



**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA HEPATİK FİBROZİSİN  
SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gökçen ASLAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Eren GÜRKAN**

**HATAY – 2020**

**T.C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA HEPATİK FİBROZİSİN**  
**SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gökçen ASLAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Eren GÜRKAN**

**Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18.U.016 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**T.C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA HEPATİK FİBROZİSİN**  
**SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gökçen ASLAN**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof.Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Dr. Öğr. Üyesi Eren GÜRKAN  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Dr. Öğr. Üyesi Eren GÜRKAN.....(İmza)
2. Prof. Dr. Edip UÇAR.....(İmza)
3. Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN.....(İmza)

# İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER .....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ .....	vi
VI. KISALTIMA LİSTESİ .....	vii
VII. TEŞEKKÜR .....	ix
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.Polikistik Over Sendromu .....	4
2.1.1 Tanım ve Tanı Kriterleri .....	4
2.1.2 Sıklık .....	6
2.1.3. Etiyopatogenez.....	7
2.1.4. Klinik Bulgular .....	7
2.2.PKOS Seyrinde Nonalkolik Steatohepatit .....	12
2.3.Karaciğer Ultrasonu -Shear Wave Elastografisi Hakkında Genel Bilgi .....	13
2.4.Apri VE FİB-4 Skorları Hakkında Genel Bilgi ve Hepatik Fibrozisteki Önemi .	15
2.5.Periostin ve Enflamasyona Katkısı .....	16
2.6.MMP-3 ve Enflamasyondaki Rolü .....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1.Hasta Populasyonu .....	21
3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması .....	21
3.3.Rutin Biyokimyasal Analizler.....	22
3.4.Periostin ve MMP-3 ölçümleri.....	22
3.5.Görüntüleme.....	22
3.6. İstatistik Analizleri .....	23
3.7. Etik ve Hasta Onayı .....	23
4.BULGULAR .....	24

5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	40
7. KAYNAKLAR .....	42
8.ÖZGEÇMİŞ .....	58
9. EKLER	



## IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplarda yaş, VKİ, bel çevresi ve yağ oranı.....	24
Tablo 2. Gruplarda HOMA-IR İndeks değerleri.....	25
Tablo 3. Gruplarda hs-CRP ilişkisi .....	25
Tablo 4. Gruplarla Apri ve Fib-4 Skoru ilişkisi .....	25
Tablo 5. Gruplarla periostin ve MMP-3 düzeyleri ilişkisi .....	26
Tablo 6. Gruplarda periostin, MMP-3 ve kc elastografisinin birbirleriyle ilişkisi.....	26
Tablo 7. Gruplar arasında Apri ve Fib-4 Skorlarının periostin, MMP-3 ve kc elastografisi arası ilişkisi.....	26
Tablo 8. Grupların kc elastositesi ile antropometrik ölçümlerin ilişkisi.....	27
Tablo 9. Gruplar arası kc velositesi ile kc elastositesi arasındaki ilişki.....	29
Tablo 10. Gruplar arasında kc elastografisi ile sağ ve sol over elastografisi arasındaki ilişki.....	30
Tablo 11. Gruplarda sağ ve sol over elastosite karşılaştırılması.....	31
Tablo 12. Gruplar arası androstenedion, total testosteron, DHEAS ve FAI ilişkisi .....	31
Tablo 13. Fenotiplerle kc elastografisi arası ilişki .....	32

## V. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Resim 1. USG'de normal ve polikistik over görüntüleri .....	5
Şekil 1 PKOS fenotiplerinin tanı kriterlerine göre dağılımları .....	6
Şekil 2 . Modifiye Ferriman-Gallway Skorlaması .....	9
Şekil 3 . Periostinin karaciğerdeki etkileri .....	18
Şekil 4. Periostin ve MMP-3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı .....	27
Şekil 5. . Periostin, MMP-3, kc elastografisi Üzerinde Gruplara Göre Apri ve Fib-4 Skor Dağılımları .....	29
Şekil 6. Gruplar arası kc velositesi ve kc elastositesi dağılımı .....	30

## VI. KISALTMA LİSTESİ

<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>NAFLD</b>	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>NASH</b>	: Nonalkolik steatohepatit
<b>MMP-3</b>	: Matris Metalloproteinaz-3
<b>SHBG</b>	: Seks Hormon Binding Globülin
<b>FSH</b>	: Folikül Stimüle edici Hormon
<b>LH</b>	: Luteinizan Hormon
<b>DHEAS</b>	: Dihidroepiandrosteron Sülfat
<b>Hs-CRP</b>	: High sensitif CRP
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
<b>FİB-4</b>	: Fibrozis-4 indeksi
<b>APRİ</b>	: AST to platelet ratio indeksi
<b>FAI</b>	: Free Androjen İndeksi
<b>NIH</b>	: Ulusal Sağlık Kriterleri
<b>ESHRE</b>	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği
<b>ASRM</b>	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Rotterdam konsensüsü
<b>AES</b>	: Androgen Excess Society
<b>SWE</b>	: Shear Wave Elastografi
<b>OSF-2</b>	: Osteoblast spesifik faktör-2
<b>EMT</b>	: Epitelyal mezenkimal geçiş
<b>AGA</b>	: Androjenik alopesi
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>IGF-1</b>	: İnsülin like growth faktör -1
<b>GD</b>	: Gestasyonel diyabet
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>SGA</b>	: Gebelik yaşına göre düşük ağırlıklı
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif

<b>CC</b>	: Klomifen Sitrata
<b>BMI</b>	: Body Mass İndeks
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>HCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin
<b>OHSS</b>	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
<b>LOD</b>	: Laparoskopik ovaryan delme
<b>İVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>KHB</b>	: Kronik Hepatit B
<b>KHC</b>	: Kronik Hepatit C
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>İPF</b>	: İdiyopatik pulmoner fibrozis
<b>TGFB-1</b>	: Transforming growth faktör beta-1
<b>HSC</b>	: Hepatik stellat hücre
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler matriks
<b>CCL4</b>	: Karbontetraklorür
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>RTE</b>	: Real Time Elastografi

## VII. TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını benden esirgemeyen, meslek hayatımda her yönden bilgi ve donanımlarımı arttıran, bu zorlu süreçte her aşamada yardımcı olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Eren Gürkan'a

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde çok büyük emeği olan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Gülen Burakgazi'ye

Çalışmanın kurgulanmasından sonuçlanmasına kadar her aşamada büyük emeği olan, Biyokimya Ana Bilim Dalı Doç. Dr. Öğr. Üyesi Sayın Oğuzhan Özcan'a

Çalışmamızın istatistik aşamasında bizi yalnız bırakmayan ve bu konuda büyük emeği olan, değerli zamanını bize ayıran Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emre Dirican'a

Uzmanlık eğitimime katkı sağlayan, hastalara özenle ve güncel tıbbi bilgiler ışığında yaklaşmamı sağlayan, üzerimde büyük emekleri olan bütün Saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteği vererek beni bugünlere getiren, her konuda yanımda duran, kıymetli annem Süheyla Sapmaz ve babam Abdulmecit Sapmaz'a, bu zorlu süreçte her zaman yanımda olup benden desteğini esirgemeyen, beni motive eden sevgili eşim Serkan Aslan'a ve minik oğlum Yiğit Aslan'a içten teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Gökçen ASLAN**

**2020-Hatay**

## VIII. ÖZET

### POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA HEPATİK FİBROZİSİN SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Polikistik over sendromu (PKOS)'lu kadınlarda kronik inflamasyona sekonder alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), steatohepatit (NASH) ve hepatik fibrozis gelişme riski artmıştır. Çalışmanın amacı periostin ve matris metalloproteinaz-3 (MMP-3) serum düzeyleri ve 2D shear wave elastografisi (SWE) aracılığıyla PKOS'ta gelişebilecek karaciğer fibrozisini erken evrede tanımlamaya çalışmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 33 hasta ve 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler, serum androjen düzeyi ve serbest androjen indexi (SAİ), hs-CRP, periostin ve MMP-3 düzeyleri ölçüldü. Tanı amaçlı suprapubik pelvik ultrasonografileri yapıldı. Karaciğer ve over elastositeleri shear wave elastografi tekniğiyle değerlendirildi. Antropometrik ölçümleri kaydedildi. Veriler SPSS 21 paket programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre periostin ( $39,40 \pm 19,79$ ,  $20,61 \pm 11,32$  ng/ml) ve MMP-3 ( $36,83 \pm 11,61$ ,  $26,66 \pm 10,77$  ng/ml) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum her iki belirleyici için istatistiki açıdan anlamlılık ifade etmektedir (sırasıyla,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) Hasta grubumuzda Fib-4 skoruyla periostin arasında ( $r = 0,433$ ,  $p = 0,012$ ); Fib-4 skoruyla kc elastografisi arasında ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,032$ ) pozitif korelasyon tespit edilmiştir Gruplar arasında PKOS grubu lehine serum testosteron düzeyi ( $p = 0,044$ ) ve SAİ ( $p = 0,037$ ) açısından anlamlı farklılık mevcuttur.

**Sonuç:** Hasta grubumuzda serum periostin ve androjen düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine bu grupta Fib-4 skoru ile periostin ve karaciğer elastositesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu veriler PKOS'lu olgularda karaciğer fibrozisinin erken dönem tespitinde, Fib-4 skoru yanında serum periostin düzeyi ve 2D-SWE'nin klinik açıdan bize yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** PKOS, karaciğer fibrozis, periostin, MMP-3, 2D-shear wave elastografi



## IX. ABSTRACT

### EVALUATION OF HEPATIC FIBROSIS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME BY USING SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

**Aim:** Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have an increased risk of developing non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD), steatohepatitis (NASH) and hepatic fibrosis secondary to chronic inflammation. The aim of the study is to try to identify liver fibrosis that may develop in PCOS at an early stage through periostin and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) serum levels and 2D shear wave elastography (SWE).

**Material and Methods:** 33 patients and 33 healthy volunteers were included in our study. Complete blood count, routine biochemical parameters, serum androgen level and free androgen index (FAI), hs-CRP, periostin and MMP-3 levels were measured. Suprapubic pelvic ultrasonography was performed for diagnostic purposes. Liver and ovarian elastocities were evaluated using shear wave elastography technique. Anthropometric measurements were recorded. Data were analyzed using the SPSS 21 package program.

**Results:** Periostin ( $39,40 \pm 19,79$ ,  $20,61 \pm 11,32$  ng/ml) and MMP-3 ( $36,83 \pm 11,61$ ,  $26,66 \pm 10,77$  ng/ml) in the group with PCOS compared to the control group levels were found to be high. This situation indicates statistical significance for both determinants ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , respectively). In our patient group, a positive correlation was found between both Fib-4 score and periostin ( $r = 0,433$ ,  $p = 0,012$ ) and between Fib-4 score and kc elastography ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,032$ ). There was a significant difference between the groups in favor of the PCOS group in terms of serum testosterone level ( $p = 0,044$ ) and FAI ( $p = 0,037$ ).

**Conclusion:** Serum periostin and androgen levels were found to be high in our patient group. Also in this group, a positive correlation was found between Fib-4 score and periostin and liver elastocyte. These data suggest that in the early detection of liver

fibrosis in PCOS cases, serum periostin level and 2D-SWE, in addition to Fib-4 score, can clinically help us.

**Key words:** PCOS, liver fibrosis, periostin, MMP-3, 2D-shear wave elastography



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağdaki kadınların %5-10'unu etkileyen oligo-amenore, infertilite ile birlikte kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize yaygın bir hastalıktır (1-3). Genellikle hiperinsülinemiye sekonder insülin direnci, anormal yumurtalık fonksiyonlarına ve adrenal androjen salgılanmasına yol açar (1, 4). Bu da anormal LH ve FSH salgılanmasına ve sonuçta oligo-amenoreye yol açar (5).

PKOS'un patogenezi bilinmemekle birlikte, genetik ve çoklu çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerin sonucu olduğuna inanılmaktadır. PKOS çok faktörlü bir hastalık olduğundan, hastaların farklı duyarlılıklarının olması muhtemelen bu genetik ve çevresel risk faktörleri tarafından belirlenir (6, 7).

PKOS için birkaç tanı kriteri önerilmiştir: 1990'da Ulusal Sağlık Kriterleri (NIH) içerisinde sadece klinik ve / veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligo / amenore anovülasyonunun varlığı denmiştir (8). Daha sonra 2003'te Rotterdam Kriterleri, NIH'in önceki kriterlerine yeni bir kriter ekleyerek ultrasonografide polikistik over morfolojisini açıkladı. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği / Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Rotterdam konsensüsü (ESHRE / ASRM), üç özellikten ikisini gerektiren PKOS tanısını geliştirdi: anovülasyon veya oligo-ovülasyon, klinik ve / veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide görülen polikistik over morfolojisi. En son olarak da Androgen Excess Society, PKOS'u over disfonksiyonlu hiperandrojenizm veya polikistik yumurtalıklar olarak tanımlamıştır (9).

PKOS erken teşhisi büyük bir öneme sahiptir, çünkü varlığı ilerleyen dönemde büyük bir infertilite riski, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus (tip II), metabolik sendrom ve çeşitli tipte kanserlerle ilişkilidir. Diğer yandan erken tanının farklı psikolojik sıkıntı ve gereksiz tedavi riskleri taşıdığı göz ardı edilmemelidir (10)

PKOS aynı zamanda steatoz için bağımsız bir risk faktörüdür. Obez olan veya obez olmayan hastalarda insülin direnci ve hiperandrojenizm PKOS'ta karaciğer steatoz

ve fibroz için kilit noktasıdır (11). Steatoz, steatohepatit ve muhtemelen fibrozis reversible olduğu için erken tanı koymak önemlidir. Bu sebeple, artan nonalkolik steatohepatit (NASH) ve fibrozis gelişme riski ile ilişkili biyokimyasal ve klinik özellikleri tanımlamak önem arz etmektedir (12).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve NASH fibrozis için öncü hastalıklar olup erken tanı için en sık kullanılan görüntüleme tekniği ultrasonografidir. Ultrasonografinin steatozu saptamadaki duyarlılığı %60 ile %94 arasında seyrederken, steatoz derecesi %30'dan az olduğunda duyarlılık çok azalmaktadır. Steatozu karaciğer fibrozundan ayırmak da güçtür, çünkü her ikisi de benzer görünüme sahiptir (13). Son yıllarda, doku esnekliği veya sertlik parametrelerinin ultrasonik görüntülemesi ilgi çekmektedir (14).

Shear wave elastografi (SWE), doku esnekliğine dayalı çalışma prensibi olan yeni bir non-invazif görüntüleme tekniğidir. Son araştırmalar patolojik veya normal dokuların esneklik özelliklerini değerlendiren bu tekniğin tanısal önemine dikkat çekmektedir (15).

Periostin, diğer adıyla osteoblast spesifik faktör-2 (Osf-2) nin temel rolü hücre yapışmasının düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve hücre dışı matrisin organizasyonu olarak tanımlanmıştır (16). Hayvan çalışmaları ve hastalardaki mevcut kanıtlar, periostinin doku hasarı, artrit, fibrozis, ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (17-19).

Ana işlevi hücre dışı matrisin bozulması olan Matris Metalloproteinaz (MMP) enzimleri kollajen dokusu ve tüm bağ dokusu yapısında bulunan, çinko ve kalsiyuma bağlı olan bir enzim ailesidir (20, 21). Hem fizyolojik hem patolojik birçok fonksiyona sahip MMP'ler, doku yeniden şekillenmesinde, özellikle de yara onarımında çok önemlidir (22). Çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olan MMP'lerin karaciğer, böbrekler, kalp ve akciğerlerin fibrozu gibi çok patolojik süreçlere katıldıkları düşünülmektedir (23-25). Özellikle MMP-3, neoplazi (26) ve pulmoner fibrozun patogenezinde merkezi bir süreç olan epitelyal-mezenkimal transformasyon (EMT) programında doğrudan yer aldığı gösterilmiştir (27).

Rutin biyokimyasal, serolojik testler ve mevcut görüntüleme yöntemleri karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde sınırlı olup, biyopsi hala "altın standart" kabul edilmektedir. Güvenilir non-invaziv testlerin olmaması, hepatik fibrozisin progresyonunu, tedaviye yanıtı ve hatta çalışmalarda antifibrotik ilaçların etkinliğini deneyebilme becerisini kısıtlamaktadır. Günümüzde görüntüleme teknikleri ve biyolojik temelli belirteçler karaciğer fibrozunun non-invaziv değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. En başta Shear Wave Elastografi, hepatik fibrozun invaziv olmayan değerlendirmesinde umut vericidir. Biyokimyasal temelli belirteçler ise klinik olarak faydalıdır fakat tek başlarına bu süreçte yeterli değildirler. Bu nedenle, hepatik fibroz değerlendirilmesi için daha doğru ve tekrarlanabilir, aynı zamanda kolay ulaşılır ve ucuz non-invaziv testlere ihtiyaç vardır. Amacımız PKOS hastalarında steatoz temelli hepatik fibrozis erken tanısında Shear Wave Elastografisinin etkinliğini değerlendirmek ve ek olarak biyokimyasal fibrozis markerlarından olan periostin ve MMP-3 düzeylerinin etkinliğini araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Polikistik Over Sendromu

#### 2.1.1 Tanım ve Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda hiperandrojenizm ve kronik anovülasyonla karakterize oldukça yaygın bir hastalıktır. Bu durumun önemli psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçları vardır (28).

Polikistik over sendromu için üç temel tanı özelliği önerilmiştir. Bu özellikler hiperandrojenizm, kronik anovülasyon ve ultrasonografide polikistik overlerdir. Bu üç tanı ölçütünün birbirine olan üstünlüğü halen tartışmalıdır (28).

Polikistik over sendromu tanı kriterleri;

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovülasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (üç kriterden ikisi tanı için yeterli)

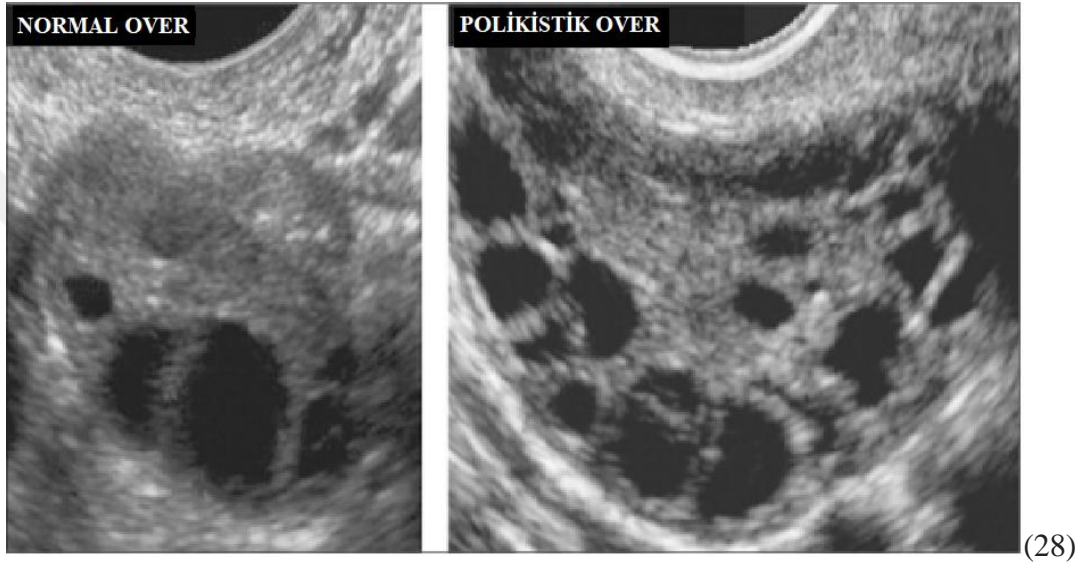
1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler

Androgen Excess ve PKOS Society tanı kriterleri

1. Hiperandrojenizm( hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu(oligo-anovülasyon ve/veya polikistik over)

Tüm kriterler, tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler ve iyatrojenik androjen fazlalığı gibi benzer bozuklukların dışlanması gerektirir (29).

PKOS'da polikistik over görüntüsü 2–9 mm çaplı, 12 veya daha fazla antral follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) olarak tanımlanır. Bunun tek overde olması yeterlidir. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda %30'lara varan oranlarda bulunabileceği gibi PKOS'u taklit eden başka klinik durumlarda da görülebilir. Polikistik over ultrasonografik değerlendirmesi cihaz ve teknik bağımlıdır. Ayrıca ölçümlerin standardizasyonu güçlük teşkil etmektedir(30).



**Resim 1.** USG'de normal ve polikistik over görüntüleri

Klinik görünüm heterojendir ve karakteristik özelliklerin varlığına veya yokluğuna göre birkaç fenotipte sınıflandırılır. ( Şekil 1) Polikistik over sendromu, üç özelliğin varlığına ya da yokluğuna göre dört ayrı fenotip (A – D) olarak ayrılmaktadır: hiperandrojenizm (biyokimyasal veya klinik), ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi. Sadece fenotip A, PKOS'un üç özelliğini de içerir (29).

PKOS'u tanımlamaya yönelik fenotipik yaklaşım birçok klinik uygulamada pratiklik sağlamaktadır. Örneğin, metabolik disfonksiyon açısından en yüksek risk altında olan PKOS'lu kadınları yani "klasik" PKOS fenotiplerine sahip olanları ( fenotip A ve B) belirlemek klinik açıdan yararlı olacaktır (31). Bu yaklaşımın bir diğer önemli uygulaması, epidemiyolojik ve klinik araştırmalar yapılırken görülmektedir ki (32), bu sınıflandırma, araştırmacıların sonuçlarını sınırlı sayıda PKOS fenotipi üzerinde

kategorize etmelerine izin vererek, diğer iyi tanımlanmış PKOS popülasyonları ile karşılaştırmalara izin verir (33)

Yapılan çalışmalar gösteriyor ki her PKOS fenotipinin farklı metabolik riskleri mevcuttur. Birkaçında, daha şiddetli üreme fenotipleri için kardiyometabolik profillerin daha hafif fenotiplerden daha kötü olduğunu doğrulamaktadır. Bununla birlikte, bu sonuç büyük ölçüde artmış toplam veya abdominal yağlanma ile ilişkili görünmektedir (34-38).

Birden fazla olası fenotipi içeren en uygun tanı kriterleri konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak kriterler arasındaki kritik fark hiperandrojenizmin bir ön koşul özellik olup olmamasıdır (30, 39).

	fenotip A	fenotip B	fenotip C	fenotip D
Hiperandrojenizm ve hirsütizm	var	var	var	yok
Ovulatuvar disfonksiyon	var	var	yok	var
Polikistik over morfolojisi	var	yok	var	var

**Şekil 1.** PKOS fenotiplerinin tanı kriterlerine göre dağılımları (29 no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

### 2.1.2 Sıklık

Reproduktif çağıdaki kadınlarda PKOS prevalansı % 6-10'dur; yaygınlık dünyadaki farklı popülasyonlarda oldukça benzerdir (40).

### **2.1.3. Etiyopatogenez**

PKOS'un etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir bozukluk olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin salınımında değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır (41).

### **2.1.4. Klinik Bulgular**

#### **2.1.4.1. Anovulasyon**

PKOS'un tüm tanı sınıflamalarında yer alan önemli bir kriterdir. Anovulatuvar infertilite PKOS'da sık görülen bir sorundur. Ovulatuvar disfonksiyon menstrual öyküde adet aralıklarının 21 günden kısa ya da 35 günden uzun olması olarak tanımlanır. Ancak PKOS'lu olgularda oligo-anovulasyon ile beraberinde %20'lere varan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bilinmektedir (42).

#### **2.1.4.2 Hiperandrojenizm ve Hirsütizm**

Hiperandrojenizm klinik veya biyokimyasal olabilir. Biyokimyasal hiperandrojenizm başta testosteron olmak üzere serum androjenlerindeki artışı ifade eder(43). Testosteron salgılandıktan sonra neredeyse tamamı taşınmak için plazmada proteinlere bağlanır. Hem erkek hem kadınlarda, testosteron periferik dolaşımında üç şekilde bulunur; serbest formu, albümin ve kortizol bağlayıcı globüline zayıf bağlananlar ve seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) sıkıca bağlananlar.

Biyolojik olarak aktif olan form serbest testosterondur. Plazmada %1-3 civarında bulunur (44). Bununla birlikte albümine zayıf bir şekilde bağlanan testosteron, albüminden ayrılması yoluyla hemen aktif hale gelebilir. Değişen SHBG seviyeleri de serbest testosteron konsantrasyonuna katkıda bulunur (45). Östrojen SHBG yapımını uyardığından kadınlarda 2 kat daha fazladır. Bazı karaciğer hastalıkları ve hipertiroidizm de yapımını artırır (44). İleri yaş, hipotiroidizm ve androjenler ise

yapımını azaltan diğer faktörlerdir. Normal veya hafif yükselmiş total testosteron seviyesi varlığında azalmış bir SHBG seviyesi, daha fazla biyoaktif testosteron ile sonuçlandığından klinik açıdan önemlidir (45). Yani SHBG konsantrasyonu ile serbest testosteron arasında ters bir ilişki vardır (46).

Bu sebeple serbest androjen indeksi [Free androjen index (FAI)] geliştirilmiştir. Biyolojik olarak aktif olan testosteron miktarını değerlendirmek için kullanılan basit bir orandır. Testosteron free index (TFI) olarak da kullanılır. Total testosteron SHBG'e oranlanıp 100 ile çarpılır. Bu oranda total testosteron ve SHBG nmol/L biriminde ifade edilir (47).

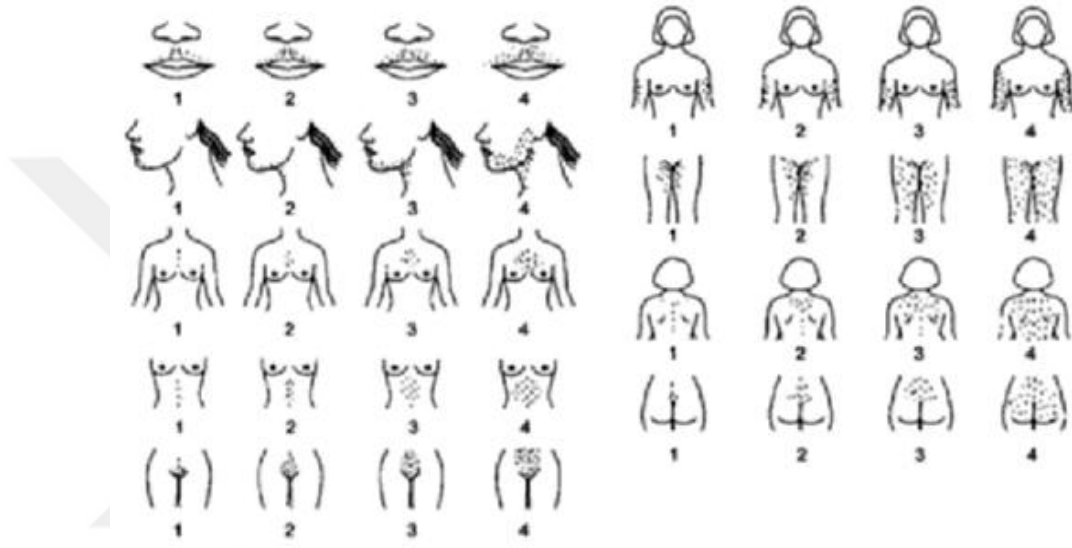
$$\text{Serbest androjen indeksi} = (\text{testosteron [nmol/L]} / \text{SHBG [nmol/L]}) \times 100 \quad (48)$$

Klinik belirtilerle uyum gösterdiği birçok kez ispatlanmış olan bu oran aynı zamanda bazı plazma belirteçleri ile de koreledir. En iyi DHEAS ile korelasyon gösterir (49). Tükrük testosteron seviyesi (50), plazma insülin like growth faktör-1 (IGF-1) düzeyi (51) ve hiperinsülinemi (52) ile de koreledir. Serbest androjen indeksi erkek tipi saç dökülmesinde, hirsutizmde, ağır akne artar. Böyle durumlarda total testosteron normal olup sadece serbest testosteron artmış olabilir. Obez olmayan, kılınma sorunu bulunmayan oligomenoreik kadınlarda artmış serbest androjen indeksi; polikistik over sendromunun erken ve sensitif bir göstergesi olabilir (45, 53).

Hiperandrojenizmin eşlik ettiği PKOS olgularında çeşitli çalışmalar yapılmış olup olumsuz birtakım klinik etkiler gösterilmiştir. Örneğin, over hiperandrojenizmi olan kadınlar, normalden daha genç yaşlarda diyabete yakalanma riski vardır (54). Yüksek FAI ile kanıtlanan hiperandrojenik PKOS'un, obezite veya insülin direncinden bağımsız olarak, PKOS'ta NAFLD gelişimi için risk faktörü olduğu bulunmuştur (55). Hiperandrojenizm, normal kilolu polikistik over sendromlu kadınlarda karın içi yağlanmasında artış için risk faktörüdür (56). PKOS'un klasik özelliklerine sahip hiperandrojenik kadınlarda kardiyovasküler ve metabolik riskler hiperandrojenik olmayan fenotiplere kıyasla artmıştır (57)

Hirsutizm klinik hiperandrojenizmin en sık bulgusudur Modifiye Ferriman-Gallway metodu ile değerlendirilir (Şekil 2). Bu metot ile dudak üstü, çene, göğüs

bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0–4 arasında skorlandırılır. Ferriman-Gallwey skoru  $\geq 6$  ise hirsütizm olarak tanımlanır. Hiperandrojenizme bağlı olarak akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de karşımıza çıkabilmektedir fakat tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıyeten etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsütizm bulunmayabileceği de bilinmelidir (58). Değerlendirme kişiye bağlı olduğundan skorlandırma %100 güven vermemektedir.



**Şekil 2 .** Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması ( TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2019 sayfa 149'dan alıntılanmıştır.)

### 2.1.4.3. Alopesi

Androjenetik alopesi (AGA) insanlardaki sık görülen saç kaybı nedenlerindedir. Kadınlardaki alopesinin %40'ı AGA tipinde olmakla birlikte kadın ve erkeklerdeki AGA görüntüsü farklıdır. Kadınlarda frontoparyetal diffüz seyrelme görülürken alın saç çizgisi genellikle korunur (59, 60). Klinik farklılığına rağmen etiopatogenez her iki cinste aynıdır (61). Genetik yatkınlığa ek olarak androjenlerin kıl follikülleri üzerine etkisiyle geliştiği düşünülmektedir. Dolaşımda androjen düzeyleri her zaman yüksek değildir ancak hastalığa eşlik edebildiği bilinen hiperandrojenemiye bağlı hirsütizm, akne, sebore gibi diğer bulguların olması da kaçınılmazdır (62-64).

SAHA (sebore, akne, hirsutizm, androjenetik alopesi) sendromu olarak ilk defa 1982 yılında bu bulguların birlikteliği tanımlanmıştır (65).

#### **2.1.4.4. Akne**

PKOS'lu kadınlarda akne prevalansının % 10-34 olduğu düşünülmektedir. Ancak post-pubertal ve ergen PKOS kadınlarında aknenin androjen fazlalığına sekonder ortaya çıktığı ya da normal ergenliğin bir sonucu olup olmadığı belirsizdir. Pubertal dönemde akne yaygındır ve adrenal androjenlerin adrenarş ile yükselmesine bağlanabilir. Ergen kızlarda, orta ila şiddetli aknenin % 50'den daha fazla olduğu bildirilmiştir (66).

#### **2.1.4.5. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve İnsülin Direnci**

Polikistik over sendromlu kadınlar, insülin aracılı glukoz alımında yaklaşık % 40 azalma ile karakterize edilen tip 2 diyabetlilere çok benzeyen bir periferik insülin direncine sahiptirler. PKOS'lu normoglisemik kadınlardaki hiperinsülinemi ve periferik insülin direnci için yetersiz olan bir  $\beta$  hücre kompensasyonu tip 2 diyabet açısından yüksek risk altında olduklarını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda polikistik over sendromlu obez kadınların %40'ının 75 gr oral glukoz tolerans testi sonuçları bozulmuştur, ancak PKOS sendromlu daha zayıf kadınlarda bozulmanın derecesi daha düşüktür. İnsülin direnci, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hiperandrojenizme ve gonadotropin anormalliklerine katkıda bulunabilir (67). PKOS'lu çoğu kadında hiperinsülinemi ve insülin direnci mevcuttur. Bu, obeziteden bağımsız bir durumdur. Hiperinsülinemi hiperandrojenizme katkı sunar. Hiperandrojenemi ise insülin direncine minör etki eder.

#### **2.1.4.6. Dislipidemi, Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık**

PKOS'lu kadınlardaki apolipoprotein düzeylerindeki bozukluklar, yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırır. Disfonksiyon, PKOS'lu kadınların çoğunda meydana gelen insülin direnciyle ilişkilidir. PKOS'lu kadınlar androjen fazlalığı, IR, değişken miktarlarda östrojen maruziyeti ve birçok çevresel faktörün hepsi de lipid metabolizmasını etkileyebilir. Ortalama olarak PKOS'lu

kadınlar, PKOS olmayan kadınlarla kıyaslandığında daha yüksek trigliserit ve LDL , daha düşük HDL-kolesterole sahiptir. Obez olmasalar bile daha yüksek ApoCIII / ApoCII oranlarına ve daha yüksek ApoCI seviyesine sahiptirler. PKOS'lu kadınlarda ApoC1 yükselmesinin bir disfonksiyon ve potansiyel KVH riskinin bir göstergesi olarak değerlendirilmesi gerekir. Yüksek trigliseritler ve bel çevresi ölçümü, KVH riskini öngörür ve PKOS'lu kadınlar genellikle bu fenotiplere sahiptir. Diyet ve egzersiz müdahalelerinin ardından bazı lipit düşürücü ilaçlar dislipidemi düzeltmeye yardımcı olur (68).

İnsülin direnci ve visseral obezite polikistik over sendromunun önemli komponentleridir. Bu nedenle metabolik sendrom PKOS'lu kadınlarda benzer yaştaki genel kadın popülasyonundan çok daha yaygındır. ABD'de PKOS'lu kadınların yaklaşık yarısının metabolik sendromu olduğu bildirilmiştir. Hafif PKOS fenotipi (ovulatuvar PKOS) olan hastalarda metabolik sendrom prevalansı daha düşüktür, ancak bu hastalarda da metabolik sendrom sağlıklı popülasyona göre 2 kat daha fazladır. Bu veriler gösteriyor ki, PKOS genç yetişkin kadınlarda artmış kardiyovasküler riskin en yaygın nedeni sayılabilir. PKOS'lu tüm fazla kilolu ve obez kadınlar metabolik sendrom açısından taranmalı ve sendrom bulunmadığında tarama her 2 veya 3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tedavi yaşam tarzı değişikliğidir. Farmakolojik tedaviler yalnızca yaşam tarzı kardiyovasküler risk faktörlerini azaltamadığında kullanılmalıdır (69).

PKOS'lu adolesanlar ve üreme çağındaki kadınlar, kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansında artışa sahiptir. Bu risk faktörleri obezite, bozulmuş glikoz toleransı, diyabet, hipertansiyon, duygudurum bozuklukları ve metabolik sendromu içerir. PKOS'lu kadınlarda aynı yaştaki sağlıklı kontrollere kıyasla subklinik ateroskleroz varlığını doğrulamak için yeterince kanıt mevcuttur (70-72). Bununla birlikte, iyi tanımlanmış PKOS'lu kadınlarda non-fatal ve fatal kardiyak olayları inceleyen az sayıda prospektif çalışma vardır (73).

#### **2.1.4.7. Obezite**

PKOS'lu obez kadınlar, normal kilolu kadınlardan farklı bir hormonal çevreyle karakterize gibi görünmektedir. Temel farklılıklar, normal ağırlıktaki PKOS kadınlarıyla karşılaştırıldığında daha şiddetli hiperinsülinemi ve insülin direnci ve daha

düşük SHBG seviyeleridir. Aynı zamanda PKOS kadınlarında obezite, özellikle abdominal fenotipin varlığı, aktif androjenlerin ve östrojenlerin varlığını arttırdığı ve hirsutizmi, adet döngüsünü ve doğurganlık oranını kötüleştirdiği izlenmektedir. Diğer yandan, obez PKOS kadınları normal ağırlıktakilere göre daha düşük GH-IGF (Growth Hormon-İnsülin Like Growth Faktör) sistemi aktivitesi gösterirler. Bu durum sendromun patofizyolojik heterojenitesinin olduğunu göstermektedir. Obez hastalarda insülin direncinin ve hiperinsülinemisinin merkezi bir rol oynayabileceği düşünülürken, GH-IGF sistemi bozuklukları obez olmayan PKOS lu kadınlarda önemlidir. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin birincil patogenetik faktör olduğunu, insülin düzeyleri azaldığında hem hiperandrojenizm hem de ilgili klinik özellikler düzelme eğiliminde olduğundan da anlayabiliriz. Bununla birlikte, ne mekanizma olursa olsun, kilo kaybı obez PKOS kadınlarının tedavisinde ilk basamak yaklaşımdır. Çünkü kilo kaybı, çoğunda hiperandrojenizmi iyileştirir ve kadınların yaklaşık % 25'inde kendi başına spontan ovulasyonu ve daha iyi fertilitate yüzdesini destekler. Diğer yandan PKOS geliştirmek için bireysel bir duyarlılık gereklidir (74).

## **2.2.PKOS Seyrinde NAFLD, NASH ve karaciğer fibrozisi**

Polikistik over sendromu, reproduktif çağıdaki kadınların bir kısmını (yaklaşık <math>< \%10</math>) etkileyen yaygın bir endokrin bozukluktur. Birçok metabolik bozukluk PKOS ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin; insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi. PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda insülin direnci gösterilmiştir (12). İnsülin direnci hem NAFLD hem de PKOS'un ortak bir özelliğidir, bu nedenle PKOS ve NAFLD'nin bir arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (70, 75-77).

NAFLD hastalarında görülen patolojik değişiklikler, basit steatozdan NASH olarak bilinen bir alt türe kadar uzanım gösterir (78). Basit steatozda karaciğer parankiminde lipit birikimi mevcuttur. NASH'i karakterize eden bulgular ise hepatositlerin balonlu dejenerasyonları, akut ve kronik lobüler inflamasyon ve perisinüzoidal fibroz gibi daha şiddetli bulgular içerir. NAFLD'da ortaya çıkan viseral adipoz doku ve hepatositlerdeki yağ birikimi düşük dereceli bir kronik inflamasyonun

gelişmesine neden olur. Artmış sistemik adipokinler, enflamatuar sitokinler, aktive olmuş kemokinler ve lökositlerin inflame dokulara alınması yoluyla inflamatuar bir yanıt oluşturur (79). NAFLD, patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu düşünülen insülin direnci ile yakinen ilişkilidir. Aynı zamanda, hastaların büyük bir kısmının metabolik sendrom komponentlerini sergilediği düşünüldüğünde, NAFLD metabolik sendromun hepatic belirtisi olarak kabul edilebilir (75).

Karaciğer biyopsisi NAFLD tanısını koymak için altın standarttır (79). Karaciğer hasarının tespiti için ilk olarak 1981 yılında Knodell ve ark. (80) bir skorlama sistemi geliştirmiş olup zamanla modifiye edilerek kullanıma devam edilmiştir. Scheuer (81), METAVIR (82) ve Ishak (83) yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır. Tüm sınıflamalardaki temel amaç karaciğerde oluşan hasar ve fibrozis için objektif, tekrarlanabilir ve karşılaştırılabilir değerler vermektir. Bununla birlikte karaciğer biyopsisinin invaziv olması, yüksek maliyet, örnekleme hatası, morbidite ve mortalite riski ise dezavantajlarıdır. Biyopsi, steatohepatit ve fibrozis riski yüksek olan NAFLD hastalarında veya metabolik sendrom hastalarında düşünülmelidir. Karaciğer ultrasonografisi NAFLD tanısını koymada, karaciğerde yağ infiltrasyonunu tespit etmek için iyi bir tarama yöntemi sayılabilir. Kısa sürede yapılabilmesi ve düşük maliyet gerektirmesi de avantajlarındandır. Ultrasonografi taramasına ek olarak serum aminotransferazları da kullanılabilir. Fakat transaminaz düzeyleri taramaya yeterince duyarlı değildir, çünkü NASH hastalarında normal olabilir (79). Nadiren de olsa, NAFLD siroz ve hepatosellüler karsinoma ilerleyebilir. Steatoz, steatohepatit ve muhtemelen fibrozis reversible olduğu için erken tanı koymak önemlidir. Bu sebeple, artan NASH ve fibrozis gelişme riski ile ilişkili biyokimyasal ve klinik özellikleri tanımlamak önem arz etmektedir (12).

### **2.3.Karaciğer Ultrasonografisi -Shear Wave Elastografisi Hakkında Genel**

#### **Bilgi**

PKOS'un steatoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve obez olan veya obez olmayan hastalarda insülin direnç (IR) ve hiperandrojenizmin PKOS'ta karaciğer steatoz ve fibroz için kilit noktası olduğunu söylemiştik (11). NAFLD ve NASH fibrozis için öncü hastalıklar olup erken tanı için en sık kullanılan görüntüleme tekniği

ultrasonografidir. İlk basamak görüntüleme tekniği olarak sayılan ultrasonografi, “parlak karaciğer” veya “vasküler kenarların bulanıklaşması” olarak bilinen hiperekojenik bir karaciğer parankimini gösteren yağ birikimi varlığını gösterir. Artmış hepatic ekojenite diffüz görünümdeyir. Böbreğin veya dalağın düşük ekojenitesiyle karşılaştırıldığında kolay anlaşılır. Diğer yandan hepato-renal kontrast, karaciğer yağlanması ölçümü için bir ultrasonografi indeksidir. Normal karaciğer, renal parankim yapısıyla benzerlik gösterir. Yağlı karaciğerde, artmış hepatic ekojenite hepato-renal kontrast oluşturur (13).

Ultrasonografinin steatozu saptamadaki duyarlılığı %60 ile %94 arasında değişmekle birlikte yöntemin özgüllüğü yaklaşık %90'dır. Aynı zamanda steatoz derecesine bağlı olarak da değişkenlik göstermektedir. Steatoz derecesi %30'dan az olduğunda duyarlılık çok azalmaktadır. Steatozu karaciğer fibrozundan ayırmak da güçtür, çünkü her ikisi de benzer görünüme sahiptir. Ayrıca morbid obezitede de duyarlılığı azalmaktadır. Ultrasonografi ucuz, basit, kolay yapılabilir olduğundan zaman içindeki steatoz değişikliklerini değerlendirmek için tekrar tekrar kullanılabilir (13).

Yapılan çalışmalar ortaya şunu koymuş ki, farklı organların çeşitli normal doku bileşenlerinin sertlik parametrelerinde tutarlı farklılıklara sahiptir. Bu çalışmalar normal anatominin elastografik görüntülemesinin de temelini oluşturur. Son zamanlarda in vitro olarak yapılan bir başka gözlem, bazı normal ve patolojik dokuların doğrusal olmayan gerilme davranışına sahip olabileceğidir. Bu, sertlik ve gerginliğin bir fonksiyonu olduğu anlamına gelir. Yani normal ile anormal dokuların ayırt edilmesinde yararlı olabilir (14).

Sertlik, dokunun elastisitesinin ve geometrisinin bir sonucudur. Doğrudan ölçülemez. Bir tür mekanik uyarın ile dokuya yayılmalıdır. Ve bununla ortaya çıkan iç doku hareketlerini saptamak için hassas araçlar kullanılmalıdır. Bu gibi araçlar, ultrasonografi, MRI veya doku hareketini takip edebilen diğer tanısal görüntüleme yöntemlerini içerebilir. Son yıllarda, doku esnekliği veya sertlik parametrelerinin ultrasonik görüntülemesi ilgi çekmektedir. Ultrasoniklere dayalı doku esnekliği görüntüleme yöntemleri mevcut iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. Dokuya doğrudan bir basıncın uygulandığı ve gerilme tensörünün sonuçtaki bileşenlerinin tahmin edildiği yöntem yani strain elastografi
2. Dokuya düşük frekansta bir titreşimin (<1 kHz) uygulandığı ve elde edilen doku davranışının ultrasonik veya sesli akustik araçlarla algılandığı yöntem yani shear wave elastografi (14).

Shear wave elastografisi (SWE), temel olarak odaklanmış bir ultrasonografi ışınının kuvveti veya harici basınçla indüklenen dokuların hareket etmesiyle belirlenen kesme dalgalarının oluşturulmasına dayanır. Kesme dalgaları, onları oluşturan kuvvetin yönüne dik bir hareketle oluşan yanıl dalgalardır. Hareketi yavaştır (1 ila 10 m/s arasında) ve doku tarafından hızla zayıflatılırlar. Yayılım hızı, dokuların elastikiyeti ile ilişkilidir; yani, karaciğer parankim sertliğinin artmasıyla artar (84). Shear wave elastografi temel olarak 3 ana gruba ayrılır; transient elastografi, point shear wave elastografi, 2D shear wave elastografi (85). Bizim çalışmamızda 2D-SWE kullanılmıştır.

#### **2.4. Apri VE FİB-4 Skorları Hakkında Genel Bilgi ve Hepatik Fibrozisteki Önemi**

Kronik karaciğer hastalığı olanlarda karaciğerin histolojik değerlendirilmesi fibrozis derecesini saptamak için gereklidir. Hastaların aldığı tedavi sonucunda hepatik fibrozisin gerilemesi, hepatolojideki yeni duraklardan biridir. Klinik olarak, fibrozisin takip ve değerlendirmesi, hastalığın gidişatı ve tedavi devamlılığında önemli bir role sahiptir.

Perkütan karaciğer biyopsisi fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu tanı yönteminin sınırlamaları arasında maliyet, komplikasyon riski, örnekleme hataları ve gözlemciler arası uyumsuzluklar bulunmaktadır. Son zamanlarda, bu olumsuzlukları en aza indirmek için invazif olmayan yöntem arayışı ile karaciğer fibrozunun dolaylı değerlendirmeleri araştırılmaya başlanmıştır. Fiziksel yöntemlere ve laboratuvar testlerine dayanan skollama sistemleri geliştirilerek hepatik fibrozisin derecesi belirlenmeye çalışılmış. APRİ(aspartat aminotransferaz to platelet ratio index) ve FİB-4(index for liver fibrozis) skollama sistemleri bunlardan iki tanesidir. APRİ skollamasında AST, AST üst limiti ve

trombosit değeri kullanılırken, FİB-4 skorlama sisteminde ALT, AST, yaş ve trombosit değeri önemsenmiştir (86).

Bu formüller şu şekilde hesaplanır;

APRI skoru Wai'nin formülü = (AST[U/L] / AST normalin üst limiti)/trombosit sayısı (trombosit  $\times 10^9$  /L)  $\times 100$  (87)

FIB-4 skoru ise Sterling'in formülü = (yaş  $\times$  AST[U/L]) / (trombosit sayısı (trombosit  $\times 10^9$  /L)  $\times$  (ALT[U/L]<sup>1/2</sup>) (88)

Bu skorlama sistemleri HBV, HCV ile enfekte hastaların büyük gruplarında hepatik fibrozu başarılı bir şekilde tahmin etmiştir. Hatta Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve kronik hepatit B (KHB) kılavuzları, kaynak sınırlı ülkelerde fibrozis evresini belirlemek için APRI'yi önermektedir (86).

Fib-4 ve APRI skorları, NASH hastalarında fibrozisin noninvazif tahmininde önemli bir rol oynar. Diğer yandan, kılavuzlar bu skorlama sistemlerinin bir tarama aracı olarak kullanılmasını tavsiye etse de, uygun ideal kesme değerlerine ilişkin netlik henüz yoktur. Bu noktada Fib-4 skoru, özellikle şiddetli fibrozun öngörülmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük ile öne çıkmaktadır (89). Bunun sebebi olarak da Fib-4 skorlamasının, Apri skorlamasındaki AST ve trombosit parametrelerine ek olarak yaş ve ALT parametrelerini kullandığından fibrozis tahminini daha net yapabilmesiyle ilgili olabildiğini düşünüyoruz.

## **2.5. Periostin ve Enflamasyona Katkısı**

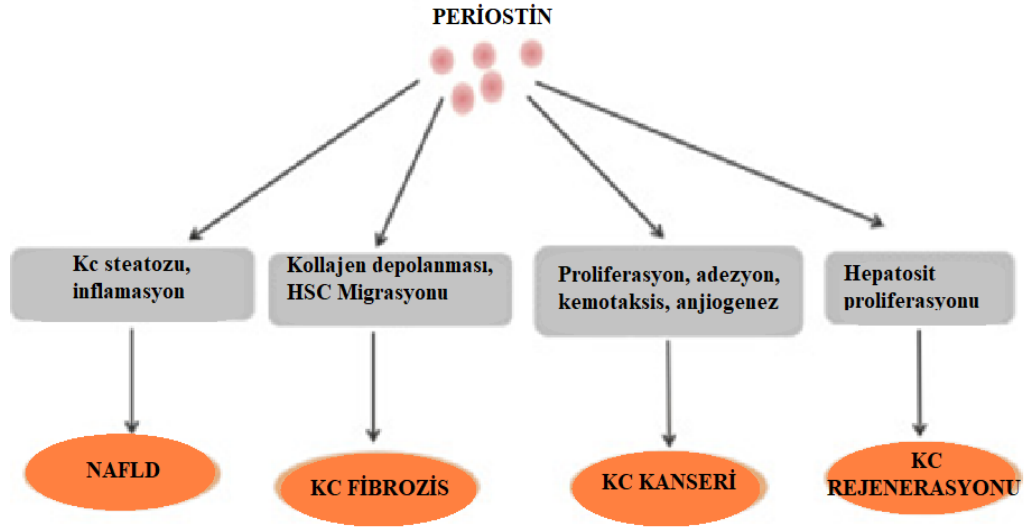
Periostin, diğer adıyla osteoblast spesifik faktör-2 (Osf-2) nin temel rolü hücre yapışmasının düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve hücre dışı matrisin organizasyonu olarak tanımlanmıştır. Periostin, sekretuar bir sinyal peptidine sahip olan 90 kDa'lık bir matrisellüler proteindir. Yapısında amino terminal sistein açısından zengin bir EMI alanı, dört dahili FAS 1 alanı ve alternatif splicing sonucu olarak değişen bir karboksil terminal alanı gelir. Periostinin, hücre dışı matris proteinlerinin (tip I kollajen, fibronektin, tenascin-C ve laminin  $\gamma 2$ ) ve yardımcı proteinlerin (BMP-1 ve CCN3) kurulumu için bir yapı iskelesi gibi davrandığı ve karmaşık ekstrasellüler yapılarının

temelinde olduğu gösterilmiştir. Periostinin multi domain yapısı bu iskele işlevinde rol oynamış, böylece yakınlardaki etkileşen proteinlerin büyük bir komplekse birleştirilmesine olanak sağlamıştır. Periostinin dokuların mekanik direcine katkısı, farklı ekstrasellüler ve yardımcı proteinlerle etkileşime giren bitişik periostin alanlarından kaynaklanmaktadır (16).

Periostinin fare ve insan dokularındaki lokalizasyonu, periostin alanlarına karşı antikorlar kullanılarak incelenmiştir. Bu alışmalar fizyolojik olarak periostin, periodontal ligament, periosteum, kalp kapakları ve akciğer gibi bağ dokularındaki kolajen açısından zengin bölgelerde lokalize olduğunu gösterir. Patolojik olarak ise enfarktöslü miyokard, fibrozis, yara iyileşmesi geçiren dokular ve kanserle ilişkili stromada lokalizedir. Bu iki bilgi birleştirildiğinde periostin ekspresyonunun doku rejenerasyonu ile iyi ilişkili olduğu sonucuna varılabilir (16).

### **İnflamasyonda periostin fonksiyonları**

İnflamasyon, doku hasarına verilen immünolojik bir yanıttır. İmmun sistemimiz doku hasarını veya patojene bağlı moleküler paternleri algılar, buna cevaben akut veya kronik inflamatuvar yanıtları başlatır. Akut inflamasyon indükleyici temizlendiğinde doğal olarak sonlanırken, kronik inflamasyon iyileşmemiş doku hasarı, kronik enfeksiyon veya kalıcı alerjen tarafından başlatılan uzun süren inflamasyon türüdür. Periostinin, hava yolu enflamasyonu, cilt enflamasyonu, ateroskleroz ve fibrozis gibi çeşitli bozukluklarda inflamatuvar mikroçevrede kritik bir rolü olduğu anlaşılmıştır (90).



**Şekil 3 .** Periostinin karaciğerdeki etkileri (109 no’lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

Fibrozis, kontrolsüz yara iyileşme süreci olarak tanımlanan aşırı bağ doku oluşumudur. Enflamasyon, doku remodelingi ve onarımının sıklıkla eşzamanlı olduğu fibrozis, genellikle kronik inflamasyonun bir sonucudur. Periostin, çeşitli dokuların fibrozunda rol oynar. Bu durumu birkaç örnekle açıklayabiliriz. Oka ve ark. periostin ekspresyonunun kardiyak hipertrofi ve ventriküler remodelling rol oynadığını (91), Zhao ve ark. periostinin zayıf miyokarda up regüle edildiği ve periostin ekspresyonu miyokardiyal fibrozis ile ilişkili bulunduğunu söylemiştir (92). Naik ve ark. fareler üzerine yaptığı bir çalışmada bleomisine maruz kalan farelerde idiyopatik pulmoner fibrozun (IPF) oluşması, periostinin, IPF sürecinde önemli olan akciğerlere nötrofiller ve makrofajlar almak için kemokinleri indükleyebileceğini gösterdi (91). Buna benzer başka bir çalışma da Uchida ve ark. tarafından yapılmış (93). IPF’li Japon hastaların akciğerlerinde periostin tespit etmiş ve serum periostin düzeylerinin sağlıklıları göre arttığını göstermişlerdir (94). Akciğerde bronşiyal astımla ilişkili subepitelyal fibrozda rol oynadığı da ortaya konmuştur (95, 96). Periostin ayrıca hücre proliferasyonunu ve göçünü teşvik ederek, apoptozu azaltarak ve epitelyal-mezenkimal geçişi artırarak karsinogenezde rol aldığı bilinmektedir (97, 98). Periostin, stromal hücreler tarafından salgılanır ve fibrotik kemik iliği örneklerinde biriktiği gözlenmiştir (99). Proteinurik glomerulopati vakalarının glomerülerinde periostin ekspresyonu dramatik olarak artmaktadır; burada da mezengial hücreler tarafından salgılandığı gözlenmiştir (100).

Son çalışmalar ayrıca periostin ile kas distrofisi ve fibrozis arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (101). Birkaç çalışmada da periostin, böbrek hastalığının gelişiminde fonksiyonel rollere sahiptir. Polikistik böbrek hastalığı gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunarak böbrek yetmezliği ve erken ölüme sebep olabildiği öngörülmüştür (90, 102).

## **2.6. MMP-3 ve Enflamasyondaki Rolü**

MMP enzimleri kollajen dokusu ve tüm bağ dokusu yapısında bulunan, çinko ve kalsiyuma bağlı olan enzimlerdir. Bu enzimler prepro-MMPs olarak sentezlenip, inaktif pro-MMPs olarak salgılanırlar (20). Bir enzim ailesi olan matris metaloproteinazların ana işlevi hücre dışı matrisin bozulmasındaki rolüdür. Bu enzimler sağlıklı bireylerde bulunur ve hamilelik ve doğum, yara iyileşmesi, meme involüsyonu ve kemik rezorpsiyonu gibi süreçlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. MMP'lerin ilgi çekici yanı, hücre dışı matrisin parçalanmasının önemli bir özellik olduğu bazı hastalık durumlarındaki rolleri ile alakalıdır. Örnek olarak romatoid artrit, kanser ve periodontal hastalıkları sayabiliriz (21).

MMP ailesinden MMP-3 (stromelisin-1), latent TGFB1'i aktif formuna dönüştürebilir. Bu durum MMP-3 ün pro-fibrotik olduğunu öngörür. Buna dayanarak, Yamashita ve ark. MMP-3'ün ektopik adenoviral ekspresyonunu takiben akciğerlerde fibroz geliştiğini ve MMP3- farelerinde bleomisin kaynaklı fibroz ciddi anlamda azaldığını göstermiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar TGFB1 seviyesinin MMP3-farelerde, diğer grup farelere kıyasla az olduğunu tespit etmiştir (103). MMP-3'ün, miyofibroblast benzeri hücreler üretmek için epitelyal hücreleri epitelyal-mezenkimal geçişe indükleyerek fibrozu teşvik ettiğini öne sürmektedirler. EMT'nin akciğerde (104) ve diğer organlarda bir miyofibroblast kaynağı olduğu öne sürülmüş ve bu konuda çalışmalar halen devam etmektedir (105).

## **MMP-3 ün karaciğer fibrozisindeki olası rolü**

Karaciğer fibrozu, çeşitli zararlı indükleyicilerin sonucunda kronik yara onarımını temsil eder (106). Karaciğer fibrozunun nihai sonucu, fibril skar matrisi ile kapsüllenmiş nodüllerin oluşumudur (107). Hepatositler ve sinüzoidal endotel hücreleri arasındaki Disse aralığında bulunan hepatik stellat hücreler (HSC) karaciğer

fibrojenezinde anahtar rol oynar (108, 109). Karaciğer fibrojenezinde HSC, miyofibroblastik hücelere dönüştürüldüğü dramatik morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere uğrayarak aktive olur. Fibrojenizde Disse aralığında normal ECM, fibril, kontraktıl ECM'ye dönüşür (110). Buna dayanarak, normal ECM'nin proteolitik degradasyonunun karaciğer fibrojenezinin başlangıcında oluşabileceği düşünülebilir (106).

Birçok kanıt MMP'nin karaciğer fibrozu ile ilişkisini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada; MMP'nin karaciğer fibrojenzinde HSC aktivasyonunun başlamasından önce eksprese edildiği gösterilmiştir (106). Buna göre MMP ve doku inhibitörlerinin yükselmesi, sıçanlarda karbontetraklorür (CCl4) ile indüklenen karaciğer hasarından hemen sonra meydana gelir ve MMP-3'ün (stromelisin-1) hepatik ekspresyonu, sıçanlarda 48-72 saat CCl4 uygulamasından 6 saat sonra tespit edilebilir. Kısaca, MMP ekspresyonu, hücelerin mobilizasyonunu ECM bozulması aracılığıyla içeren yara iyileşmesinde erken bir olay gibi düşünülmektedir (106).

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1.Hasta Populasyonu

Çalışmamıza Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 18-50 yaş aralığında olan, gerekli ön değerlendirme sonucunda konusunda uzman tek endokrinolog tarafından polikistik over sendromu tanısı konulan hastalar ve sağlıklı kadın gönüllüler dahil edildi. Toplam hasta sayısı 33 ve kontrol grubu sayısı 33 olarak alındı.

PKOS tanısı diğer endokrin bozukluklar dışlandıktan sonra modifiye Rotterdam kriterlerine uygun olarak konulmuştur. Fibrozis ve hepatosteatoz yapabilecek hastalıklar ve ilaçlar dışlanmıştır. Kontrol grubu PKOS grubu ile yaşı uyumlu düzenli adet gören sağlıklı kadınlardan oluşturulmuştur.

Çalışma gruplarımızdan menstrüel döngülerinin 3-7. Günleri arasında 8-10 saatlik sabah açlığı takiben kan örnekleri alındı. Radyolojik değerlendirme konusunda uzman tek radyolog tarafından en az iki saatlik açlıkta suprapubik pelvik USG ve karaciğer ve overlere yönelik 2D SWE değerlendirmesi yapıldı. Hassas terazide vücut ağırlığı, yağ yüzdesi ölçümleri yapıldı, bel çevresi kot kavsi ile krista iliaka çizgisinin tam ortasından geçen hat üzerinden ölçülüp kaydedildi. İnsülin direnci

HOMA-IR=Açlık Glukoz (mg/dL) X Açlık İnsülin (mcgIU/mL) /405 Formülü kullanılarak hesaplandı.

### 3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Hastalardan rutin hemogram ve biyokimya parametrelerine ek olarak çalışmamız için her bir hasta ve kontrol grubu adına 2 adet sarı kapaklı jelli biyokimya tüpünün her birine 8 ml sabah açlık kan örnekleri alındı. Kanın pıhtılaşması için 20 dakika beklendi ve sonrasında 1500 x g'de 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Çıkan serum epandorf tüplere ayrıldı. Çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı.

### **3.3.Rutin Biyokimyasal Analizler**

Hemogram parametreleri EDTA içeren tüplere alındı ve aynı gün hastanemiz rutin biyokimya laboratuvarında bulunan otomatik tam kan sayım cihazında (Mindray BC6800, China) analiz edildi.

Rutin parametrelerden serum glukoz, kreatinin, ALT, AST biyokimya laboratuvarında bulunan otoanalizör ile (Siemens Advia 1800, Germany) spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Serum FSH, LH, T.Testosteron ve insülin düzeyleri immunoassay-kemilüminesans yöntemi ile Siemens Advia Centaur XP (Germany) cihazında; SHBG, Androstenedion, DHEAS düzeyleri ise yine immunoassay-kemilüminesans yöntemi ile Siemens Immulite 2000 XP (Germany) cihazında çalışıldı.

Serum hs-CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle Siemens BNII (Germany) cihazında çalışıldı.

### **3.4. Periostin ve MMP-3 ölçümleri**

Serum periostin\* ve MMP3\* düzeyleri ise ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı (Thermo Scientific Multiscan Go- Finland). Kullanılan kitlerin performans bilgileri aşağıdaki gibidir;

Human periostin kiti (Cat No: EK0985) için analitik aralık= 156 – 10.000 pg/mL, sensitivite= <10 pg/mL, Intra-Assay prezisyon= %4,6, Inter-Assay prezisyon= %8,2.

Human MMP3 kiti (CAT No: EK0461) için analitik aralık= 156 – 10.000 pg/mL, sensitivite= <10 pg/mL, Intra-Assay prezisyon= %6,4, Inter-Assay prezisyon= %6,9.

\*Her iki test için örnekler dilüsyon yapılarak analitik aralıkta çalışılmış olup çıkan sonuçlar dilüsyon katsayısı ile çarpılarak verilmiştir.

### **3.5.Görüntüleme**

Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Suprapubik Pelvik US ve

Karaciğer ile Over Elastografi tetkiki yapıldı. Görüntüleme tek kişi tarafından gerçekleştirildi. US görüntüleme ve 2D-SWE incelemesi Logic E9 XDCLEAR (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) marka cihazla yapıldı. 4-10 MHz'lik lineer probu kullanılarak gerçekleştirildi.

### **3.6. İstatistik Analizleri**

Çalışmamızda veriler %95 güvenle SPSS 21 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin ifadesinde ortalama, standart sapma min ve max değerleri kullanılmıştır. Shapiro-Wilk testi ile sürekli değişkenlerin gruplara göre normalliği incelendikten sonra parametrik testlerden Student-t testi non-parametrik testlerden Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Ayrıca korelasyon analizi için Pearson ve Spearman Rank Korelasyon katsayıları kullanılmıştır. Bütün analizler için anlamlılık sınırı olarak 0,05 değeri kabul edilmiştir.

### **3.7. Etik ve Hasta Onayı**

Çalışma öncesi Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Protokol Kodu: 2018/103). Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı kontrollere bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 33 PKOS hastası ve 33 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 66 gönüllü katılmıştır. Katılımcılarımızın hepsi kadındır. Hasta grubunun yaş ortalaması  $24,93\pm 6,29$  ve kontrol grubumuzun yaş ortalaması  $26,12\pm 4,86$  yıl olarak tespit edildi ( $p=0,397$ ) (tablo 1).

Antropometrik ölçümleri karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla;  $p=0,390$ ,  $p=0,772$ ,  $p=0,258$ ) (Tablo 1). Antropometrik ölçümlerimizde homojenite sağlanmış olup çalışmamıza aynı yaş gruplarından aynı ölçümlere sahip hasta ve sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Gruplardaki ortalamalar Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Gruplarda yaş, VKİ, bel çevresi ve yağ oranı

Grup	Kontrol (n:33)		Hasta (n:33)		p
	Ort $\pm$ SS	Min - Max	Ort $\pm$ SS	Min - Max	
Yaş (yıl)	$26,12\pm 4,86$	18-35	$24,93\pm 6,29$	18-43	0,397
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23,46\pm 4,02$	19-37	$24,43\pm 4,98$	18-38,30	0,390
Bel Çevresi (cm)	$79,63\pm 11,42$	63-115	$78,81\pm 11,38$	62-106	0,772
Yağ Oranı (%)	$26,02\pm 4,96$	20,90-40,80	$27,50\pm 5,58$	21,30-42,43	0,258

HOMA-IR indeksleri kıyaslandığında hasta ve kontrol grupları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplarda HOMA-IR İndeks değerleri

Grup	Ort ± SS	Min - Max	Median	p
Kontrol	1,58±0,80	0,30-3,36	1,3400	0,276
Hasta	2,06±1,36	0,53-5,99	1,7200	

Gruplarda HOMA-IR'nin KC elastografisi üzerindeki etkisine bakıldığında kontrol grubunda anlamlılık saptanmıştır (p=0,002), (Tablo 3).

**Tablo 3.** Gruplarda HOMA-IR'nin KC elastografisi (kPa) ile ilişkisi

Grup		HOMA-IR		KC Elastografisi
Kontrol (n:33)	HOMA-IR	r	1	0,518
		p		<b>0,002</b>
	KC Elastografisi	r	0,518	1
		p	<b>0,002</b>	
Hasta (n:33)	HOMA-IR	r	1	-0,133
		p		0,461
	KC Elastografisi	r	-0,133	1
		p	0,461	

Gruplar arası hs-CRP ortalamasına bakıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,706) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Gruplarda hs-CRP ilişkisi

Grup	Ort ± SS	Min- Max	Median	p
Kontrol (n:33)	0,96±1,03 mg / L	0,10-3,61 mg / L	0,4300	0,706
Hasta (n:33)	0,79±0,70 mg / L	0,10-2,53 mg / L	0,6000	

Hasta ve kontrol gruplarındaki Apri ve Fib-4 Skorları kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla;  $p= 0,703$ ,  $p=0,58$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Gruplarla Apri ve Fib-4 Skoru ilişkisi

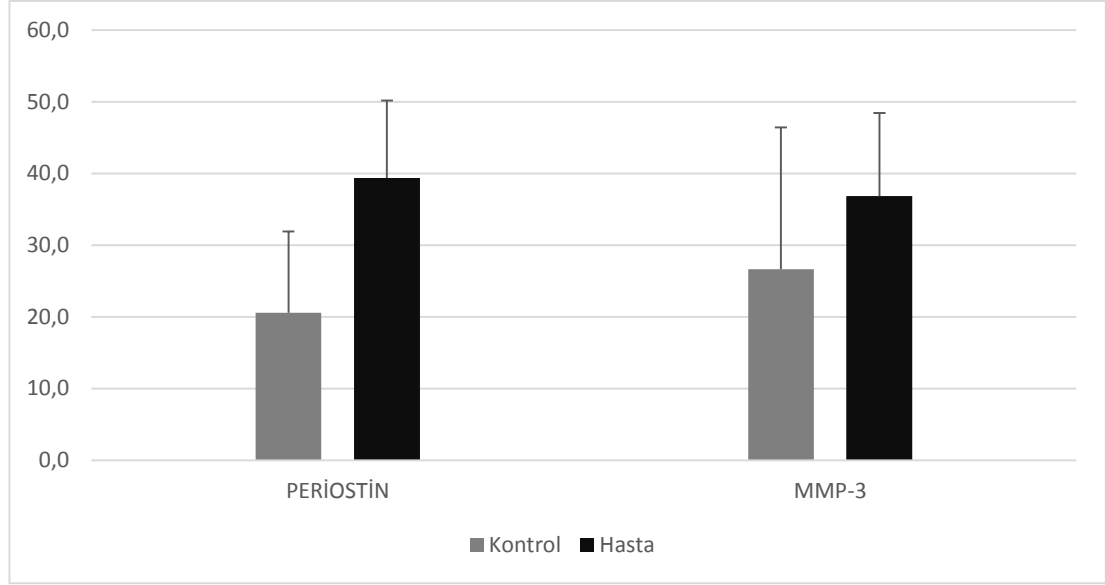
Grup	Kontrol (n:33)		Hasta (n:33)		p
	Ort. $\pm$ SS	Min - Max	Ort. $\pm$ SS	Min - Max	
<b>Apri Skoru</b>	0,17 $\pm$ 0,05	0,11-0,42	0,19 $\pm$ 0,09	0,03-0,40	0,70
<b>Fib-4 Skoru</b>	0,43 $\pm$ 0,17	0,21-0,90	0,41 $\pm$ 0,22	0,09-1,27	0,58

Fibrozisin biyokimyasal markerları olarak kabul edilen periostin ve MMP-3 düzeyleri hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında belirgin istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (sırasıyla;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Gruplarla periostin ve MMP-3 düzeyleri ilişkisi

Grup	Kontrol (n:33)		Hasta (n:33)		p
	Ort. $\pm$ SS	Min - Max	Ort. $\pm$ SS	Min - Max	
<b>Periostin (ng/mL)</b>	20,61 $\pm$ 11,32	5,70-49,80	39,40 $\pm$ 19,79	4,30-99,60	<b>&lt;0,001</b>
<b>MMP-3 (ng/mL)</b>	26,66 $\pm$ 10,77	4,80-55,90	36,83 $\pm$ 11,61	19,80-62,90	<b>&lt;0,001</b>

Şekil 4'te de görüldüğü üzere hasta grubunda MMP-3 ve Periostin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur



Şekil 4. Periostin (ng/mL) ve MMP-3 (ng/mL) düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Çalışmamızda periostin ve MMP-3 arasında ilişkiye de bakıldı ve hasta grubunda ikisi arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0,025$ ) (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplarda periostin, MMP-3 ve Kc elastografisinin birbirleriyle ilişkisi

			Periostin	MMP-3	Kc Elastositesi
<b>Kontrol</b> (n:33)	<b>Periostin</b> (ng/mL)	r		0,221	0,317
		p		0,225	0,077
	<b>MMP-3</b> (ng/mL)	r	0,221		-0,062
		p	0,225		0,73
	<b>Kc Elastositesi</b> (kPa)	r	0,317	-0,062	
		p	0,077	0,73	
<b>Hasta</b> (n:33)	<b>Periostin</b> (ng/mL)	r		<b>0,389</b>	-0,035
		p		<b>0,025</b>	0,847
	<b>MMP-3</b> (ng/mL)	r	<b>0,389</b>		0,126
		p	<b>0,025</b>		0,484
	<b>Kc Elastositesi</b> (kPa)	r	-0,035	0,126	
		p	0,847	0,484	

Kontrol ve hasta gruplarındaki Apri ve Fib-4 skorlarıyla periostin, MMP-3 ve karaciğer elastografisi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde hasta grubundan Fib-4

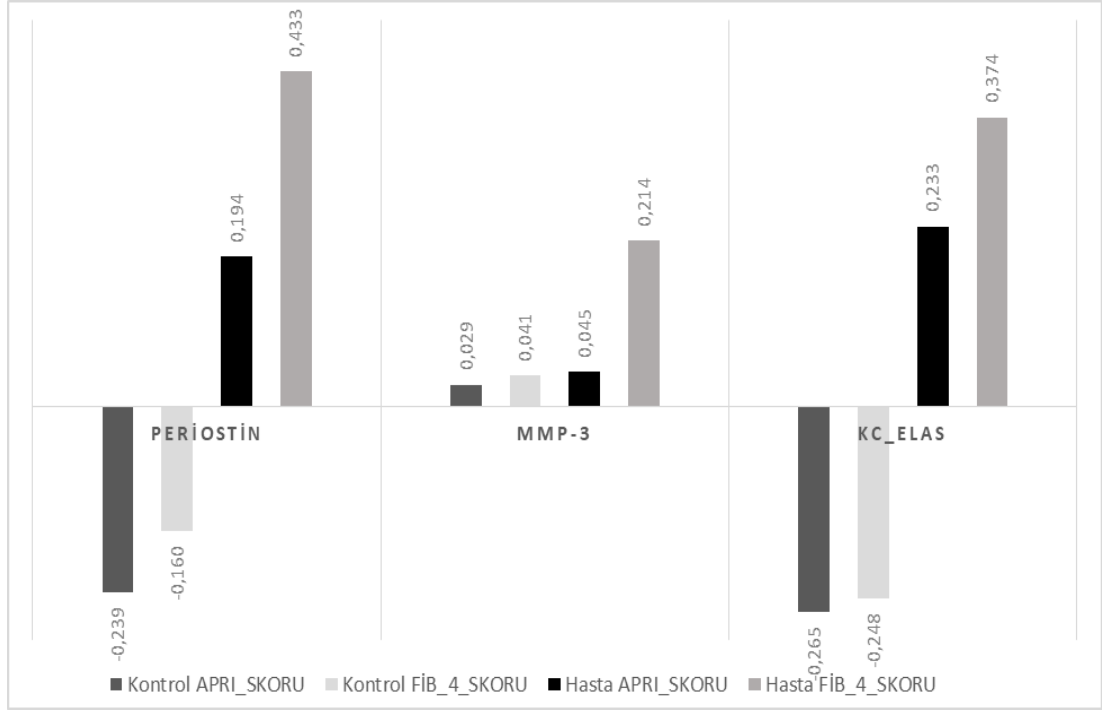
skoruyla periostin ve KC elastografisi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0,012, p=0,032) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Gruplar arasında Apri ve Fib-4 skorları ile periostin, MMP-3 ve KC elastografisi arasındaki ilişki

Grup		Periostin	MMP-3	KC Elastografisi	
Kontrol (n:33)	Apri Skoru	r	-0,239	0,029	-0,265
		p	0,188	0,874	0,137
	Fib-4 Skoru	r	-0,160	0,041	-0,248
		p	0,383	0,822	0,164
Hasta (n:33)	Apri Skoru	r	0,194	0,045	0,233
		p	0,278	0,802	0,192
	Fib-4 Skoru	r	<b>0,433</b>	0,214	<b>0,374</b>
		p	<b>0,012</b>	0,231	<b>0,032</b>

Periostin=ng/mL, MMP-3= ng/mL ve KC elastografisi=kPa

Hasta grubundaki Fib-4 skorlamasının periostin ve KC elastografisi ile ilişkisi aşağıdaki grafikte net bir şekilde görülmektedir (Şekil 5). Bu pozitif yöndeki korelasyon ve anlamlılık MMP-3 ile görülmemiştir.



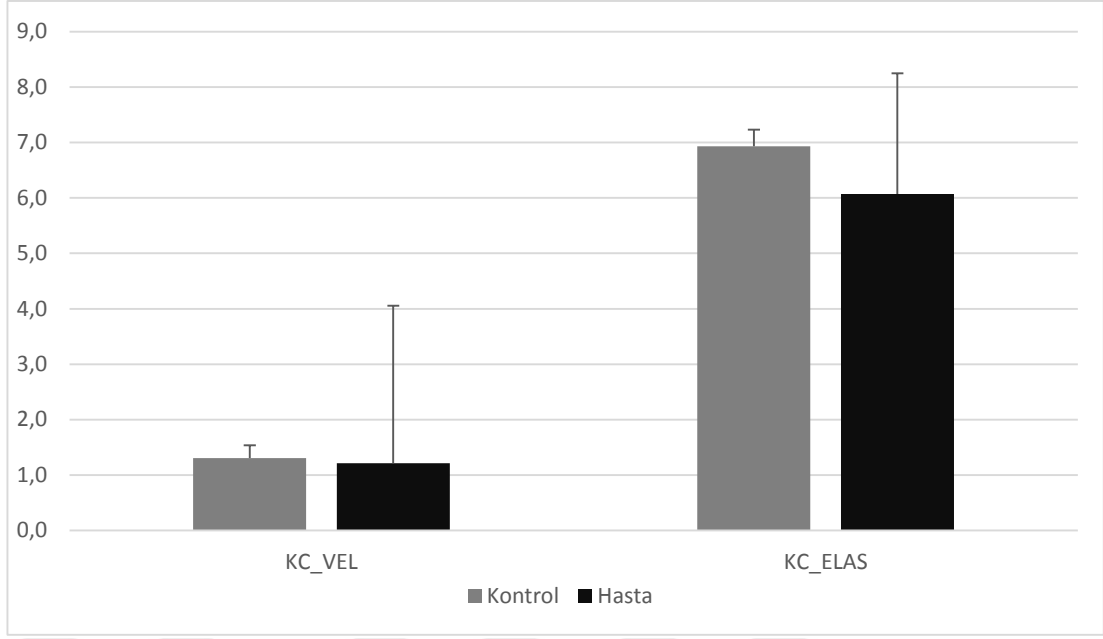
**Şekil 5.** Periostin, MMP-3, KC elastografisi üzerinde gruplara göre Apri ve Fib-4 skor dağılımları

Gruplar arasında kc velositesi ve kc elastositesi arası farklılığa bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,185$ ,  $p=0,172$ ) (Tablo 10)

**Tablo 10.** Gruplar arası KC velositesi ile KC elastositesi arasındaki ilişki

Grup	Kontrol (n:33)		Hasta (n:33)		p
	Ort. ± SS	Min - Max	Ort. ± SS	Min - Max	
<b>KC velositesi (m/sn)</b>	1,30±0,23	0,95-1,76	1,21±0,30	0-1,78	0,185
<b>KC Elastositesi (kPa)</b>	6,93±2,83	3,02-12,88	6,06±2,18	2,25-10,12	0,172

Hasta grubu ile kontrol grubu ortalamaları birbirine yakın olmakla birlikte şekil 6'da grafik üzerinde net olarak gösterilmiştir.



**Şekil 6.** Gruplar arası KC velositesi (m/sn) ve KC elastositesi (kPa) dağılımı

Çalışmamızda gruplar arasında KC elastografisiyle sağ ve sol over elastografisinin arasındaki ayrı ayrı ilişkiye baktığımızda anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Gruplar arasında KC elastografisi ile sağ ve sol over elastografisi arasındaki ilişki

Grup	Kontrol (n:33)				Hasta (n:33)			
	Sağ Over Elastositesi		Sol Over Elastositesi		Sağ Over Elastositesi		Sol Over Elastositesi	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Kc Elastositesi</b>	0,146	0,418	0,060	0,742	0,042	0,816	0,108	0,551

KC ve over elastografisi= kPa

Hasta ve kontrol grubunda sağ ve sol over elastositesinin karşılaştırılması yapılmış olup anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,49, p=0,46) (Tablo 12).

**Tablo12.** Gruplarda sağ ve sol over elastosite karşılaştırılması

Grup	Kontrol (n:33)		Hasta (n:33)		P
	Ort ± SS	Min - Max	Ort ± SS	Min - Max	
Sağ Over Elastositesi (kPa)	9,50±4,32	3,84-25,62	10,38±5,85	1,12-25,62	0,49
Sol Over Elastositesi (kPa)	11,02±5,11	3,62-24,81	10,10±4,91	3,43-22,31	0,46

Kontrol ve hasta grupları arasında serum androjen düzeyleri ve indekslerine bakıldığında total testesteron ve SAI hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmış olup Tablo 13’de gösterilmiştir (sırasıyla; p=0,044, p=0,037). DHEAS ve androstenedion açısından ise fark bulunmamıştır.

**Tablo 13.** Gruplar arası androstenedion, total testosteron, DHEAS ve FAI ilişkisi

Grup	Kontrol (n:33)		Hasta (n:33)		p
	Ort. ± SS	Min - Max	Ort. ± SS	Min-Max	
Androstenedion (ng/mL)	1,10±0,39	0,56-1,90	1,18±0,45	0,56-2,48	0,424
T.Testosteron (ng/mL)	0,28±0,11	0,14-0,64	0,34±0,11	0,11-0,55	<b>0,044</b>
DHEAS (mcg/dL)	182,8±95,09	59,1-370,0	220,35±118,79	30-489	0,161
FAI (nmol/L)	1,67±0,81	0,20-3,46	2,21±1,14	0,48-5,00	<b>0,037</b>

Gruplarda total testesteron (ng/mL) ve SAI'nin (nmol/L) kc elastografi (kPa) ölçümüne etkisine bakıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14.** Gruplarda T.testosteron ve SAI'nin KC elastografisi ile ilişkisi

			<b>Kc Elastografisi</b>	<b>Total Testesteron</b>	<b>SAİ</b>
<b>Kontrol</b>	<b>Kc Elastografisi</b>	<b>r</b>	1	-0,346	0,018
		<b>p</b>		<b>0,048</b>	0,921
	<b>Total Testesteron</b>	<b>r</b>	-0,346	1	0,586
		<b>p</b>	<b>0,048</b>		0
	<b>SAİ</b>	<b>r</b>	0,018	0,586	1
	<b>p</b>	0,921	0		
<b>Hasta</b>	<b>Kc Elastografisi</b>	<b>r</b>	1	0,081	-0,034
		<b>p</b>		0,655	0,85
	<b>Total Testesteron</b>	<b>r</b>	0,081	1	0,411
		<b>p</b>	0,655		<b>0,017</b>
	<b>SAİ</b>	<b>r</b>	-0,034	0,411	1
	<b>p</b>	0,85	<b>0,017</b>		

Karaciğer elastografisi hasta grubundaki fenotiplerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,116) (Tablo 15).

**Tablo15.** Fenotiplerle KC elastografisi arası ilişki

<b>Fenotip (n)</b>	<b>Ort. ± SS</b>	<b>Min – Max</b>	<b>p</b>
<b>A (18)</b>	5,83±2,05	2,89-10,12	0,116
<b>B (6)</b>	7,88±2,42	4,4-10,12	
<b>C (9)</b>	5,31±1,77	2,25-8,21	
<b>Total (33)</b>	6,06±2,18	2,25-10,12	

## 5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS), ilk olarak Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan PKOS hirsutizm, akne ve obezitenin eşlik ettiği bir oligo-amenore ve polikistik yumurtalık hastalığı olarak tanımlanmıştır (111). Amacımız PKOS'lu kadınlarda gelişebilecek hepatik fibrozisin hem radyolojik hem de biyokimyasal olarak non-invaziv şekilde erken tanısını kolaylaştırmak olup literatürde PKOS'lu grupta KC elastositesinin değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Öncelikle bu sürece etki eden faktörleri ve onların olası sonuçlarını inceledik. Daha sonra bilinen karaciğer fibrozisi skorlama ölçütleri ile biyokimyasal fibrozis belirteçleri ve shear wave elastografi arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirdik.

Gruplarımızın HOMA-IR indeksleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Uludağ ve ark. yaptığı PKOS'lu hastalarda HOMA-IR ve VKİ arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada gruplar VKİ'ye göre 3 gruba ayrılmış (VKİ<25 kg/m<sup>2</sup>, 25-30 kg/m<sup>2</sup>, >30 kg/m<sup>2</sup>). VKI > 30 kg/m<sup>2</sup> olan PKOS'lu grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (p<0,001). Aynı çalışmada VKİ'den bağımsız olarak PKOS grubunda kontrol grubuna göre HOMA-IR indeksleri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0,02) (112).

Yine Nasrat ve ark. yaptığı 60 PKOS hastasını içeren başka bir çalışmada, HOMA-IR indeks ortalamasını 5,42 ± 5,59 bulmuştur. VKİ ortalaması 27,1 ± 5,8 kg/m<sup>2</sup> olan bu hasta grubunu VKİ açısından iki gruba ayırmıştır (VKİ≤23 kg/m<sup>2</sup> ve VKİ >23 kg/m<sup>2</sup> olmak üzere). Bu iki grupta ise HOMA-IR açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,123)(113).

Görüldüğü gibi VKİ arttıkça HOMA-IR indeks ilişkisi artmaktadır. PKOS'lu hastalarda insülin düzeyi ve direnci artmıştır diyebiliriz. Çalışma hastalarımızın VKİ ortalaması 24,4 kg/m<sup>2</sup> olduğundan ve ek olarak olgu sayısının az olmasından dolayı anlamlı sonuç bulamadığımızı düşünüyoruz.

Düşük dereceli kronik inflamasyon göstergelerinden sayılan hs-CRP plazma düzeyleri açısından bakacak olursak; çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Samy ve ark. yaptıkları çalışmada ise PKOS grubumuzla eşleşen VKİ ortalamasına sahip grupta benzer bir sonuç bulunmuştur. Bu çalışmada 108 PKOS 'lu kadını VKİ açısından iki gruba ayırmıştır. [Grup 1 (VKİ <27 kg/m<sup>2</sup>) ve grup 2 (VKİ >27 kg/m<sup>2</sup>)] Grup 1 ile onlarla eşleşen sağlıklı kontroller arasında hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer başka bir çalışmada normal kilolu PKOS hastalarındaki hs-CRP düzeyi araştırılmış ve kontrol grubuyla benzer düzeyler saptanmıştır (114).

Verit 'in yaptığı çalışmada ise normal ve fazla kilolu 52 PKOS'lu hasta ile 48 sağlıklı kontrol hs-CRP düzeyleri için karşılaştırılmış araştırılmıştır. PKOS hastaları, kontrol grubuna kıyasla artmış hs-CRP'ye sahipti. Aynı çalışmada hs-CRP ile VKİ arasında pozitif korelasyon görülmüştür ( $r = 0,44, p < 0,0001$ ) (115). Kelly ve ark. ise yine benzer şekilde PKOS'lu kadınlarda yüksek hs-CRP konsantrasyonları saptamıştır. Yine bir önceki çalışma ile korele şekilde PKOS'lu hasta grubunda VKİ ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. (116).

Ün ve ark. da hs-CRP'yi, PKOS ve kontrol grubu arasında benzer düzeylerde bulmuş olup ( $p > 0,05$ ) obez ve obez olmayan olarak tekrar incelendiğinde hem hasta hem kontrol grubunda obezlerde hs-CRP'nin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ )(117).

Güzelmeriç ve ark. yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlarda kronik inflamasyonun artmış VKİ ile ilişkili olduğunu açıklamıştır ( $p < 0,005$ )(118).

Bulduğumuz literatürle kısmen uyumlu sonucun nedeni yeni ve erken tanı alan çok sayıda normal kilolu sayılabilecek hastaların mevcudiyetidir. Literatürdeki çalışmalarla aldığımız sonucu birleştirdiğimizde normal kilolu PKOS grubunda erken dönemde henüz yeterli inflamasyon gelişmediğini düşünüyoruz.

PKOS ve kontrol grubumuzdaki Apri ve Fib-4 Skorları kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürde bununla alakalı birçok çalışma mevcuttur. Lerchbaum ve ark. yaptığı PKOS 'ta yağlı karaciğer indeksi çalışmasında 611 PKOS hastası kadın

ile aynı yaş aralığında VKİ uyumlu 139 sağlıklı kontrol kadın almış olup Apri ve Fib-4 skorlaması ile alakalı yüksek fibroz indeksi kanıtı bulamamıştır (119).

Öte yandan Polyzos ve ark. 314 PKOS hastası ve 78 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada Fib-4 Skoru APRI skorlamasına göre PKOS grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (13). Başka bir çalışmada. NAFLD'da Fib-4 ve APRI skorları karşılaştırılmış Fib-4 skorunun Apri skorlamasından daha güvenilir olduğu gösterilmiştir(120).

Çalışmamızda gruplar arasında Apri ve Fib-4 Skorlarının periostin, MMP-3 ve KC elastografisi arası ilişkisine baktığımızda hasta grubundakilere yaptığımız Fib-4 Skorlaması ile KC shear wave elastografisi arasında pozitif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (p=0,032). Apri skorlamasıyla herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tada ve ark. yaptığı siroz olmayan kronik HCV hastalarında KC fibrozunu değerlendirdikleri çalışmada SWE ile Fib-4 skorunun erken evre KC hastalığındaki hassasiyeti kıyaslanmıştır. Biyopsi sonuçlarıyla yapılan değerlendirme neticesinde erken evre KC fibrozisinde bile SWE'nin Fib-4 skorundandaha tanı koydurucu olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca Fib-4 skorunun Apri indeksinden daha hassas olduğu da belirtilmiştir (121).

Mallet ve ark. kronik HBV hastaları üzerinde erken evre fibrozis tanısı için yaptığı çalışmada Fib-4 indeksinin Apri indeksinden daha güvenilir olduğu vurgulanmıştır (122).

Benzer şekilde. kronik hepatit C ile karaciğer fibroz evrelemesinde Fib- 4, Apri ve diğer skorlama sistemlerinin etkinliğinin karşılaştırdığı çalışmasında, Fib- 4'ün en iyi performansı ve önemli güvenilirliği taşıdığı gösterilmiştir (123).

Stibbe ve arkadaşlarının yaptığı 89 kronik HBV ve HCV hastası ve 31 sağlıklı kontrol üzerindeki hepatik fibrozu teşhis etmek için non-invaziv testleri karşılaştırdığı çalışmada her iki fibrozis skoru da anlamlı bulunmuştur. Anlamlılık açısından Fib-4 skoru daha belirgin özellik göstermiştir. Benzer şekilde tek test olarak Fib-4 skorlamasının erken fibrozu saptamada Apri'den daha üstün olduğunu göstermiştir (sırasıyla p=0,005, p=0,015). Aynı çalışmada Transient Elastografi'nin de F2, F3, F4

ten F0 ve F1'i başarılı şekilde ayırabildiği açıklanmıştır. Ek olarak non-invaziv testlerin erken fibrozu (F0, F1, F2) açıklamada yetersiz kaldığını ek testlere ihtiyaç olduğunu da vurgulamıştır (124). Literatürde Fib-4 skorlamasının Apri'den daha üstün olduğunu açıklayan daha birçok çalışma mevcuttur (125-127).

PKOS grubuyla kontrol grubumuzu karşılaştırdığımızda MMP-3 ve periostin seviyeleri hastalarda anlamlı derecede artmış olarak tespit edilmiştir (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Literatürde proinflamatuvar ve fibrozis öncülü bir belirteç olarak MMP-3 ve periostinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır. Tajika ve ark. yaptığı diz osteoartrinde periostinin sinoviyositler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada periostinin MMP-3 üretimini kolaylaştırdığı ve periostin konsantrasyonuna bağlı olarak MMP-3 seviyesinin arttığı gösterilmiştir (128). Yine benzer bir çalışmada da insan osteoartrit kıkırdağında periostin ekspresyonunun MMP-3 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (129). Bundan yola çıkarak erken inflamasyonda periostin üretiminin daha fazla olduğu ve daha ileri evrelerde periostin etkisine sekonder olarak MMP-3'ün artabileceği öngörülebilir.

Chen ve ark. yaptığı PKOS hastalarında periostin seviyelerini araştırdığı kesitsel çalışmaya 50 PKOS hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. PKOS hastalarında periostinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (130). PKOS'ta periostin etkisinin araştırıldığı başka çalışma bulunamamıştır. Aynı şekilde MMP-3'ün PKOS'taki etkisine dair herhangi bir veri bulunamadı.

Hasta ve kontrol grubumuz arasında KC velosite ve KC elastositesi arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Hastalarımızın KC elastosite ortalaması  $6,06\pm 2,18$  kPa, kontrol grubumuzun  $6,93\pm 2,83$  kPa olarak hesaplanmıştır. Literatürde sağlıklı popülasyonda 2D Shear Wave Elastografisi karaciğerdeki normal referans değerleri hakkında birçok çalışma yapılmış olup standartlaşmış veri henüz yoktur (131). Karaciğer sertliğini etkileyen birçok fizyolojik ve patolojik neden tanımlanmış olup (132) hasta ve kontrol grubumuzu olabildiğince iyi analiz etmeye çalıştık. Yapılan hepatobiliyer ultrasonografide hepatosteatozu ekarte ederek elastografi sonuçlarına etkisiz olması amaçlanmıştır.

Ferraioli ve ark. 121 olguyu dahil ettikleri kronik hepatit C hastalarında Real Time SWE yöntemini kullanarak yaptıkları pilot çalışmada, karaciğer fibrozisini doğru

saptamada ve skorlamada duyarlılığını %67-99, özgüllüğünü de %75-99 olarak raporlamıştır. Referans olarak karaciğer biyopsisini kabul etmişlerdir. Yine bu çalışma sırasında Real Time SWE yöntemi ile Transient Elastografi (TE) yöntemi karşılaştırılmış olup, METAVIR skorlamasına göre F2 ve F3 evrelerinde Real Time SWE yönteminin TE'ye göre daha doğru sonuçlar verdiğini söylemişlerdir (SWE için %85,7 ve TE için %67,2) (133).

Serra ve ark. 174 kronik karaciğer hastası ile 54 sağlıklı deneğin dahil olduğu kohort çalışmasında bizim kullandığımız model cihazı kullanarak 2D-SWE performansını değerlendirmiş ve KC fibrozu evrelemesindeki başarısını METAVIR skorlamasına dayarak yapmıştır.

Literatürdeki erken evre fibroz ve NAFLD tanılarında elastografi etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma mevcut olup (134-136) non-invaziv tanıda anlamlı olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalardan görüldüğü üzere Real Time Strain Elastografi ve Transient Elastografi yöntemlerinin karaciğer sertliği ve fibrozisinin tespitinde kullanımı daha yaygın ve yapılan çalışmalar bu iki yöntemle daha fazla olmuştur. Bundaki en büyük etken Real Time SWE yöntemi diğer iki yöntemle kıyasla daha yeni bir modalite olmasıdır

Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarıyla over elastositesi arasındaki farklılığa da bakılmış olup anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Aynı şekilde gruplar arası KC elastositesi ve over elastositesi arasında da ilişki bulunamamıştır. Literatürde Altunkeser ve ark. 2020 yılında yaptığı çalışmada ise PKOS hastalarında over velositesi ve elastositesi shear wave elastografi ile araştırılmış olup anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (15). Buna benzer bir sonuç da yine Ertekin ve ark. yaptığı çalışmada bulunmuştur. Bu çalışmada 37 PKOS hastası ve 16 sağlıklı kontrolün over elastografi değerleri shear wave elastografi yöntemiyle kıyaslanmış fakat anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (137). Bu açıdan literatürle uyumlu sonuç elde edilmiş olup PKOS ve elastografi ilişkisine dair başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Bilinen veya şüphelenilen karaciğer hastalığı olan pediatrik hastalarda karaciğer fibrozunu tanımlamak ve evrelemek için 2D SWE'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada SWE fibrozu olmayan / hafif fibrozu olan hastaları, iyi

duyarlılık ve özgülük ile orta / şiddetli fibrozu olanlardan ayırmıştır (138). HCV, HBV veya NAFLD olan 1134 hastayı içeren 13 bölgeyi içeren başka bir meta-analizde, 2D SWE'nin tanısal performansı tüm fibroz evrelerinin tanısında TE'den daha iyi bulunmuştur. Ayrıca önemli fibroz ve karaciğer sirozu tanısı için anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir ( sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0,007$ ) (139).

Honda ve ark. 2020 yılında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi ile ilgili güncel çalışmasında bugüne kadar, NAFLD'li hastalarda 2D-SWE çalışmalarının meta-analizinin henüz yapılmadığını, bu nedenle, NAFLD'li hastalarda 2D-SWE'nin tanısal doğruluğu daha fazla araştırma gerektirdiğini vurgulamıştır (140).

Gruplar arası androstenedion, total testesteron, DHEAS ve FAI ilişkisine baktığımızda total testesteron ve FAI hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla,  $p=0.044$ ,  $p=0,037$ ). Androstenedion ve DHEAS hasta grubunda daha yüksek saptanmış fakat anlamlılık oluşturmamıştır. Rudnicka ve arkadaşlarının yaptığı 227 PKOS ve 40 sağlıklıdan oluşan çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı ve kontrol grupları arasında DHEAS konsantrasyonlarında anlamlı fark bulunamamış, androstenedion ve total testesteron hasta grubunda yüksek saptanmıştır (141). Literatürde PKOS hastalarında plazma androjenlerinin yüksek olabildiğine dair birçok çalışma mevcuttur. Fakat her hastada androjenlerde anormallik olmayacağı da birkaç çalışmada gösterilmiştir (58, 142-144).

Güngör ve ark. yaptığı çalışmada PKOS hastalarında serbest testesteronun, FAI ile korele olduğu birbiri yerine kullanılabileceği gösterilmiştir (145).

PKOS fenotiplerinin (A,B,C) KC elastositesi ile arasında ilişki olup olmadığına baktığımızda istatistiki açıdan anlamlı fark görülmemekle birlikte fenotip B'nin daha yüksek ortalaması ( $7,88 \pm 2,42$ ) olduğu da dikkat çekmiştir. Literatürde fenotip B'nin daha çok karaciğer fibrozisi yaptığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Fenotip A %54, fenotip B %18, fenotip C %27 bulunmuş olup fenotip D hiç saptanmamıştır. En yüksek oranda fenotip A (18 hasta) tespit edilmesi literatürle uyumlu sonuçlanmıştır.

Gluszak ve arkadaşlarının 93 hastada fenotip ve metabolik bozuklukları araştırdığı çalışmada en yaygın fenotip, fenotip A idi (% 60,2 ). Diğer üç fenotipik

grup, C (% 18,3), B (% 16,1) ve D (% 5,4) olmak üzere önemli ölçüde daha nadir görülmüştür ve diğer arařtırmacılarđan prevalansları farklıdır (146). Literatürde buna benzer Dewailly ve arkadaşları (147), Welt ve arkadaşları (148), Pehlivanov ve arkadaşlarının (149) yaptığı çalışmalarında da fenotip A en yüksek prevalansa sahip olmuş diğer fenotiplerin prevalansları arasında farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmaların olgu sayısı bizim çalışmamızdan fazla olduğundan farklı oranların görülmesi olağan gibi görünmektedir. Ayrıca fenotip B’de bulduğumuz istatistiksel olarak anlamsız olan pozitif korelasyon, hasta sayısı artmasıyla belki de anlamlı olabilecektir. Bunun için daha fazla sayıda hasta olan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızın tek merkezli olması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. PKOS grubumuzdaki fenotipleri karşılaştırdığımızda en yüksek oranda fenotip A, değişen oranlarda fenotip B ve C bulunmuştur. Bu durum literatürle uyumludur.
2. Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında HOMA-IR düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Kontrol grubunda HOMA-IR ile elastografi bulguları arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.
3. PKOS ve kontrol grupları hs-CRP düzeyleri benzerdi.
4. PKOS grubunda bakılan serum periostin ve MMP-3 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu gruptaki periostin ve MMP-3 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur.
5. Gruplar arasında KC fibrozis skorları (APRİ ve FİB-4) benzerdi.
6. 2D SWE ile yapılan KC elastografi sonuçlarında gruplar arasında fark tespit edilmedi.
7. APRİ ve FİB-4 skorları ile serum periostin, MMP-3 ve 2D SWE ile yapılan KC elastografisi arasındaki ilişkiye baktığımızda; hasta grubunda FİB-4 skoru ile periostin ve KC elastografisi arasında pozitif korelasyon görülmüştür.
8. Grupların over elastositeleri benzerdi ek olarak over ile KC elastografisi arasında da ilişki bulunamamıştır.
9. PKOS hastalarında total testosteron ve SAI anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Fakat bu sonuçların elastografi parametrelerine etkisi gözlenmemiştir.
10. Çalışmamız literatürde PKOS hastalarında periostin düzeyinin çalışıldığı ikinci ve MMP-3'ün çalışıldığı ilk çalışma olarak önem arz etmektedir.
11. İlerleyen dönemlerde MMP-3 inhibitörleri, anti-periostin antikorlar veya periostin gen ekspresyonu baskılanması KC fibrozisini önleme amaçlı kullanılabilir.

- 12.** 2D SWE ileri evre KC fibrozisindeki kullanım alanını, yakın gelecekte erken evre hastalarda da alabilecek gibi gözükmektedir.
- 13.** Çalışmamız PKOS'taki düşük gereceli kronik inflamasyonun erken dönem etkilerini göstermesi bakımından ilgi çekicidir.
- 14.** Olgu sayımızın sınırlı olması, yaş grubunun görece genç kadınlardan oluşması, tek merkezli olması, yeni tanı alan veya daha önce kısa süreli tedavi gören hastalardan oluşması vb. çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca literatürdeki çalışmaların çoğunun aksine hasta ve kontrol grubumuzun normal veya fazla kilolu olgulardan oluşması inflamasyon ve ona etki eden olası faktörlerin belirginleşmesini önlemiş olabilir.
- 15.** Çalışmamızda kullandığımız 2D Shear Wave Elastografi tekniği yeni bir elastografi modalitesi olup bu grup hastada ilk kez kullanılması açısından önem arz etmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Glueck C, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999;48(4):511-9.
2. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(26):1876-80.
3. Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck C. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647-54.
4. Velázquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90(3):392-5.
5. Glueck C, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of adolescent health*. 2001;29(3):160-9.
6. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(2):182-7.
7. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Journal of medicine and life*. 2015;8(3):291.
8. Zawadski J, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a rational approach. *Polycystic Ovary syndrome Current Issues in Endocrinology and Metabolism* Blackwell Scientific, Oxford. 1992:377-84.

9. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(3):781-5.
10. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(1):17.
11. Petta S, Ciresi A, Bianco J, Geraci V, Boemi R, Galvano L, et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PLoS one*. 2017;12(11).
12. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(5):1741-7.
13. Polyzos SA, Goulis DG, Kountouras J, Mintziori G, Chatzis P, Papadakis E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: assessment of non-invasive indices predicting hepatic steatosis and fibrosis. *Hormones*. 2014;13(4):519-31.
14. Ophir J, Alam SK, Garra BS, Kallel F, Konofagou EE, Krouskop T, et al. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. *Journal of medical ultrasonics*. 2002;29(4):155.
15. Altunkeser A, Inal ZO, Baran N. Evaluation of Ovaries in Patients with Polycystic Ovary Syndrome using Shear Wave Elastography. *Current Medical Imaging*. 2020;16(5):578-83.
16. Kudo A, Kii I. Periostin function in communication with extracellular matrices. *Journal of cell communication and signaling*. 2018;12(1):301-8.
17. Rios H, Koushik SV, Wang H, Wang J, Zhou H-M, Lindsley A, et al. Periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype. *Molecular and Cellular Biology*. 2005;25(24):11131-44.
18. Norris RA, Damon B, Mironov V, Kasyanov V, Ramamurthi A, Moreno-Rodriguez R, et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the

biomechanical properties of connective tissues. *Journal of cellular biochemistry*. 2007;101(3):695-711.

19. Bonnet N, Standley KN, Bianchi EN, Stadelmann V, Foti M, Conway SJ, et al. The matricellular protein periostin is required for sost inhibition and the anabolic response to mechanical loading and physical activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(51):35939-50.
20. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *Journal of Biological chemistry*. 1999;274(31):21491-4.
21. Parsons SL, Watson SA, Brown PD, Collins HM, Steele RJC. Matrix metalloproteinases. *BJS (British Journal of Surgery)*. 1997;84(2):160-6.
22. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(3):221-33.
23. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, Zhang Y, Gibson K, Lokshin AE, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med*. 2008;5(4):e93.
24. Uchinami H, Seki E, Brenner DA, D'Armiento J. Loss of MMP 13 attenuates murine hepatic injury and fibrosis during cholestasis. *Hepatology*. 2006;44(2):420-9.
25. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, Allard J, Yakhini Z, Ben-Dor A, et al. Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(9):6292-7.
26. Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, Liu H, Nelson CM, Fata JE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. *Nature*. 2005;436(7047):123-7.
27. Selman M, Pardo A, Kaminski N. Idiopathic pulmonary fibrosis: aberrant recapitulation of developmental programs? *PLoS Med*. 2008;5(3):e62.

28. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* (London, England). 2007;370(9588):685-97.
29. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16057.
30. Group REASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction*. 2004;19(1):41-7.
31. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4237-45.
32. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza P. National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. NIH EbMW Reports. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2012; 1: 1–14. Executive summary Available at: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. 2019:1-14.
33. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):6-15.
34. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Human reproduction*. 2009;24(9):2286-92.
35. Lam PM, Tam WH, Cheung LP. Higher metabolic risk in Chinese women fulfilling the NIH diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome. *Fertility and sterility*. 2009;91(4):1493-5.
36. Zhang H, Zhu F, Xiong J, Shi X, Fu S. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large- scale Chinese population. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(12):1633-9.

37. Anaforoglu I, Algun E, Incecayir O, Ersoy K. Higher metabolic risk with National Institutes of Health versus Rotterdam diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome in Turkish women. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2011;9(5):375-80.
38. Vaggopoulos V, Trakakis E, Chrelias C, Panagopoulos P, Basios G, Makridima S, et al. Comparing classic and newer phenotypes in Greek PCOS women: the prevalence of metabolic syndrome and their association with insulin resistance. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(7):478-84.
39. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.
40. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*. 2011;7(4):219.
41. Harmancı A. Polikistik Over Sendromu. *Koru Proceedings*.133.
42. Baysal B. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*. 2008;63:99-107.
43. Evliyaoğlu O. Polycystic ovary syndrome and hirsutism. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2011;46(Supp: 1):97-102.
44. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's illustrated biochemistry*: Mcgraw-hill; 2014.
45. Vankrieken L. *Testosterone and the free androgen index*. Diagnostic Products Corporation. 1997.
46. Murray K, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ. *Harper's illustrated biochemistry*. 28: Citeseer; 2009.

47. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(10):3666-72.
48. Tchernof A, Toth MJ, Poehlman ET. Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women. Associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes care*. 1999;22(11):1875-81.
49. Haning Jr RV, Carlson IH, Shapiro SS, Nolten WE. Testosterone free index correlates best with dehydroepiandrosterone sulfate. *Fertility and sterility*. 1981;36(6):757-65.
50. Ruutinen K, Sannikka E, Santti R, Erkkola R, Adlercreutz H. Salivary testosterone in hirsutism: correlations with serum testosterone and the degree of hair growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;64(5):1015-20.
51. Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, Khosravi J, Hanley DA. IGF- I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community- dwelling men. *Clinical endocrinology*. 2004;60(4):491-9.
52. Maturana MA, Spritzer PM. Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri-and postmenopausal women. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2002;51(2):238-43.
53. Eden J, Place J, Carter G, Jones J, Alagband-Zadeh J, Pawson M. Elevated free androgen index as an indicator of polycystic ovaries in oligomenorrhoea without obesity or hirsuties. *Annals of clinical biochemistry*. 1988;25(4):346-9.
54. Castelo-Branco C, Steinvarcel F, Osorio A, Ros C, Balasch J. Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecological endocrinology*. 2010;26(10):736-42.
55. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3709-16.

56. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism accompanies increased intra-abdominal fat storage in normal weight polycystic ovary syndrome women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(11):4178-88.
57. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertility and sterility*. 2010;94(3):826-32.
58. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(9):3078-82.
59. Olsen EA. Female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(3):S70-S80.
60. Tosti A, Camaeho- Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1999;12(3):205-14.
61. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert reviews in molecular medicine*. 2002;4(22):1-11.
62. Trüeb R, Wyss M, Itin P. Androgenetic alopecia, hirsutism and hypertrichosis. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 1999;56(4):219-24.
63. Davis S. Syndromes of hyperandrogenism in women. *Australian family physician*. 1999;28(5):447-51.
64. Redmond GP. Androgens and women's health. *International journal of fertility and women's medicine*. 1998;43(2):91.
65. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*. 2000;54(5-6):251-8.
66. Chuan SS, Chang RJ. Polycystic ovary syndrome and acne. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(10):1-4.

67. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
68. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012;77(4):295-9.
69. Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva ginecologica*. 2006;58(2):109-14.
70. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(2):243-7.
71. Henderson C. PCOS may lead to early onset of atherosclerosis even among thin women. *Womens Health Wkly*. 2000;11(1):2-3.
72. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clinical endocrinology*. 2000;52(5):595-600.
73. Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):773-6.
74. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity*. 2002;26(7):883-96.
75. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of hepatology*. 2007;47(3):412-7.
76. Petta S, Ciresi A, Bianco J, Geraci V, Boemi R, Galvano L, et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186136.
77. Sarkar M, Terrault N, Chan W, Cedars MI, Huddleston HG, Duwaerts CC, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver International*. 2020;40(2):355-9.

78. Hossain N, Stepanova M, Afendy A, Nader F, Younossi Y, Rafiq N, et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(4):479-84.
79. Rocha A, Faria L, Guimaraes T, Moreira G, Candido A, Couto C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(12):1279-88.
80. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
81. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of hepatology*. 1991;13(3):372-4.
82. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
83. Ishak K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J hepatol*. 1995;22:696-9.
84. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C. Shear wave elastography for evaluation of liver fibrosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(2):197-203.
85. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdominal radiology (New York)*. 2018;43(4):773-85.
86. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2016;64(4):773-80.
87. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.

88. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
89. Keskin EB, Coban G. Evaluation of Liver Biopsy Findings and Comparison with Noninvasive Fibrosis Scores in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Medeniyet Medical Journal*. 2019;34(4):354.
90. Liu AY, Zheng H, Ouyang G. Periostin, a multifunctional matricellular protein in inflammatory and tumor microenvironments. *Matrix biology*. 2014;37:150-6.
91. Naik PK, Bozyk PD, Bentley JK, Popova AP, Birch CM, Wilke CA, et al. Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012;303(12):L1046-L56.
92. Zhao S, Wu H, Xia W, Chen X, Zhu S, Zhang S, et al. Periostin expression is upregulated and associated with myocardial fibrosis in human failing hearts. *Journal of cardiology*. 2014;63(5):373-8.
93. Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S, et al. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2012;46(5):677-86.
94. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *European Respiratory Journal*. 2011;37(5):1119-27.
95. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- $\beta$  activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2010;107(32):14170-5.
96. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(1):98-104.

97. Tai IT, Dai M, Chen LB. Periostin induction in tumor cell line explants and inhibition of in vitro cell growth by anti-periostin antibodies. *Carcinogenesis*. 2005;26(5):908-15.
98. Yan W, Shao R. Transduction of a mesenchyme-specific gene periostin into 293T cells induces cell invasive activity through epithelial-mesenchymal transformation. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(28):19700-8.
99. Oku E, Kanaji T, Takata Y, Oshima K, Seki R, Morishige S, et al. Periostin and bone marrow fibrosis. *International journal of hematology*. 2008;88(1):57-63.
100. Sen K, Lindenmeyer MT, Gaspert A, Eichinger F, Neusser MA, Kretzler M, et al. Periostin is induced in glomerular injury and expressed de novo in interstitial renal fibrosis. *The American journal of pathology*. 2011;179(4):1756-67.
101. Lorts A, Schwanekamp JA, Baudino TA, McNally EM, Molkentin JD. Deletion of periostin reduces muscular dystrophy and fibrosis in mice by modulating the transforming growth factor- $\beta$  pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(27):10978-83.
102. Wallace DP, White C, Savinkova L, Nivens E, Reif GA, Pinto CS, et al. Periostin promotes renal cyst growth and interstitial fibrosis in polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2014;85(4):845-54.
103. Yamashita CM, Dolgonos L, Zemans RL, Young SK, Robertson J, Briones N, et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *The American journal of pathology*. 2011;179(4):1733-45.
104. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(35):13180-5.
105. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Disease models & mechanisms*. 2014;7(2):193-203.

- 106.Han YP. Matrix metalloproteinases, the pros and cons, in liver fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006;21:S88-S91.
- 107.Friedman SL, editor Cytokines and fibrogenesis. *Seminars in liver disease*; 1999: © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
- 108.Tsukamoto H. Cytokine regulation of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999;23(5):911-6.
- 109.Jia Y, Zhong F, Jiang S, Guo Q, Jin H, Wang F, et al. Periostin in chronic liver diseases: Current research and future perspectives. *Life sciences*. 2019;226:91-7.
- 110.Geerts A, editor History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Seminars in liver disease*; 2001: Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ....
- 111.Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*. 2016;37(5):467-520.
- 112.Uludağ EÜ, Gözükara İ, Kucur SK, Yılmaz H, Kamalak Z, Kılıç H, et al. Polikistik over sendromunda kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak C-reaktif protein düzeyi ve obezite. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40(3):426-31.
- 113.Nasrat H, Patra SK, Goswami B, Jain A, Raghunandan C. Study of association of leptin and insulin resistance markers in patients of PCOS. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(1):104-7.
- 114.Gen R, Akbay E, Muşlu N, Sezer K, Çayan F. Plasma visfatin level in lean women with PCOS: relation to proinflammatory markers and insulin resistance. *Gynecological Endocrinology*. 2009;25(4):241-5.
- 115.Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281(6):1009-14.

116. Kelly CCJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JMC, Sattar N. Low Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2453-5.
117. Ün B, Dolapçioğlu K, Okyay AG, Şahin H, Beyazıt A. Evaluation of hs-CRP and visceral adiposity index in patients with polycystic ovary syndrome by clinical and laboratory findings. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;204:16-20.
118. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2007;23(9):505-10.
119. Lerchbaum E, Gruber H-J, Schwetz V, Giuliani A, Möller R, Pieber TR, et al. Fatty liver index in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*. 2011;165(6):935-43.
120. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265-9.
121. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, et al. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: comparison of liver fibrosis indices. *Hepatology research*. 2015;45(10):E122-E9.
122. Mallet V, Dhalluin- Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli M, Giry C, et al. The accuracy of the FIB- 4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(4):409-15.
123. Cordie A, Salama A, El- Sharkawy M, El- Nahaas SM, Khairy M, Elsharkawy A, et al. Comparing the efficiency of Fib- 4, Egy- score, APRI, and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *Journal of medical virology*. 2018;90(6):1106-11.
124. Stibbe KJ, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, et al. Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7-8):962-72.

125. Khairy M, Abdel-Rahman M, El-Raziky M, El-Akel W, Zayed N, Khatab H, et al. Non-invasive prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic HCV based on the routine pre-treatment workup. *Hepatitis monthly*. 2012;12(11).
126. Martinez SM, Fernández- Varo G, González P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(1):138-48.
127. Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31(8):1873-8.
128. Tajika Y, Moue T, Ishikawa S, Asano K, Okumo T, Takagi H, et al. Influence of periostin on synoviocytes in knee osteoarthritis. *in vivo*. 2017;31(1):69-77.
129. Chijimatsu R, Kunugiza Y, Taniyama Y, Nakamura N, Tomita T, Yoshikawa H. Expression and pathological effects of periostin in human osteoarthritis cartilage. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16(1):215.
130. Chen X, Huo L, Ren L, Li Y, Sun Y, Li Y, et al. Polycystic Ovary Syndrome is Associated with Elevated Periostin Levels. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(09):571-7.
131. Xie LT, Yan CH, Zhao QY, He MN, Jiang TA. Quantitative and noninvasive assessment of chronic liver diseases using two-dimensional shear wave elastography. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(9):957-70.
132. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic medicine: evidence and research*. 2010;2:49.
133. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012;56(6):2125-33.

134. Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *European journal of radiology*. 2012;81(1):e31-e6.
135. Tantanavipas S, Vallibhakara O, Sobhonslidsuk A, Phongkitkarun S, Vallibhakara SA-O, Promson K, et al. Abdominal obesity as a predictive factor of nonalcoholic fatty liver disease assessed by ultrasonography and transient elastography in polycystic ovary syndrome and healthy women. *BioMed research international*. 2019;2019.
136. Di N, Zhou X, Chen Y, Zhao X, Li L, Jiang L, et al. Could semiquantitative analysis of real-time ultrasound elastography distinguish more liver parenchyma alterations of nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome? *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2019;63(2):128-36.
137. Ertekin E, Turan OD, Tuncyurek O. Is shear wave elastography relevant in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome? *Medical ultrasonography*. 2019;21(2):158-62.
138. Alhashmi GH, Gupta A, Trout AT, Dillman JR. Two-dimensional ultrasound shear wave elastography for identifying and staging liver fibrosis in pediatric patients with known or suspected liver disease: a clinical effectiveness study. *Pediatric Radiology*. 2020;50(9):1255-62.
139. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WCW, Leung VYF, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy- proven liver fibrosis by two- dimensional shear wave elastography: An individual patient data- based meta- analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):260-72.
140. Honda Y, Yoneda M, Imajo K, Nakajima A. Elastography Techniques for the Assessment of Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):4039.
141. Rudnicka E, Kunicki M, Radowicki S. Androgen and 17-hydroxyprogesterone concentrations in blood serum versus menstrual patterns in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekologia polska*. 2010;81(10).
142. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatraisak K, Manning PJ, West C, et al. Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction*. 1995;10(8):2107-11.

143. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HcF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2434-8.
144. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstetrical & gynecological survey*. 2002;57(11):755-67.
145. Güngör O, Erden G, Bal C, Uğuz N, Sezer S, Özdemir Ş, et al. The comparison of free androgen index and serum free testosterone levels in women with hirsutism or polycystic ovary syndrome. *J Clin Exp Invest* www.clinexpinvest.org Vol. 2011;2(2).
146. Gluszak O, Stopinska-Gluszak U, Glinicki P, Kapuscinska R, Snochowska H, Zgliczynski W, et al. Phenotype and Metabolic Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinology*. 2012;2012:569862.
147. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3922-7.
148. Welt C, Gudmundsson J, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4842-8.
149. Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecological endocrinology*. 2007;23(10):604-9.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

19 Nisan 1989 yılında Adana'da doğdum. İlkokulu DSİ Baraj İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Nigahi Soykan İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi Adana Erkek Lisesi'nin Süper Lise bölümünde tamamladım. Ardından 2007-2013 yılları arası Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesinde tıp eğitimi aldım. Mezuniyet sonrası 2014 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Bir süre çalıştıktan sonra istifa edip tekrar sınava girerek 2016 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olmaya hak kazandım. Hala görevime burada devam etmekteyim.

## 9. EKLER

