu kadını içeren bir araştırmada serum LDL-K düzeyleri hem obez hem de obez olmayan PKOS gruplarında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(65). Ek olarak, PKOS'lu kadınların, PKOS olmayan ve benzer VKİ ve insülin direncine sahip kadınlarla yapılan kıyaslamasında da LDL yüksekliğine sahip olma olasılığı daha yüksektir(66).

HDL kolesterol ise obez PKOS'lu kadınlarda orta düzeyde artış göstermiştir ki KKH riskine karşı kısmi koruma sağlayabilir. Trigliserit düzeyleri ise PKOS grubunda daha yüksek olma eğilimindedir ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır(65).

2.1.5 Laboratuvar Testleri ile Değerlendirme

Hiperandrojenik semptomları olan kadınlarda (oligomenoreli olsun veya olmasın) serum androjen düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Hirsutizm, PKOS'un yaygın bir belirtisi olsa da klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NCCAH), androjen salgılayan tümörler veya over hipertekozisi gibi diğer etiyolojilerde de görülebilir. Bu etiyolojiler dışlandığında hirsutizm şikâyeti olan kadınların %75 ila %80'nin PKOS tanısına sahip olduğu görülecektir(42).

Klinik hiperandrojenizm (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi gibi belirtiler) varlığında total testosteron ölçümü önerilmektedir. Bu ölçüm için altın standart yöntem olarak sıvı kromatografisi-tandem kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) kabul edilmektedir. Kadınlarda normal total testosteron üst sınırı yaklaşık olarak 45-60 ng/dL (1,6-2,1 nmol/L) civarında seyrederken, 150 ng/dL'nin üzerindeki değerler altta yatan ciddi nedenlerin araştırılmasını gerektirmektedir. Ancak, hastane laboratuvarlarında sıklıkla kullanılan immünoassay yöntemleri bu ölçüm için yeterince doğru sonuçlar vermeyebilir(9).

Serbest testosteron ölçümü ise rutin olarak önerilmemektedir ve piyasada bulunan ticari testlerin güvenilirliği düşüktür. Eğer serbest testosteron ölçümü yapılacaksa, denge diyalizi yöntemi veya formülle hesaplama yöntemleri tercih

edilmelidir. Özellikle, düşük SHBG seviyeleri ile biyolojik olarak aktif serbest testosteronun yüksek bulunması (>80 ng/dL), PKOS'lu kadınlarda daha şiddetli klinik belirtiler ve tip 2 diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir(67).

DHEAS düzeyi de rutin tarama için önerilmez. Sağlıklı kadınlarda DHEAS seviyeleri genellikle 35-430 ug/dl aralığında seyrederken, PKOS'lu kadınların çoğunda bu seviyeler 200 ug/dl'nin üzerinde olma eğilimindedir(20). Bununla birlikte, şiddetli hiperandrojenizm bulguları olan ve DHEA-S seviyeleri 700 ug/dL'yi aşan (postmenopozal kadınlarda 400 ug/dL) vakaların varlığında, adrenal kortikal karsinom olasılığını dışlamak için DHEAS ölçümü yapılmalıdır(25).

Androstenedion hormonunun rolü ise henüz tam olarak net değildir. Bazı durumlarda östrojen ve testosteron seviyelerini etkileyebilir. Normal seviyeleri 0,7 ila 3,1 ng/ml arasında değişmektedir. Ancak, çeşitli araştırmalar göstermiştir ki, PKOS gruplarında hiperandrojenizmin varlığını desteklemek adına yüksekliği önemli bir belirteç olabilir.

PKOS'ta vakalarında açıklanamayan fonksiyonel over hiperandrojenizmi (FOH) vardır. Bazı vakalarda gonadotropin stimülasyonuna karşı 17-hidroksiprogesteron aşırı duyarlılığı ile karakterize fonksiyonel olarak tipik FOH vardır. Ancak NCCAH durumunu dışlamak amacıyla 17-hidroksiprogesteron ölçümü önerilmektedir. Bu ölçümün, erken foliküler fazda veya adet döngüsü olmayan kadınlarda rastgele bir zamanda sabah saatlerinde yapılması idealdir(68).

Hirsutizm şikayetiyle başvuran bazı kadın hastalar oral kontraseptifler (OKS) tedavisine başladıklarında tıbbi danışmanlık talep edebilmektedir. Bu klinik senaryoda serum androjen düzeylerinin ölçülmesi genellikle pratik bir fayda sağlamaz. Bunun temel nedeni, OKS'lerin serum gonadotropin seviyelerini ve ovaryan androjen üretimini, özellikle de testosteron sentezini baskılamasıdır. Benzer şekilde, androjen ölçümleri metformin veya spironolakton kullanan kadınlarda da yapılmamalıdır(69); zira bu farmasötik ajanların androjen seviyeleri üzerindeki etkileri, elde edilen laboratuvar sonuçlarının doğru bir şekilde yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, genel klinik yaklaşım olarak, kadın hastalardan serum androjen düzeylerinin ölçülmesinden en az 3 ay boyunca kullandıkları ilaçları kesmeleri istenmektedir(1).

Oligomenore veya oligo/anovülasyon durumunda, altta yatan diğer etiyolojilerin dışlanması amacıyla çeşitli laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda, insan koryonik gonadotropini (hCG), prolaktin, TSH ve FSH düzeylerinin ölçülmesi önerilir. PKOS olan kadınlarda da LH ve FSH seviyeleri sıklıkla 5-20 mIU/ml aralığında kalmakla birlikte, LH seviyeleri genellikle FSH seviyelerinin iki veya üç katı kadar yüksek tespit edilebilir(20). Ancak, LH ve LH/FSH oranı ölçümleri PKOS tanısı için bir kriter olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca yakın zaman önce gerçekleşen ovulasyon LH düzeylerini baskılayarak oranın yanlış düşük (<2:1) ölçülmesine neden olabilir(69).

Nadiren de olsa, bazı PKOS'lu kadınlarda prolaktin seviyeleri yüksek bulunabilir ve bu durumda değerler genellikle 25-40 ng/ml aralığında ölçülür. Daha yüksek prolaktin seviyelerinin belirlenmesi, PKOS ile benzer semptomlara yol açabilen hipofiz tümörü gibi diğer durumların dışlanması için gerekebilir(49).

PKOS'lu kadınlarda genellikle TSH seviyeleri normal sınırlar içinde (0,4-3,8 uIU/ml) tespit edilir. TSH ölçümü, düzensiz adet döngüleri, amenore ve ovulasyon sorunları gibi PKOS semptomlarına benzer belirtilere neden olabilen tiroid fonksiyon bozukluklarını (hipotiroidizm veya hipertiroidizm) dışlamak amacıyla yapılır(20).

PKOS kadınlarda serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) konsantrasyonları sıklıkla normalin üst sınırlarında veya belirgin düzeyde yüksek saptanmaktadır(70). AMH, PKOS'un rutin laboratuvar değerlendirmesinde henüz yer almamaktadır. AMH sınır değeri için tüm dünyaca kabul edilen herhangi bir standardizasyon olmasa da 5 ng/mL sınır seviyesi daha çok anovulatuvar PKOS yönünde bir gösterge olarak kabul görmektedir(24). Bununla birlikte, mevcut çalışmalar serum AMH ölçümünün, ultrasonografik PKOM değerlendirmesi kadar yüksek doğrulukta bilgi sağlayabileceğini göstermektedir(71). Bu nedenle, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulsa da serum AMH ölçümü TVUSG'den kaçınmak isteyen hastalar için uygulanabilir bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu (AE-PCOS) Derneği'nin kılavuzluğunda, PKOS kadınlarda kapsamlı bir lipid profilinin (TK, LDL-K, non-HDL-K, HDL-K ve TG) değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavide öncelikli hedef olarak LDL-K seviyeleri belirlenirken, non-HDL-K seviyeleri ikincil hedef olarak

kabul edilmektedir. Lipid hedef değerleri, bireyin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır. Ek kardiyovasküler risk faktörü taşımayan PKOS'lu kadınlarda, LDL seviyelerinin 130 mg/dL'nin altında tutulması ve serum non-HDL-K hedef seviyelerinin, belirlenen LDL hedefinden 30 mg/dL daha yüksek olacak şekilde ayarlanması önerilmektedir. Serum TG seviyeleri ise 150 mg/dL'nin altında hedeflenmelidir. Tüm PKOS'lu kadınlarda yaşam tarzı modifikasyonu, özellikle de diyet ve egzersiz uygulamaları, birinci basamak tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır. Bu yaşam tarzı değişiklikleri, AE-PCOS Derneği'nin dislipidemi tanımına göre serum LDL düzeylerinin 160 mg/dL'yi aşması ve/veya non-HDL-K düzeylerinin 190 mg/dL ve üzerinde olması durumu saptanan bireylerde hayati öneme sahiptir(38,72). Yaşam tarzı değişikliklerinin yeterli olmadığı durumlarda statin tedavisi devreye girmekte ve PKOS yönetiminde yenilikçi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Statin kullanan PKOS'lu kadınlarda, lipid profilinde gözlenen iyileşmenin yanı sıra, testosteron, FAI, C-reaktif protein ve insülin direnci gibi önemli parametrelerde de belirgin düşüşler kaydedilmiştir(38,73).

T2DM, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı riskleri için glisemik durumlarının değerlendirilmesinde, VKİ'den bağımsız olarak, 75 gram OGTT sağlık profesyonelleri ve PKOS'lu bireyler tarafından en doğru yöntem kabul edilmelidir. Bu testte 2. saat bakılan kan şekeri değeri; <140 mg/dL ise normal, 140-199 mg/dL bozulmuş glukoz toleransı, ≥200 mg/dL ise aşikâr DM tanısı alınmaktadır. Şayet OGTT uygulaması mümkün değilse, açlık plazma glukozu ve/veya HbA1c ölçümleri daha az doğruluk payı ile alternatif olarak düşünülebilir. Açlık plazma glukozu <100 mg/dL (5,6 mmol/L) normaldir. 100 ila 125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) ise prediyabet öncüsüdür. HbA1c değeri için ise Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sınır 42 mmol/mol (%6,0) iken, Amerikan Diyabet Derneği'ne göre 39 mmol/mol'dür (%5,7)(74). Özellikle gebelik planlayan veya doğurganlık tedavisi arayışında olan, önceden diyabet tanısı bulunmayan tüm PKOS'lu kadınlarda, gebelikte hiperglisemi ve buna bağlı komplikasyon risklerinin yüksekliği göz önünde bulundurularak, 24-28. haftalarda OGTT uygulaması kuvvetle önerilmelidir(1).

2.1.6 Uzun Dönem Riskler

Endometrial kanser riski: Kronik anovülasyon ve buna bağlı progesteron seviyesindeki düşüş ve kronik östrojen maruziyeti endometriumun sürekli mitojenik stimülasyonuna neden olarak düzensiz ara kanamalara ve anormal uterin kanamalara (PKOS'ta tipik anovulasyonla ilişkili sık veya aşırı mens kanamaları) zemin hazırlayabilir. Bu da endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskinde artışla ilişkilidir(22). Ek olarak, hastalarda sıklıkla görülen kronik hiperinsülinemi, yükselmiş serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri, hiperandrojenemi ve obezite gibi faktörler de endometrium kanseri riskini artıran ek risk faktörleri kabul edilmektedir(75).

İnfertilite: PKOS anovulatuvar infertilite ile yakından ilişkilidir. Çünkü bu kadınlarda yumurtlama genellikle seyrek gerçekleşir, bu nedenle gebe kalma süreçleri de uzayabilmektedir. Gebelik isteyen PKOS ve oligo-ovulasyon tanısı almış kadınların büyük bir kısmı, hatta neredeyse tamamı, ovulasyon indüksiyon tedavilerine başvurmaktadır(23). Ancak, PKOS'un hipotalamik amenoresi olan kadınlarla karşılaştırıldığında, klomifen sitrat tedavisi sonrası yumurtlama oranlarına rağmen daha düşük gebelik oranlarına sahip olmaları, infertilite sorunlarının altında başka nedenlerin de yatabileceğini düşündürmektedir(65). Buna ek olarak, birçok çalışma PKOS'lu kadınlarda erken gebelik kaybı oranında artış olduğunu göstermiştir(76). Bu durumun mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da obezite ile güçlü bir ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Gebelik Komplikasyonları: gebelik sürecinde komplikasyon gelişme riski PKOS'lu kadınlarda belirgin şekilde artış gösterir. Özellikle kendiliğinden düşük yapma oranı, genel obstetrik popülasyona kıyasla %20 ila %40 oranında daha yüksektir(77). Düşük riskinin yanı sıra gebelik diyabeti, hipertansiyon ve preeklampsi gibi ciddi gebelik komplikasyonları da daha sık görülmektedir. Bu türden sorunlar, PKOS'lu anne adaylarını erken doğum ve sezaryen ile doğum yapma riskine daha fazla maruz bırakmaktadır(78). PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin tedavi edilmesi, gebelik kaybı riskini azaltabilir. Bu fikir, metformin gibi IR'yi hedefleyen ilaçların kullanımının, PKOS'ta gebelik sonuçlarını iyileştirebileceğine destekleyen çalışmalarla desteklenmiştir(79).

Tip 2 Diyabet ve Bozulmuş Glukoz Toleransı: Özellikle ailesinde T2DM öyküsü bulunan kadınlarda PKOS, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve T2DM riskini önemli ölçüde artırır. Araştırmalar, PKOS'lu kadınların önemli bir kısmının 40 yaşına kadar BGT veya T2DM geliştirdiğini göstermektedir(80). Genetik çalışmalar PKOS'lu ailelerde beta hücre fonksiyon bozukluğunun kalıtsal bir yatkınlık olabileceğine işaret etmektedir(81). Ayrıca Tip 1 ve T2DM tanılı kadınlarda PKOS riski artmış olması diyabetli hastalarda PKOS taramasını düşündürmelidir(1). Bu bulgular, PKOS'lu kadınların glisemik durumlarının yakından takip edilmesinin ve risk faktörlerinin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA): Uyku sırasında tekrarlayan üst hava yolu kapanmalarıyla karakterize ve oksijen desatürasyonlarına ve uyku bölünmesine yol açan bir rahatsızlıktır. OSA özellikle obezite ve erkek cinsiyetine özgü risk faktörleriyle yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, OSA ve aşırı gündüz uykululuğunun PKOS'lu kadınlarda, premenopozal kontrollere kıyasla 30 kat daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur(82,83). Bu fark VKİ düzeltildikten sonra bile belirginliğini korumuştur. Araştırmalar, açlık plazma insülin konsantrasyonları ve glukoz-insülin oranlarının, PKOS'lu kadınlarda uyku apnesi için en güçlü belirteçler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PKOS'lu kadınlarda glukoz toleransının, uyku solunum bozukluğunun şiddetiyle doğrudan ilişkili görünmektedir. Sonuç olarak, OSA, PKOS'ta IR, glukoz intoleransı ve T2DM gelişiminde önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır(83).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Obezite, dislipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, bozulmuş glukoz toleransı ve subklinik vasküler hastalık gibi risk faktörlerinin varlığı, kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından artmış risk anlamına gelir. Metabolik sendrom veya T2DM gibi PKOS patogeneziyle açığa çıkabilecek kardiyometabolik anormalliklere sahip PKOS'lu kadınlar bu sebeple KVH için yüksek risk grubunda yer almaktadır. Mevcut araştırmalar, bu kadınlarda koroner arter kalsiyum skorlarında artış, yüksek C-reaktif protein düzeyleri, karotis intima-media kalınlığında artış ve endotel disfonksiyonu gibi subklinik KVH belirteçlerinin daha sık gözlemlendiğini ortaya koymuştur(84). Endotel disfonksiyonu, sıklıkla insülin direnci, yüksek testosteron seviyeleri, total kolesterol yüksekliği ve düşük adiponektin düzeyleri gibi PKOS'un da patogenezinde bulunan bozulmalarla birlikte ortaya çıkmaktadır(85). Bu

nedenle, tüm PKOS'lu kadınların VKİ, bel çevresi, serum lipid/glukoz düzeyleri ve kan basıncı ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Obezite, ileri yaş, kişisel gebelik diyabeti öyküsü veya ailede T2DM öyküsü bulunan kadınlar OGTT ile değerlendirilmelidir.

KVH'nin birincil önlenmesi için yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte hastadaki LDL-K ve HDL-K düzeylerinin normalleştirilmesi hedeflenmelidir. Dislipidemi veya diğer risk faktörlerinin devam etmesi durumunda ise insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar ve diğer farmakolojik tedaviler yaşam tarzı yönetimine eklenmelidir(72).

Duygu Durum Bozuklukları: Çalışmalar, obezite veya hiperandrojenizm gibi faktörlerden bağımsız olarak depresyon ve anksiyete yaygınlığının PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğunu desteklemektedir. Endokrin sistemdeki bozukluklar ve psikiyatrik rahatsızlıklar karmaşık bir iki yönlü etkileşim mekanizmasıyla ilişki içerisinde görünmektedir(86). Ayrıca çalışmalar bu kadınlarda bir yeme bozukluğu olasılığının, PKOS'u olmayanlara göre yaklaşık 3,7 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir(87).

2.2 TRİGLİSERİD/GLUKOZ İNDEKSİ (TyG)

TyG indeksi, açlık TG ve açlık kan glukozu (AKG) düzeylerinin bir kombinasyonu ile hesaplanan ve IR yansıtan yeni bir belirteçtir. Hesaplama formülü şu şekildedir:

$$TyG\ indeks = \ln [Açlık\ trigliserid\ (mg/dl) \times açlık\ glikozu\ (mg/dl)] / 2$$

İlk olarak 2008 yılında önerilen bu indeks, başlangıçta sağlıklı bireyler üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada IR'yi belirlemede HOMA-IR indeksinden (Açlık serum insülin (IU/ml) x AKG (mmol/l) /22.5) daha üstün bulunmuştur. Takip eden klinik çalışmalar, TyG indeksinin yüksek riskli bireylerde IR değerlendirmesi için güvenilir, pratik ve erişilebilir bir araç olduğunu desteklemiştir. HOMA-IR hesaplaması için insülin düzeyleri, rutin sağlık kontrollerinde ve klinik uygulamada nadiren ölçüldüğünden, pratik kullanımı TyG'ye göre sınırlı kalmaktadır(88).

IR, T2DM ve BGT'nin yanı sıra obezite, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi diğer önemli sağlık sorunlarının da temelinde yatan bir faktördür. İnsülin direnci

varlığında TG açısından zengin lipoproteinlerin kandan temizlenme hızı yavaşlar ve bu durum hipertrigliseridemiye yol açar. TG düzeylerinin artışı ise KVH ve metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü kabul edilir. Bu sebeple trigliserid ve glukoz düzeylerini birleştiren bir ölçüm olan TyG indeksi, bireyin hem glisemik regülasyonunu hem de kardiyovasküler risk profilini eş zamanlı olarak yansıtabilen değerli bir parametre olarak öne çıkmaktadır(89).

2014 yılında Lee ve ekibi tarafından gerçekleştirilen uzun süreli bir çalışmada, diyabeti olmayan 5.354 orta yaşlı bireyde TyG indeksi en yüksek bulunan katılımcıların, daha az yüksek aralıktakilere kıyasla diyabet geliştirme riskinin dört kattan fazla arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, TyG indeksinin diyabet riski yüksek bireyleri saptamada değerli bir belirteç olabileceğini işaret etmektedir. Mevcut çalışma ayrıca TyG indeksinin IR değerlendirmesinde HOMA-IR indeksine kıyasla daha etkili bir öngörü yeteneği sergilediğini ortaya koymuştur(90).

2016 yılında David ve ekibinin 4.820 kişiyle yaptığı araştırmaları, TyG indeksinin diyabet geliştirme riskini teşhis etme yeteneğinin, tek başına AKG ve TG düzeylerinin ölçümünden daha iyi olduğunu göstermiştir(91).

TyG indeksi, giderek artan şekilde KVH gelişimi ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla da ilişkilendirilmektedir. Ortalama 10 yıllık takip süresiyle yapılan bir kohort çalışmasında, 2016 yılında Laura ve ekibi TyG indeksi ile KKH, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığını içeren KVH olayları arasında bağımsız ve pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır(92).

Metabolik sendrom ile TyG indeksi arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk meta-analiz sonuçları, TyG indeksinin erişkinlerde metabolik sendromun taramasında kullanılabileceğini göstermiştir(5)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yaptığımız retrospektif çalışma için öncelikle Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 25.12.2024 tarihli 2024-15-15 karar numaralı etik kurul onayı [EK-1] alınmıştır.

Çalışma Polikistik Over Sendromunda klinik bulguların ve laboratuvar parametrelerinin Triglicerid Glukoz İndeksi (TyG İndeksi) ile korelasyonunu incelemektedir. Bu indeksin PKOS ve fenotiplerinde ilişkili olduğu ve öngördüğü özellikleri ortaya koymak amaçlanmıştır.

1 Ocak 2024-1 Ocak 2025 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimizde takipli 100 PKOS hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızın verileri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden anamnez ve laboratuvar bulguları retrospektif incelenerek elde edildi. Sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanıldı. Hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler araştırma raporu da dahil olmak üzere kesinlikle üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmadı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Rotterdam kriterlerine göre Polikistik Over Sendromu tanısı almış, yaşları 18-40 arasında olan hastalar.
- Hastaların laboratuvar verilerine ulaşılabilir olması ve araştırılan parametrelerin eksiksiz kayıtlarının olması.
- Menarş yaşından en az 3 yıl geçmiş olması.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:

- Laboratuvar verilerine ulaşamayan hastalar.
- Laboratuvar testleri verilmeden önceki son 3 ayda herhangi yeni bir hormon (örneğin oral kontraseptifler, anti-androjenler), anti-diyabetik, lipid düşürücü ilaç kullanıma başlama öyküsü olması.

- Hastanın daha önce kemoterapi, over cerrahisi ve/veya pelvik ışınlama gibi anti-Müllerian hormon (AMH) seviyelerini düşürme olasılığı olan durumların varlığı.
- Gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalar.

Tanı kriterlerine ilişkin tüm değerlendirme ve ölçümler, güncel Rotterdam ESHRE/ASRM konsensusuna göre Uluslararası PKOS Değerlendirme ve Yönetim kılavuzuna tam uyum sağlayacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Kılavuzda belirtilen üç kriterden en az ikisini karşılayan hastalar PKOS tanısı alarak çalışmaya alınmıştır. Bu temel kriterler ovulatuvar disfonksiyon, biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm varlığı ve ultrasonografik incelemede polikistik over morfolojisine sahip olmaktır.

Kılavuz doğrultusunda, ovulasyon bozukluğu tanısı düzensiz menstrüel sikluslar esas alınarak konulmuştur. Siklus aralıkları 21 günden az, 35 günden fazla olan veya yılda 8'den daha az menstrüel siklus yaşayan hastalar ovulatuvar disfonksiyona sahip değerlendirilmiştir.

Klinik HA varlığını belirlemek amacıyla, androjen fazlalığı göstergeleri olan hirsutizm, akne ve kadın tipi saç dökülmesi değerlendirilmiştir. Hirsutizm derecelendirmesinde, her hasta için Modifiye Ferriman Gallwey (mFG) skoru hesaplanmıştır. Bu skorlamada, 9 anatomik bölge 0 ile 4 arasında puanlanmış ve toplam mFG skoru 7 ve üzeri bulunan hastalar klinik HA kriterini karşılamış kabul edilmiştir. Biyokimyasal HA tespiti içinse serum androjenlerinden (serbest/total testosteron, androstenedion, DHEAS) herhangi birinin referans değerlerin üzerinde olması biyokimyasal androjenemi kriterini karşılamış kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil olan bütün kadınlarda HA nedeni olabilen Cushing sendromu, NCCAH ve androjen salgılayan tümörler gibi başka nedenler dışlandı.

Over morfolojisinin değerlendirilmesi ultrasonografik inceleme ile gerçekleştirilmiştir. Bu incelemeler için Philips Affinity 30 Ultrasound System (2016 Koninklijke Philips N.V) cihazı kullanılmıştır. Uygun olan ve onam veren hastalarda transvajinal görüntüleme yöntemi tercih edilmiş, ancak virgo hastalarda transabdominal görüntüleme yapılmıştır. Ultrasonografik kriter olarak, her bir overde folikül sayısının ≥ 20 adet ve/veya over hacmin ≥ 10 ml olması kullanılmıştır.

Rotterdam kriterlerinin 4 klinik fenotipine göre hastalar; fenotip A oligo ya da anovulasyon (OA), hiperandrojenizm (HA) ve ultrasonda polikistik over morfolojisi (PKOM) ile karakterize üç kriteri de taşıyan grup, fenotip B OA+HA ile karakterize ultrasonda morfolojik bulguları olmayan grup, fenotip C HA+PKOM ile karakterize ovulatuvar döngülere sahip grup, fenotip D OA+PKOM ile karakterize normoandrojenik grup olarak ayrılmıştır. Çalışmanın hastalığın fenotipleri üzerinden değerlendirme yapılan çok az örneği bulunmaktadır. Bu yüzden beklenti her bir fenotip için kayıplar da göz önüne alınarak en az 25 hasta olmak üzere 100 hasta şeklinde planlama yapılmıştır. Fenotip A 25 hasta, Fenotip B 25 hasta, Fenotip C 25 hasta, Fenotip D 25 hasta olacak şekilde çalışmanın grupları oluşturulmuştur.

Hastaların anamnezlerinden yaş, parite, cinsel aktivite durumu, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, boy ve kilo bilgileri alındı. Adetin 2-5. günleri arası gece açlığı ile alınan (en az 8 saatlik açlık süresi) FSH, LH, estradiol, TSH, Prolaktin, AMH, total testosteron, serbest testosteron, SHBG, DHEA-S, 17-OH-Progesteron, HOMA-IR, HbA1C, açlık glukozu, lipit profilleri (TG, TK, LDL-K, HDL-K) gibi laboratuvar parametreleri kaydedildi. Ayrıca, meta analizlerde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilen serbest androjen indeksi (FAI) her hasta için hesaplanmıştır. FAI değeri formülü ($FAI = 100 \times \text{Total Testosteron (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)}$) ile belirlenmiştir.

Tüm hastalarının açlık biyokimyasında serum glukozu ve trigliserid seviyeleri kullanılarak Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) = $\text{Ln}[\text{Açlık Trigliserid (mg/dL)} \times \text{Açlık Glukozu (mg/dL)} / 2]$ formülü ile indeks hesaplandı. Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG)'nin optimum kesme değerinin araştırılmasında HOMA-IR seviyeleri ve ROC analizi kullanıldı. $HOMA-IR = \text{Açlık Glukozu (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülini (mU/L)} / 405$ formülüyle hesaplanarak $HOMA-IR \geq 2,5$ olarak hastalarda insülin direnci varlığı kabul edilerek Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yardımıyla TyG için optimum kesme değeri belirlendi. Elde edilen optimum kesme değeri kullanılarak hasta grupları arasında kullanılan tetkikler için anlamlı farklılıkların olup olmadığı araştırıldı.

İstatiksel İncelemeler:

Journal of Medicine Palliative Care 2025;6 sayı 1:33-38 isimli makaleden referans alınarak r değeri 0.370 üzerinden %5 hata payı ve 80% güç için E-PICOS programı kullanılarak 55 hasta gereksinimi olduğu hesaplandı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grubun karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post hoc testleri için Dunnet's T3 testi kullanıldı. Niceliksel verilerin iki grubun karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin arasındaki ilişki Chi-Square testi kullanıldı. Niceliksel verilerin arasındaki ilişki Spearman's testi kullanıldı. Kestirim değeri belirlemek amacıyla roc analizi yapıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 100 PKOS hastasının demografik ve klinik özellikleri Tablo 2’de incelendiğinde hasta grubunun ortalama yaşları $24,64 \pm 4,51$ yıl olup, yaşları 18 ile 35 arasında değişmekte ve medyan yaş 25 görülmektedir. Ortalama VKİ $26,35 \pm 6,83$ kg/m² olup, VKİ değerleri 18,59 ile 54,11 kg/m² arasında değişmekte ve medyan VKİ 24,2 kg/m²’dir.

Tablo 2:Fenotiplere göre demografik özellikler

		Fenotip A (n=25)	Fenotip B (n=25)	Fenotip C (n=25)	Fenotip D (n=25)	Toplam (n=100)	p
		Ort±Ss Min-Max (Medyan)	Ort±Ss Min-Max (Medyan)	Ort±Ss Min-Max (Medyan)	Ort±Ss Min-Max (Medyan)	Ort±Ss Min-Max (Medyan)	
Yaş(yıl)		24.76±5.01 18-35(26)	23.24±3.6 18-31(23)	25±4.09 18-34(25)	25.56±5.1 18-35(25)	24.64±4.51 18-35(25)	0,325
Boy(cm)		162.8±7.54 150-177 (162)	163.2±5.1 150-174 (163)	162.72±5.13 155-174 (163)	161.12±5.67 150-171 (160)	162.46±5.91 150-177 (162)	0,555
Kilo(kg)		73.88±21.79 44.6-126 (69)	67.76±14.94 47-100 (65)	61.96±7.87 47-76 (62)	74.34±20.19 49-130 (66)	69.49±17.58 44.6-130 (65)	0,082
VKİ (kg/m2)		27.85±8.12 18.73-49.27 (24.78)	25.41±5.39 19.31-39.26 (24.02)	23.33±2.71 18.59-28.4 (23.03)	28.82±8.42 19.03-54.11 (27.06)	26.35±6.83 18.59-54.11 (24.2)	0,031*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Doğum Durumu	Yok	21 (%84)	23 (%92)	21 (%84)	20 (%80)	85 (%85)	0,685
	Var	4 (%16)	2 (%8)	4 (%16)	5 (%20)	15 (%15)	
Kronik Hastalık	Yok	17 (%68)	17 (%68)	22 (%88)	19 (%76)	75 (%75)	0,311
	Var	8 (%32)	8 (%32)	3 (%12)	6 (%24)	25 (%25)	
İlaç Kullanımı	Yok	22 (%88)	20 (%80)	23 (%92)	21 (%84)	86 (%86)	0,646
	Var	3 (%12)	5 (%20)	2 (%8)	4 (%16)	14 (%14)	

Chi Square Testi Kruskall Wallis Testi ** $p < 0,01$. * $p < 0,05$

Hastaları (n=100) fenotiplere göre ayırdığımızda; Fenotip A (OA+HA+PKOM) 25, Fenotip B (OA+HA) 25, Fenotip C (HA+PKOM) 25, Fenotip D (OA+PKOM) 25 hastadan oluşmaktadır.

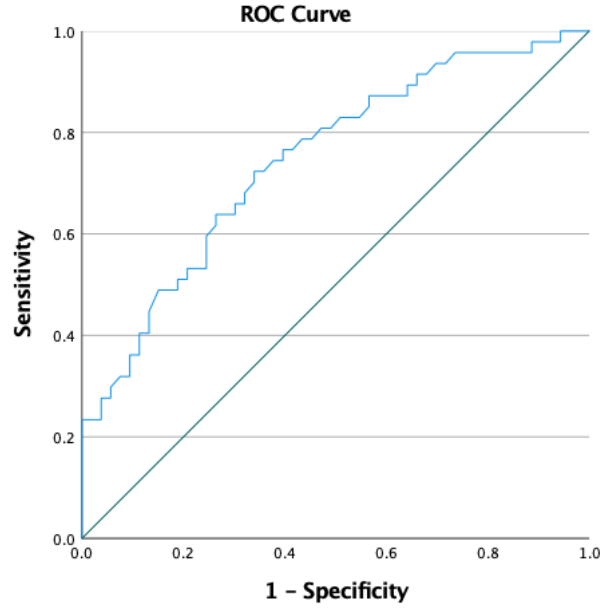
VKİ fenotiplere göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermekte olup ($p=0,031$), Fenotip A $27,85 \pm 8,12 \text{ kg/m}^2$, Fenotip B $25,41 \pm 5,39 \text{ kg/m}^2$, Fenotip C'nin $23,33 \pm 2,71 \text{ kg/m}^2$ ve Fenotip D'nin $28,82 \pm 8,42 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Fenotip A'da VKİ Fenotip C'den yüksek ($p=0,001$), Fenotip C'de VKİ Fenotip D'den düşüktür ($p=0,001$). Fenotip C olguların diğer gruplara göre daha düşük bir VKİ ortalamasına sahip olduğu görülmektedir (Tablo 2).

Yaş, boy, kilo, doğum durumu, kronik hastalık ve ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Çalışmaya katılan hastalarda HOMA-IR değeri $\geq 2,5$ ise insülin direnci varlığı kabul edilerek TyG indeksinin insülin direnci tanısındaki performansı incelendi. Şekil 3'te yapılan ROC analizinde görülen eğri altında kalan alan (AUC değeri: 0,746) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değeri (0,001) ile TyG indeksinin hasta ve sağlıklı bireyleri ayırt etmede rastgele tahminden daha iyi ve anlamlı bir performansa sahip olduğu görülmektedir. Optimal kesme değeri çalışmamız için $>8,12$ olarak belirlendi. TyG indeks değerinin kesme noktası 8,12 alındığında duyarlılık %72,3; özgüllük ise %66 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri

					%95 CI		
<i>Parametre</i>	<i>Duyarlılık (%)</i>	<i>Özgüllük (%)</i>	<i>Kesme Puanı</i>	<i>Eğri Altın Kalan Alan</i>	<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>	<i>p</i>
<i>TyG İndeksi</i>	%72,3	%66	8,12	0,746	0,651	0,842	0,001**



Şekil:3 ROC Eğrisi Grafiği

Tablo 4’te TyG indeksi fenotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). TyG indeksi tüm gruplarda 7,14 ile 10,31 arasında değişmekte olup ortalama değer $8,24\pm0,56$ ve medyan değer 8,15’tir. Ortalama ve medyan değerler, çalışmamızda TyG indeksi için belirlenen kesme noktası olan 8,12’nin üzerindedir. Fenotip A en yüksek ortalama TyG indeksine ($8,3 \pm 0,71$) sahip gruptur ve bu değer kesme değerinin üzerindedir. Fenotip B, C, D’nin ortalama değerleri ise sırasıyla $8,23 \pm 0,45$, $8,18 \pm 0,42$, $8,25 \pm 0,63$ olup kesme değerine yakın seyretmektedir.

Trigliserid, HOMA-IR, AMH, FSH, LH, LH/FSH, E2 ve prolaktin değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

AKŞ gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,036$; $p<0,05$). 100 hastanın ortalama açlık glukozu değeri $90,85 \pm 12,77$ mg/dL olarak bulunmuştur. Fenotip A, B, C, D gruplarında sırasıyla ortalama açlık glukozu $94,51 \pm 14,3$ mg/dL, $87,16 \pm 7,23$ mg/dL, $86,97 \pm 6,59$ mg/dL ve $94,74 \pm 17,69$ mg/dL olarak saptanmıştır. Fenotip A grubunun açlık glukoz değeri, Fenotip C grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,05$). Ayrıca, Fenotip C grubunun açlık glukoz değeri, Fenotip D grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

(p=0,001; p<0,05). TSH değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,032; p<0,05). Fenotip C grubunun TSH değeri, Fenotip D grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001; p<0,05) (Tablo 4).

Tablo 4: Fenotipler arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları

<i>Kruskall Wallis Testi</i>	Fenotip A (n=25)	Fenotip B (n=25)	Fenotip C (n=25)	Fenotip D (n=25)	Toplam (n=100)	p
	<i>Ort±Ss Min-Max (Medyan)</i>	<i>Ort±Ss Min-Max (Medyan)</i>	<i>Ort±Ss Min-Max (Medyan)</i>	<i>Ort±Ss Min-Max (Medyan)</i>	<i>Ort±Ss Min-Max (Medyan)</i>	
TG (mg/dL)	116.24±105.9 7 38.9-560 (78.3)	92.39±46.5 41.6-268 (79)	84.27±45.8 1 45.8-255 (73.4)	98.22±67.8 29.5-359.5 (78.8)	97.78±70.7 29.5-560 (77.1)	0,776
AKŞ (mg/dL)	94.51±14.3 77.3-138.4 (90.2)	87.16±7.23 71.4-102.2 (86)	86.97±6.59 76.1-105.4 (85.2)	94.74±17.69 82.2-167.5 (90)	90.85±12.7 7 71.4-167.5 (88.4)	0,036*
TyG İndeksi	8.3±0.71 7.39-10.13 (8.15)	8.23±0.45 7.3-9.33 (8.23)	8.18±0.42 7.64-9.39 (8.05)	8.25±0.63 7.14-10.31 (8.16)	8.24±0.56 7.14-10.31 (8.15)	0,543
HOMA- IR	5.44±5.36 0.6-19.8 (2.67)	2.48±1.43 0.56-5.57 (2.26)	2.35±1.28 0.75-6.07 (2.22)	3.49±2.63 1.3-13.4 (2.62)	3.44±3.33 0.56-19.8 (2.34)	0,080
AMH (ng/L)	6.83±4.5 2.1-19.3 (4.56)	4.3±1.71 1.59-7.55 (4.1)	5.67±2.73 2.06-11.8 (5.27)	5.1±2.12 2.48-9.94 (4.76)	5.48±3.06 1.59-19.3 (4.7)	0,784
FSH (IU/L)	5.53±1.49 2.04-8.71 (5.59)	5.87±1.71 2.89-10.7 (5.92)	5.9±1.46 2.98-9.48 (5.89)	5.63±1.41 3.17-7.93 (5.63)	5.73±1.51 2.04-10.7 (5.72)	0,226
LH (IU/L)	11.89±6.35 3.54-30.4 (11.3)	8.92±3.66 2.85-17.8 (8.89)	11.59±7.38 3.71-27.3 (8.18)	8.33±3.75 2.42-14.4 (8.2)	10.18±5.67 2.42-30.4 (8.8)	0,868
LH/ FSH	2.25±1.31 0.87-6.17 (2.12)	1.62±0.71 0.42-3.08 (1.52)	2.04±1.31 0.48-5.26 (1.65)	1.53±0.76 0.5-3.46 (1.46)	1.86±1.09 0.42-6.17 (1.57)	0,208
E2 (ng/L)	54.29±30.28 16.31-141 (47)	44.59±24.44 15-121 (38)	62.56±33.5 7 26-193 (60)	45.28±26.53 5-127 (44)	51.68±29.4 2 5-193 (45)	0,112
TSH (mUI/L)	2.2±1.31 0.85-6.93 (1.72)	2.38±1.78 0.32-9.47 (1.99)	2.4±3.33 0.6-17.9 (1.71)	2.85±1.48 1.16-6.28 (2.63)	2.46±2.11 0.32-17.9 (1.91)	0,032*
PRL (µg/L)	24.52±25.62 4.93-121 (16.9)	23.7±18.8 8.71-78.1 (17.4)	17.77±5.93 9.93-34.9 (16.7)	25.23±26.4 4.72-125 (14.5)	22.8±20.76 4.72-125 (16.8)	0,101

Tablo 5: Fenotipler arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasının devamı

<i>Kruskall Wallis Testi</i>	Fenotip A (n=25)	Fenotip B (n=25)	Fenotip C (n=25)	Fenotip D (n=25)	Toplam (n=100)	p
	Ort±Ss Min-Max (Median)	Ort±Ss Min-Max (Median)	Ort±Ss Min-Max (Median)	Ort±Ss Min-Max (Median)	Ort±Ss Min-Max (Median)	
Total T (ng/mL)	0.53±0.25 0.19-1.2 (0.51)	0.52±0.22 0.14-0.99 (0.49)	0.51±0.22 0.17-0.95 (0.48)	0.45±0.19 0.11-0.88 (0.45)	0.5±0.22 0.11-1.2 (0.49)	0,662
DHEA-S (µg/L)	329.2±144.7 134-558 (323)	357.74±160.9 7 97.6-897 (322)	312.06±126.59 160-620 (267)	237.4±66.1 3 119-388 (241)	309.1±135. 29 97.6-897 (273)	0,01*
17-OH-P (ng/mL)	1.89±0.9 0.59-4.72 (1.75)	1.77±1.02 0.52-5.22 (1.54)	1.5±0.92 0.43-5.09 (1.46)	1.48±0.45 0.72-2.63 (1.4)	1.66±0.85 0.43-5.22 (1.5)	0,198
Kolesterol (mg/dL)	186.66±34.56 137.4-294 (182.4)	190.8±38.59 125.3-307.7 (182)	180.99±33.82 120-274.7 (186.8)	180.26±37. 4 120.9-260 (184)	184.68±35. 86 120-307.7 (183.2)	0,775
LDL (mg/dL)	103.93±31.77 57.3-182 (104.66)	110.29±29.72 51.92-181.36 (105)	104.15±27.12 46.46-158.4 (102.1)	100.49±28 52-165.14 (100.9)	104.71±28. 98 46.46-182 (101.91)	0,824
HDL (mg/dL)	62.15±14.15 39.5-93.5 (59.8)	61.97±21.53 36.2-136.2 (62.3)	59.98±10.98 40.7-81.6 (58.3)	58.54±14.7 5 32-93.3 (57.6)	60.66±15.6 6 32-136.2 (58.45)	0,793
HbA1c	5.34±0.25 4.9-5.9 (5.4)	5.31±0.34 4.5-5.9 (5.4)	5.3±0.33 4.5-5.9 (5.4)	5.37±0.41 4.3-6 (5.4)	5.33±0.33 4.3-6 (5.4)	0,868
Açlık İnsülin (mU/L)	22.48±21.79 3-86.6 (12.6)	11.43±6.5 3.2-26.9 (9.6)	11.26±6.7 3.7-30 (9.9)	14.19±7.02 6.2-32.4 (12.3)	14.84±13.0 1 3-86.6 (10.85)	0,092
Serbest T (pg/mL)	2±0.76 1.06-3.45 (1.76)	2.19±1.56 0.46-8.34 (1.76)	1.58±0.76 0.21-3.11 (1.5)	1.49±0.63 0.3-3.16 (1.37)	1.81±1.03 0.21-8.34 (1.63)	0,071
SHBG (nmol/L)	40.58±24.71 10.4-118 (29)	45.68±33.33 10-182 (38)	70.44±49.09 17-200 (57)	45.48±31.4 9 14-172 (45)	50.54±37.1 4 10-200 (42.5)	0,055
FAI	6.02±4.24 1.62-18.84 (4.26)	6.26±6.77 0.57-27.76 (4.48)	4.08±3.59 0.31-14.07 (2.73)	5.07±3.85 0.4-14.54 (3.76)	5.36±4.79 0.31-27.76 (4.05)	0,148

Total testosteron, 17-OH-P, kolesterol, LDL, HDL, HbA1c, açlık insülin, serbest testosteron, SHBG ve FAI değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ancak, DHEAS değeri gruplara göre anlamlı

farklılık göstermekte olup ($p=0,01$), ortalama değerler Fenotip A, B, C, D sırasıyla $329,2 \pm 144,7$ ng/mL, $357,74 \pm 160,97$ ng/mL, $312,06 \pm 126,59$ ng/mL, $237,66 \pm 66,13$ ng/mL'dir. Fenotip A, B ve C gruplarının DHEAS değerleri D grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$) (Tablo 5).

Çalışmamızda fenotipler arasında TyG indeksinde anlamlı fark olmaması üzerine tüm gruplarda kesme değerine göre parametreler kıyaslandı. TyG değeri $\leq 8,12$ olan bireylerin ($n=48$) ve üzerinde olan bireylerin ($n=52$) yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi açısından karşılaştırıldığı analizde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Doğum yapma durumu, kronik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı gibi kategorik değişkenlerde de TyG seviyesine göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: TyG indeksi kesme değerlerine göre demografik özellikleri

<i>Chi Square Testi</i> <i>Mann Whitney U</i> <i>Testi</i>		TyG$\leq$ 8.12 (n=48)	TyG>8.12 (n=52)	Toplam (n=100)	p
		Ort $\pm$ Ss Min-Max (Medyan)	Ort $\pm$ Ss Min-Max (Medyan)	Ort $\pm$ Ss Min-Max (Medyan)	
Yaş		24.21 $\pm$ 3.83 18-33 (24)	25.04 $\pm$ 5.06 18-35 (25)	24.64 $\pm$ 4.51 18-35 (25)	0.495
Boy		162.25 $\pm$ 6.16 150-175 (162)	162.65 $\pm$ 5.72 153-177 (162)	162.46 $\pm$ 5.91 150-177 (162)	0.868
Kilo		66.47 $\pm$ 13.27 44.6-97 (65)	72.27 $\pm$ 20.52 47-130 (65.5)	69.49 $\pm$ 17.58 44.6-130 (65)	0.308
VKİ		25.22 $\pm$ 4.96 18.59-39.56 (24.17)	27.39 $\pm$ 8.1 18.83-54.11 (24.34)	26.35 $\pm$ 6.83 18.59-54.11 (24.2)	0.377
		n (%)	n (%)	n (%)	
Doğum Durumu	Yok	40 (%83,3)	45 (%86,5)	85 (%85)	0.654
	Var	8 (%16,7)	7 (%13,5)	15 (%15)	
Kronik Hastalık	Yok	9 (%18,8)	16 (%30,8)	25 (%25)	0.166
	Var	39 (%81,3)	36 (%69,2)	75 (%75)	
İlaç Kullanımı	Yok	6 (%12,5)	8 (%15,4)	14 (%14)	0.678
	Var	42 (%87,5)	44 (%84,6)	86 (%86)	

Trigliserid, açlık glukozu ve HOMA-IR değerleri TyG> 8,12 grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,001). Trigliserid TyG≤8,12 grubunda ortalama 61,74±20,48 mg/dL iken, TyG>8,12 grubunda bu değer 131,05±83,6 mg/dL olarak bulunmuştur (p <0,001). Açlık glukozu TyG≤8,12 grubunda ortalama 86,54±7,15 mg/dL, TyG>8,12 grubunda ise 94,82±15,36 mg/dL olarak tespit edilmiştir (p <0,001). HOMA-IR TyG≤8,12 grubunda ortalama 2,4±2,56 iken, TyG>8,12 grubunda 4,4±3,68 olarak bulunmuştur (p <0,001) (Tablo 7).

AMH, FSH, LH, LH/FSH oranı, E2, TSH ve prolaktin düzeylerinde ise TyG grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 7).

HDL düzeyleri TyG ≤8,12 grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur(p=0,001). TyG≤8,12 grubunda ortalama 65,53±14,89 mg/dL ve TyG>8,12 grubunda 56,17±15,12 mg/dL olarak tespit edilmiştir (Tablo 8).

Total kolesterol düzeyi de TyG>8,12 grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,036). Kolesterol düzeyleri TyG≤8,12 grubunda ortalama 176,12±30,48 mg/dL iken, TyG>8,12 grubunda 192,58±38,82 mg/dL olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Açlık insülin düzeyi de TyG yüksek grupta anlamlı şekilde daha fazladır. Açlık İnsülin değerleri TyG≤8,12 grubunda ortalama 11,25±11,32 µU/mL iken, TyG>8,12 grubunda 18,15±13,68 µU/mL olarak saptanmıştır (p = 0,001).

LDL, HbA1c, DHEAS, 17-OH-P, total testosteron, serbest testosteron, SHBG ve FAI düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 7: TyG kesme değerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması 1

	TyG≤8.12 (n=48)	TyG>8.12 (n=52)	Toplam (n=100)	p
	Ort±Ss Min-Max (Medyan)	Ort±Ss Min-Max (Medyan)	Ort±Ss Min-Max (Medyan)	
TG	61.74±20.48 29.5-167.4 (57.3)	131.05±83.6 52.6-560 (105.3)	97.78±70.79 29.5-560 (77.1)	0.001**
AKŞ	86.54±7.15 71.4-110.1 (85.05)	94.82±15.36 78-167.5 (91.6)	90.85±12.77 71.4-167.5 (88.4)	0.001**
HOMA-IR	2.4±2.56 0.56-17.9 (1.81)	4.4±3.68 0.98-19.8 (3.15)	3.44±3.33 0.56-19.8 (2.34)	0.001**
AMH	5.69±3.01 1.83-19.3 (5.04)	5.28±3.13 1.59-15.31 (4.38)	5.48±3.06 1.59-19.3 (4.7)	0.230
FSH	5.79±1.36 2.89-8.71 (5.81)	5.68±1.64 2.04-10.7 (5.59)	5.73±1.51 2.04-10.7 (5.72)	0.567
LH	10.68±5.68 2.85-27.3 (9.42)	9.73±5.67 2.42-30.4 (8.22)	10.18±5.67 2.42-30.4 (8.8)	0.307
LH/FSH	1.91±1 0.44-5.26 (1.74)	1.82±1.18 0.42-6.17 (1.5)	1.86±1.09 0.42-6.17 (1.57)	0.345
E2	52.61±33.07 5-193 (47.5)	50.83±25.91 7-121 (44.5)	51.68±29.42 5-193 (45)	0.812
TSH	2.16±1.26 0.32-6.93 (1.83)	2.73±2.65 0.6-17.9 (1.95)	2.46±2.11 0.32-17.9 (1.91)	0.285
PRL	21.77±19.39 4.93-121 (16)	23.76±22.11 4.72-125 (17.1)	22.8±20.76 4.72-125 (16.8)	0.934

Mann Whitney U Testi ** $p<0,01$. * $p<0,05$

Tablo 8: TyG kesme değerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması 2

	TyG≤8.12 (n=48)	TyG>8.12 (n=52)	Toplam (n=100)	p
	Ort±Ss Min-Max (Median)	Ort±Ss Min-Max (Median)	Ort±Ss Min-Max (Median)	
Total Testosterone	0.49±0.19 0.11-0.95 (0.5)	0.51±0.25 0.17-1.2 (0.48)	0.5±0.22 0.11-1.2 (0.49)	0.806
DHEA-S	298.98±129.17 134-620 (265.5)	318.44±141.31 97.6-897 (312)	309.1±135.29 97.6-897 (273)	0.329
17-OH-P	1.57±0.79 0.43-5.22 (1.43)	1.75±0.91 0.59-5.09 (1.55)	1.66±0.85 0.43-5.22 (1.5)	0.341
Kolesterol	176.12±30.48 120.9-238 (171.3)	192.58±38.82 120-307.7 (189.15)	184.68±35.86 120-307.7 (183.2)	0.036*
LDL	98.21±25.56 52-149 (98.69)	110.72±30.85 46.46-182 (105.52)	104.71±28.98 46.46-182 (101.91)	0.061
HDL	65.53±14.89 42.3-136.2 (65.25)	56.17±15.12 32-99.3 (53.2)	60.66±15.66 32-136.2 (58.45)	0.001*
HbA1c	5.3±0.33 4.5-5.9 (5.3)	5.36±0.33 4.3-6 (5.4)	5.33±0.33 4.3-6 (5.4)	0.214
Açlık İnsülin	11.25±11.32 3-78 (8.55)	18.15±13.68 4.3-86.6 (14.55)	14.84±13.01 3-86.6 (10.85)	0.001*
Serbest Testosterone	1.75±0.65 0.21-3.19 (1.7)	1.88±1.29 0.3-8.34 (1.56)	1.81±1.03 0.21-8.34 (1.63)	0.725
SHBG	46.44±23.74 10-104 (43.5)	54.34±46.13 10.4-200 (40.5)	50.54±37.14 10-200 (42.5)	0.809
FAI	5.06±4.42 0.57-27.76 (3.99)	5.63±5.13 0.31-26.43 (4.12)	5.36±4.79 0.31-27.76 (4.05)	0.975

Mann Whitney U Testi ** $p<0,01$. * $p<0,05$

Tüm PKOS grubunda TyG indeksi ile hormonal ve metabolik belirteçlerin korelasyonu Tablo 9’da değerlendirildi ve TyG ile:

- Total kolesterol ve LDL arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,315$, $p<0,01$ ve $r=0,275$, $p<0,01$).
- HDL arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=-0,379$, $p<0,01$).

- Triglisericid arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,871$, $p<0,01$).
- HOMA-IR arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,514$, $p<0,01$).
- Açlık kan şekeri arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,392$, $p<0,01$).
- Açlık insülin arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,491$, $p<0,01$).

TyG indeksi ile VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S ve SHBG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Tüm hastaların TyG ile bakılan bazı parametrelerinin ilişkisi

<i>Spearman's</i>	TyG			TyG	
1. TyG İndeksi	r	1	9. LDL	r	.275**
	p	.		p	.006
2. VKİ	r	0.177	10. HDL	r	-.379**
	p	0.078		p	.000
3. LH/FSH	r	-0.098	11. Triglisericid	r	.871**
	p	0.332		p	.000
4. AMH	r	-0.144	12. HOMA-IR	r	.514**
	p	0.152		p	.000
5. FAI	r	0.007	13. AKŞ	r	.392**
	p	.941		p	.000
6. Total Testosteron	r	-0.042	14. DHEA-S	r	0.002
	p	.675		p	.988
7. Serbest Testosteron	r	-.051	15. Açlık İnsülin	r	.491**
	p	.615		p	.000
8. Kolesterol	r	.315**	16. SHBG	r	-0.07
	p	0.001		p	0.486

Tablo 10: Fenotip A’da TyG ile parametreler arası ilişki

<i>Fenotip A Spearman's</i>	TyG			TyG	
1. TyG İndeksi	r	1	12. HBA1C	r	0.151
	p	.		p	.470
2. Vücut Kitle İndeksi	r	0.229	13. HOMA- IR	r	.618**
	p	0.272		p	.001
3. LH/FSH	r	0.22	14. Açlık Glukozu	r	.678**
	p	0.291		p	.000
4. AMH	r	0	15. FSH	r	-0.095
	p	1		p	.650
5. FAI	r	0.25	16. LH	r	0.158
	p	.228		p	0.452
6. Total Testosteron	r	-0.103	17. E2	r	0.199
	p	.624		p	.339
7. Serbest Testosteron	r	-.148	18. TSH	r	-.074
	p	.479		p	.726
8. Kolesterol	r	.473*	19.Prolaktin	r	0.048
	p	0.017		p	.818
9. LDL	r	0.365	20. DHEA-S	r	-0.249
	p	.073		p	.229
10. HDL	r	-.544**	21. 17-OH-P	r	0.325
	p	.005		p	.112
11. Trigliserit	r	.977**	22. Açlık İnsülin	r	.636**
	p	.000		p	.001
			23. SHBG	r	-0.365
				p	.073

Fenotip A’da TyG İndeksi ile:

- Kolesterol arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.473$, $p<0,05$).
- HDL arasında negatif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=-0.544$, $p<0,01$).
- TG ve HOMA-IR arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.977$, $p<0,01$) ($r=0.618$, $p<0,01$)..
- AKŞ arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.678$, $p<0,01$).
- Açlık İnsülin arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.636$, $p<0,01$).

TyG indeksi ile VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, total testosteron, serbest testosteron, LDL, hbA1c, FSH, LH, E2, TSH, PRL, DHEA-S, 17-OH-P ve SHBG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11: Fenotip B’de TyG ile parametreler arası ilişki

Fenotip B Spearman’s	TyG			TyG	
1. TyG İndeksi	r	1	12. HBA1C	r	0.24
	p	.		p	.248
2. Vücut Kitle İndeksi	r	0.352	13. HOMA-IR	r	.437*
	p	0.084		p	.029
3. LH/FSH	r	-0.306	14. Açlık Glukoz	r	.397*
	p	0.138		p	.050
4. AMH	r	-0.051	15. FSH	r	.422*
	p	0.808		p	.036
5. FAI	r	-0.174	16. LH	r	-0.002
	p	.406		p	0.994
6. Total Testosteron	r	-0.143	17. E2	r	-0.178
	p	.496		p	.394
7. Serbest Testosteron	r	0.189	18. TSH	r	.447*
	p	.366		p	.025
8. Kolesterol	r	0.099	19. Prolaktin	r	.019
	p	.637		p	.929
9. LDL	r	0	20. DHEA-S	r	-.065
	p	0.139		p	.757
10. HDL	r	-.601**	21. 17-OH-P	r	0.033
	p	.001		p	.875
11. Trigliserid	r	.982**	22. Açlık İnsülin	r	.420*
	p	.000		p	.037
			23. SHBG	r	-0.061
				p	.772

Fenotip B’de TyG İndeksi ile:

- HDL arasında negatif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=-0.601$, $p<0,01$).
- TG arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.982$, $p<0,01$).
- HOMA-IR arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.437$, $p<0,05$).

- Açlık insülin, FSH ve TSH arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.42$, $p<0,05$) ($r=0.422$, $p<0,05$) ($r=0.447$, $p<0,05$).

TyG indeksi ile VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, total testosteron, serbest testosteron, kolesterol, LDL, hbA1c, AKŞ, LH, E2, prolaktin, DHEA-S, 17-OH-P ve SHBG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12: Fenotip C’de TyG ile parametreler arası ilişki

<i>Fenotip C Spearman’s</i>	TyG			TyG	
1. TyG İndeksi	r	1	12. HBA1C	r	0.048
	p	.		p	.819
2. Vücut Kitle İndeksi	r	0.396	13. HOMA-IR	r	.525**
	p	.050		p	.007
3. LH/FSH	r	-0.259	14. Açlık Glukozu	r	0.372
	p	.210		p	.067
4. AMH	r	-0.208	15. FSH	r	-0.245
	p	.320		p	.238
5. FAI	r	-0.272	16. LH	r	-0.332
	p	.188		p	0.105
6. Total Testosteron	r	-0.294	17. E2	r	.285
	p	.153		p	.167
7. Serbest Testosteron	r	-0.115	18. TSH	r	-.184
	p	.586		p	.378
8. Kolesterol	r	0.235	19. Prolaktin	r	0.212
	p	.258		p	.309
9. LDL	r	0.275	20. DHEA-S	r	-.043
	p	.184		p	.839
10. HDL	r	0	21. 17-OH-P	r	-.325
	p	0.439		p	.113
11. Triglicerid	r	.970**	22. Açlık İnsülin	r	.490*
	p	.000		p	.013
			23. SHBG	r	.175
				p	.403

Fenotip C’de TyG indeksi ile:

- TG arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.97$, $p<0,01$).
- HOMA-IR arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.525$, $p<0,01$).

- Açlık insülin arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.49$, $p<0,05$).

TyG İndeksi ile VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, total testosteron, serbest testosteron, kolesterol, LDL, HDL, hbA1c, açlık glukozu, FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, DHEA-S, 17-OH-P ve SHBG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 13: Fenotip D’de TyG ile parametreler arası ilişki

<i>Fenotip D Spearman's</i>	TyG			TyG	
1. TyG İndeksi	r	1.000	12. HbA1C	r	0.349
	p	.		p	.087
2. Vücut Kitle İndeksi	r	0.121	13. HOMA-IR	r	0.321
	p	.566		p	.118
3. LH/FSH	r	-0.022	14. Açlık Glukozu	r	0.255
	p	.919		p	.220
4. AMH	r	-.188	15. FSH	r	-0.035
	p	.367		p	.867
5. FAI	r	0.251	16. LH	r	0.03
	p	.226		p	0.885
6. Total Testosteron	r	0.276	17. E2	r	0.15
	p	.181		p	.475
7. Serbest Testosteron	r	.079	18. TSH	r	0.387
	p	.709		p	.056
8. Kolesterol	r	.549**	19. Prolaktin	r	-.153
	p	.005		p	.465
9. LDL	r	.511**	20. DHEA-S	r	.197
	p	.009		p	.346
10. HDL	r	-0.379	21. 17-OH-P	r	0.185
	p	.062		p	.376
11. Trigliserid	r	.967**	22. Açlık İnsülin	r	.329
	p	0		p	.109
			23. SHBG	r	-.277
				p	.181

Fenotip D’de TyG indeksi ile:

- TG arasında pozitif yönde ve çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.967$, $p<0,01$).

- Kolesterol arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.549$, $p<0,01$).
- LDL arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.511$, $p<0,01$).

TyG indeksi ile VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, total testosteron, serbest testosteron, HDL, hbA1c, HOMA-IR, AKŞ, FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, DHE-AS, 17-OH-P, açlık insülin ve SHBG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 13).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri, TyG indeksinin insülin direnci tanısında anlamlı bir performansa sahip olması ($AUC=0,746$, $p<0,001$) ve PKOS'lu kadınlarda insülin direncini değerlendirmede kolay ulaşılabilir ve maliyet etkin bir araç olarak düşünülebileceğidir. Belirlediğimiz optimal kesme değeri $>8,12$ ile TyG indeksi, hastalarımızda insülin direncini orta düzeyde bir duyarlılık (%72,3) ve özgüllük (%66) saptayabilmektedir.

Literatürdeki birçok çalışma TyG indeksinin insülin direnci ile ilişkisini ve tanısal potansiyelini desteklemektedir. Guerrero-Romero ve ark. tarafından 2010'da yapılan çalışmada TyG indeksinin insülin direncini saptamada yüksek duyarlılık (%96,5) ve özgüllüğe (%85,0) sahip olduğunu, TyG indeksinin insülin duyarlılığını değerlendirmede basit ve etkili bir belirteç olabileceğini ifade etmişlerdir(93). Zheng ve ark. tarafından 2022'de yapılan çalışmada PKOS'lu kadınlarda TyG indeksinin HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği ve insülin direncini öngörmede kullanılabileceği saptanmıştır(94). Sánchez-García ve ark. tarafından yapılan meta-analizde TyG indeksinin insülin direncini saptamada orta düzeyde bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu, ancak farklı çalışmalarda kullanılan kesme değerlerindeki değişkenliğin standardizasyonu zorlaştırdığını belirtmişlerdir(95).

Çalışmamızda belirlenen TyG kesme değeri, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında değişkenlik göstermektedir. Örneğin, genç Kafkasyalı PKOS'lu(96) kadınlarda insülin direncini ayırt etmek için $>8,31$, Çinli PKOS'lu(94) kadınlarda $>8,51$ kesme değeri ile gibi farklı bir kesme değeri bildirmişlerdir. Bu farklılıklar, kullanılan HOMA-IR kesme değerleri (örneği verilen çalışmalarda sırasıyla 2.1 ve 2.5), hasta popülasyonlarının etnik kökeni, yaş aralığı ve VKİ gibi özellikleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca, insülin direncinin tanımı için kullanılan farklı referans standartları da (glukoz klempi vb.) kesme değerlerinde varyasyona neden olabilir.

Çalışmamızın diğer bir önemli bulgu ise TyG indeksi fenotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesidir. Canvar Helvacı ve ark. Türk

PKOS'lu kadınlardaki analizlerinde bazı fenotipler arasında HOMA-IR'de anlamlı farklılıklar bulmuştur ancak bizim çalışmamızdakine benzer şekilde TyG indeksinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır(97). Radic ve ark. TyG indeksinin PKOS fenotipleri arasında anlamlı farklılık göstermediğini, ancak androjenler hariç tüm metabolik parametrelerle indeksin korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu durum, insülin direncinin PKOS'un farklı klinik görünümünde de yaygın bir sorun olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir(98).

Çalışmamızda tüm fenotiplerdeki ortalama TyG değerlerinin belirlenen kesme değerine yakın veya üzerinde olması, tüm bu çalışmaları destekler nitelikte insülin direncinin PKOS'ta fenotip bağımsız önemli bir sorun olduğunu veya indeksin fenotip bazlı farklılıkları yeterince ayırt etmediğini düşündürmektedir.

TyG indeksi ile tüm hastalarda değerlendirilen hormonal ve metabolik belirteçler arasındaki korelasyon analizlerinde TyG'nin özellikle lipid profili (total kolesterol, LDL ve trigliserid ile pozitif, HDL ile negatif yönde) ve glisemik kontrol (açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR ile pozitif yönde) ile anlamlı ilişkiler gösterdiğini literatürdeki birçok çalışmayı destekleyecek şekilde saptadık(99–103).

Örneğin, Zhang ve ark. çalışmasında da TG, HDL, total kolesterol, LDL, non-HDL-K ve açlık glukozu arasında yaş ve VKİ düzeltilmesi yapıldıktan sonra TyG indeksi ile anlamlı ilişkiler bulmuştur. HDL seviyesinin azalması ve kan TG düzeylerinin artması, insülin direnci olan kadınlarda yaygın ve tipik bir özelliktir ve insülin direnci sendromu (yani metabolik sendrom) için tanı kriterlerine dahil edilir. TyG indeksi metS öngörmede etkili bir parametre olarak belirlenmiştir(104). Çinli PKOS kadınlarda yapılan farklı bir çalışmada, TyG indeksinin metabolik sendrom ile güçlü ve bağımsız bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. TyG indeksi PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon, obezite, abdominal obezite, hiperglisemi ve dislipidemi gibi MetS risk faktörlerinin tümüyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur(103). Bu bulgularla TyG indeksinin sadece insülin direncinin bir göstergesi olmakla kalmayıp, aynı zamanda PKOS'lu kadınlardaki genel metabolik risk profili hakkında da bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir.

İlginci bir şekilde, çalışmamızda TyG indeksinin tüm PKOS grubunda VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S ve SHBG ile

anlamalı bir ilişki göstermemesi, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Örneğin, Wang ve arkadaşları, infertil PKOS popülasyonunda TyG ile VKİ arasında(105), Yang ve ark. PKOS'lu kadınlarda TyG indeksi ile LH/FSH oranı arasında pozitif anlamalı ilişkiler saptamışlardır(103). Feng ve ark. TyG ile SHBG arasında negatif bir korelasyon bildirmiştir(101). Bu farklılıklar, hasta popülasyonlarındaki etnik köken, obezite prevalansı, hormonal profiller ve çalışmanın metodolojik yaklaşımlarındaki çeşitlilikten kaynaklanabilir.

Fenotiplerde ayrı ayrı TyG indeksinin korelasyon örüntüsü incelendiğinde; TyG ile trigliserid arasında genel olarak güçlü pozitif korelasyonlar saptanmıştır. HOMA-IR ve açlık insülin ile de pozitif korelasyonlar gözlenmekle birlikte, bu ilişkilerin gücü fenotipler arasında değişkenlik göstermektedir. A ve B fenotiplerinde TyG, diğer gruplardan daha fazla metabolik parametreyle (TG, HOMA-IR, açlık insülin ile pozitif, HDL ile negatif) korelasyon göstermiş olması literatürdeki çalışmalarla benzerdir(98). Fenotip D'de ise sadece kan lipidleriyle (TG, kolesterol, LDL) ilişkisi belirgindir. PKOS'un farklı alt tiplerinde, özellikle A ve B fenotiplerinde, daha yaygın bir metabolik risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu ilişkilerin fenotip spesifik metabolik farklılıklar bağlamında daha fazla araştırılması için daha fazla literatür katkısı gerekmektedir.

Tüm PKOS grubundaki gibi fenotip bazlı analizde de TyG indeksi ile VKİ, LH/FSH, AMH, FAI, total testosteron, serbest testosteron, HbA1c, LH, E2, prolaktin, DHEA-S, 17-OH-P ve SHBG gibi birçok hormonal parametre arasında istatistiksel olarak anlamalı bir ilişki bulunmamaktadır.

Pratik bir IR belirteci olan TyG indeksi, 100 PKOS hastasında eşit sayıda hasta grubunu içeren dört fenotip grubuna göre incelendi ve çalışmamız farklı klinik görünümlerdeki metabolik ve hormonal ilişkileri detaylı değerlendirme imkânı sundu. TyG fenotipler arasında anlamalı fark göstermese de her grupta ayrı analizler TyG'nin metabolik risk göstergesi olarak tutarlılığına dair değerli bilgiler sağladı. Fenotip bazlı analiz, PKOS'un metabolik heterojenitesini ve TyG indeksi gibi vekil belirteçlerin farklı klinik alt tiplerdeki potansiyel kullanımını anlamaya yönelik artan literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında retrospektif kesitsel tasarımının veri kalitesini ve nedenselliği sınırlaması bulunmaktadır. Toplam katılımcı sayısı (n=100) bazı diğer çalışmalara kıyasla(94) az görünmese de örneklem büyüklüğümüz PKOS'un dört farklı fenotipine göre ayrıntılı bir alt grup analizi yapmak için ideal büyüklükte olmayabilir. Bu durum, özellikle fenotip bazlı çıkarımlarımızın gücünü etkileyebilir. Tek merkezli olması ve belirli bir zaman aralığındaki verileri kullanması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir. IR tanımı için kullanılan HOMA-IR $\geq 2,5$ kesme değeri, literatürdeki farklı eşikler göz önünde bulundurulduğunda bir sınırlama olarak değerlendirilebilir.



6. SONUÇ

Bu çalışma PKOS'lu kadınlarda IR değerlendirilmesinde pratik bir belirteç olan TyG indeksinin potansiyelini ortaya koymuştur.

Çalışmamız, TyG indeksinin PKOS'lu hastalarda insülin direnci tanısında orta düzeyde bir performans sergilediğini ve özellikle lipid profili ile glisemik kontrol parametreleriyle anlamlı ilişkiler gösterdiğini saptamıştır.

PKOS fenotipleri arasında genel TyG düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, fenotip bazlı korelasyon analizleri, özellikle A ve B fenotiplerinde daha yaygın olmak üzere, bazı spesifik ilişkileri ortaya koymuştur.

Tüm fenotiplerdeki ortalama TyG değerlerinin belirlenen kesme değerine yakın veya üzerinde olması insülin direncinin PKOS'ta fenotip bağımsız yaygın bir sorun olduğunu desteklemektedir.

TyG indeksinin sadece IR göstergesi olmakla kalmayıp, aynı zamanda PKOS'lu kadınlardaki genel metabolik risk değerlendirmesinde de değerli bir araç olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve örneklem büyüklüğü gibi sınırlamalar dikkate alınmalıdır. Gelecekteki çalışmalar, TyG indeksinin PKOS'un farklı fenotiplerindeki rolünü ve klinik uygulamadaki yerini daha kapsamlı bir şekilde aydınlatacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, vd. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 01 Ekim 2023 [a.yer 24 Ocak 2025];108(10):2447. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10505534/>
2. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A summary on polycystic ovary syndrome: Diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. Semin Reprod Med [Internet]. 2018 [a.yer 26 Ocak 2025];36(1):5-12. Erişim adresi: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1668085>
3. Rojas J, Chavez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejas J, vd. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. Int J Reprod Med [Internet]. 2014 [a.yer 26 Ocak 2025];2014:719050. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4334071/>
4. Cuneyt BILGINER M. Turkish Journal of Diabetes and Obesity / Trkiye Diyabet ve Obezite Dergisi.
5. Nabipoorashrafi SA, Seyedi A, Rabizadeh S, Ebrahimi M, Amin Ranjbar S, Reyhan K, vd. SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES The accuracy of triglyceride-glucose (TyG) index for the screening of metabolic syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. 2022 [a.yer 27 Ocak 2025]; Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.07.024>
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, al. et. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91:456-88.

7. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. Address for correspondence Funding sources History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(3):555-8.
8. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 01 Temmuz 2016 [a.yer 27 Ocak 2025];106(1):6-15. Erişim adresi: <http://www.fertstert.org/article/S0015028216612323/fulltext>
9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, vd. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 2006;91(11):4237-45.
10. Health NI of. National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, December 3-5 2012. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 2016.
11. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 01 Kasım 2022 [a.yer 28 Ocak 2025];39(11):2439. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9723082/>
12. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 01 Mart 2017 [a.yer 28 Ocak 2025];26(2):359-67. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791858/>
13. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 01 Ağustos 2018 [a.yer 28 Ocak 2025];110(3):523-533.e14. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960703/>
14. Legro RS, Kunesman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol*

- Metab [Internet]. 2002 [a.yer 28 Ocak 2025];87(5):2134-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11994353/>
15. 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. Mayıs 2003;88(5):2031-6.
 16. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, vd. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. Aralık 1997;12(12):2641-8.
 17. Unluturk U, Harmanci A, Kocaeft C, Yildiz BO. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR-gamma. PPAR Res [Internet]. 2007 [a.yer 28 Ocak 2025];2007. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17389770/>
 18. Di Lorenzo M, Cacciapuoti N, Lonardo MS, Nasti G, Gautiero C, Belfiore A, vd. Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. Curr Nutr Rep [Internet]. 01 Eylül 2023 [a.yer 28 Ocak 2025];12(3):527. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10444658/>
 19. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. Fertil Steril [Internet]. 2002 [a.yer 28 Ocak 2025];77(1):141-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779604/>
 20. Sterling EW. Hormone Levels and PCOS. Contemporary Ob Gyn [Internet]. 2015; Erişim adresi: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:78488111>
 21. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 01 Haziran 2002;16(2):263-72.
 22. Berek JS. Berek & Novak Gynecology . Fifteenth Edition. Wolters Kluwer, editör. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.

23. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th Edition Chronic Anovulation and the Polycystic Ovary Syndrome. 8th bs. Fritz Marc A, Speroff L, editörler. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 311-390 s.
24. Speroff Leon. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th Edition. Taylor HS, Pal L, Seli E, editörler. C. 4. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2020. 54-1039 s.
25. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. J Steroid Biochem Mol Biol. 01 Ocak 2015;145:213-25.
26. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Ekim 1994 [a.yer 05 Şubat 2025];79(4):1158-65. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7962289/>
27. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. Reprod Med Biol [Internet]. 01 Ocak 2022 [a.yer 14 Mayıs 2025];21(1):e12487. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9601867/>
28. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. Ocak 1980;50(1):113-6.
29. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, vd. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. Hum Reprod. Mart 2013;28(3):777-84.
30. Li W, Chen Q, Xie Y, Hu J, Yang S, Lin M. Prevalence and degree of insulin resistance in Chinese Han women with PCOS: Results from euglycemic-hyperinsulinemic clamps. Clin Endocrinol (Oxf). Ocak 2019;90(1):138-44.
31. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003053.

32. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* Haziran 1998;83(6):2001-5.
33. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, vd. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 2000;85(8):2767-74.
34. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* [Internet]. 01 Aralık 2012 [a.yer 06 Şubat 2025];33(6):981-1030. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23065822/>
35. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Ocak 2008;93(1):162-8.
36. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes VC, Todisco CF, Tenuta E, vd. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients* [Internet]. 01 Haziran 2021 [a.yer 06 Şubat 2025];13(6):1848. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8228678/>
37. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JAC. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: A population-based matched cohort analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 05 Şubat 2013 [a.yer 07 Şubat 2025];185(2):E115-20. Erişim adresi: <https://www.cmaj.ca/content/185/2/E115>
38. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2013 [a.yer 07 Şubat 2025];56(3):137. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3784112/>

39. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res* [Internet]. Ekim 2007 [a.yer 07 Şubat 2025];68(5):209-17. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426408/>
40. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* [Internet]. 2008 [a.yer 07 Şubat 2025];3(2):71-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499461/>
41. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, vd. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 11 Ağustos 2016;2(1):16057.
42. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics* [Internet]. 01 Ağustos 2022 [a.yer 07 Şubat 2025];12(8):1922. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9406611/>
43. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 01 Ağustos 1981 [a.yer 08 Şubat 2025];140(7):815-30. Erişim adresi: <http://www.ajog.org/article/0002937881907468/fulltext>
44. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, Andler W. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 2005;90(10):5588-95.
45. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Yoo R, Chang RJ, vd. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayıs 2006;91(5):1714-22.
46. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol*. 15 Şubat 1975;121(4):496-500.
47. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, vd. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Şubat 2004 [a.yer 07 Şubat 2025];88(2):467-75. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14711111/>

2025];89(2):453-62.

Erişim

adresi:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764747/>

48. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundström-Poromaa I, Stener-Victorin E, vd. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Eylül 2015;100(9):3400-7.
49. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Mayıs 1984;41(5):719-25.
50. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, vd. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Ağustos 2018;110(3):364-79.
51. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdóttir H, Gudlaugsdóttir G, vd. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2006;91(11):4361-8.
52. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2006;91(10):3878-84.
53. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, vd. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* Ekim 2012;33(5):812-41.
54. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2017;37(8):1036-47.
55. Cassar S, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE, Harrison CL, Strauss BJ, vd. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: Role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf).* 01 Aralık 2014;81(6):899-906.

56. Yetim Şahin A, Baş F, Yetim Ç, Uçar A, Poyrazoğlu Ş, Bundak R, vd. Determination of insulin resistance and its relationship with hyperandrogenemia, anti-müllerian hormone, inhibin A, inhibin B, and insulin-like peptide-3 levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Turk J Med Sci.* 2019;49(4):1117-25.
57. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract.* 2005;11(2):126-34.
58. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [a.yer 09 Şubat 2025];92(12):4546-56. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056778/>
59. 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.* Ocak 2004;19(1):41-7.
60. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care.* Ekim 2004;27(10):2444-9.
61. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstetrics and gynecology.* Temmuz 2005;106(1):131-7.
62. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Nisan 2005;90(4):1929-35.
63. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, vd. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World

- Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 Ekim 2009;120(16):1640-5.
64. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshetian AG, O’Keefe M, Ghazzi MN. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 2003;88(11):5137-44.
65. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 01 Aralık 2001;111(8):607-13.
66. Phelan N, O’Connor A, Kyaw-Tun T, Correia N, Boran G, Roche HM, vd. Lipoprotein subclass patterns in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with equally insulin-resistant women without PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [a.yer 10 Şubat 2025];95(8):3933-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20519354/>
67. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. Şubat 2013;14(2):95-109.
68. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* [Internet]. 2016 [a.yer 10 Şubat 2025];37(5):467. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5045492/>
69. Robert L Barbieri DAE. UpToDate. 2024 [a.yer 10 Şubat 2025]. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults - UpToDate. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?csi=b375d47c-ac2d-44af-aa35-d580f4c282e6&source=contentShare>
70. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 21 Aralık 2015;13:137.

71. Dietz de Loos A, Hund M, Buck K, Meun C, Sillman J, Laven JSE. Antimüllerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril* [Internet]. 01 Ekim 2021 [a.yer 10 Şubat 2025];116(4):1149-57. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579824/>
72. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, vd. 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* [Internet]. 2010 [a.yer 11 Şubat 2025];95(5):2038-49. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20375205/>
73. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [a.yer 11 Şubat 2025];94(1):103-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18940877/>
74. Livadas S, Paparodis R, Anagnostis P, Gambineri A, Bjekić-Macut J, Petrović T, vd. Assessment of Type 2 Diabetes Risk in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diagnostics* [Internet]. 01 Haziran 2023 [a.yer 11 Şubat 2025];13(12):2067. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10297688/>
75. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Haziran 2006 [a.yer 11 Şubat 2025];20(2):235-44. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772154/>
76. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod*. Haziran 1993;8(6):959-64.

77. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* Kasım 2002;17(11):2858-64.
78. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2014;99(3):E447-52.
79. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* Ocak 2001;75(1):46-52.
80. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* Ocak 1999;22(1):141-6.
81. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 2001;86(5):2027-31.
82. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2001;86(2):517-20.
83. Tasali E, Van Cauter E, Hoffman L, Ehrmann DA. Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2008;93(10):3878-84.
84. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 01 Ekim 2020 [a.yer 11 Şubat 2025];30(7):399-404. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519403/>
85. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with

- insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2004;89(11):5592-6.
86. Rassi A, Veras AB, Dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV, vd. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Compr Psychiatry.* 01 Kasım 2010;51(6):599-602.
 87. Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, Morrow A, Zaiem F, Murad MH, vd. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 01 Nisan 2020 [a.yer 11 Şubat 2025];92(4):338-49. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917860/>
 88. Tao LC, Xu J ni, Wang T ting, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 01 Aralık 2022 [a.yer 11 Şubat 2025];21(1):68. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9078015/>
 89. SELVI NMK, NANDHINI S, SAKTHIVADIVEL V, LOKESH S, SRINIVASAN AR, SUMATHI S. Association of Triglyceride–Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur)* [Internet]. 15 Eylül 2021 [a.yer 19 Şubat 2025];16(3):375. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8643546/>
 90. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ha HS, Jeong SH, Yang HK, vd. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: The chungju metabolic disease cohort (CMC) study. *PLoS One.* 28 Şubat 2014;9(2).
 91. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med (Baltim).* 01 Mayıs 2016;86:99-105.
 92. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest.* 01 Şubat 2016;46(2):189-97.

93. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, vd. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [a.yer 12 Mayıs 2025];95(7):3347-51. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484475/>
94. Zheng Y, Yin G, Chen F, Lin L, Chen Y. Evaluation of Triglyceride Glucose Index and Homeostasis Model of Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Womens Health* [Internet]. 2022 [a.yer 21 Ocak 2025];14:1821. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9793723/>
95. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solis RC, vd. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2020 [a.yer 12 Mayıs 2025];2020. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256572/>
96. Rhaïem T Ben, Owczarek AJ, Wójtowicz M, Ciura D, Madej P, Chudek J, vd. The Cut-Off Value for the Triglyceride–Glucose Index (TyG) Discriminating Insulin Resistance Based on the SHBG Level and HOMA-IR Values in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Life* 2025, Vol 15, Page 691 [Internet]. 23 Nisan 2025 [a.yer 14 Mayıs 2025];15(5):691. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2075-1729/15/5/691/htm>
97. Cavnar Helvacı B, Hepşen S, Candemir B, Çakal E. Evaluating the triglyceride glucose index as a novel method for assessing insulin resistance in Turkish women with polycystic ovary syndrome. 2025;
98. Radic L, Ognjanovic S, Popovic B, Ilic D, Elezovic KV, Opalic PM, vd. The triglyceride-glucose (TyG) index and its relation to metabolic indices in women with PCOS: a phenotype-based analysis. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 09 Mayıs 2025 [a.yer 12 Mayıs 2025];110. Erişim adresi: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0110/ea0110p1039>

99. Atlihan U, Erkilinc S, Ersak B, Acet F, Ozay AC, Yavuz O, vd. The Role of Triglyceride/Glucose Index in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* [Internet]. 27 Mart 2025;1-7. Erişim adresi: <https://www.gorm.com.tr/index.php/GORM/article/view/1586>
100. Kheirollahi A, Teimouri M, Karimi M, Vatannejad A, Moradi N, Borumandnia N, vd. Evaluation of lipid ratios and triglyceride-glucose index as risk markers of insulin resistance in Iranian polycystic ovary syndrome women. *Lipids Health Dis* [Internet]. 01 Aralık 2020 [a.yer 14 Mayıs 2025];19(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161896/>
101. Feng J, Luo R, Gao J, Wang Y, Cong J, Ma H, vd. Elevated Triglyceride-Glucose Index Is Associated With Insulin Resistance, Metabolic Syndrome Components, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Adverse Pregnancy Outcomes in Chinese Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2025 [a.yer 13 Mayıs 2025]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40298068/>
102. Kwon S, Heo A, Chun S. Triglyceride and glucose index for identifying abnormal insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2023 [a.yer 21 Ocak 2025];66(4):307. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10375216/>
103. Yang H, Chen Y, Liu C. Triglyceride-glucose index is associated with metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 14 Aralık 2023 [a.yer 21 Ocak 2025];39(1):2172154. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2023.2172154>
104. Zhang L, Wang H, Ma Q, Liu Y, Chen A, Lu J, vd. Value of the triglyceride-glucose index and non-traditional blood lipid parameters in predicting metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* [Internet]. 01 Haziran 2023 [a.yer 13 Mayıs 2025];22(2):263-71. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36790635/>

105. Wang Y, Tian Y, Zhou F, Zhong Z. The association between the triglyceride-glucose index with all-cause and cardiovascular mortality within the infertility population. Al-Nimer M, editör. PLoS One [Internet]. 07 Mayıs 2025 [a.yer 14 Mayıs 2025];20(5):e0320526. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12057929/>



