



T. C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**NORMAL KİLOLU VE FAZLA KİLOLU / OBEZ
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARIN
ENDOMETRİUMLARINDA KISS-1 EKSPRESYONUN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma Berna AYDOĞDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ekim 2024
İSTANBUL**



T. C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**NORMAL KİLOLU VE FAZLA KİLOLU / OBEZ
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARIN
ENDOMETRİUMLARINDA KISS-1 EKSPRESYONUN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma Berna AYDOĞDU

I. TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

II. TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ekim 2024

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. FATMA BERNA AYDOĞDU' nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Normal Kilolu ve Fazla Kilolu / Obez Polikistik Over Sendromlu Kadınların Endometriumlarında KISS-1 Ekspresyonunun Araştırılması" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanları

I. Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

.....

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

II. Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU

.....

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

Üyeler

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: .../10/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“Normal Kilolu ve Fazla Kilolu / Obez Polikistik Over Sendromlu Kadınların Endometriumlarında KISS-1 Ekspresyonunun Araştırılması” isimli uzmanlık tezinde Dr. Fatma Berna AYDOĞDU

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2024

Dr. Fatma Berna AYDOĞDU

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Fatma Berna AYDOĞDU



TEŞEKKÜR

Öğrenciliğimde tanıyıp, doktorluğuna, meslek aşkına ve bilgeliğine hayran olduğum, meslek dalımı seçmemde en büyük etken olan ve üzerimde sonsuz emeği bulunan sevgili merhum hocam Prof. Dr. Ali AYHAN'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında gerek klinik gerekse bilimsel çalışmalara verdiği desteğiyle her zaman yanımda olan klinik sorumlumuz, değerli hocam sayın Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT'a,

Akademik alandaki başarısı, cerrahi, hasta yönetimi ve insan ilişkileri konusunda birçok konuda örnek aldığım, tez çalışmalarım süresi boyunca desteğini esirgemeyen sabırla bildiği her şeyi aktaran değerli hocam sayın Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU'na,

Bana obstetriyi öğreten ve sevdiren, değerli hocam sayın Doç. Dr. Reyhan AYZAZ BİLİR'e,

Çalışmanın histolojik işlemler ve analizlerinde destek sağlayan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Elif GELENLİ DOLANBAY'a ve Dr. Tugay MERT'e ,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini son derece özveriyle ve sabırla paylaşan tüm saygıdeğer uzman abi ve ablalarım,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, başından sonuna kadar son derece zorlu süreçlerden geçtiğimiz asistanlık eğitimi boyunca kliniğin yükünü birlikte omuzladığımız başta Dr. Mehtap KORKUT olmak üzere tüm sevgili asistan arkadaşlarıma,

Nezaketleri ve çalışkanlıklarıyla meslek hayatımın her döneminde birlikte çalışmayı isteyeceğim ebe, hemşire, personellerimize ve hastanemizin diğer çalışanlarına,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, her daim yol gösteren, şefkatli, şerefli ve adil yaşamayı öğreten, her türlü maddi manevi desteği veren, beni bu günlere getiren biricik annem Doç. Dr. Güler SİLOV ve babam Rifat SİLOV'a,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiğim yaşam enerjilerim sevgili kardeşlerim Duran SİLOV ve Aslı Beyza SİLOV'a ,

Varlığı ve sevgisiyle hayatımı güzelleştiren, en güzel maceralarda ve her türlü zorlukta yanımda olan yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Cem AYDOĞDU'ya ve onu yetiştiren beni kızları gibi gören ikinci ailem sevgili Semra AYDOĞDU ve Murat AYDOĞDU'ya,

Her zaman bana inandıkları ve beni destekledikleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
RESİM LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyopatogenez.....	4
2.1.4. Semptom ve klinik bulgular	6
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. Ayırıcı tanı	8
2.1.7. Polikistik over sendromu ile ilişkili hastalıklar.....	9
2.1.8. Tedavi.....	11
2.2. KİSSPEPTİN	14
2.2.1. Kisspeptin proteini ve kadın üreme sistemi üzerindeki etkisi.....	14
2.2.2. Polikistik over sendromu ve kisspeptin	15
2.2.3. Endometriyum ve kisspeptin.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. ARAŞTIRMA POPÜLASYONU	18
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	23
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	25
3.4. HİSTOLOJİK ÇALIŞMA.....	25
3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZ.....	25

3.6. DEĞERLENDİRME ve GÖRÜNTÜLEME	26
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. PKOS ve KONTROL GRUPLARIN KARŞILAŞTIRMALARI.....	28
4.3. PKOS'UN BAĞIMSIZ PREDİKTÖRLERİ.....	43
4.4. PKOS'UN OLASI RİSK FAKTÖRLERİNİN TANISAL PERFORMANSI	45
4.5. <i>KISS-1</i> H SKORU İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	48
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	61
EKLER	71
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	71
EK 2: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	73
EK 3: İNTİHAL RAPORU	77
EK 4: BÜTÇE	78

KISALTMALAR

17-OHP	17-Hidroksiprogesteron
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AES	Androgen Fazlalığı Toplumu
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRH	Kortikotrop Salgılatıcı Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EPHX1	Epoksit Hidrolaz 1
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme Ve Embriyoloji Derneği
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HPG	Hipotalamus-Pituiter-Gonadal
IL	İnterlökin
IRS	İnsülin Reseptörü Substratı
<i>KISS-1</i>	Kiss-1 Metastaz Baskılayıcı Geni
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LH	Luteinize Edici Hormon
LHCGR	LH / Koriogonadotropin Reseptörü
LOD	Laparoskopik Over Drilling
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAFLD	Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması
NF-κB	Nükleer Faktör-Kappa B'
NICHD	Ulusal Çocuk Sağlığı Ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
PKOM	Polikistik Görünümlü Over Morfolojisi
PKOS	Polikistik Over Sendromu
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TvUSG	Transvajinal Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Polikistik over sendromu tedavisinde kullanılan cihazlar ve ilaçlar	13
Tablo 3.1.	Polikistik over sendromu için tanı kriterleri.	19
Tablo 3.2.	PKOS fenotipleri.	20
Tablo 3.3.	PKOS ayırıcı tanı.	23
Tablo 4.1.	Kontrol ve PKOS gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri.	28
Tablo 4.2.	Endometrium bez epiteli ve stromasında <i>KISS-1</i> ekspresyonu ile labortuvar bulgularının kontrol ve PKOS gruplarındaki dağılımı.	32
Tablo 4.3.	Normal ve fazla kilolu/obez gruplarda demografik ve antropometrik özelliklerin dağılımı.	38
Tablo 4.4.	Normal ve fazla kilolu/obez gruplarda laboratuvar bulguları ve <i>KISS-1 H</i> skorları	41
Tablo 4.5.	PKOS'un bağımsız prediktörleri.	44
Tablo 4.6.	PKOS'un bağımsız prediktörlerinin tanısal performansı.	47
Tablo 4.7.	<i>KISS-1 H</i> skoru ile ilişkili demografik özellikler.	48
Tablo 4.8.	<i>KISS-1 H</i> skoru ile ilişkili laboratuvar parametreleri.	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	PKOS'un patofizyolojisi.	6
Şekil 2.2.	Polikistik over sendromunun yönetimi.....	13
Şekil 2.3.	Kisspeptin ile PCOS arasındaki ilişkiyi gösteren şematik diyagram	15
Şekil 3.1.	Modifiye Ferriman Galleway skorlaması.	21
Şekil 3.2.	Polikistik over sendromunun ayırıcı tanısı için önerilen algoritma.....	22
Şekil 3.3.	Pipelle.	24
Şekil 4.1.	PKOS ve kontrol gruplarında <i>KISS-1 H</i> skorunun dağılımı.....	31
Şekil 4.2.	PKOS ve kontrol gruplarında normal kilolu ve fazla kilolu / obez kişilerde <i>KISS-1 H</i> skorunun dağılımı.....	39
Şekil 4.3.	PKOS'un bağımsız prediktörlerinin tanısal performansı.	46
Şekil 4.4.	Bez epitelinden ve stromal hücrelerden ölçülen <i>KISS-1 H</i> skoru arasındaki korelasyon analizinin saçılım grafiği ile gösterimi.....	49
Şekil 4.5.	Stromal hücrelerden ölçülen <i>KISS-1 H</i> skoru ile 17-OH progesteron düzeyleri arasındaki korelasyon analizinin saçılım grafiği ile gösterimi.	50

RESİM LİSTESİ

Resim 4.1.	Kontrol grubu (A) endometrial biyopsi örneği.....	29
Resim 4.2.	PKOS grubu (B) endometrial biyopsi örneği.	30
Resim 4.3.	Kontrol grubu normal kilolularda KİSS-1 ekspresyon yoğunlukları.	34
Resim 4.4.	Kontrol grubu fazla kilolularda KİSS-1 ekspresyon yoğunlukları.....	35
Resim 4.5.	PKOS grubu normal kilolularda KİSS-1 ekspresyon yoğunlukları.	36
Resim 4.6.	PKOS grubu fazla kilolularda KİSS-1 ekspresyon yoğunlukları	37





ÖZET

Artan kanıtlar, polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda serum kisspeptin seviyelerinin arttığına dair bulgular sunmasına rağmen, vücut kitle indeksi (VKİ) ile serum kisspeptin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Ayrıca, PKOS olan kadınların endometriumlarında *KISS-1* ekspresyonunu henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada normal kilolu ve fazla kilolu / obez PKOS'lu kadınların endometriumlarında *KISS-1* ekspresyonunun ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Bu prospektif kesitsel çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde 21.11.2023-01.01.2024 yılları arasında kliniğimize başvuran, ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan ve PKOS tanısı almayan over rezervi normal ve fertil olan hastalar dahil edildi. Hastalar VKİ'ne göre şu şekilde sınıflandırıldı: Grup I: PKOS olan normal kilolu kadınlar (BMI:18,5-24,9); Grup II: PKOS olan fazla kilolu/obez (BMI: ≥ 25); Grup III: PKOS olmayan normal kilolu kadınlar (kontrol grup) (BMI:18,5-24,9); Grup IV. PKOS olmayan fazla kilolu/obez kadınlar (kontrol grup) (BMI: ≥ 25). Tüm hastaların alınan endometrial doku örnekleri Pipelle endometrial örnekleme yöntemi ile histolojik olarak değerlendirildi. Preparatlar, ışık mikroskobu ile incelendi ve histoskor (H skoru) yöntemiyle hücre boyanma oranı ve yoğunluğu hesaplandı. Boyanma yoğunluğu ve yüzdesi çarpılarak toplam immünohistokimya boyanma skoru elde edildi. Boyanma skorlarının ortalaması final H skoru olarak belirlendi.

PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla hem bez epiteli hem de stromal hücrelerde ölçülen ortanca *KISS-1* H skoru daha yüksek saptandı (Bez epiteli ölçümleri $\rightarrow 181,3$ karşı $93,1$; $p < 0,001$; Stromal hücrelerde ölçümler $\rightarrow 171,3$ karşı $106,9$; $p < 0,001$). Hem kontrol hem de PKOS grubunda bez epitelinden ve stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skoru arasında güçlü yönde pozitif bir korelasyon saptandı (Kontrol grubu $\rightarrow r = 0.689$; $p < 0,001$; PKOS grubu $\rightarrow r = 0.741$; $p < 0,001$). Hem bez epiteli hemde stromal hücrelerdeki *KISS-1*

H skoru Grup II'de diğer gruplardan daha yüksekti (Bez epiteli KISS-1 H skoru → Grup I: 158,8 karşı Grup II: 190 karşı Grup III: 87,5 karşı Grup IV: 101,3; $p < 0,001$; Stromal hücreler KISS-1 H skoru → Grup I: 140 karşı Grup II: 198,8 karşı Grup III: 102,5 karşı Grup IV: 140; $p < 0,001$). Grup I'de ise grup III ve grup IV'e kıyasla bez epitelinde ölçülen KISS-1 H skoru daha yüksekti (sırasıyla; $p < 0,001$; $p = 0,042$). Stromal hücrelerde ölçülen KISS-1 H skoru Grup I'de grup III'e kıyasla yüksek iken ($p = 0,021$), grup IV'e kıyasla anlamlı farklılık göstermedi ($p = 0,360$). PKOS'u öngörmeye bez epitelinden ölçülen *KISS-1* H skoru en yüksek tanısal performansa sahip olduğu saptandı (AUC ± SE: $0,88 ± 0,05$; $p < 0,001$). Bez epitelinden ölçülen *KISS-1* H skorunun >130 'un üzerinde olması %81,8 duyarlılık ve %81,8 özgüllük ile PKOS'u öngördüğü saptandı. Stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skorunun ise >119 'un üzerinde olması %90,9 duyarlılık ve %59,1 özgüllük ile PKOS'u öngördüğü saptandı (AUC ± SE: $0,76 ± 0,07$; $p < 0,001$). Ancak, bez epitelinden ölçülen *KISS-1* H skoru hem stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skoruna hem de hormonal parametrelere kıyasla daha yüksek AUC değerlerine sahipti.

Bu çalışma, fertil PKOS'lu kadınların endometriyumlarında *KISS-1* ekspresyonunun PKOS patogenezinde potansiyel bir belirteç olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, PKOS'lu kadınlarda izlenebilen implantasyon sorunları ve endometrial disfonksiyonun nedenlerini daha iyi anlamak için kisspeptin ekspresyonunun değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, endometrium gland (bez epiteli) ve stromal hücrelerdeki *KISS-1* H skorlarının, özellikle fazla kilolu/obez PKOS hastalarında tanısal olarak yararlı olabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, *KISS-1* ekspresyonu, Endometriyal disfonksiyon, Vücut Kitle İndeksi, İmmünohistokimya, Kisspeptin, Glandüler epitel, Stromal hücreler, Obezite.

ABSTRACT

Despite increasing evidence suggesting elevated serum kisspeptin levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), conflicting results have been reported regarding the relationship between body mass index (BMI) and serum kisspeptin levels. Additionally, *KISS-1* expression in the endometrium of women with PCOS has not yet been investigated. This study aimed to examine the expression of *KISS-1* in the endometrium of normal-weight and overweight/obese women with PCOS and to evaluate its association with clinical and metabolic parameters.

This prospective cross-sectional study included patients who visited the gynecology outpatient clinics of Istanbul Medeniyet University Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between 21.11.2023 and 01.01.2024. The participants included those diagnosed with PCOS according to the 2003 ESHRE/ASRM Rotterdam criteria, as well as women without PCOS who had normal ovarian reserve and fertility. Patients were classified based on BMI as follows: Group I: Normal-weight women with PCOS (BMI: 18.5-24.9); Group II: Overweight/obese women with PCOS (BMI: ≥ 25); Group III: Normal-weight women without PCOS (control group) (BMI: 18.5-24.9); Group IV: Overweight/obese women without PCOS (control group) (BMI: ≥ 25). Endometrial tissue samples from all patients were histologically evaluated using the Pipelle endometrial sampling method. The samples were examined using light microscopy, and the percentage and intensity of cell staining were calculated using the histoscore (H-score) method. The final H-score was determined by multiplying the staining intensity and percentage, resulting in a total immunohistochemical staining score. The average staining scores were recorded as the final H-score.

The median *KISS-1* H-score was found to be significantly higher in both the glandular epithelium and stromal cells in the PCOS group compared to the control group (Glandular epithelium measurements \rightarrow 181.3 vs. 93.1; $p < 0.001$; Stromal cell

measurements \rightarrow 171.3 vs. 106.9; $p < 0.001$). A strong positive correlation was observed between the *KISS-1* H-score measured in the glandular epithelium and stromal cells in both the control and PCOS groups (Control group $\rightarrow r = 0.689$; $p < 0.001$; PCOS group $\rightarrow r = 0.741$; $p < 0.001$). The *KISS-1* H-score in both the glandular epithelium and stromal cells was higher in Group II than in the other groups (Glandular epithelium *KISS-1* H skoru \rightarrow Grup I: 158.8 vs. Grup II: 190 vs. Grup III: 87.5 vs. Grup IV: 101.3; $p < 0.001$; Stromal cells *KISS-1* H skoru \rightarrow Grup I: 140 vs. Grup II: 198.8 karşı vs. III: 102.5 vs. Grup IV: 140; $p < 0.001$). In Group I, the *KISS-1* H-score measured in the glandular epithelium was higher compared to Groups III and IV (respectively; $p < 0.001$; $p = 0.042$). While the *KISS-1* H-score measured in stromal cells was higher in Group I compared to Group III ($p = 0.021$), no significant difference was found when compared to Group IV ($p = 0.360$). The *KISS-1* H-score measured in the glandular epithelium was found to have the highest diagnostic performance in predicting PCOS (AUC \pm SE: 0.88 ± 0.05 ; $p < 0.001$). A *KISS-1* H-score greater than 130 in the glandular epithelium was found to predict PCOS with 81.8% sensitivity and 81.8% specificity. Additionally, a *KISS-1* H-score greater than 119 in stromal cells predicted PCOS with 90.9% sensitivity and 59.1% specificity (AUC \pm SE: 0.76 ± 0.07 ; $p < 0.001$). However, the *KISS-1* H-score measured in the glandular epithelium had higher AUC values compared to those measured in stromal cells and hormonal parameters.

This study demonstrates that *KISS-1* expression in the endometrium of fertile women with PCOS is a potential marker in the pathogenesis of PCOS. These findings emphasise the importance of assessing kisspeptin expression to better understand the causes of implantation problems and endometrial dysfunction in women with PCOS. Furthermore, presence scores of *KISS-1* H in glandular and stromal tissue, especially in overweight/obese patients with PCOS could potentially be useful in diagnosis.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, *KISS-1* expression, Endometrial dysfunction, Body Mass Index, Immunohistochemistry, Kisspeptin, Glandular epithelium, Stromal cells, Obesity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya çapında üreme çağındaki birçok kadını etkileyen heterojen bir endokrin hastalıktır (1). Bu sendrom, hiperandrojenizm bulguları, obezite, insülin direnci ve uzun dönemde tip 2 Diabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar ve genellikle oligo-anovulasyona bağlı infertilite gibi klinik ve metabolik sonuçlar göstermektedir (2). PKOS tanısı için Rotterdam kriterleri baz alınır. Rotterdam kriterlerine göre, oligo-anovulasyon, klinik ve / veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ultrasonda polikistik over görünümünden en az ikisinin olması halinde PKOS tanısı konulur (3).

Luteinize edici hormon (LH) ile folikül uyarıcı hormon (FSH) arasındaki yüksek oran ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı sıklığının artması PKOS'un altta yatan nedenleri olarak bilinmesine rağmen, kesin etiyopatoloji kapsamlı bir şekilde bilinmemektedir (4, 5). GnRH salınımı çeşitli hormonal uyarılar negatif ve pozitif 'feedback'ler ve kisspeptin başta olmak üzere çeşitli nöropeptitler ile kontrol edilir (6-8). PKOS'lu hastalarda tüm menstrüel siklus boyunca persiste olan hızlı bir GnRH salınım frekansı söz konusudur. Bu durum, siklus boyunca aşırı LH salgılanmasına yol açar ve normal ovulasyonu engeller. Bu sürecin GnRH'ın ana düzenleyicisi olduğu düşünülen hipotalamik kisspeptin ekspresyonu ile yakın bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (9).

İnsanlarda kisspeptinin, hipotalamusta, limbik ve paralimbik bölgelerde santral; gonadlarda, plasenta içindeki hücre popülasyonlarında, overde, pankreasta, ince bağırsakta, karaciğerde, yağ dokusunda ve kemikte periferik ifade edildiği bulunmuştur (10, 11). Kisspeptin, hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aksta önemli bir rol oynayan GPR-54 olarak bilinen G protein bağlantılı reseptör ailesinin doğal ligandıdır (12). PKOS'ta gözlenen yüksek serum kisspeptin seviyeleri, HPG eksen aşırı aktivitesinden kisspeptin sistemindeki aşırı aktivitenin sorumlu olduğu yönündeki hipotezi destekler (13-15). Ayrıca, kisspeptin / *KISS-1* metastaz baskılayıcı geni (*KISS-1*) sinyallemesinin GnRH ve gonadotropinlerin salgılanması için önemli bir uyarıcı olduğunu gösterilmiştir (16, 17). Bazı çalışmalarda kisspeptin uygulamasının LH düzeyinde 2 kattan fazla artışa yol açtığı, ancak FSH düzeyini ciddi şekilde etkilemediği bildirilmiştir (18-20). Bu çalışmalar *KISS-1* sistemi ile HPG

ekseni arasındaki potansiyel korelasyonu göstermiş olsa da plazma/serum kisspeptin konsantrasyonunun PKOS'lu kadınlarda genel popülasyona göre daha yüksek olup olmadığı kesin değildir. Bazı çalışmalar PKOS'lu kadınlarda kontrollerden daha yüksek bir kisspeptin seviyesi bildirirken (21, 22); diğer çalışmalar ise karşılaştırılabilir veya negatif korelasyonlu sonuçlar göstermiştir (23, 24). Bu nedenle, dolaşımdaki kisspeptin seviyelerinin hipotalamustaki kisspeptin nöronlarının sayısını yansıtmayı yansıtmadığı bilinmemektedir. Kisspeptin ve KISS1R'in lokal ekspresyonu endometriyumun normal fizyolojik işlevlerini sürdürmek için önemlidir (25).

Mevcut literatür incelendiğinde, PKOS'lu kadınların endometriumlarında kisspeptin ekspresyonunu inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki bu boşluğu doldurmak üzere planlanan bu tez çalışmasında, normal kilolu ve fazla kilolu / obez fertil PKOS'lu kadınların endometriumlarında *KISS-1* ekspresyonunun ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanım

Üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrin sistem rahatsızlıklarından biri PKOS, hiperandrojenik anovülasyon (HA) veya Stein-Leventhal sendromu olarak da bilinir (26). Bu kronik ve heterojen sendrom, menstrüel düzensizlik, infertilite, hirsutizm, akne ve obezite olarak kendini gösterir (27). En az bir over hacminin 10 mL'den fazla olduğu ve en az bir overde çapları 2 ila 9 mm arasında değişen 12'den fazla folikülün geliştiği bir durumla karakterizedir (28).

PKOS tanısı için 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) tarafından bilinen ilk kriterler geliştirildi (29). İlerleyen yıllarda, over morfolojisinin tanıda önemli bir bileşen olduğu keşfedilmesi ile birlikte, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) sponsorluğu ile Rotterdam'da düzenlenen çalıştayda pelvik ultrasonda polikistik over morfolojisi NICHD/NIH kriterlerine eklendi. Tanı için oligo-anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over görünümünün olması kriterlerinden en az ikisinin olmasını gerektiği karar verildi (3). 2006 yılında Androgen Fazlalığı Toplumu (AES), NICHD/NIH kriterlerinin Rotterdam aracını içeren değişikliklerle kullanılabileceğini önerdi. AES, PKOS'u, daha doğru bir tanıyı destekleyebilecek çeşitli fenotipik özellikler (hiperandrojenemi, hirsutizm, oligo-ovülasyon/anovülasyon ve/veya polikistik overler gibi) ile birlikte, esas olarak androjen fazlalığını içeren bir bozukluk olarak tanımladı (29).

AES kılavuzları, PKOS tanısı için hirsutizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin yanı sıra oligo-anovülasyon ve/veya polikistik görünümlü over morfolojisinin (PKOM) varlığını gerektiriyordu. Bu nedenle, PKOS'un "en hafif" fenotipi (PKOM'a sahip ve hiperandrojenemisi olmayan oligo-anovülatuar kadınlar) hariç tutuldu (29). Rotterdam kriterleri PKOS için en yaygın kullanılan ve kabul gören kriter olmaya

devam etmektedir ve PKOS'un değerlendirilmesi ve yönetimi için 2018 Uluslararası Kanıt Dayalı Kılavuz'da bir kez daha oybirliğiyle desteklenmiştir (30).

2.1.2. Epidemiyoloji

PKOS, bir dizi genetik ve çevresel faktörün etkileşiminin heterojen, klinik ve biyokimyasal fenotipi belirlediği oligogenik bir bozukluktur (31). Birincil akrabalarda görülmesi durumunda hastanın tanı alma ihtimali, sağlıklı endokrinolojik öyküye sahip bir bireye kıyasla arttığı gösterilmiştir (32). Obezite, insülin direnci, prematüre adrenarş, anti epileptik ilaç kullanımı, fetal dönemde androjen maruziyeti gibi faktörler hastalığı semptomatik hâle getirebilir (33-35).

Etnik köken ve coğrafyalar arasında PKOS sıklığı veya fenotipi farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada PKOS sıklığının bölgelere göre farklılık gösterdiği ve güneyde yaklaşık %48, orta bölgelerde %23, batıda %19 ve kuzeyde %10 olarak değiştiği bildirilmiştir (36). Asya ve İspanya kökenlilerde PKOS yaygınlığı %6 civarında gösterilirken, Meksika kökenlilerde %13, Afrika kökenlilerde %5 ve Avusturya kökenlilerde %26 civarında bildirilmiştir (37-41). PKOS'lu hispanik kadınların hem hiperandrojenizm hem de metabolik kriterler açısından en şiddetli fenotipe sahip olduğu, hispanik olmayan siyah kadınların, hispaniklerden ve hispanik olmayan beyaz kadınlardan genel olarak daha hafif PKOS fenotipine sahip olduğu gösterilmiştir (42).

2.1.3. Etiyopatogenez

LH ile FSH arasındaki yüksek oran ve GnRH salınım sıklığının artması PKOS'un altta yatan nedenleri olsa da etiyopatogenezi kapsamlı bir şekilde bilinmemektedir (4, 5). Bazı epigenetik mekanizmalar, çevresel toksinler, stres, diyet, insülin direnci, hiperandrojenizm, inflamasyon, oksidatif stres, obezite gibi risk faktörleri etiyopatogenezde önemli rol oynar (43).

Artan LH aktivitesi PKOS'lu kadınlarda görülen bir durumdur ve folikül gelişimi ve hiperandrojenizmdeki sorunlarla ilişkilidir. LH/koriogonadotropin reseptörü (LHCGR), teka hücrelerindeki steroidogenez sürecinden sorumludur ve hipometilasyonu, daha yüksek gen ifadesine ve LH'ye duyarlılığa yol açar (44). Ayrıca, epoksit hidrolaz 1 (EPHX1) aşırı üretimi, PKOS'a katkıda bulunabilen testosteronun estradiole dönüşümünü azaltır (45).

Doğum öncesinden ergenliğe kadar endokrin bozucu kimyasallara uzun süreli ve sürekli maruz kalma, PKOS'a yatkınlığa neden olabilir (46). Fitalat, paraben, Bisfenol A

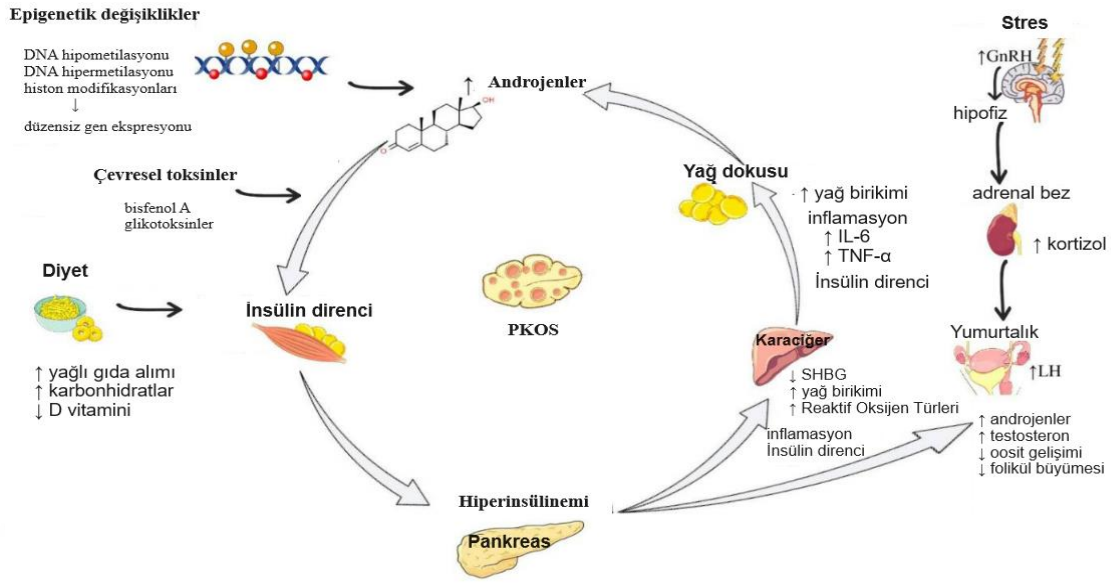
(BPA) gibi bazı kimyasallar endokrin sistemi etkileyerek inhibitör/aktivatör görevi görebilir. Üremede rol oynayan hormonların kontrolünü kötü etkileyebilir ve otokrin sisteme müdahale edebilir (47).

Stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin kortizol salgılamasını tetikler (48). Kortizolün visseral yağ birikimini, glukoneogenezi ve lipolizi uyararak insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (49). İnsülin direncinin PKOS'lu kadınlarda doku seçici olduğu, iskelet kasları, yağ dokusu ve karaciğerin insüline duyarlılığını kaybetmesine karşın, böbrek üstü bezleri ve overlerin duyarlı kaldığı ileri sürülmektedir (44). İnsulin over teka hücrelerinde androjen üretimini tetikler (50, 51). Hiperinsülinemi, LH bağlanma bölgelerini ve LH'ye karşı androjen üreten yanıtı artırır (52). LH ve insülin etkileşimi steroidojenik akut düzenleyici enzim ve androjen üretiminde rol oynayan CYP450c17 mRNA ekspresyonunu artırır (53, 54).

Beslenmenin PKOS'a katkısı net olarak bilinmemektedir. D vitamini eksikliği inflamatuvar bir yanıtı neden olarak insülin direncine yol açabilir, PKOS veya komplikasyonları ile ilişkili olabilir (55, 56). Doymuş yağ asitleri alımı, inflamatuvar bir durum üreterek ve insülin duyarlılığını azaltarak PKOS'ta rol oynadığı ileri sürülmektedir (57). Ayrıca, doymuş yağ asitleri dolaşımda proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis alfa (TNF- α) seviyesinde artışı tetikleyerek inflamasyona neden olur (58). PKOS'lu hastaların periferik kanında beyaz kan hücresi, C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon biyobelirteçlerin yüksek olduğu bildirilmiştir (59, 60). Ayrıca, TNF- α 'nın in vitro teka hücrelerinin çoğalmasını teşvik ettiği gösterilmiştir (61). Diğer yandan, inflamasyon artan oksidatif stres ile ilişkilidir. PKOS ile oksidatif stres arasındaki ilişki bir dizi çalışmada gösterilmiştir (62-64).

PKOS'un patofizyolojik mekanizmalarından biri olan düşük dereceli kronik inflamasyonda ve insülin direncinde obezite önemli bir rol oynayabilir. Visseral yağda yağ hücrelerinin birikmesi hipoksiye ve bunun sonucunda nekroza yol açar; bu da inflamatuvar sitokin üretimine neden olur (60). Yağ hücreleri, granüloza hücrelerinde aromataz mRNA ekspresyonunu inhibe eden yüksek konsantrasyonda leptin üretir; böylece androjenlerin östrojene dönüşümünü kesintiye uğratar (54). Artan leptin düzeylerinin folikülogenez yokluğuyla ilişkili olduğu ve yağ hücreleri tarafından salgılanan adiponektinin LH salgılanması azaltan, granülozadaki estradiol salgılanması uyarıcı ve insülin direnci derecesi ile ters orantılı olarak dolaşan adipokinler olduğu öne sürülmektedir (65). Yağ dokusu tarafından salgılanan Omentin-1 ise, IGF-1 kaynaklı progesteron ve estradiol salgılanmasını iyileştirir (66). Yağ dokusunda bulunan 17 β -HSD enzimi androstendionu testosterona ve

östronu estradiole dönüştürür. Bu sürecin bir sonucu olarak, aşırı yağlanma hiperandrojenizmi şiddetlendirir (65, 67) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. PKOS'un patofizyolojisi.

Kısaltmalar ve semboller: ↑ (artmış), ↓ (azalmış), DNA: deoksiribonükleik asit, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, IL-6: interlökin 6, LH: lüteinize edici hormon, PKOS: polikistik over sendromu, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globulin, TNF- α : tümör nekrozu alfa.

2.1.4. Semptom ve klinik bulgular

PKOS çok sayıda küçük folikül içeren genişlemiş overler düzensiz menstruasyon, pelvik ağrı, hirsutizm, saç dökülmesi, akne, akantozis nigrikans ve cilt lekeleri gibi geniş bir klinik belirti ve semptomları içeren yelpazeye sahiptir (68). Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo-anovülasyon ve polikistik morfoloji genel kabul görmüş tanı kriterleridir (3). Over disfonksiyonu genellikle kronik oligo-ovulasyon veya anovülasyon nedeniyle oligomenore veya amenore ile sonuçlanır. Amenoreik olduğu ifade edilen hirsute kadınların %40'a kadarı aslında oligo-anovulatuvarıdır (69). PKOS, anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedenidir ve infertilite kliniklerine başvuran kadınların %90-%95'inde gözlenmektedir (70).

Hiperandrojenizm tipik olarak hirsutizmle birlikte görülür, bu da erkek benzeri bir desende istenmeyen terminal kıl büyümesinin varlığıdır (69). Hirsutizmin derecesi modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemine göre belirlenir. Akne ve alopesi hiperandrojenizmin ek klinik belirtileridir, ancak bağımsız olarak hem akne hem de kadın alopesisi, özellikle hirsutizm yokluğunda hiperandrojenizme özgü değildir (68).

Over morfolojisi tipik olarak transvajinal ultrasonografi (TvUSG) ile değerlendirilir. PKOM, hacmi 10 ml'den büyük olan anormal overler ve / veya en az bir overde 2-9 mm arasında değişen büyüklükte 12'den fazla folikül olarak tanımlanmaktadır (3).

2.1.5. Tanı

PKOS, tek bir tanı testi ile kesin olarak teşhis edilemeyen hastalıklar arasında yer alır. Kan testleri, kültürler ya da biyopsi gibi yöntemler genellikle PKOS tanısında doğrudan belirleyici değildir. Bu nedenle, ayırıcı tanı yöntemi kullanılarak semptomlara dayalı olarak diğer olası bozukluklar dışlanır. PKOS ayırıcı tanısında ise hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları, Cushing sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi gibi durumların detaylı incelemelerle elenmesi gerekir (3, 71). Geçmiş tıbbi öykü, kilo dalgalanmaları ve insülin direnci belirtilerinin değerlendirilmesi faydalı olabilse de en sık önerilen değerlendirme yöntemleri arasında pelvik muayene, TvUSG ve hormon düzeylerinin ölçümü yer alır (72). Ayrıca, yetişkinlerde Rotterdam PKOS tanı kriterleri en sık kullanılan yöntemdir. 2012 yılında gerçekleştirilen NIH Konsensü'nde (NIH ve ESHRE / ASRM), PKOS'un tüm fenotiplerinin daha kapsamlı bir şekilde tanımlandığı Rotterdam / ESHRE / ASRM kriterleri önerilmiştir. Bu önerilere göre, PKOS teşhisi için üç ana kriterden (hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve polikistik over morfolojisi) ikisinin mevcut olması gerekmektedir.

Biyokimyasal hiperandrojenizmi en iyi gösteren test, serum testosteron düzeyinin ölçülmesidir (73). Over fonksiyon bozukluğu, klinik olarak genellikle oligomenore veya amenore şeklinde kendini göstermektedir. Ancak nadir vakalarda, polimenore ya da aşırı uterin kanama gibi semptomlarla da ortaya çıkabilir (74). Menarştan sonraki ilk yıl içinde, yılda altı adet döngüsünden daha az olması (döngüler arasında ortalama 60 günden fazla süre olması), 1-3. yıl arasında ise yılda sekizden az adet dönemi görülmesi (döngüler arasında ortalama sürenin 45 günden uzun olması) oligomenore olarak tanımlanır. Menarştan sonraki üçüncü yıldan itibaren ve perimenopoza kadar olan dönemde ise yetişkin kriterleri uygulanmaktadır (75). Ultrason teknolojisindeki görüntü kalitesinin gelişmesiyle birlikte tanıda yanlış pozitiflik oranlarının artması, PKOM tanı kriterlerinin revize edilmesine neden olmuştur. 2014 yılında AE-PKOS, yeni teknolojiye sahip TvUSG cihazları (frekans \geq 8 MHz) kullanıldığında tanı için gereken folikül sayısını 25 olarak güncellemiş, ancak over hacmi kriterinde bir değişiklik yapılmamıştır (76).

Polikistik over morfolojisinin en iyi şekilde görüntülenmesi için TvUSG en etkili yöntemdir (77). TvUSG, özellikle obez hastalarda transabdominal ultrasona kıyasla daha avantajlıdır. Çünkü, daha küçük foliküllerin (örn. 3-4 mm) daha iyi tespit oranı ve folikül

sayısının sayılmasında daha yüksek doğruluk sunar (78). Görüntüleme öncesinde, hastanın doğum kontrol hapi kullanıp kullanmadığı belirlenmelidir. Bu ilaçlar over hacmini küçülterek teşhisin doğruluğunu etkileyebilir (79). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasondan net sonuç alınamadığında tercih edilebilir (77). Ancak TvUSG, maliyet ve etkinlik açısından daha yaygın kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle kullanılmaz, ancak gerektiğinde uygulanabilir (80).

2.1.6. Ayırıcı tanı

PKOS'un klinik semptomatolojide adrenal endokrinopatilerle sık karıştırılma olasılığı vardır. Klinik olarak, PKOS ve klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NCAH) 'nin birçok ortak semptomu vardır ve yalnızca fiziksel muayene ve pelvik ultrason ile ayırt edilmeleri zordur. Hem PKOS hem de klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazide hirsutizm, akne, seboreik dermatit gibi semptomlar birlikte gözlenebilir (81). Ayrıca, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazide böbrek üstü bezlerinden adrenokortikotropik hormona (ACTH) karşı androjen yanıtı artar; ancak dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyeleri genellikle normaldir, DHT, testosteron ve androstenedion ise yüksektir (82). PKOS'un aksine, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazili popülasyonda klitoromegali varlığı belirgindir ve ayırıcı tanı için önemli bir bulgudur (83). PKOM, PKOS popülasyonunun %75'inde ultrason bulgusu olarak görülmektedir. Ancak, ovulasyon bozukluğu olan hastalarda, PKOM bulgusu klasik olmayan adrenal hiperplazi popülasyonunun %40'ında da gözlemlenir. Bu da ayırıcı tanıda yeterli olmaz. Klasik olmayan adrenal hiperplazi hastalarını PKOS hastalarından ayırmanın en güvenilir yolu, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeylerini ölçmektir (84).

Cushing sendromlu kadınların %70-80'inde adet düzensizlikleri görülür ve bu hastaların %46'sında PKOS belirtileri mevcuttur. Yüksek kortizol seviyeleri, hipotalamusu etkileyerek GnRH sentezini baskılar, böylece LH ve FSH hormonlarının salgılanmasını engeller. Bazı hastalarda düşük estradiol seviyeleri, aşırı adrenal androjen üretimi ve hafif prolaktin artışı da gözlenir. Karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretiminin azalması, kandaki androjen biyoyararlanımını artırarak, androjen seviyeleri normal olsa bile hirsutizme yol açabilir (85, 86). Bu kadınlarda oligo-amenore, estradiol seviyelerinden daha çok yüksek kortizol düzeyleri ile bağlantılıdır (87). Cushing sendromunda hiperkortizolizm belirtileri baskınken, PKOS'de hiperandrojenizm belirtileri baskındır. Cushing sendromunun ayırıcı tanısında kullanılan non-invaziv testler ACTH seviyesi ölçümü, kortikotrop salgılatıcı hormon (CRH) stimülasyon testi, yüksek doz

deksametazon baskılama testi ve hipofiz MRG ve adrenal BT veya MRG görüntüleme yöntemleridir (85, 86).

Hiperandrojenizm belirtileri olan bir hastada, androjenik semptomların hızla gelişmesi, PKOS yerine androjen salgılayan adrenal malign bir tümör şüphesini güçlendirmelidir. Bu vakalarda genellikle dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEAS seviyeleri oldukça yüksektir (DHEAS: >700 ng/mL; 19 µmol/L). Ayrıca, serum testosteron seviyelerinin çok yüksek olması (>200 ng/dL; 6,9 nmol/L) da adrenal tümör şüphesini artırabilir. Şüphe yüksekse, abdominal bölgenin değerlendirilmesi için BT veya MRG taraması yapılmalıdır (88).

Endokrin Derneği, PKOS'tan şüphelenilen herhangi bir kadın için gebeliğin, tiroid disfonksiyonunun, hiperprolaktineminin ve klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazinin dışlanması önermektedir (89). Klinik sunuma bağlı olarak, hipotalamik amenore ve primer over yetmezliği gibi durumlar da dışlanmalıdır. Ses kalınlaşması veya klitoromegali gibi hızlı semptom başlangıcı veya önemli virilizasyonu olan kadınlarda, androjen salgılayan bir tümör ekarte edilmelidir. Son olarak, Cushing sendromu veya akromegali, her iki durumu da düşündüren fiziksel bulguları olan hastalarda dışlanmalıdır (89).

2.1.7. Polikistik over sendromu ile ilişkili hastalıklar

Dislipidemi: PKOS, metabolik ve kardiyovasküler riskleri artıran bir durumdur ve bu durumun bir parçası olarak lipid profili sıklıkla anormaldir. PKOS'lu bireylerde, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyeleri düşük, trigliserit, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) yüksek ve lipoprotein konsantrasyonları da önemli ölçüde yüksek seyreder (90). Bu lipid bozuklukları, PKOS'un farklı fenotipleri arasında da çeşitlilik gösterebilmektedir (91). PKOS'lu kadınlarda, kardiyovasküler hastalık riskini artıran düşük LDL-K boyutu da dahil olmak üzere daha fazla dislipidemi vardır (92). Altta yatan mekanizmalardan artan insülin direnci ve artmış androjen seviyeleri sorumlu tutulmaktadır (93).

Tip-2 Diabetes Mellitus (DM): PKOS'lu kadınlarda, tip 2 DM gelişme riski genel popülasyona göre belirgin şekilde daha yüksektir. PKOS'lu kadınların büyük bir kısmında insülin direnci görülür (94). İnsülin direnci, hücrelerin insüline yanıt vermemesi anlamına gelir ve bu durum pankreasın daha fazla insülin üretmesine yol açar (hiperinsülinemi). Artan insülin seviyeleri, glukoz metabolizmasını bozar ve bu durum uzun vadede tip 2 DM gelişmesine zemin hazırlar (95). Ayrıca, obezite, PKOS'lu kadınlarda sıklıkla görülür. Obezitenin, özellikle viseral yağ miktarının, PKOS semptomlarına katkıda bulunduğu

gösterilmiştir. Visseral yağ dokusu, adiponektin gibi çeşitli adipokinler salgılar. Adiponektin, obezite durumunda daha düşük düzeyde salgılanır ve insülin direnci ile ilişkilendirilir. Bu molekül, insülin duyarlılığını artıran ve anti-inflamatuar özelliklere sahip bir proteindir (94).

İnflamasyon: Uygun inflamasyon, oosit büyümesi ve yumurtlamada önemli bir rol oynar (60). İnflamasyon, hiperandrojenizmin nedenlerinden biridir. TNF- α , insülin direncini kötüleştirebilen bir proinflamatuvar kimyasal olup, in vitro ortamda teka hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder ve interlökin-1 (IL-1), FSH ve LH reseptörlerini baskılar. TNF- α , insülin reseptörü substratı (IRS) üzerinde serin kalıntısı fosforilasyonunu tetikleyerek insülin sinyallemesini engelleyebilir. Bu durum, GLUT-4 translokasyonunun ve glikoz alımının engellenmesine yol açar. Reseptörlerin bu inhibisyonu, folikül gelişiminin ve ovulasyonunun inhibisyonuna neden olabilir. Ayrıca, CRP seviyelerindeki artış, insülin direncinin başka bir nedenidir; CRP, karaciğer ve monositler tarafından salgılanan proinflamatuvar faktörlerin artmasına neden olarak insülin duyarlı dokularda insülin direncini tetikler (60, 96). Diğer yandan, PKOS hastalarında artan oksidatif stres nükleer faktör-kappa B'yi (NF- κ B) aktive eder, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkiler (97).

Non-alkolik Karaciğer Yağlanması (NAFLD): PKOS ile non-alkolik karaciğer yağlanması arasında ilişkide insülin direnci ve oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler hepatik yağ üretimini artırarak karaciğerde oksidatif strese ve NAFLD'ye yol açabilir. Yapılan çalışmalarda, serbest testosteron ve SHBG seviyelerinin karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (98, 99).

Hipertansiyon: PKOS'lu kadınların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet veya dislipidemiden bağımsız olarak PKOS'lu olmayan kadınlara göre yüksek kan basıncına sahip olma olasılığı %40 daha fazla olduğu gösterilmiştir (100). Bu da, PKOS'lu kadınlarda genel nüfusa kıyasla artan hipertansiyonun yaygınlığının ile tutarlıdır (101). Ayrıca, bir meta-analiz çalışmasında, PKOS'lu gebe kadınlarda PKOS'lu olmayan gebe kadınlara kıyasla gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi nedeniyle perinatal morbidite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (102). PKOS'lu kadınlarda, hipertansiyonun olası nedenleri hiperandrojenizm, insülin direnci, obezite ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi gibi faktörler dahil olmak üzere çok faktörlüdür (103).

Kardiyovasküler Hastalık: PKOS'ta kardiyovasküler hastalık veya koroner arter hastalığı riskinden metabolik sendrom sorumlu tutulmaktadır. Metabolik sendrom doğrudan tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı riskini artıran birden fazla

metabolik bozukluktan [hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg), trigliseridler ≥ 150 mg/dl, bel çevresi ≥ 88 cm, açlık glikozu ≥ 100 mg/dl ve HDL-K < 50 mg/dl] oluşur. Bu metabolik bozukluklar daha önce yukarıda açıklanmıştır. Ayrıca, PKOS'lu kadınlar, hiperkoagülasyon eğilimindedir. Oral kombine kontraseptif kullanan kadınlarda dislipidemi ve artmış pıhtılaşma riskleri gözlemlenir (79). Bu kadınlarda fibrinolitik inhibisyonu ve D-dimer seviyelerinde artış görülebilir. Dolayısıyla hemodinamik profil dikkatlice izlenmelidir (104).

Psikolojik Etkiler: PKOS'lu kadınlarda depresyon, anksiyete, düşük öz saygı, olumsuz beden imajı ve psikoseksüel işlev bozuklukları daha yaygın olarak görülmektedir. Bu durum, kadın kimliği ve beden imajına dair endişelerle ilişkilendirilmiştir. Obezite, akne, erkek tipi kıllanma, kısırlık ve uzun vadeli sağlık sorunlarının yaygın olması, bu endişeleri tetikleyen başlıca etkenlerdir (70). PKOS'lu ve PKOS'suz kadınlarda depresyon, anksiyete ve algılanan stres semptomlarını inceleyen bir çalışmada, VKİ, kısırlık tanısı ve sosyo-demografik faktörler kontrol edildikten sonra bile, PKOS'lu kadınların depresif, anksiyeteli olma ve algılanan stres yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (105). Ayrıca, bu ruh hali bozukluklarının motivasyonu azaltarak, PKOS'u yönetmek için gereken yaşam tarzı değişikliklerini uygulama ve sürdürme yeteneğini olumsuz etkilediği de gösterilmiştir (106).

2.1.8. Tedavi

PKOS'un tedavisi, her hastanın semptomlarına, yaşam tarzına ve gelecekteki gebelik planlarına göre kişiselleştirilir (Şekil 2.2). Tedavi genellikle ilaç tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde cerrahi müdahaleleri içerir (107).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri: PKOS tedavisinde ilk basamak, genellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle başlar. Özellikle kilo yönetimi ve düzenli egzersiz, insülin direncini azaltarak hormon dengesizliklerini ve diğer semptomları hafifletebilir. Düşük glisemik indeksli, liften zengin diyetler PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığını artırabilir. Karbonhidrat alımını sınırlamak ve sağlıklı yağlar tüketmek, kilo vermeye ve hormonal dengeyi sağlamaya yardımcı olur. Düzenli aerobik ve direnç egzersizleri, kilo kontrolünü kolaylaştırır ve insülin direncini iyileştirir (108).

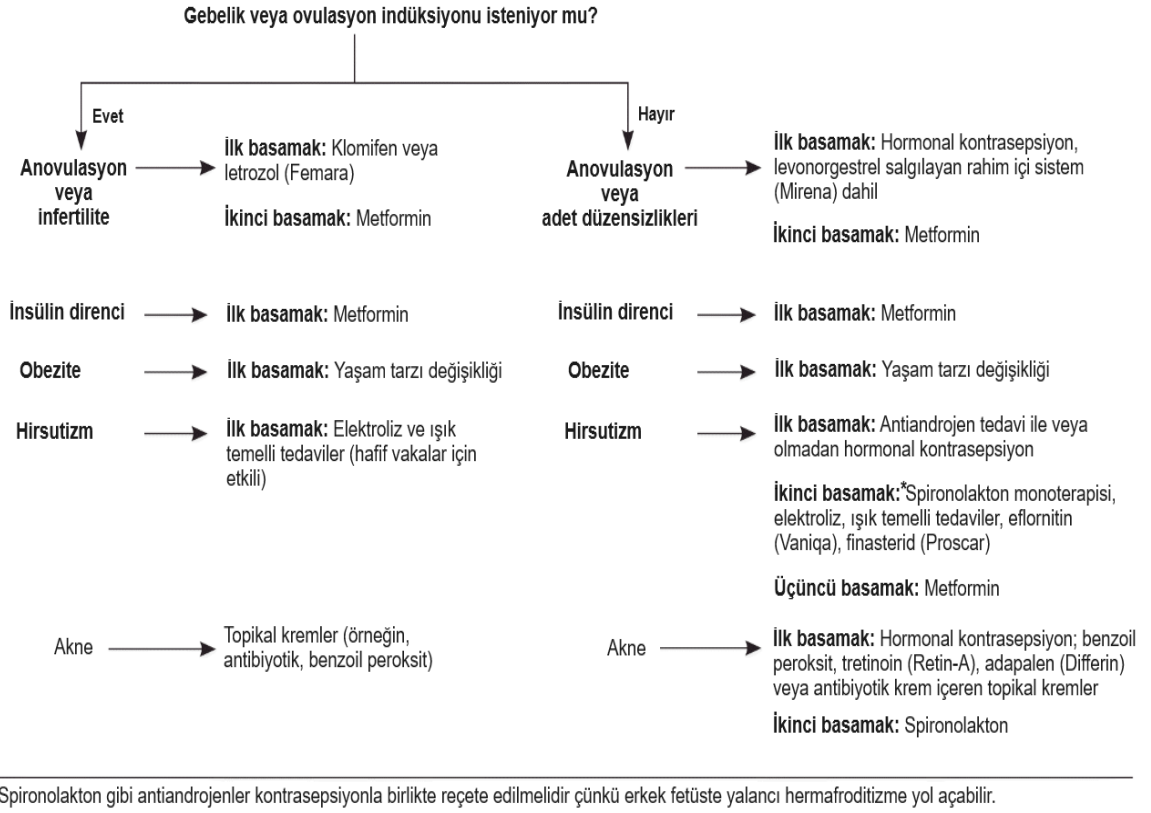
Farmakolojik Tedavi: İnsülin direnci olan hastalarda metformin yaygın bir tedavi seçeneğidir. Metformin, vücudun insüline olan hassasiyetini artırarak kan şekeri seviyelerini düşürür. Aynı zamanda, kilo kaybına yardımcı olabilir, adet döngüsünü düzenleme ve hiperandrojenizmi azaltma konusunda olumlu etkiler göstermiştir (109). Düşük doz östrojen

ve progestin içeren oral kontraseptiflerde genellikle tromboembolizm riskini azaltmak amacıyla sentetik östradiol veya doğal bir bileşik olan östradiol valerat bulunur. Sentetik östradiol, lipoprotein, anjiyotensinojen ve östrojen-bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin üretimini teşvik eder. Ayrıca kombine oral kontraseptifler, glikokortikoid ve mineralokortikoid etkiler gösterebilir (110). Ovulasyon inhibisyonu, progestinlerin GnRH sekresyonunu baskılayarak LH seviyelerini azaltması ve FSH'nin düşmesiyle gerçekleşir. Bu süreç, östradiol sentezini azaltarak androjenik steroidogenez üzerinde baskılayıcı bir etki yaratır. Bazı progestinler, 5-alfa-redüktaz enzimini inhibe ederek serbest testosteronun 5-alfa-dihidrotestosterona dönüşümünü engellerken, bazıları androjen reseptörlerine bağlanmayı engeller. Kombine oral kontraseptifler, hiperandrojenizmi azaltma ve adet döngülerini düzenlemede yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Hirsutizmde belirgin bir azalma sağlanması için en az 6 aylık bir süre gerekmektedir (111).

Kozmetik tedaviler: Hirsutizmi kontrol altına almak için lazer epilasyon veya galvanik elektroliz gibi dermokozmetik yöntemler etkili olabilir. Bu yöntemler, tüylerin kalıcı olarak azaltılmasını sağlayabilir (112). İnsan derisindeki ornitin dekarboksilaz enziminin bir inhibitörü olan eflornitin hidroklorür, yüz hirsutizminin tedavisinde topikal kullanım için onaylanmıştır ve etkisinin belirginleşmesi 6-8 hafta sürer. Lazer tedavisiyle birleştirilebilir (113).

Psikolojik Destek: PKOS, vücut imajı ve duygusal sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Bu nedenle, psikolojik destek ve danışmanlık da tedavinin önemli bir parçasıdır (68).

Cerrahi Tedavi: İlaç tedavisine yanıt vermeyen veya gebelik elde edemeyen PKOS'lu kadınlarda laparoskopik ovaryan drilling (LOD) gibi cerrahi yöntemler kullanılabilir. Bu işlem, over yüzeyindeki fazla dokunun azaltılmasıyla ovulasyonun yeniden sağlanmasını hedefler. Ancak cerrahi, genellikle son çare olarak tercih edilir (114).



Şekil 2.2. Polikistik over sendromunun yönetimi (107).

PKOS belirtilerini tedavi etmek için kullanılan cihazlar ve ilaçlar ve bunlarla ilişkili yan etkiler Tablo 2.1'de açıklanmıştır (107).

Tablo 2.1. Polikistik over sendromu tedavisinde kullanılan cihazlar ve ilaçlar (107).

İlaç veya cihaz	Açıklama	Tedavi edilen belirtiler	FDA gebelik kategorisi	Başlıca yan etkiler	Tipik dozaj
Klomifen	Ovulasyon indüksiyon ajanı, seçici östrojen reseptör modülatörü	İnfertilite (birinci basamak tedavi)	X	Çoğul gebelik veya over hiperstimülasyonu, tromboemboli, görme bozuklukları	Günde 50 ila 100 mg
Eflornitin	Kıl büyümesini engeller	Hafif hirsutizm (ikinci basamak tedavi)	C	Hafif cilt tahrişi	Günde iki kez etkilenen bölgeye % 13.9 krem uygulanır
Finasterid	5-alfa-redüktaz inhibitörü	Hirsutizm (çalışma sonuçlarının tutarsızlığı nedeniyle zayıf öneri)	X	Aşırı duyarlılık reaksiyonu, azalmış libido	Günde 5 mg
Flutamid	Çoğunlukla prostat kanseri için kullanılan nonsteroidal antiandrojen	Hirsutizm (düşük ila çok düşük kaliteli kanıtlara göre güvenli ve etkili)	D	Karaciğer toksisitesi, trombositopeni, lökopeni, ateş basması	Günde bir veya iki kez 250 mg
Hormonal kontraseptifler	Detaylar için makaleye bakınız	Adet düzensizlikleri, hirsutizm, akne (birinci basamak tedavi)	X	Bulantı, baş ağrısı, lekeleme, tromboflebit, derin ven trombozu	Değişken
Letrozol	Aromatazın nonsteroidal rekabetçi inhibitörü; adrenal androjenlerin dönüşümünü engeller	İnfertilite (birinci basamak tedavi)	C	Osteoporoz, tromboemboli, MI, ateş basması, artralji	5 gün boyunca günde 2.5 ila 7.5 mg
Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem	Rahim içi cihaz	Endometriyal hiperplazi, Anormal rahim kanaması (FDA onaylı)	X	Amenore, bulantı, kusma; nadir komplikasyonlar rahim kas tabakasına gömülme ve uterus perforasyonu içerebilir	5 yıl

2.2. KISSPEPTİN

2.2.1. Kisspeptin proteini ve kadın üreme sistemi üzerindeki etkisi

Kisspeptin, son yıllarda üreme sistemi ve nöroendokrin fonksiyonlar üzerindeki önemli rolüyle dikkat çeken bir nöropeptid olup, *KISS1* geni tarafından kodlanan 145 amino asit uzunluğunda bir öncül protein olarak sentezlenir. Bu öncül protein, proteolitik işlemler sonucu biyolojik olarak aktif formlarına ayrılır ve kisspeptin-54, -14, -13 ve -10 olarak adlandırılan dört farklı peptid formu bulunmaktadır (115). Kisspeptinlerin tümü, biyolojik aktivitelerini GPR54 (KISS1R) reseptörüne bağlanarak gösterirler. Kisspeptin-GPR54 sinyalizasyonu, özellikle GnRH salgılayan nöronların aktivasyonunu sağlayarak HPG eksenini kontrol eder ve bu süreç, puberte başlangıcı, ovulasyonun düzenlenmesi ve fertilité için gereklidir (116). Bu nedenle kisspeptin disfonksiyonu, fertilité bozuklukları, anovulasyon ve hipogonadizm gibi üreme sağlığı ile ilişkili patolojilere yol açabilir (17).

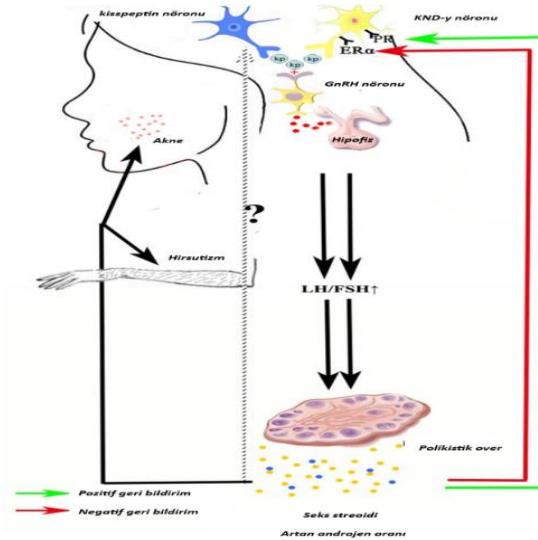
İlk olarak 1996 yılında metastaz baskılayıcı bir molekül olarak keşfedilen kisspeptinler hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanarak hipofizer dolaşıma GnRH salgılatır (117, 118). Yavaş GnRH salınım frekansları, FSH sekresyonunu arttırırken, hızlı GnRH salınım frekansları LH sekresyonunu arttırır. Menstrüel siklus süresince GnRH salınım frekansı değişir. Foliküler fazın sonunda dominant folikül 12 mm çapa ulaştığında, artmış östrojen, kisspeptin nöronları üzerinde bulunan reseptöre bağlanarak kisspeptin sekresyonunu uyarır (119). Hızlı GnRH salınım frekansı sayesinde LH salınımı artar ve ovulasyon gerçekleşir. GnRH ve LH salınımı östrojen bağımlıdır. Tüm bu bilgiler ışığında puberte başlangıcından, ovulasyon düzenlenmesine kadar geniş bir yelpazede kisspeptinin rolü, HPG eksenin aktivasyonunda kilit bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mekanizma ile menstrüel siklus kontrol altına alınır ve üreme fonksiyonları düzenlenir. Kisspeptinin bu düzenleyici rolü PKOS gibi endokrin patolojilerde öne çıkmaktadır (120).

PKOS'lu hastalarda serum kisspeptin düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir. Kisspeptin, merkezi mekanizmalar yoluyla veya doğrudan over granüloza hücrelerinde PKOS patofizyolojisinde rol oynayabilir (121). Kisspeptin düzeyleri, obezite durumundan bağımsız olarak PKOS hastalarında önemli ölçüde arttığını bildirilen çalışmalar mevcuttur (122, 123). PKOS'lu normal kilolu ya da fazla kilolu / obez hasta gruplarında endometriumda kisspeptin ekspresyonu hakkında güncel literatürde herhangi bir bilgi mevcut değildir.

2.2.2. Polikistik over sendromu ve kisspeptin

Kisspeptin'in PKOS patogenezindeki rolü hala net olarak bilinmemektedir. PKOS, HPG ekseninde meydana gelen disfonksiyonlarla karakterizedir ve bu bozuklukta artmış GnRH pulsasyonu, LH düzeylerinin yükselmesine ve anovulatuvar siklusların gelişmesine yol açar. PKOS'lu kadınlarda HPG ekseninin bu anormal aktivasyonu, artmış androjen üretimi ve azalmış FSH seviyeleri ile sonuçlanır (124). Bu hormonal dengesizlik, ovulasyonun bozulmasına ve sonuç olarak infertiliteye neden olur (125). PKOS hastalarında kisspeptin sinyalizasyonunun bozulması, HPG ekseninin anormal aktivitesine neden olabilir ve bu durum, PKOS'un patofizyolojisinde bir rol oynar (52). Son yıllarda yapılan çalışmalar, PKOS'lu hastalarda kisspeptin düzeylerinde artış olabileceğini ve bu artışın, artmış LH seviyeleri ve hiperandrojenizm ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (126-129). Bazı çalışmalarda LH, AMH, antral folikül sayısı ve kisspeptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu da gösterilirken, bazı çalışmalarda *KISS1* geninin PKOS gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (23, 24).

Hem kisspeptin nöronu hem de Kisspeptin-Nörokinin B-Dinorfin (KND-y) nöronu, GnRH nöronu tarafından ifade edilen reseptörlere bağlanarak GnRH salınımını kolaylaştıran kisspeptini üretebilir ve serbest bırakabilir. Bu nedenle, aşırı ifade edilen kisspeptinin HPG ekseninde gelişmiş bir aktiviteye neden olması, daha yüksek bir LH/FSH oranına ve aşırı androjen salgılanmasına yol açması, bunun da overin işlevini ve morfolojisini bozması ve akne ve hirsutizmi daha duyarlı hale getirebilir (Şekil 2.3) (130).



Şekil 2.3. Kisspeptin ile PCOS arasındaki ilişkiyi gösteren şematik diyagram (130).

Kısaltmalar: KND-y nöronu, Kisspeptin-Nörokinin B-Dinorfin Nöronu; kp, Kisspeptin; GnRH, Gonadotropin Salgılatıcı Hormon; LH, Luteinize Edici Hormon; FSH, Foliküler Uyarıcı Hormon; PR, Progesteron reseptörü; ER α , Östrojen reseptörü- α .

Son zamanlarda PKOS'lu kadınlarda metabolik bozuklukların kisspeptin seviyesinin değişmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (22, 131). KISS1R'nin birden fazla GnRH olmayan beyin bölgesinde ve yağ, karaciğer ve pankreas gibi metabolik dokular da dahil olmak üzere çeşitli periferik dokularda ekspresyonu nedeniyle, enerji durumundaki veya metabolik sinyallerdeki değişiklikler hem üremeyi hem de hipotalamik kisspeptin seviyelerini etkiler ve bu da kisspeptin nöronlarının üreme durumu üzerindeki metabolik etkileri aracılık ettiğini düşündürmektedir (132, 133).

2.2.3. Endometriyum ve kisspeptin

PKOS'lu hastalarda kronik oligo-anovulasyona sekonder düşük progesteron seviyeleri ve artan karşılanmamış aşırı östrojen maruziyeti endometriyal hiperplazi ve endometrial karsinom riskini arttırabilir. Yüksek östrojen seviyeleri ile birlikte hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve artmış IGF-1 düzeyleri endometriyal disfonksiyona yol açarak infertilite, tekrarlayan düşükler, endometrial hiperplazi ve endometrium kanserine neden olabilir (134). Kisspeptin pulsatilitesi LH'nin pulsatil salınımını düzenlenmesinde rol oynayarak, ovülasyon bozulmasına direk ya da dolaylı olarak katkı sağlayabilir (135).

Kisspeptin ve KISS1R'nin endometriyumda mevcut olduğu ve endometriyal homeostazı korumak için gebelik sırasında (desidua) trofoblastların endometriyuma göçünü ve istilasını sınırlamada rol oynayabileceği bildirilmektedir. Endometriyumda kisspeptin ve KISS1R eksikliği, endometriozis ve endometriyal karsinom gibi patolojik durumlara yol açabilir. Endometriyumdaki kisspeptin ve KISS1R ayrıca endometriyal reseptiviteyi ve desidualizasyonu da destekler. Genel olarak, kisspeptin ve KISS1R endometriyumun normal fizyolojik işlevlerini sürdürmek için önemlidir (25). Endometrial kisspeptin ile embriyo implantasyonu, plasental kisspeptin ekspresyonu ile plasental gelişimin düzenlenmesi ve fetomaternal bağışıklık etkileşimlerinde rol oynayarak gebelik sürecinin sağlıklı bir şekilde ilerlemesine katkı sağlar (136). PKOS hastalarında endometrial dokuda kisspeptin ekspresyonunun farklılaşması, endometriyal dokunun implantasyon için yeterli olgunluğa ulaşamaması, bu hastalarda karşılaşılan infertilite ve implantasyon sorunları ile ilişkilendirilmektedir (137, 138).

Literatürde endometrial biyopsi ile kisspeptin araştırma çalışmaları, az sayıda çalışmada ağırlıklı olarak endometriozis ve endometrial kanserli hasta gruplarında karşımıza çıkmaktadır (139, 140). Ektopik glandüler endometriyumdaki *KISS-1* ekspresyonu, endometriozisli ve endometriozisli olmayan hastalardan elde edilen ötopik glandüler

endometriyum ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur (139). Endometriyal karsinomda, klinik evre ilerledikçe, *KISS-1* mRNA ekspresyonunun azaldığı, GPR54 mRNA'nın endometriyal karsinom, intraepitelyal neoplazi ve normal endometriyumdaki pozitif oranı sırasıyla %78,1, %70,0 ve %66,7 olarak tespit edildiği, *KISS-1* GPR54 etkileşiminin, endometriyal karsinomun invazyon ve metastazının önlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (141).

Literatürde, PKOS'lu kadınların endometriyumlarında gland (bez epiteli) ve stromal hücreler açısından *KISS-1* ekspresyonu araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, PKOS olan bireyler ile sağlıklı bireylerden alınan endometriyal biyopsilerde *KISS-1* ekspresyonunun araştırılmasını ve normal kilolu ve fazla kilolu/obez hasta subgrupları arasında karşılaştırılmasını hedeflemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA POPÜLASYONU

Bu tez çalışmasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde 21.11.2023-01.01.2024 yılları arasında kliniğimize başvuran, PKOS tanısı alan ve PKOS tanısı almayan over rezervi normal ve fertil olan hastalar dahil edildi. Araştırma prospektif kesitsel çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Bu prospektif kohort çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde jinekoloji ve infertilite polikliniklerine başvuran PKOS olan ve olmayan (kontrol grubu) hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar VKİ'ne göre sınıflandırıldı:

- Grup I: PKOS olan normal kilolu kadınlar (BMI:18,5-24,9)
- Grup II: PKOS olan fazla kilolu/obez (BMI: ≥ 25)
- Grup III: PKOS olmayan normal kilolu kadınlar (kontrol grup) (BMI:18,5-24,9)
- Grup IV: PKOS olmayan fazla kilolu/obez kadınlar (kontrol grup) (BMI: ≥ 25)

Aşağıda belirtilen ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam kriterlerinden en az ikisinin tespit edilmesi ile PKOS tanısı konuldu (Tablo 3.1) :

- Ultrasonografik incelemede overlerin polikistik görünümünde (2 ila 9 mm çapında) en az 12 folikül ve/veya over hacminin artması (>10 ml)
- Oligomenore veya amenore görülmesi
- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojeneminin belirti

Tablo 3.1. Polikistik over sendromu için tanı kriterleri.

NICHD/NIH Kriterleri (1990)

Hiperandrojenizm

Oligo-yumurtlama/anovülasyon

Diğer ilgili bozuklukların dışlanması

ESHRE/ASRM Rotterdam Kriterleri (2003)

Hiperandrojenizm

Oligo-yumurtlama/anovülasyon

Polikistik overler

Androgen Fazlalığı Toplumu (AES) Kriterleri (2006)

Hiperandrojenizm

Oligo-yumurtlama/anovülasyon

Polikistik overler

Diğer ilgili bozuklukların dışlanması

Her hasta, Tablo 3.2 ' de gösterildiği gibi belirli bir fenotipe göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 3.2. PKOS fenotipleri.

Yetiskin Tanı Kriterleri

Fenotip A (Klasik PKOS)

- a. Hiperandrojenizmin biyokimyasal/klinik bulguları
- b. Oligoovülasyon-anovülasyon bulguları
- c. Ultrasonik tanı altında polikistik over morfolojisi

Fenotip B (Temel NIH Kriterleri)

- a. Hiperandrojenizmin biyokimyasal/klinik bulguları
- b. Oligoovülasyon-anovülasyon bulguları

Fenotip C (Ovulatuar PKOS)

- a. Hiperandrojenizmin biyokimyasal/klinik bulguları
- b. Ultrasonik tanı altında polikistik over morfolojisi

Fenotip D (Hiperandrojenik Olmayan PKOS)

- a. Oligo-anovülasyon bulguları
- b. Ultrasonik tanı altında polikistik over morfolojisi

Adolesan Tanı Kriterleri

Anormal uterin kanama modeli

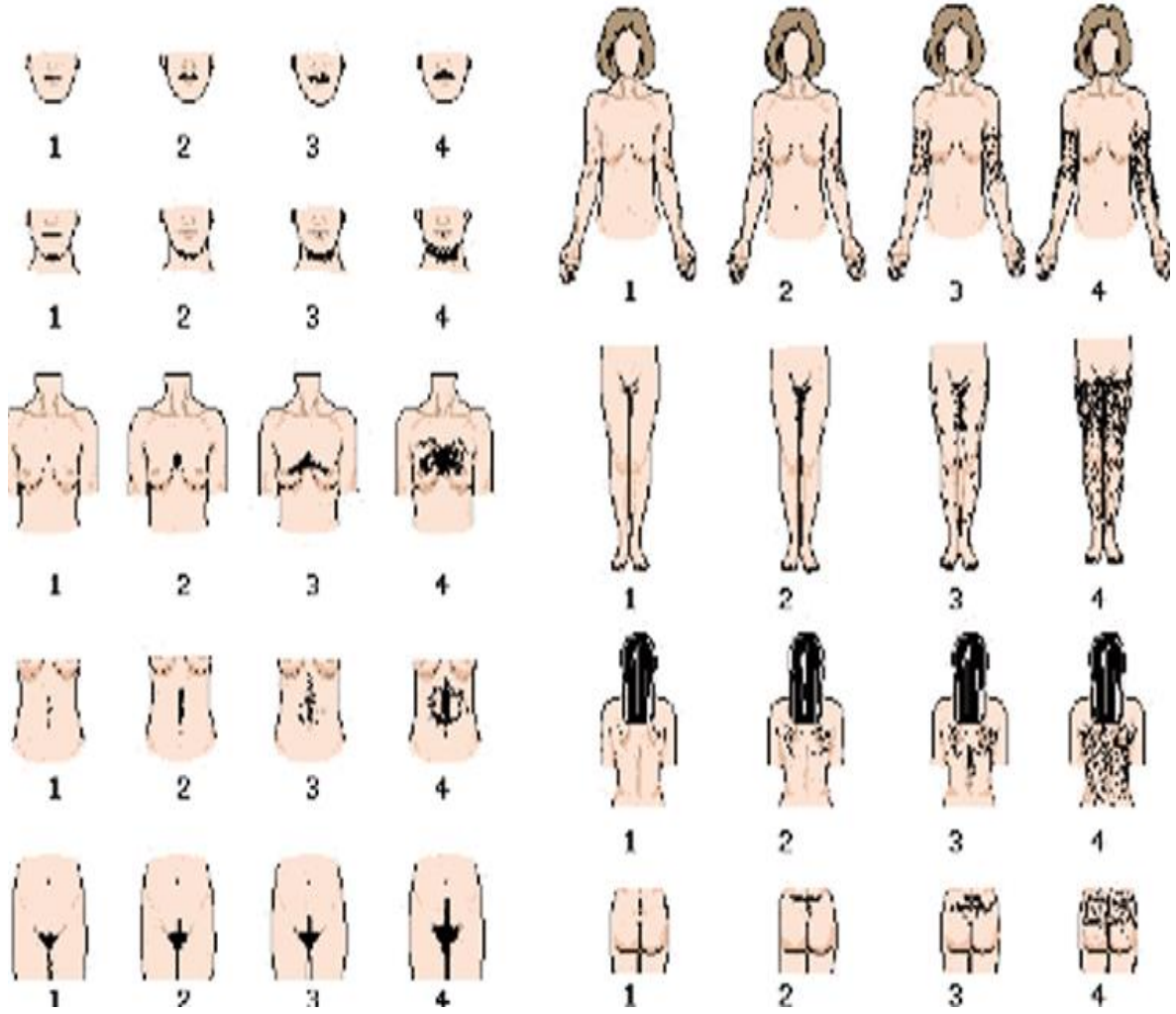
- a. Yaş veya jinekolojik yaş için anormal
- b. 1-2 yıl boyunca kalıcı semptomlar

Hiperandrojenizm Belirtileri

- a. Yetişkin normlarının üzerinde kalıcı testosteron yüksekliği
- b. Orta-şiddetli hirsutizm

Oligomenore, hastalarda 45 günden uzun sürede veya yılda 8'den az sayıda menstrüel periyodun olması; amenore ise ardışık en az 3 siklusta menstruasyon olmaması anlamına gelir. Vücudun 9 bölgesinin kıl dağılımını inceleyen Modifiye Ferriman Gallwey skorlama (mFGS) sistemi kullanıldı (Şekil 3.1) . Skoru 7 ve üzerinde olan kadınlar klinik olarak

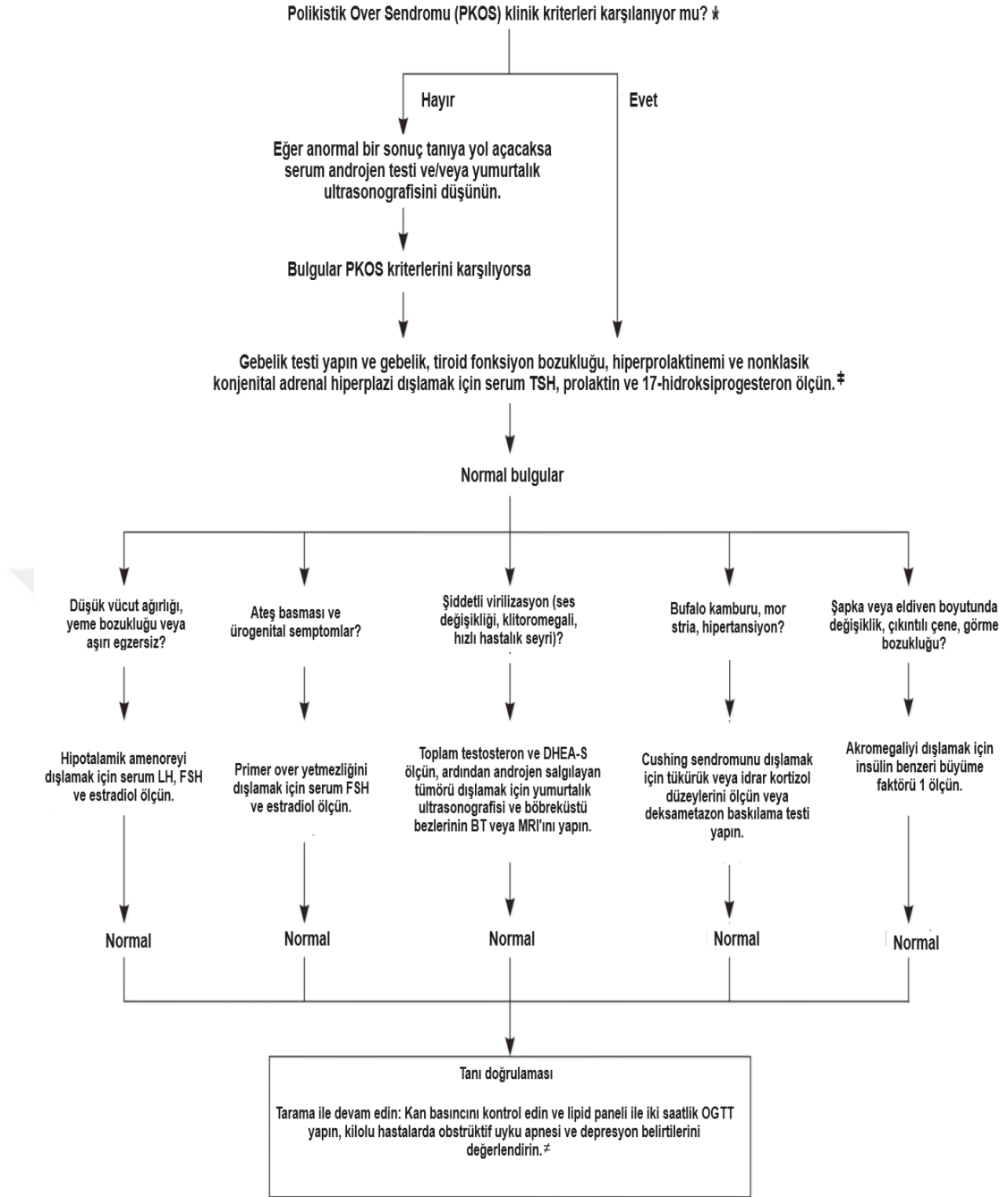
hiperandrojenemik kabul edildi. Kandaki total testosteron seviyesinin en az 3.96 nmol/L (1.14 ng/mL) üzerinde olması biyokimyasal hiperandrojenemi olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. Modifiye Ferriman Galleway skorlaması.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

Çalışmanın dışlama kriterleri arasında 18 yaşından küçük, 50 yaşından büyük olmak, gebelik, laktasyon, menopoz, hipogonadotropik hipogonadizm, steroid, hormonal ve/veya antidepresan ilaç kullanımı, insülin etkinliğini azaltıcı ilaç kullanımı, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, abdominopelvik cerrahi öyküsü, Cushing sendromu, tip I veya tip II DM, HT, konjenital olmayan adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümör, akut veya kronik enfeksiyöz ve/veya herhangi bir inflamatuvar hastalık, sigara kullanımı, otoimmün hastalıklar, servikal, tubal veya uterin patolojiler, diğer infertilite nedenleri ve hastanın kanser hastalığı veya prekanseröz lezyonu olması dahil olmak üzere bir dizi faktör yer aldı. (Şekil 3.2 ve Tablo 3.3) .



* Hasta hem hiperandrojenizm (aşırı akne, androjenik alopesi veya hirsutizm) hem de ovulatuvar disfonksiyona sahiptir.

† Ölçüm sabah yapılmalı, tercihen foliküler fazda olmalıdır.

‡ PKOS ile ilişkili oldukları göz önünde bulundurularak hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi, depresyon ve obstrüktif uyku apnesi taraması yapılmalıdır.

Şekil 3.2. Polikistik over sendromunun ayırıcı tanısı için önerilen algoritma (89).

Tablo 3.3. PKOS ayırıcı tanı.

Klinik Durum	Ayırıcı Tanı Testi
Tiroid fonksiyon bozuklukları	Serum TSH düzeyi
Hiperprolaktinemi	Serum PRL düzeyi
Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi	ACTH uyarısı sonrası mensin 2-3, günü bakılan 17-OH progesteron düzeyi
Cushing Sendromu	Düşük doz deksametazon supresyon testi/ 24 saatlik idrarda kortizol ölçümü
Adrenal ve overyan androjen salgılayan tümörler	Serum androjen düzeyleri, over ve adrenal bezin görüntülenmesi
Şiddetli insülin direnci sendromları (HAIR-AN sendromu)	Açlık insülin düzeyleri ve OGTT sonrası bakılan insülin düzeyleri

Bu tez çalışması; 2013 yılında Brezilya’da güncellenmiş Helsinki Deklerasyonu kararlarında, hasta hakları yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmıştır.

Bu tez çalışma S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 13.12.2023 Tarihli ve 2013-KAEK-64 No’lu karar ile onay alınmıştır (Ek 1).

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya katılan tüm hastalar, sikluslarının ikinci ve üçüncü günlerinde sabah 08:00 ile 11:00 arasında değerlendirildi. Hastaların demografik ve jinekolojik bilgileri alındı. Reprodüktif özellikler, yaş ve siklus düzeni (uzunluk ve sıklık) kaydedildi. Kilo (kg), boy (m) ve arteriyel tansiyon (mmHg) ölçümleri profesyonel olarak kalibre edilmiş cihazlar kullanılarak yapıldı. Hastaların kiloları, ayakkabısız ve ince kıyafetlerle 12 saatlik açlık sonrası standart klinik baskülü kullanılarak kilogram cinsinden ölçüldü. Boyları ayaktan metre cinsinden stadiometre ile kaydedildi. VKİ, vücut ağırlığının (kg) m² cinsinde boya oranlanması yoluyla bulundu. TVUS kullanılarak overlerdeki antral folikül sayımı tek gözlemci tarafından yapıldı. Total antral follikül sayısı, overe transvers ve sagittal planda 2-9 mm boyutundaki toplam foliküllerin manuel olarak değerlendirilmesiyle bulundu. Katılımcılardan gece 12 saat açlık sonrası alınan kanda açlık glukoz (mg/dL), açlık insülin (uU/mL), hemoglobin A1C (%), HOMA IR, total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), LDL (mg/dL), HDL (mg/dL), serbest testosteron (pg/mL), total testosteron (ng/mL), SHBG (nmol/L), östradiol (E2) (pg/mL), LH (mIU/mL), FSH (mIU/mL), DHEAS (µg/dL), androstenedion (ng/dL), 17-hidroksi progesteron (ng/mL), prolaktin (ng/dL), TSH

(uIU/mL), serbest T4 (fT4) (ng/dL), AMH (pmol/l) ve hemogram değerleri bakıldı. HOMA-IR = [açlık glukozu nmol/L x açlık insülin μ U/mL/22.5] formülü ile hesaplandı. Hemogram değerlerinde lökosit (WBC) ($\times 10^3$ uL), platelet (PLT) ($\times 10^3$ uL), ortalama trombosit hacmi (MPV) (fL), eritrosit dağılım genişliği-standart sapma (RDW-SD) (fL) ve eritrosit dağılım genişliği-varyasyon katsayısı (RDW-SW) (%), nötrofil ($\times 10^3$ uL), lenfosit ($\times 10^3$ uL), monosit ($\times 10^3$ uL) sayımları kaydedildi.

PKOS'lu hastalardan ve normal PKOS olmayan hastalardan istenilen ve dosyalarından alınan tüm metabolik, hormonal ve inflamatuvar değerlendirmelere ek olarak endometriyum biyopsisinde histolojik olarak kisspeptin boyaması ile inceleme yapıldı.

Endometriyal örnekleme, kadın hastalıkları ve doğum servisi acilinde anestezi verilmeden yapıldı. Litotomi pozisyonunda, batın ve perine bölgesi temizliğini ve steril örtünmeyi takiben steril spekulum yerleştirilerek kollum tenekulum ile tutuldu. Ardından Pipelle kullanılarak endometriyal biyopsi alınması prosedürü gerçekleştirildi (şekil 3.3.). Endometriyal örnekleme hastaların menstrüel siklusunun luteal fazında geç luteal fazında (23-28. günler) gerçekleştirildi. Alınan endometriyal doku örnekleri tez çalışmasında kullanılmak üzere saklandı. Materyalin bir bölümü patolojiye gönderildi. Postoperatif patolojik inceleme sonrası endometrial polip, endometriyal hiperplazi gibi endometriyal patoloji saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.



şekil 3.3. Pipelle.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışma protokolünde belirtilen koşullarda, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde bulunan İSLAB Merkezinde ön koldan alınan venöz kan örnekleri incelendi. Kandaki glukoz seviyelerini belirlemek için Hekzokinaz enzimatik referans yöntemi kullanıldı (Roche Cobas c Sistem). Premier HB9210 cihazında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi kullanılarak HbA1c düzeyi belirlendi. Lipid panelindeki total kolesterol, HDL ve trigliserid testleri enzimatik kalorimetrik teknikler kullanılarak analiz edildi (Roche Cobas c 8000). LDL değerleri Friedewald denklemi ile $[Total\ Kolesterol - (HDL + Trigliserid/5)]$ hesaplanırken, trigliserid seviyesi 400 mg/dl'den fazla olan kan örneklerinde homojen enzimatik kalorimetrik yöntem kullanıldı. FSH, LH, TSH, serbest (FT4), prolaktin, total testosteron, SHBG, DHEAS ve insülin parametreleri sandviç immünometrik yöntemlerle ve E2 yarışmalı immünometrik yöntemlerle Roche Cobas c 8000 cihazında ölçüldü. Maglumi 2000 plus cihazında serbest testosteron ve 17-OH progesteron değerleri ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Beckman Coulter Access 2- Immunoassay Analyzer ile üreticinin ticari test kitleri kullanılarak serum AMH düzeyleri ölçüldü. "Flow sitometrik" ve fotometrik impedans yöntemle tam kan sayımı Mindray BC-6800 Plus'ta uygulandı.

3.4. HİSTOLOJİK ÇALIŞMA

Çalışmaya dahil gönüllülerden Pipelle endometrial örnekleme yöntemi ile alınan endometrial doku örnekleri histolojik olarak değerlendirildi. Elde edilen dokular %10'luk nötral tamponlu formalin solüsyonu ile tespitinin ardından manuel rutin doku takibine alındı. Dokular takip aşamasında artan alkol serilerinden (%70, %80, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi. Ksilen ile şeffaflaştırılan dokulara sıvı parafin infiltrasyonunun ardından Leica EG1150 Modüler Doku Gömme İstasyonunda (Leica Microsystems, Germany) parafine gömüldü. Parafin blokların Leica RM2245 rotary mikrotom (Leica Microsystems, Germany) ile 5 mikrometre kalınlığında kesitleri lamlara alındı.

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZ

Histolojik inceleme için lamlara alınan kesitler, bir gece boyunca 60°C'de etüvde bekletildikten sonra ksilen ile deparafinize edildi. Daha sonra azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %80, %70) geçirilip distile suya alınan preparatlar rehidrate edilip hematoksilen (Bio-optica, katalog no: 05-06004) ve eozin (Bio-optica, katalog no: 05-10003) ile boyandı.

İmmünohistokimyasal analizler için 5 mikrometre kalınlığında ve pozitif yüklü lamlara yerleştirilen kesitler, bir gece boyunca 60°C'de etüvde bekletildikten sonra ksilen ve azalan alkol serilerinden geçirilerek deparafinize edildi ve rehidrate edildi. Distile suda bekletilen kesitler, Tris Buffer Salin + Tween 20 (TBS-T), pH: 7,6 (EPIPLAST, katalog no: IHC-TBST10-1L) ile yıkandıktan sonra, antijen geri kazanımı amacıyla Tris-Edta buffer (EPIPLAST, katalog no: IHC-TEB10-1L) içerisinde mikrodalga yöntemi ile işlem gördü. TBS-T ile tekrar yıkanan kesitlerin çevresi hidrofobik kalem ile çizildi ve UltraVision Hydrogen Peroxide Block (Thermo Fisher, katalog no: TA-125-H2O2Q) ile 20 dakika inkübe edilip endojen peroksidaz aktivitesi baskılandı. TBS-T ile yıkandıktan sonra, nonspesifik boyanmayı önlemek amacıyla Ultra V Block (Thermo Fisher, UltraVision Polyvalent HRP Kit, katalog no: TP-125-HL) solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi. Daha sonra, primer antikör Kiss1 Antibody (katalog no: orb10955, Biorbyt, Durham, Kuzey Karolina, ABD) 1:200 oranında dilüe edilerek kesitlere uygulandı ve 1 gece +4°C'de inkübe edildi. Ertesi gün oda sıcaklığına getirilen preparatlar TBS-T ile yıkandı ve ardından sekonder antikör (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, UltraVision Polyvalent HRP Kit, katalog no: TP-125-HL) uygulandı ve 10 dakika inkübasyonun ardından TBS-T ile tekrar yıkandı. Streptavidin Peroxidase (Thermo Fisher, UltraVision Polyvalent HRP Kit, katalog no: TP-125-HL) damlatılarak 10 dakika inkübe edildi ve TBS-T ile yıkandıktan sonra 3,3' Diaminobenzidine (DAB) Chromogen Kit (Thermo Fisher, katalog no: TA-125-HA) ile renk reaksiyonu oluşturuldu. Preparatlar distile suda yıkandı, ardından hematoksilin ile karşıt boyama yapıldı. Akan suda yıkamanın ardından preparatlar artan alkol serilerinden geçirilerek ksilen ile şeffaflaştırıldı ve sentetik kapatma medyumu kullanılarak lamelle kapatıldı.

3.6. DEĞERLENDİRME ve GÖRÜNTÜLEME

Preparatlar, ışık mikroskobu (Olympus BX53) ile incelendi ve histoskor (H skoru) yöntemiyle hücre boyanma oranı ve yoğunluğu hesaplandı. Her preparatta, x400 büyütmede dört farklı alanda yaklaşık 100 endometrial gland ve 100 stromal hücre sayıldı. Her bir alan için boyanma yüzdesi hesaplandı ve boyanma yoğunluğu; boyanmayan (-), zayıf (+), orta (++) ve güçlü (+++) olmak üzere sınıflandırıldı. Boyanma yoğunluğu ve yüzdesi çarpılarak toplam immünohistokimya boyanma skoru elde edildi (142). Dört alanın ortalama H skoru hesaplanarak preparatın final H skoru belirlendi. Hazırlanan preparatlar, Olympus DP21 Dijital Mikroskop Kamerası ile görüntülendi.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısının belirlenmesi için G*Power 3.1.9.6 programı kullanılarak güç analizi gerçekleştirilmiştir. PKOS normal kilo/obez, kontrol normal kilo/obez olmak üzere 4 gruptan oluşan katılımcıların Kisspeptin antibody ölçümünün karşılaştırılmasında farkın etki büyüklüğü 0,53 olarak belirlendiğinde, %80 güç ve %5 anlamlılık düzeyi için her bir grupta en az 11 hastanın yer almasına karar verilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 23 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca (kartil 25-75) olarak gösterildi. Niteliksel veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, beklenen frekansların karşılanmaması durumunda Fisher Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin iki grup arası kıyaslanmasında bağımsız örneklemelerde T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arası kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin 2'den fazla gruplar arası kıyaslanmasında ANOVA testi (post hoc: Bonferroni test), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Kruskal Wallis H testi (post hoc: Dunn's test) kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman korelasyon analizleri uygulandı. <0,10 Spearman korelasyon katsayısı ihmal edilebilir korelasyon, 0,10-0,39 zayıf korelasyon, 0,40-0,69 orta korelasyon, 0,70-0,89 güçlü korelasyon ve 0,90-1,00 çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi (143). PKOS'un olası bağımsız prediktörlerini belirlemek için geriye doğru Wald yöntemi ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Çok değişkenli regresyon analizinde yaş ve VKİ'nin karıştırıcı etkileri arındırıldı. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi, tanı performansını değerlendirmek için uygulandı. Eşik değerleri Youden indeksi yöntemi ile belirlendi (144). İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

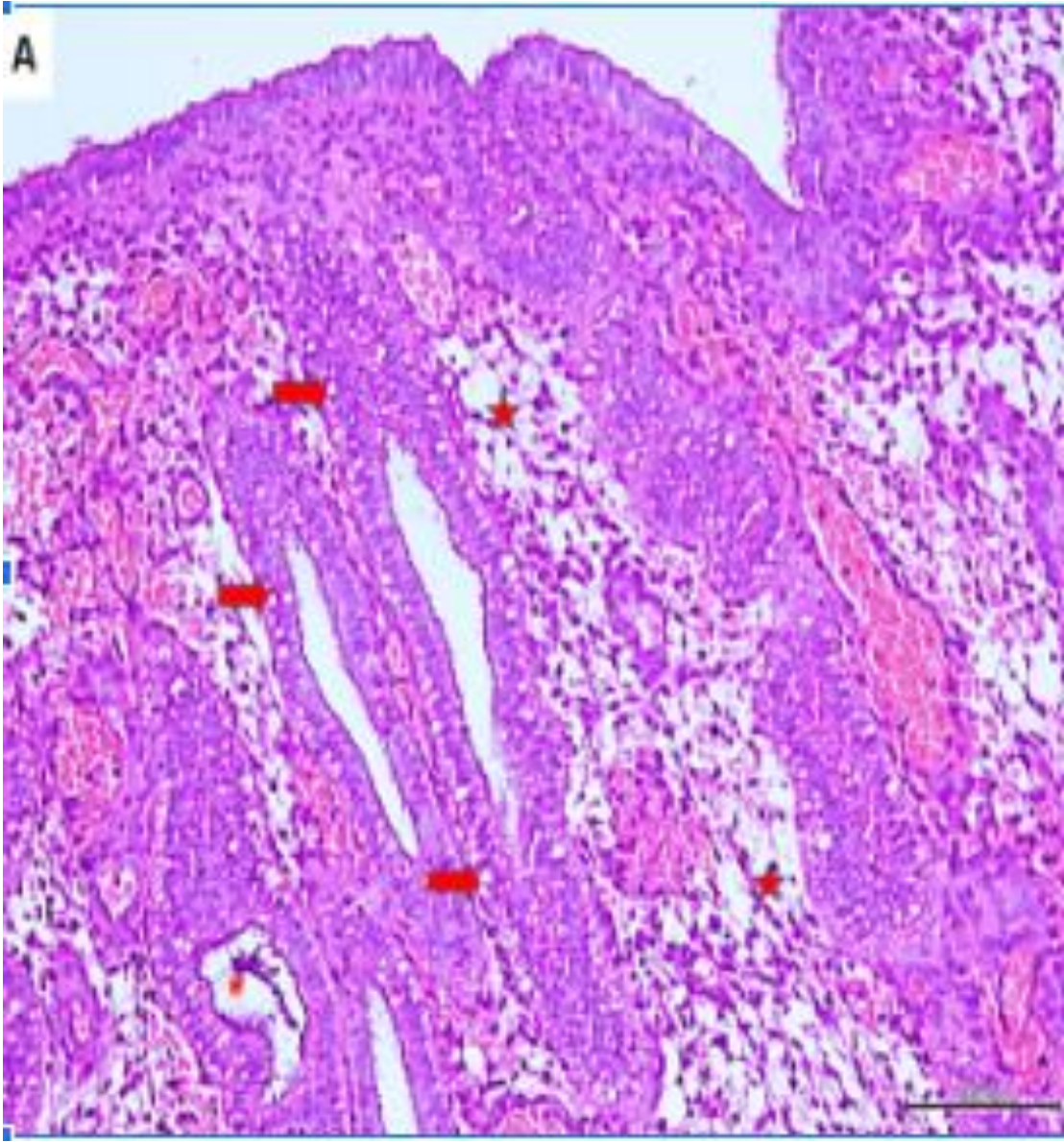
4.1. PKOS ve KONTROL GRUPLARIN KARŞILAŞTIRMALARI

PKOS olan hastaların ortalama yaşı $37,7 \pm 5,4$ yıl (aralık: 30-50 yıl) ve 22 kontrol grubunun $38,3 \pm 5,6$ yıl (aralık: 28-43 yıl) olarak saptandı. Hem PKOS hem de kontrol grubunun %50'si fazla kilolu/obez idi. Boy, kilo, VKİ, gebelik sayısı, doğum sayısı, sezeryan ile doğum sayısı kontrol ve PKOS grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Ortanca Ferriman-Gallwey skor (FGS) PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksekti (10 karşı 8; $p = 0.042$). Menses sıklığı ve süresi her iki grupta da benzerdi. Çalışma popülasyonunu demografik özellikleri Tablo 4.1'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.1. Kontrol ve PKOS gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri.

Değişkenler	PKOS grubu n = 22	Kontrol grubu n = 22	P
Yaş, yıl	$37,7 \pm 5,4$	$38,3 \pm 5,6$	0,295
Boy, cm	$162,2 \pm 7,5$	$161,2 \pm 4,2$	0,588
Kilo, kg	$77,6 \pm 14,8$	$74,5 \pm 13,9$	0,466
VKİ, kg/m^2	$29,1 \pm 5,5$	$28,2 \pm 5,5$	0,562
Normal kilolu, n (%)	11 (50,0)	11 (50,0)	0,999
Fazla kilolu/Obez, n (%)	11 (50,0)	11 (50,0)	
Gravide	2 (2-3)	2 (1-3)	0,932
Parite	2 (2-2)	2 (1-3)	0,879
Cs	1 (0-2)	1 (0-2)	0,852
FGS	10 (8-12)	8 (7-9)	0,042*
Menses sıklık, gün	$28,0 \pm 8,0$	$26,3 \pm 3,6$	0,385
Menses süre, gün	$6,4 \pm 1,5$	$6,9 \pm 1,3$	0,215

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm SS, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (kartil 25-75) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler farklılık gösteren grupları temsil etmektedir. Kısaltmalar: FGS: Ferriman-Gallwey skor, PKOS: polikistik over sendromu, VKİ: vücut kitle indeksi, Cs: Sezeryan.



Resim 4.1. Kontrol grubu (A) endometrial biyopsi örneği.

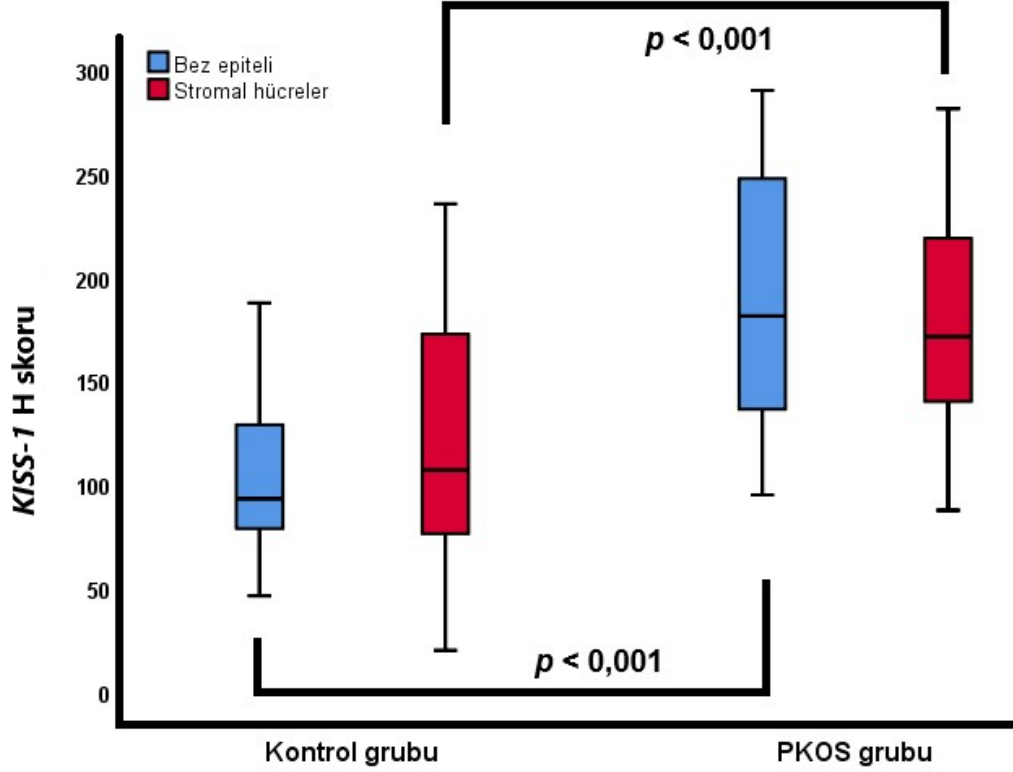
Sekretuar fazda endometrium özellikleri (düzensiz şekilde bez yapıları, subnükleer vakuoller, intraluminal sekresyonlar) gösteren biyopsiler görünmektedir (kırmızı ok: subnükleer vakuol, kırmızı yıldız: stromal ödem, kırmızı “*” işareti: intraluminal sekresyon, bar uzunluğu 100 μ m).



Resim 4.2. PKOS grubu (B) endometrial biyopsi örneği.

Sekretuar fazda endometrium özellikleri (düzensiz şekilde bez yapıları, subnükleer vakuoller, intraluminal sekresyonlar) gösteren biyopsiler görünmektedir (kırmızı ok: subnükleer vakuol, kırmızı yıldız: stromal ödem, kırmızı “*” işareti: intraluminal sekresyon, bar uzunluğu 100 μ m).

PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla hem endometrium bez epiteli hem de stromasında ölçülen ortalama *KISS-1* H skoru daha yüksek saptandı (Bez epiteli ölçümleri → 181,3 karşı 93,1; $p < 0,001$; Stromal hücrelerde ölçümler → 171,3 karşı 106,9; $p < 0,001$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. PKOS ve kontrol gruplarında *KISS-1* H skorunun dağılımı.

PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama DHEAS düzeyi (190,0 µg/dl karşı 84,6 µg/dl; $p < 0,001$), ortalama total testosteron düzeyi (23,6 ng/mL karşı 11,8 ng/mL; $p = 0,001$), ortalama LH düzeyi (23,6 mIU/ml karşı 11,8 mIU/ml; $p = 0,005$), ortalama LH/FSH oranı (1,0 karşı 0,5; $p < 0,001$), ortalama AMH düzeyi (2,0 pmol/l karşı 1,0 pmol/l; $p = 0,027$), ortalama 17-OH progesteron (0,9 ng/mL karşı 0,6 ng/mL; $p = 0,028$), ortalama glukoz düzeyi ($98,6 \pm 18,3$ mg/dl karşı $89,1 \pm 7,0$ mg/dl; $p = 0,031$) ve ortalama HOMA-IR düzeyi (3,0 karşı 2,0; $p = 0,012$) yüksek saptandı. Ortalama FSH düzeyi ise PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük saptandı ($5,7 \pm 1,6$ mIU/ml karşı $8,0 \pm 2,3$ mIU/ml; $p = 0,027$). Diğer laboratuvar bulguları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.2).

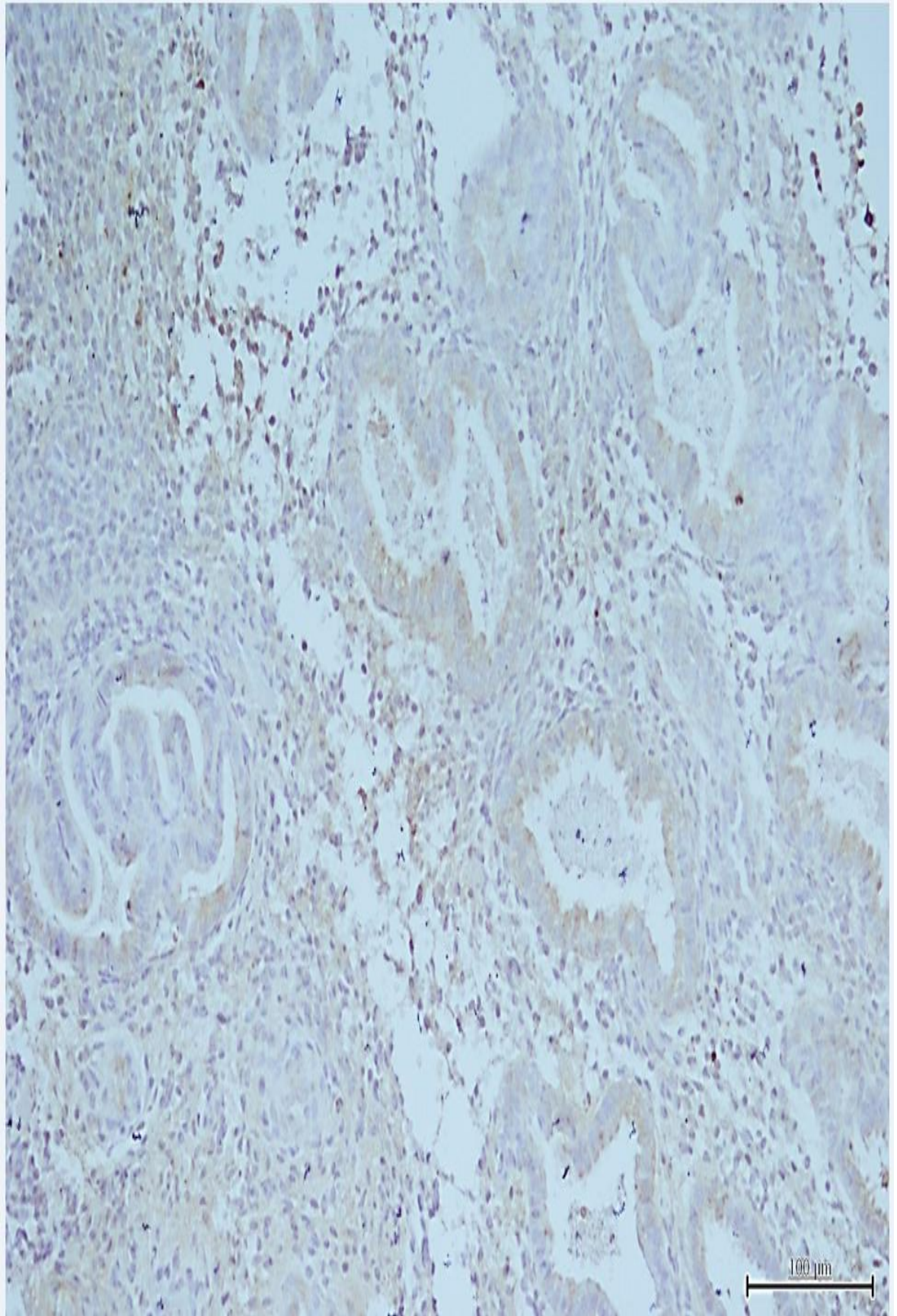
Tablo 4.2. Endometrium bez epiteli ve stromasında *KISS-1* ekspresyonu ile labortuvar bulgularının kontrol ve PKOS gruplarındaki dağılımı.

Değişkenler	PKOS grubu n = 22	Kontrol grubu n = 22	P
<i>KISS-1</i> H skoru			
Bez epiteli	181,3 (136,3-247,5)	93,1 (78,8-128,8)	<0,001*
Stromal hücreler	171,3 (140,0-218,8)	106,9 (76,3-172,5)	0,003*
Prolaktin/ ng/dl	7,9 (6,1-12)	8,6 (8-15,4)	0,181
TSH, uIU/ml	1,6 (0,7-1,8)	1,7 (1,5-2,5)	0,206
sT3, ng/dl	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,3	0,109
sT4, ng/dl	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,1	0,185
DHEAS, µg/dl	190,0 (136,0-236,0)	84,6 (68,4-160,0)	<0,001*
Total TT, ng/mL	23,6 (13,0-35,0)	11,8 (8,0-15,7)	0,001*
Serbest TT, pg/ml	1,8 (1,3-2,1)	1,4 (1,2-1,9)	0,103
FSH, mIU/ml	5,7 ± 1,6	8,0 ± 2,3	<0,001*
LH, mIU/ml	6,1 (4,6-8,0)	4,0 (3,5-5,5)	0,005*
LH / FSH oranı	1,0 (0,8-1,4)	0,5 (0,4-0,7)	<0,001*
Östradiol, pg/ml	44,1 (29,2-64,0)	33,7 (31,0-38,0)	0,091
AMH, pmol/l	2,0 (1,1-3,5)	1,0 (0,7-1,7)	0,027*
17-OH progesteron, ng/mL	0,9 (0,6-1,5)	0,6 (0,4-0,8)	0,028*
HbA1C, %	5,7 ± 0,5	5,5 ± 0,3	0,167
Glukoz, mg/dl	98,6 ± 18,3	89,1 ± 7,0	0,031*
İnsulin, uU/ml	12,3 (7,0-19,0)	7,8 (6,7-9,2)	0,024*
HOMA-IR	3,0 (1,9-4,3)	2,0 (1,6-2,8)	0,012*
Kolesterol, mg/dl	172,5 ± 28,1	173,7 ± 35,7	0,903
HDL-K, mg/dl	44,4 ± 8,7	49,3 ± 13,9	0,169
LDL-K, mg/dl	99,6 ± 24,1	103,3 ± 32,3	0,670
Trigliserid, mg/dl	132,5 (107,0-159,0)	101,5 (82,0-141,0)	0,067
Hemoglobin	12,3 ± 1,8	12,3 ± 1,3	0,992

Tablo 4.2 (devam). Endometrium bez epiteli ve stromasında *KISS-1* ekspresyonu ile labortuvar bulgularının kontrol ve PKOS gruplarındaki dağılımı.

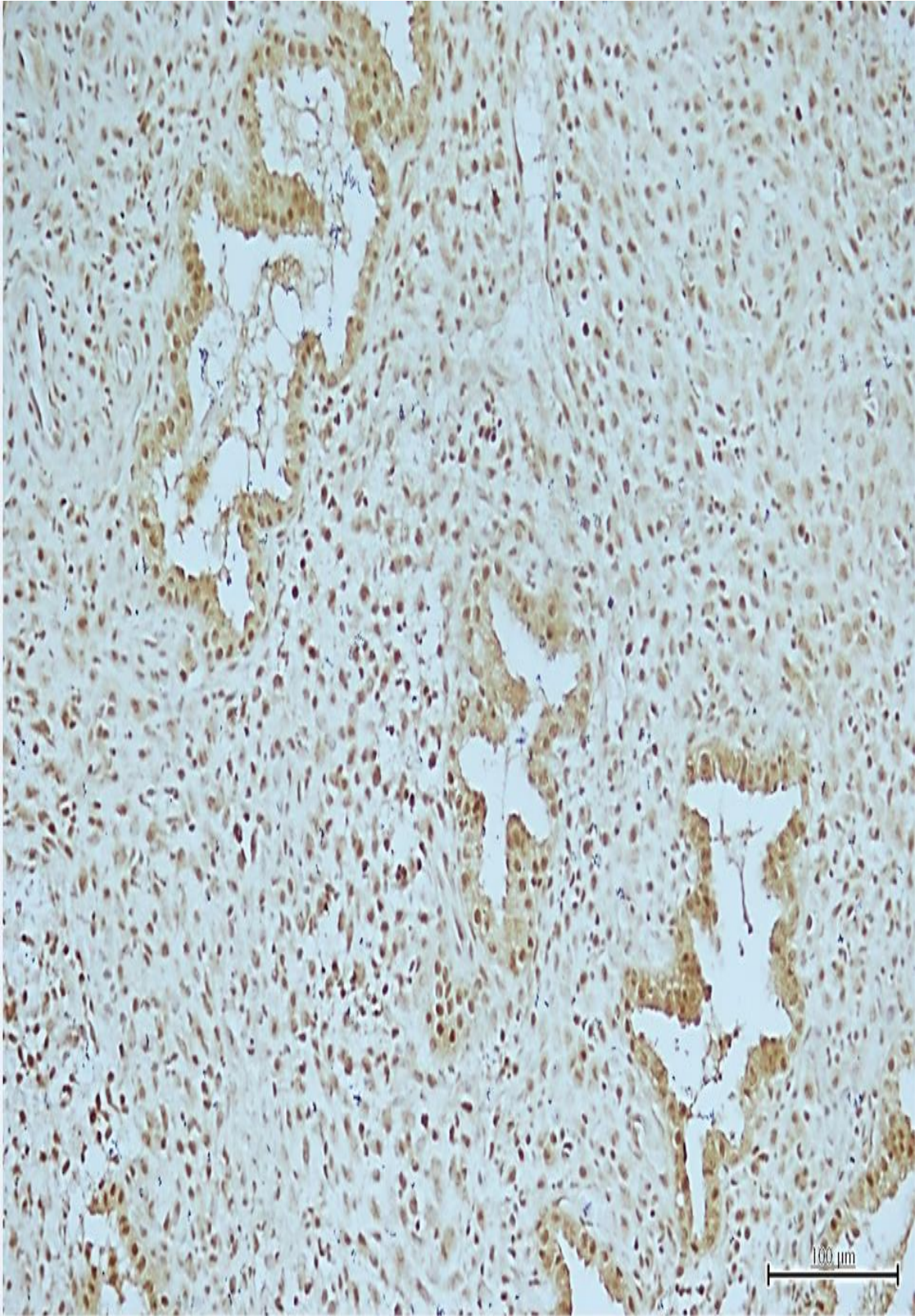
Değişkenler	PKOS grubu n = 22	Kontrol grubu n = 22	P
WBC, x10 ³ uL	7,0 ± 1,9	7,0 ± 1,5	0,915
MPV, fL	10,3 ± 1,2	10,1 ± 1,1	0,565
RDW-SD, %	14,8 ± 1,8	14,1 ± 1,4	0,184
Monosit, x10 ³ uL	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,160
Nötrofil, x x10 ³ uL	4,1 ± 1,6	4,4 ± 1,4	0,484
Lenfosit, x10 ³ uL	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,8	0,424
Trombosit, x10 ³ uL	304,5 ± 70,6	291,4 ± 45,4	0,171

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± SS, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (kartil 25-75) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler farklılık gösteren grupları temsil etmektedir. Kısaltmalar: AMH: anti Mülleriyan hormon, DHEAS: dehidroepiandrostenodion sülfat, FSH: folikül uyarıcı hormon, HbA1C: hemogloblin A1C, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein, LH: luteinizan hormonu, MPV: ortalama trombosit hacmi, RDW-SD: kırmızı hücre dağılım genişliği - standart sapma, sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: serbest tetrayodotironin, TSH: tiroid stimulating hormone, WBC: beyaz küre sayısı, TT: testosteron.



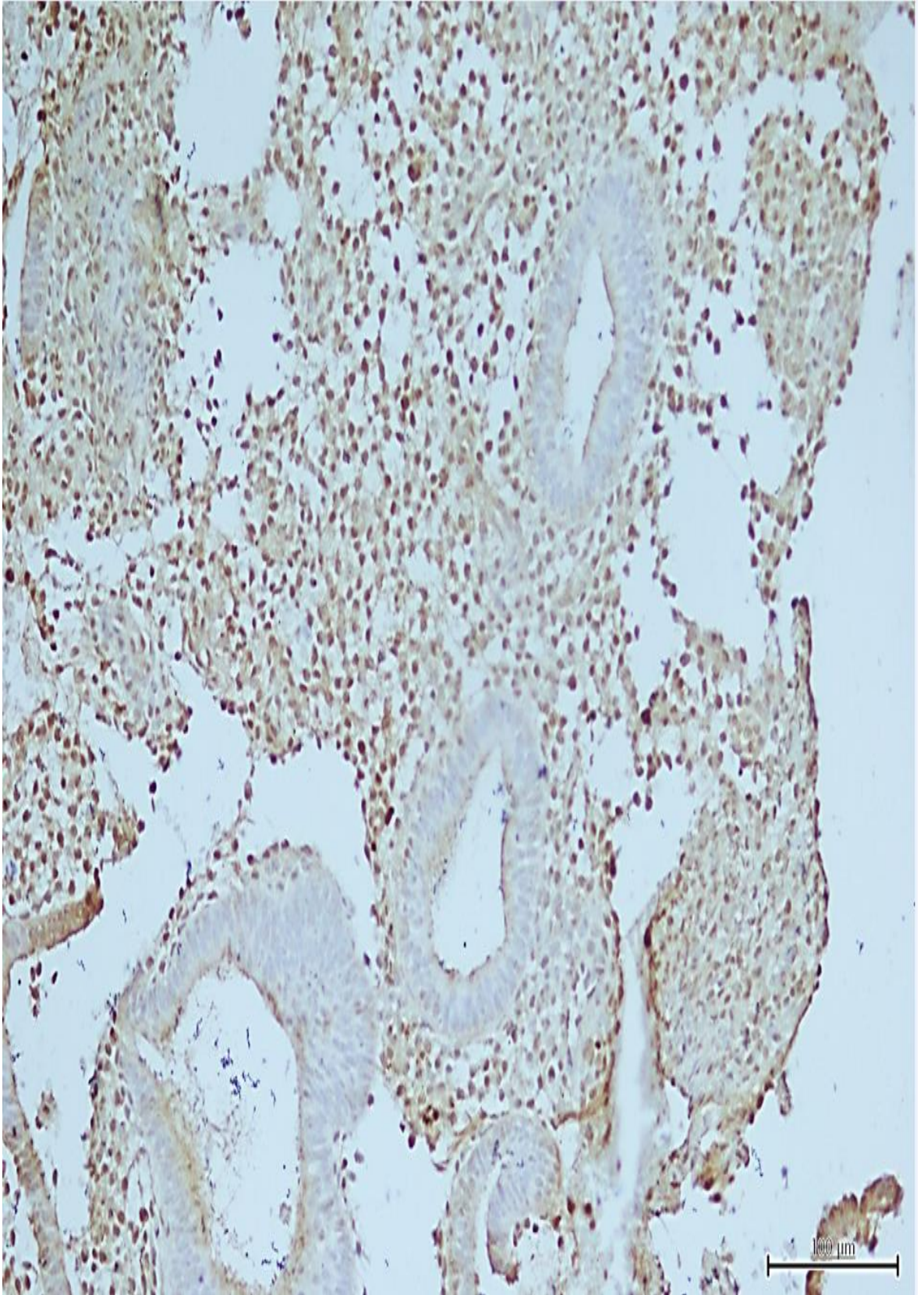
Resim 4.3. Kontrol grubu normal kilolularda KiSS-1 ekspresyon yoğunlukları.

Kontrol grubu fazla kilolular (Resim 4.4.) PKOS grubu normal kilolular (Resim 4.5.) ve fazla kilolulara (Resim 4.6.) göre boyanma yoğunluklarının düşük olduğu görülmekte. Bar uzunluğu 100 μm.



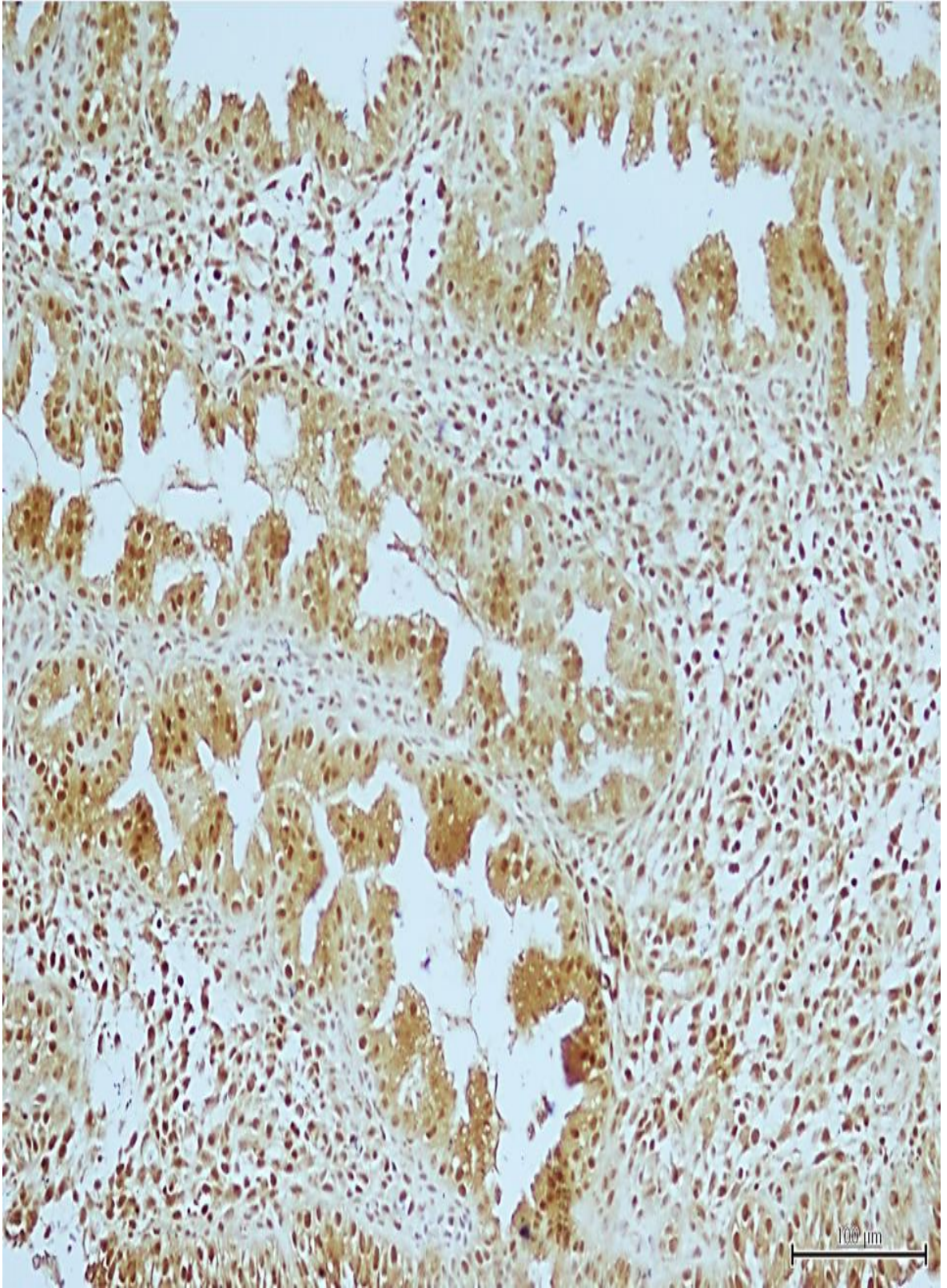
Resim 4.4. Kontrol grubu fazla kilolularda KISS-1 ekspresyon yoğunlukları.

Kontrol grubu normal kilolulardan (Resim 4.3.) yüksek, PKOS grubu normal kilolu (Resim 4.5. ve fazla kilolulara (Resim.4.6.) göre boyanma yoğunluklarının düşük olduğu görülmekte. Bar uzunluğu 100 µm.



Resim 4.5. PKOS grubu normal kilolularda KISS-1 ekspresyon yoğunlukları.

PKOS grubu normal kilolularda kontrol gruplarına (Resim 4.3. ve Resim 4.4.) göre fazla boyanma yoğunluğu ve fazla kilolu PKOS grubuna (Resim 4.6.) göre düşük boyanma yoğunlukları olduğu görülmekte. Bar uzunluğu 100 µm



Resim 4.6. PKOS grubu fazla kilolularda KİSS-1 ekspresyon yoğunlukları .

Kontrol grubu normal kilolular (Resim 4.3.) ve fazla kilolular (Resim 4.4.) ile PKOS grubu normal kilolu (Resim 4.5.) gruplara göre boyanma yoğunluklarının yüksek olduğu görülmekte. Bar uzunluğu 100 μm

4.2. NORMAL ve FAZLA KİLOLU/OBEZ GRUPLARIN KARŞILAŞTIRMALARI

Grup II'de ortalama FGS skoru diğer gruplardan daha yüksek iken, grup I ile grup III ve grup IV arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Grup I: 9,5 karşı Grup III: 12 karşı Grup III: 8 karşı Grup IV: 8,5; $p = 0,046$). Kilo ve VKİ düzeyleri haricinde, demografik özellikler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.3).

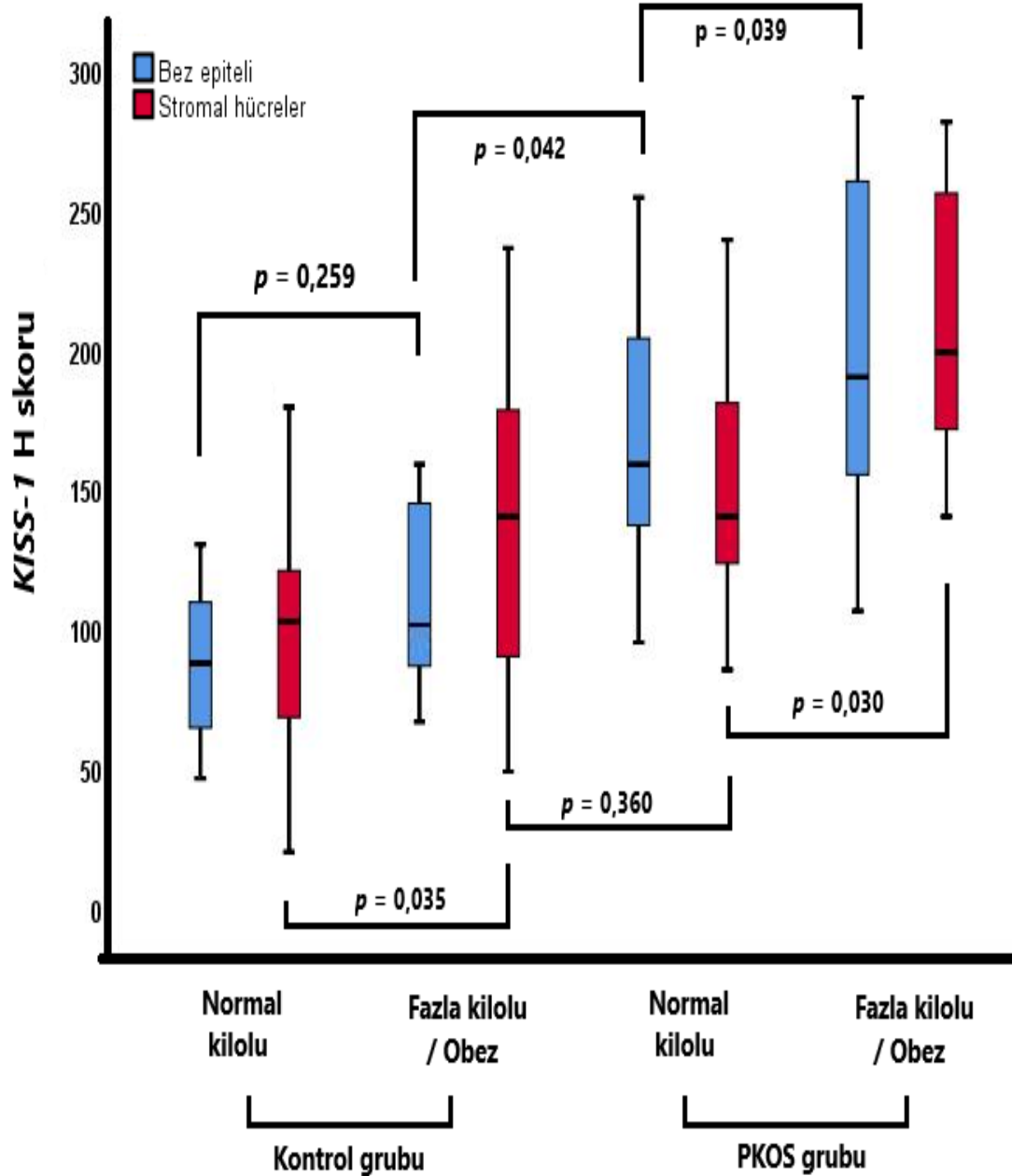
Tablo 4.3. Normal ve fazla kilolu/obez gruplarda demografik ve antropometrik özelliklerin dağılımı.

Değişkenler	PKOS grubu		Kontrol grubu		P
	Normal kilolu (Grup I) n = 11	Fazla kilolu /Obez (Grup II) n = 11	Normal kilolu (Grup III) n = 11	Fazla kilolu /Obez (Grup IV) n = 11	
Yaş, yıl	37,5 ± 6,3	38,0 ± 4,7	38,5 ± 4,2	38,0 ± 5,4	0,563
Boy, cm	163,0 ± 7,0	161,5 ± 8,1	161,0 ± 4,6	161,5 ± 4,1	0,882
Kilo, kg	65,9 ± 6,6	89,4 ± 10,6	63,1 ± 4,2	85,8 ± 10,2	<0,001*
VKİ, kg/m ²	24,3 ± 0,6	34,0 ± 3,3	23,8 ± 1,9	32,5 ± 4,1	<0,001*
Gravide	2 (1-3)	3 (2-3)	2 (1-3)	2 (2-4)	0,799
Parite	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-3)	2 (2-3)	0,823
Cs	1 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,891
FGS	9,5 (9-10)	12 (9-20)	8 (7-9)	8,5 (8-9)	0,046*
Menses sıklık, gün	27,5 ± 11,1	28,4 ± 3,2	26,0 ± 3,9	26,6 ± 3,3	0,829
Menses süre, gün	6,5 ± 1,1	6,2 ± 1,9	6,6 ± 1,6	7,2 ± 1,1	0,455

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± SS, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (kartil 25-75) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler farklılık gösteren grupları temsil etmektedir. Kısaltmalar: FGS: Ferriman-Gallwey skor, PKOS: polikistik over sendromu, VKİ: vücut kitle indeksi, Cs: Sezeryan

Hem endometrium bez epiteli hemde stromal hücrelerdeki KISS-1 H skoru Grup II'de diğer gruplardan daha yüksekti (Bez epiteli KISS-1 H skoru → Grup I: 158,8 karşı Grup II: 190 karşı Grup III: 87,5 karşı Grup IV: 101,3; $p < 0,001$; Stromal hücreler KISS-1 H skoru → Grup I: 140 karşı Grup II: 198,8 karşı Grup III: 102,5 karşı Grup IV: 140; $p < 0,001$) (Şekil 4.2). Grup I'de ise grup III ve grup IV'e kıyasla bez epitelinde ölçülen KISS-1 H skoru daha yüksekti (sırasıyla; $p < 0,001$; $p = 0,042$). Stromal hücrelerde ölçülen KISS-

1 H skoru Grup I'de grup III'e kıyasla yüksek iken ($p = 0,021$), grup IV'e kıyasla anlamlı farklılık göstermedi ($p = 0,360$). Ayrıca, kontrol grubundaki grup III ile grup IV arasında bez epitelinde ölçülen *KISS-1* H skoru anlamlı farklılık göstermez iken ($p = 0.259$), stromal hücrelerde ölçülen *KISS-1* H skoru Grup IV'de daha yüksekti ($p = 0,035$).



Şekil 4.2. PKOS ve kontrol gruplarında normal kilolu ve fazla kilolu / obez kişilerde *KISS-1* H skorunun dağılımı.

Grup I'de ortalama DHEAS düzeyi grup II'ye kıyasla daha düşük, grup III ve grup IV'e kıyasla daha yüksek saptandı (Grup I: 151 $\mu\text{g/dl}$ karşı Grup II: 225 $\mu\text{g/dl}$ karşı Grup III: 90 $\mu\text{g/dl}$ karşı Grup IV: 106 $\mu\text{g/dl}$; $p = 0,002$). Grup III ve grup IV arasında ise ortalama DHEAS düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Grup I'de ortalanca total testosteron düzeyi grup II'ye kıyasla düşük, grup III ve grup IV'e kıyasla daha yüksek saptandı (Grup I: 20,6 ng/mL karşı Grup II: 33,2 ng/mL karşı Grup III: 12 ng/mL karşı Grup IV: 11,5 ng/mL; $p = 0,007$). Grup III ve grup IV arasında ise ortalanca total testosteron düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Grup I ve grup II'de ortalama FSH düzeyi benzer olup diğer gruplara kıyasla düşüktü (Grup I: $5,5 \pm 1,6$ mIU/ml karşı Grup II: $6,0 \pm 1,6$ mIU/ml karşı Grup III: $8,3 \pm 2,5$ mIU/ml karşı Grup IV: $7,9 \pm 1,9$ mIU/ml; $p = 0,002$). Grup III ve grup IV arasında ise ortalama FSH düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Grup I ve grup II'de ortalanca LH düzeyi benzer olup diğer gruplara kıyasla yüksekti (Grup I: 6,8 mIU/ml karşı Grup II: 5,9 mIU/ml karşı Grup III: 3,9 mIU/ml karşı Grup IV: 4,2 mIU/ml; $p < 0,001$). Grup III ve grup IV arasında ise ortalanca LH düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. Ayrıca, hem grup I ve grup II arasında hem de grup III ile grup IV arasında ortalanca LH/FSH oranı benzerdi (Tablo 4.4).

Grup I ve grup II'de ortalanca AMH düzeyi benzer olup diğer gruplara kıyasla yüksekti (Grup I: 1,8 mol/l karşı Grup II: 2,2 mol/l karşı Grup III: 1,1 mol/l karşı Grup IV: 1,0 mol/l; $p = 0,050$). Grup III ve grup IV arasında ise ortalanca AMH düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Grup II'de ortalama glukoz düzeyi diğer gruplardan yüksekti. Diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık göstermedi (Grup I: $90,9 \pm 6,1$ mg/dl karşı Grup II: $106,3 \pm 13,8$ mg/dl karşı Grup III: $88,8 \pm 6,2$ mg/dl karşı Grup IV: $89,4 \pm 8,0$ mg/dl; $p = 0,019$). Ortanca insulin ve HOMA-IR değerleri Grup I ve grup II'de benzer olup diğer gruplara kıyasla yüksekti (Tablo 4.4).

Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Normal ve fazla kilolu/obez gruplarda laboratuvar bulguları ve KISS-1 H skorları .

Değişkenler	PKOS grubu		Kontrol grubu		P
	Normal kilolu (Grup I) n = 11	Fazla kilolu /Obez (Grup II) n = 11	Normal kilolu (Grup III) n = 11	Fazla kilolu /Obez (Grup IV) n = 11	
KISS-1 H skoru					
Bez epiteli	158,8 (135,0-220,0)	190 (155,3-267,5)	87,5 (60,0-128,8)	101,3 (86,3-148,8)	<0,001 *
Stromal hücreler	140 (122,5-191,3)	198,8 (170,0-263,8)	102,5 (57,5-122,5)	140 (76,3-183,8)	<0,001 *
Prolaktin/ ng/dl	9,3 (6,9-13,6)	7,6 (5,9-10,7)	8,4 (8-15,3)	13,2 (6,9-15,6)	0,429
TSH, uIU/ml	1,6 (0,7-2,1)	1,5 (0,6-1,9)	1,6 (1,4-2,0)	1,8 (1,5-2,1)	0,222
sT3, ng/dl	2,8±0,4	2,9±0,4	2,8±0,3	2,8±0,3	0,235
sT4, ng/dl	1,1±0,3	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	0,379
DHEAS, µg/dl	151,0 (135,0-199,0)	225,0 (137,0-280,0)	90,0 (68,2-137,0)	106,0 (68,4-162,0)	0,002*
Total TT, ng/ml	20,6 (13,0-27,3)	33,2 (12,5-38,6)	12,0 (8,0-14,6)	11,5 (5,0-16,1)	0,007*
Serbest TT, pg/ml	1,6 (1,2-2,1)	2,0 (1,7-2,5)	1,2 (1,1-1,9)	1,5 (1,3-2,0)	0,195
FSH, mIU/ml	5,5±1,6	6,0±1,6	8,3±2,5	7,9±1,9	0,002*
LH, mIU/ml	6,8 (5,2-8,4)	5,9 (4,4-7,1)	3,9 (3,0-5,2)	4,2 (3,5-5,8)	0,005*
LH / FSH oranı	1,2 (0,9-2,1)	1,0 (0,8-2,0)	0,4 (0,3-0,5)	0,6 (0,5-1,0)	<0,001 *
Östradiol, pg/ml	50 (24,1-65,9)	44 (29,2-45,9)	33,4 (31,0-36,0)	37,0 (31,0-44,7)	0,286
AMH, pmol/l	1,8 (1,1-3,5)	2,2 (0,9-3,5)	1,1 (0,7-1,9)	1,0 (0,7-1,2)	0,050*
17-OH progesteron, ng/mL	0,9 (0,4-1,3)	1,0 (0,7-1,8)	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,3-0,8)	0,045

Tablo 4.4 (devam). Normal ve fazla kilolu/obez gruplarda laboratuvar bulguları ve KISS-1 H skorları .

Değişkenler	PKOS grubu		Kontrol grubu		P
	Normal kilolu (Grup I) n = 11	Fazla kilolu /Obez (Grup II) n = 11	Normal kilolu (Grup III) n = 11	Fazla kilolu /Obez (Grup IV) n = 11	
HbA1C, %	5,5±0,4	5,8±0,6	5,5±0,3	5,5±0,3	0,222
Glukoz, mg/dl	90,9±6,1	106,3±13,8	88,8±6,2	89,4±8,0	0,019*
İnsulin, uU/ml	10,7 (6,3-16,5)	13,2 (8,3-19,6)	7,1 (6,7-8,1)	8 (6,5-11,0)	0,045*
HOMA-IR	3,0 (1,7-3,5)	3,1 (1,9-4,3)	1,8 (1,5-3,7)	2,1 (1,7-2,8)	0,048*
Kolesterol, mg/dl	172,1±26,2	172,9±31,1	176,3±24,3	171,1±45,5	0,984
HDL-K, mg/dl	46,2±8,7	42,6±8,7	52,5±12,8	46,1±14,9	0,256
LDL-K, mg/dl	99,7±23,8	99,5±25,5	104,5±24,8	102,2±39,6	0,976
Trigliserid, mg/dl	121,0 (64,0-134,0)	135,0 (119,0-165,0)	99,0 (74,0-107,0)	115,0 (83,0-189,0)	0,071
Hemoglobin	11,6±2,1	13±1,2	12,1±1,6	12,5±1,0	0,195
WBC, x10 ³ uL	7,2±2,1	6,8±1,6	6,4±1,4	7,5±1,4	0,504
MPV, fL	9,7±0,7	10,8±1,4	10,6±1,2	9,6±0,8	0,119
RDW-SD, %	15,0±2,1	14,6±1,4	14,2±1,5	14,1±1,3	0,537
Monosit, x10 ³ uL	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,2	0,463
Nötrofil, x x10 ³ uL	4,2±1,8	3,9±1,4	4,2±1,2	4,6±1,6	0,796
Lenfosit, x10 ³ uL	2,3±0,6	2,4±0,5	1,9±0,4	2,5±1,1	0,167
Trombosit, x10 ³ uL	302,6±63,6	306,4±68,5	290,5±46,9	292,2±46,1	0,405

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± SS, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (kartil 25-75) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler farklılık gösteren grupları temsil etmektedir. Kısaltmalar: AMH: anti Mülleriyan hormon, DHEAS: dehidroepiandrostenodion sülfat, FSH: folikül uyarıcı hormon, HbA1C: hemoglobin A1C, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein, LH: luteinizan hormonu, MPV: ortalama trombosit hacmi, RDW-SD: kırmızı hücre dağılım genişliği - standart sapma, sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: serbest tetraiyodotironin, TSH: tiroid stimulating hormone, WBC: beyaz küre sayısı, TT: testosteron.

4.3. PKOS'UN BAĞIMSIZ PREDİKTÖRLERİ

Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de PKOS ile ilişkili olan faktörler detaylı olarak gösterildi. PKOS üzerindeki bu potansiyel risk faktörlerinin etkileri Tablo 4.3'de gösterildi. Bu potansiyel risk faktörleri çok değişkenli regresyon modeline dahil edilmeden önce aralarındaki çoklu doğrusal bağlantı araştırıldı. Endometrium bez epitelinde ölçülen *KISS-1* H skoru ile stromal hücrelerde ölçülen *KISS-1* H skoru arasında çoklu doğrusal bağlantı saptandı (VIF değerleri sırasıyla: 5,06 ve 5,51). FSH (VIF:7,64) düzeyleri, LH düzeyleri (VIF: 7,81) ve LH/FSH oranı (VIF:10,61) arasında da çoklu doğrusal bağlantı saptandı. Ayrıca, glukoz düzeyleri (VIF: 5,40), insülin düzeyleri (VIF: 5,36) ve HOMA-IR düzeyleri (VIF: 5,25) arasında da çoklu doğrusal bağlantı belirlendi. Buna göre, çoklu doğrusal regresyon modeline; FGS, bez epitelinde ölçülen *KISS-1* H skoru, DHEAS, total testosteron, LH/FSH oranı, AMH, HOMA-IR ve 17-OH progesteron parametreleri dahil edildi (Tablo 4.5). Ayrıca, karıştırıcı faktörlerin (yaş ve VKI) etkileri çok değişkenli regresyon modelinde arındırılmıştır.

Çok değişkenli regresyon modelinde, artan *KISS-1* H skoru, artan DEHA-SO4 düzeyi, artan total testosteron düzeyi ve artan LH/FSH oranı PKOS'un bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Buna göre; diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, *KISS-1* H skorundaki bir birimlik artış PKOS olasılığını 1,03 kat (OR = 1,03; $p = 0,021$) PKOS olasılığını arttırdığı saptandı. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, DEHAS düzeylerindeki bir birimlik artış ise 1,03 kat (OR = 1,03; $p = 0,037$) PKOS olasılığını arttırdığı belirlendi. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, total testosteron düzeylerindeki bir birimlik artış da 1,12 kat (OR = 1,12; $p = 0,043$) PKOS olasılığını arttırdığı saptandı. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, LH/FSH oranındaki bir birimlik artış 7,2 kat (OR = 7,2; $p = 0,011$) PKOS olasılığını arttırdığı belirlendi (Tablo 4.5).

Çoklu regresyon modeli PKOS olasılığına ait varyansın %79'unu açıkladığı saptandı (Nagelkerke $R^2 = 0,79$; $p < 0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PKOS'un bağımsız prediktörleri.

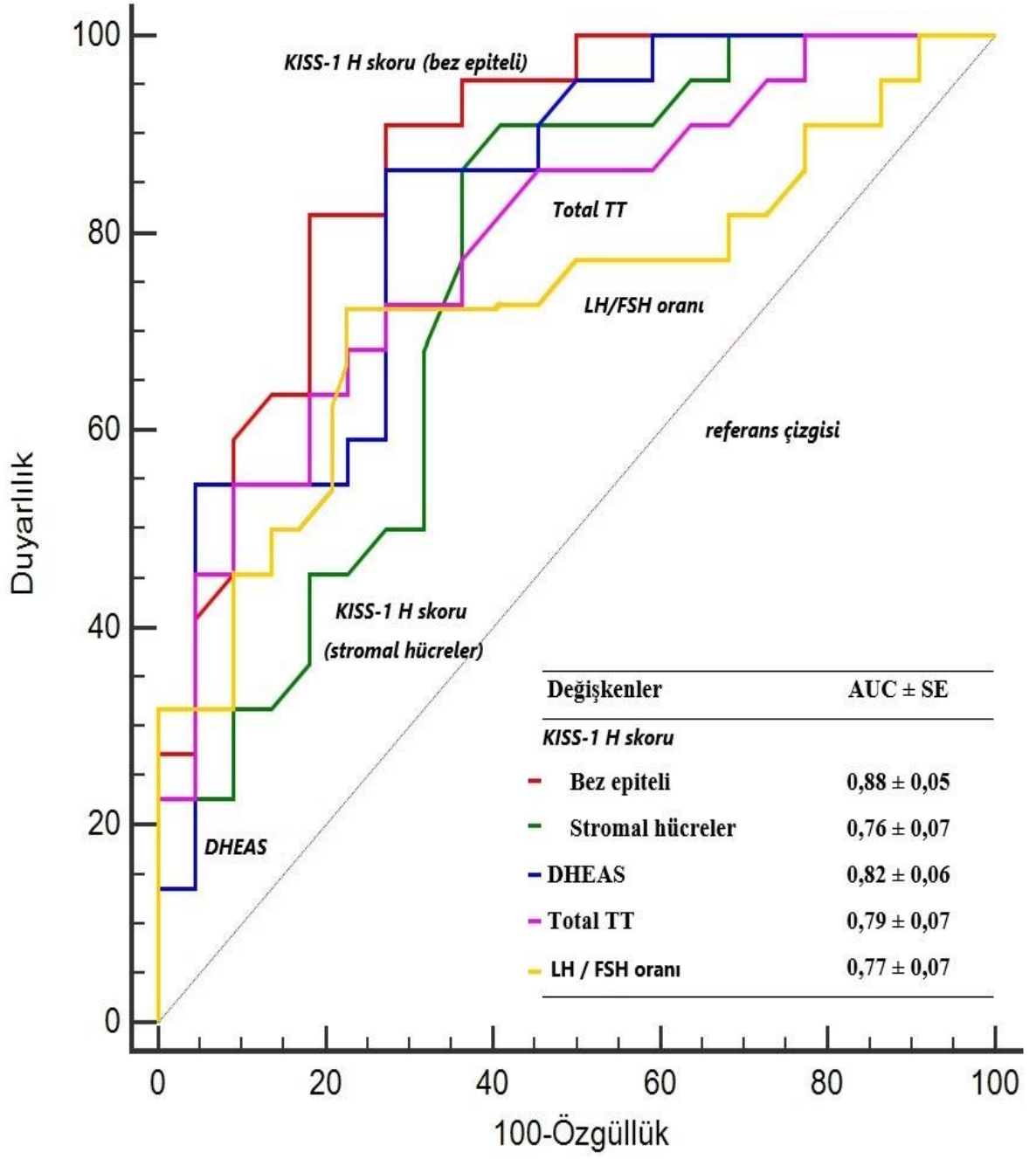
Değişkenler	Tek Değişkenli Regresyon			VIF	Çok Değişkenli Regresyon			VIF
	OR	%95 GA	<i>P</i>		OR	%95 GA	<i>P</i>	
FGS	1,18	1,02 - 1,46	0,043*	1,32	1,07	0,74 - 1,28	0,87	1,15
<i>KISS-1</i> H skoru								
Bez epiteli	1,03	1,01 - 1,05	0,001*	5,06	1,03	1,01 - 1,06	0,021*	2,28
Stromal hücreler [†]	1,02	1,01 - 1,03	0,005*	5,51	-	-	-	-
DHEAS	1,02	1,01 - 1,03	0,005*	3,80	1,03	1,01 - 1,04	0,037*	2,28
Total TT	1,12	1,04 - 1,21	0,003*	2,87	1,12	1,01 - 1,24	0,043*	2,45
FSH [†]	0,51	0,33 - 0,80	0,003*	7,64	-	-	-	-
LH [†]	1,61	1,13 - 2,30	0,009*	7,81	-	-	-	-
LH / FSH oranı	6,30	2,07 - 14,5	0,001*	10,61	7,20	2,61 - 19,5	0,011*	1,60
AMH	2,45	1,25 - 4,79	0,009*	1,62	2,81	0,98 - 8,79	0,082	1,58
17-OH progesteron	6,91	1,34 - 35,72	0,021*	1,73	7,20	0,30 - 42,83	0,168	1,28
Glukoz [†]	1,08	1,01 - 1,16	0,047*	5,40	-	-	-	-
İnsulin [†]	1,29	1,06 - 1,58	0,033*	5,36	-	-	-	-
HOMA-IR	1,84	1,06 - 3,19	0,015*	5,25	0,72	0,40 - 5,47	0,791	1,46
Nagelkerke R ² = 0,79; p < 0,001*								

Yaş ve VKI'nin etkileri çok değişkenli regresyon modelinde arındırılmıştır. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. [†] Çoklu doğrusal bağlantı nedeniyle çok değişkenli regresyon modeline dahil edilmedi. Bold karakterler farklılık gösteren grupları temsil etmektedir. Kısaltmalar: AMH: anti-müllerian hormon, DHEAS: dehidroepiandrostenodion sülfat, FSH: folikül uyarıcı hormon, GA: güven aralığı, HOMA-IR: insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, LH: luteinizan hormonu, OR: odds ratio, TT: testosteron, VIF: varyans enflasyon faktörü.

4.4. PKOS'UN OLASI RİSK FAKTÖRLERİNİN TANISAL PERFORMANSI

Tablo 4.5'de gösterilen PKOS'un potansiyel risk faktörlerin tanısal performansı ROC Eğrisi analizi ile incelendi. Buna göre; PKOS'u öngörmeye bez epitelinden ölçülen *KISS-1* H skoru en yüksek tanısal performansa sahip olduğu saptandı (AUC \pm SE: 0,88 \pm 0,05; $p < 0,001$). Bez epitelinden ölçülen *KISS-1* H skorunun >130 'un üzerinde olması %81,8 duyarlılık ve %81,8 özgüllük ile PKOS'u öngördüğü saptandı. Stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skorunun ise >119 'un üzerinde olması %90,9 duyarlılık ve %59,1 özgüllük ile PKOS'u öngördüğü saptandı (AUC \pm SE: 0,76 \pm 0,07; $p < 0,001$). Ancak, bez epitelinden ölçülen *KISS-1* H skoru hem stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skoruna hem de diğer bağımsız prediktörlere karşı daha yüksek AUC değerlerine sahipti (Şekil 4.3).





Şekil 4.3. PKOS'un bağımsız prediktörlerinin tanısal performansı.

Tablo 4.6. PKOS'un bağımsız prediktörlerinin tanısal performansı.

Değişkenler	AUC ± SE	95% GA	P	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
FGS	0,66±0,08	0,52-0,82	0,049*	9	0,955	0,364
<i>KISS-1</i> H skoru						
Bez epiteli	0,88±0,05	0,74-0,96	<0,001*	>130	81,8	81,8
Stromal hücreler	0,76±0,07	0,61-0,87	<0,001*	>119	90,9	59,1
DHEAS	0,82±0,06	0,68-0,92	<0,001*	>115 µg/dl	86,4	72,7
Total TT	0,79±0,07	0,65-0,90	<0,001*	>15 ng/ml	72,7	72,7
FSH	0,75±0,07	0,61-0,86	<0,001*	<6,7 mIU/ml	80,1	77,3
LH	0,72±0,08	0,56-0,84	0,005*	>4 mIU/ml	80,9	54,5
LH / FSH oranı	0,77±0,07	0,61-0,89	<0,001*	>0,9	73,6	77,3
AMH	0,70±0,08	0,54-0,83	0,016*	>2 pmol/l	50	100
17-OH progesteron	0,70±0,08	0,55-0,83	0,011*	>0,9 ng/mL	50	86,4
Glukoz	0,69±0,08	0,54-0,82	0,017*	>89 mg/dl	68,2	68,1
İnsulin	0,70±0,08	0,54-0,83	0,023*	>11,3 uU/ml	54,6	95,5
HOMA-IR	0,69±0,08	0,53-0,82	0,019*	>2,1	72,7	63,6

* $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Kısaltmalar: AMH: anti-müllerian hormon, AUC: eğri altında kalan alan, DHEAS: dehidroepiandrostenodion sülfat, FSH: folikül uyarıcı hormon, GA: güven aralığı, HOMA-IR: insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, LH: lüteinizan hormonu, OR: odds ratio, SE: standart hata, TT: testosteron, VIF: varyans enflasyon faktörü.

4.5. *KISS-I* H SKORU İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

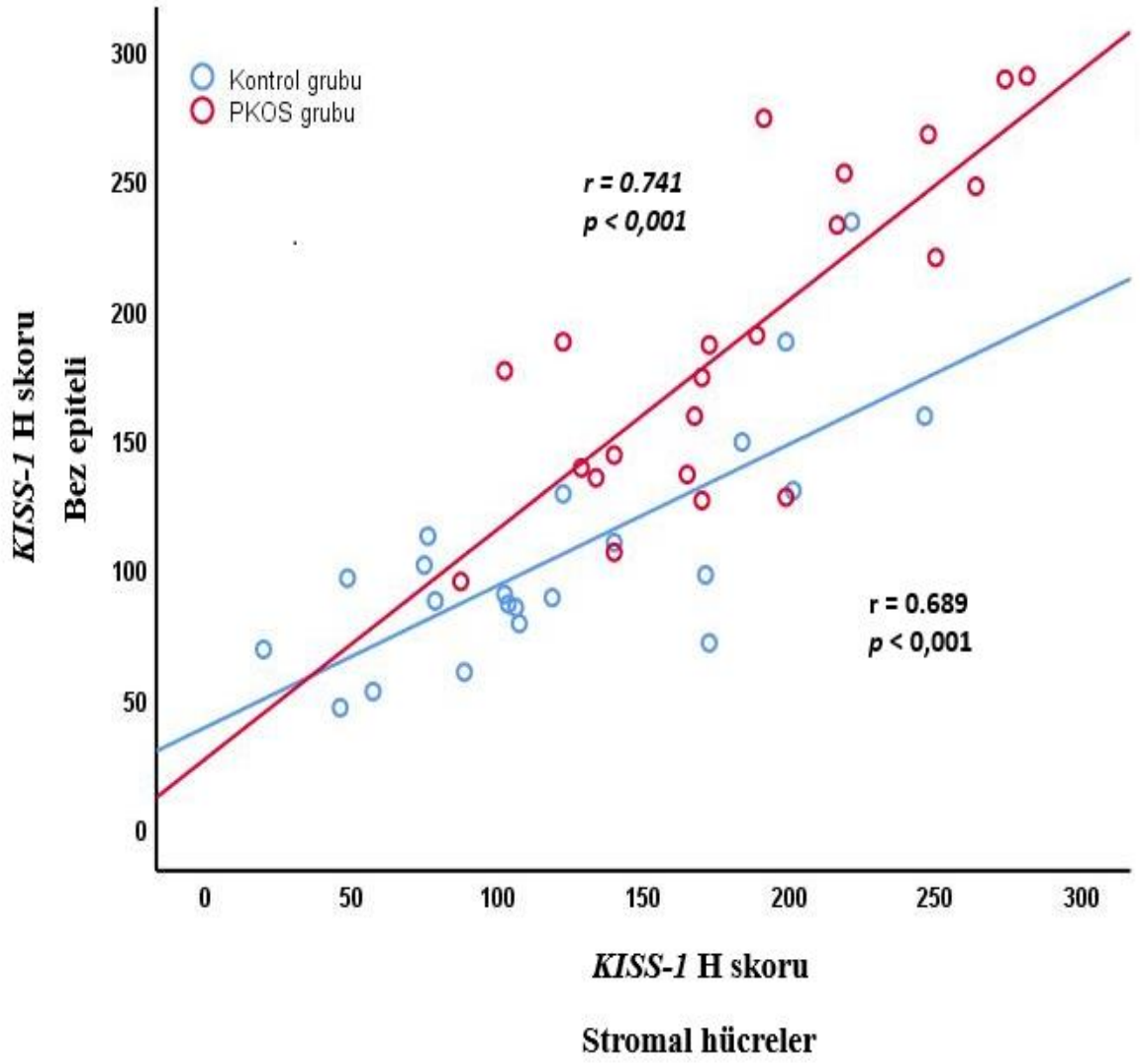
Kontrol grubunda *KISS-I* H skoru ile demografik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. PKOS grubunda ise, bez epitelden ölçülen *KISS-I* H skoru ile demografik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmazken, stromal hücrelerden ölçülen *KISS-I* H skoru ile kilo ($r = 0.507$; $p = 0,016$) ve VKİ ($r = 0.425$; $p = 0,049$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. *KISS-I* H skoru ile ilişkili demografik özellikler.

Değişkenler	Kontrol grubu				PKOS grubu			
	Bez epiteli		Stromal hücreler		Bez epiteli		Stromal hücreler	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,102	0,651	-0,090	0,692	0,244	0,273	0,267	0,229
Boy	-0,288	0,194	-0,222	0,320	0,276	0,127	0,196	0,381
Kilo	0,254	0,254	0,282	0,203	0,272	0,220	0,507	0,016*
VKİ	0,316	0,151	0,287	0,180	0,135	0,548	0,425	0,049*
Gravide	0,030	0,894	0,240	0,282	0,092	0,682	0,011	0,961
Parite	0,081	0,721	0,155	0,492	0,050	0,823	0,062	0,784
Cs	0,275	0,216	0,069	0,762	0,183	0,416	0,070	0,757
FGS	0,171	0,447	0,008	0,973	0,161	0,474	0,075	0,739
Menses sıklık	0,244	0,277	0,163	0,468	0,258	0,247	0,324	0,142
Menses süre	0,274	0,226	0,300	0,175	0,038	0,868	0,058	0,798

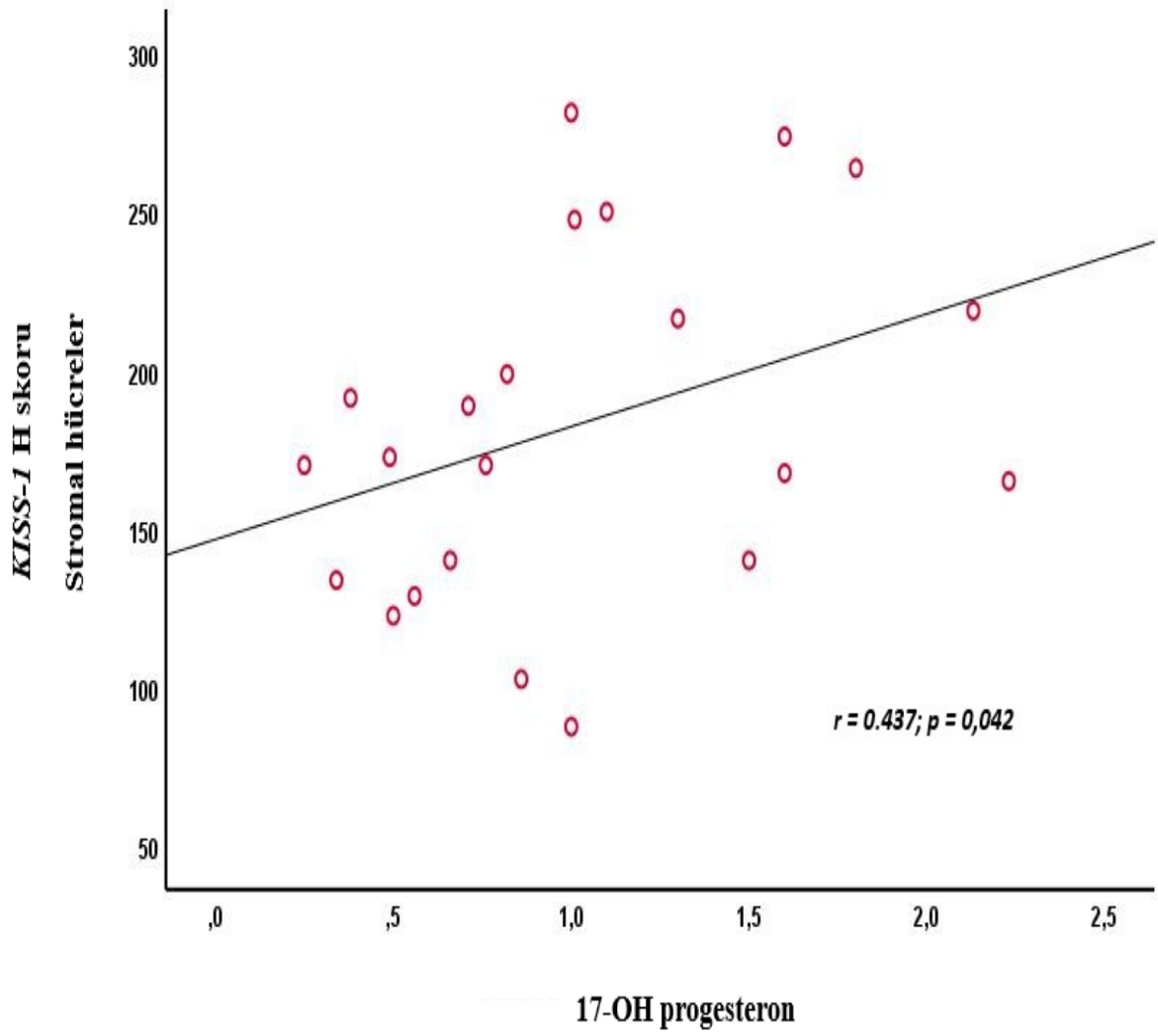
* $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler farklılık gösteren grupları temsil etmektedir. Kısaltmalar: FGS: Ferriman-Gallwey skor, PKOS: polikistik over sendromu, VKİ: vücut kitle indeksi, Cs: Sezeryan.

Hem kontrol hemde PKOS grubunda bez epitelden ve stromal hücrelerden ölçülen *KISS-I* H skoru arasında güçlü yönde pozitif bir korelasyon saptandı (Kontrol grubu $\rightarrow r = 0.689$; $p < 0,001$; PKOS grubu $\rightarrow r = 0.741$; $p < 0,001$) (Şekil 4.4) (Tablo 4.8).



Şekil 4.4. Beze epitelden ve stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skoru arasındaki korelasyon analizinin saçılım grafiği ile gösterimi.

Kontrol grubunda *KISS-1* H skoru ile diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. PKOS grubunda ise, bez epitelden ölçülen *KISS-1* H skoru ile diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak, stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skoru ile 17-OH progesteron düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($r = 0.437$; $p = 0,042$) (Şekil 4.5) (Tablo 4.8).



Şekil 4.5. Stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skoru ile 17-OH progesteron düzeyleri arasındaki korelasyon analizinin saçılım grafiği ile gösterimi.

Tablo 4.8. KISS-1 H skoru ile ilişkili laboratuvar parametreleri.

Değişkenler	Kontrol grubu				PKOS grubu				
	Bez epiteli		Stromal hücreler		Bez epiteli		Stromal hücreler		
	r	p	r	p	r	p	r	p	
KISS-1 H skoru									
Stromal hücreler	0,689	<0,001*	-	-	0,741	<0,001*	-	-	
Prolaktin	-0,012	0,956	-0,057	0,800	-0,296	0,104	-0,298	0,123	
TSH	0,018	0,938	0,047	0,836	0,125	0,580	0,149	0,509	
sT3	0,166	0,461	0,239	0,285	0,272	0,218	0,247	0,267	
sT4	0,090	0,690	0,156	0,833	0,282	0,223	0,213	0,415	
DHEAS	0,043	0,848	0,163	0,468	0,004	0,986	0,006	0,978	
Total TT	0,232	0,298	0,295	0,183	0,075	0,740	0,096	0,670	
Serbest TT	0,057	0,802	0,003	0,990	0,306	0,166	0,279	0,282	
FSH	-0,228	0,137	-0,252	0,258	-0,072	0,751	-0,225	0,314	
LH	0,074	0,743	0,291	0,189	0,204	0,362	0,260	0,201	
LH / FSH oranı	0,114	0,613	0,029	0,897	0,018	0,938	0,262	0,239	
Östradiol	0,053	0,816	0,242	0,277	0,216	0,335	0,263	0,237	
AMH	0,024	0,916	0,102	0,650	0,224	0,317	0,003	0,988	
17-OH progesteron	0,083	0,715	0,157	0,485	0,218	0,331	0,437	0,042*	
HbA1C	0,204	0,362	0,076	0,736	0,297	0,179	0,024	0,917	
Glukoz	0,284	0,200	0,258	0,247	0,230	0,304	0,017	0,940	
İnsulin	0,220	0,326	0,160	0,476	0,140	0,534	0,016	0,942	
HOMA-IR	0,011	0,960	0,039	0,863	0,356	0,104	0,257	0,249	
Kolesterol	0,034	0,881	0,096	0,672	0,044	0,847	0,079	0,727	
HDL	-0,321	0,146	-0,201	0,371	-0,193	0,389	-0,196	0,383	

Tablo 4.8 (devam). KISS-1 H skoru ile ilişkili laboratuvar parametreleri.

Değişkenler	Kontrol grubu				PKOS grubu			
	Bez epiteli		Stromal hücreler		Bez epiteli		Stromal hücreler	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LDL	0,219	0,328	0,236	0,290	0,054	0,812	0,061	0,786
Trigliserid	0,009	0,968	0,217	0,332	0,099	0,661	0,110	0,625
Hemoglobin	-0,062	0,785	0,158	0,481	0,275	0,205	0,277	0,102
WBC	0,224	0,248	0,221	0,450	0,087	0,702	0,239	0,283
MPV	0,148	0,601	0,222	0,482	0,001	0,998	0,147	0,514
RDW-SW	-0,158	0,483	-0,130	0,564	-0,047	0,836	-0,193	0,390
Monosit	0,053	0,816	0,067	0,768	0,088	0,698	0,016	0,942
Nötrofil	0,188	0,402	0,207	0,356	0,110	0,626	0,275	0,198
Lenfosit	-0,226	0,312	-0,278	0,191	-0,099	0,661	-0,095	0,674
Trombosit	0,202	0,367	0,140	0,534	0,228	0,307	0,251	0,109

* $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler farklılık gösteren grupları temsil etmektedir. Kısaltmalar: AMH: anti Müllarian hormon, DHEAS: dehidroepiandrostenodion sülfat, FSH: folikül uyarıcı hormon, HbA1C: hemoglobin A1C, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein, LH: luteinizan hormonu, MPV: ortalama trombosit hacmi, RDW-SD: kırmızı hücre dağılım genişliği - standart sapma, sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: serbest tetraiyodotironin, TSH: tiroid stimulating hormone, WBC: beyaz küre sayısı, TT: testosteron.

5. TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, fertil PKOS'lu kadınların kiloya göre gruplara ayrılarak endometriyumlarındaki *KISS-1* ekspresyonunun incelendiği ilk çalışmadır. Bulgular, hem normal kilolu hem de fazla kilolu / obez PKOS'lu kadınlarda endometriumdaki *KISS-1* ekspresyonunun, kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PKOS'lu kadınlar arasında da fazla kilolu / obez olanların normal kilolu olanlara kıyasla daha yüksek *KISS-1* ekspresyonunu sergilediği belirlendi. Özellikle, bu çalışmada fertil PKOS'lu kadınların endometriyumunda saptanan *KISS-1* ekspresyonunun PKOS'un endometriumdaki etkilerini ortaya koymada önemli bir basamak olduğu düşünülmektedir.

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucunda ortaya çıkan, klinik ve biyokimyasal özellikleri oldukça değişken olan oligogenik bir bozukluk olarak tanımlanır (31). PKOS'un yaygınlığı, etnik köken ve coğrafyaya bağlı olarak %6 ile %48 arasında değişiklik göstermektedir (36-42). Bu geniş yaygınlık aralığı, PKOS'un altında yatan patofizyolojik mekanizmaların çeşitliliğini ve kompleks yapısını işaret eder. Önemli mekanizmalardan biri gonadotropik hormonlar ve over steroid hormonlarını içeren HPG aksının disfonksiyonudur (145). Over kaynaklı östradiol, belirli bir eşığe ulaşana kadar hipofizden LH salgılanmasını baskılayarak negatif geri bildirim sağlarken, bu eşik aşıldığında LH salınımını tetikleyerek pozitif geri bildirim sağlar (146). PKOS'lu kadınlarda sık gözlenen LH ve FSH düzeyleri arasındaki dengesizlik folikül gelişimini bozarak anovulasyona yol açar ve bu durum da infertiliteye neden olur (52, 125). Bu nedenle LH/FSH oranının PKOS'un önemli bir göstergesi olarak değerlendirilir. Ayrıca, artmış LH, overlerdeki teka hücrelerini uyararak androjen üretimini artırır ve bu durum, hiperandrojenizme yol açar (147). Özellikle, PKOS'da sıkça gözlenen total testosteron seviyelerindeki artış hiperandrojenizmle ilişkilidir ve klinik olarak hirsutizm, akne ve alopesi gibi belirtilerle kendini gösterir (73). Diğer yandan, bu hormonlardaki dengesizliğin DHEAS düzeylerinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (148). Aslında, birçok çalışma PKOS'lu kadınlarda artan DHEAS düzeyleri bildirmiştir (149). Ancak, DHEAS düzeyleri yaşla negatif bir korelasyon sergiler ve yirmili yaşlardan otuzlu yaşlara geçildiğinde PKOS'lu kadınlarda serum DHEAS düzeylerinin yaklaşık %40 oranında azaldığı

bildirilmiştir (150). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında DHEAS'ın PKOS için ikinci basamak tanısasal androjen belirteçleri olarak dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (151). 2023 Uluslararası PKOS Kılavuzlarında, DHEAS'ı rutin tanısasal biyobelirteçler yerine negatif birinci basamak tanısasal biyobelirteçleri ve güçlü bir klinik şüphesi olan vakalarda dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (152). Bu bulgularla tutarlı olarak, PKOS'lu hastaların daha yüksek LH/FSH oranı, total testosteron ve DHEAS düzeyleri sergilediğini saptadık.

Regresyon analizinde artan total testosteron düzeyi, LH/FSH oranı ve DHEAS düzeyleri, yaş ve VKİ'den bağımsız olarak PKOS ile ilişkili olduğunu belirledik. Bu parametrelerin PKOS'u öngörmedeki tanısasal performanslarına yönelik yapılan ROC Eğrisi analizinde total testosteron ile DHEAS düzeylerinin AUC değerleri açısından farklılık göstermediğini belirledik. Ancak, LH/FSH oranına kıyasla daha üstün tanısasal performansa sahiptiler. Önceki bir meta-analiz çalışması, PKOS'u öngörmeye total testosteron düzeylerinin %23-93 arasında duyarlılık ve %60-100 arasında özgüllük sergilediğini bildirmiş, DHEAS için duyarlılık %37-91 ve özgüllük %22-100 arasında değiştiği gösterilmiştir (151). Önceki çalışmalarda ise LH/FSH oranına ait duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %63-86 ve %75-95 aralığında olduğu bildirmiştir (153-156). Çalışmamızda, bu parametrelerin literatürde bildirilen aralıklarda duyarlılık ve özgüllük sergilediğini saptadık. Ancak, PKOS'taki bu hormonal değişiklikler, yaşın yanı sıra VKİ'inde de önemli düzeyde etkilenebilir. Bu da, bu hormonal testlerin tanısasal performansında farklılıklara neden olabileceğini düşündürmektedir. Normal kilolu veya fazla kilolu / obez PKOS'lu hastalarda, bu gruplarla eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla hormon parametrelerindeki duyarlılık ve özgüllük farklılıkları dair tanısasal performans analizini çalışmanın örneklem boyutunun kısıtlı olması nedeniyle yapılamadı.

Normal kilolu PKOS'lu hastalarda fazla kilolu / obez PKOS'lu hastalara kıyasla LH/FSH oranı benzerdi, ancak total testosteron ve DHEAS düzeyleri fazla kilolu / obez PKOS'lu hastalarda daha yüksekti. Literatürde, VKİ düzeyinin hormon parametreleri üzerindeki etkisine dair çelişkili sonuçlar vardır. Bir takım çalışmalarda VKİ'nin bu hormon parametreleri ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (157-160). Lal ve ark.'nın 102 PKOS'lu kadın hastada yaptığı bir çalışmada, obez hastalarda LH/FSH oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (161). Büyükyılmaz ve ark.'nın 56 PKOS'lu kız ve 70 sağlıklı kız üzerinde yaptığı çalışmada, normal kilolu-PKOS grubunda LH/FSH oranı obez-PKOS grubuna kıyasla daha düşük, ancak sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (162). Yuan ve ark.'nın 125 PKOS hastası ve 130 kontrol grubuyla gerçekleştirdiği bir vaka-

kontrol çalışmasında, obezitenin dolaşımdaki toplam testosteron konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkilediği ileri sürülmüştür (163). Bir başka çalışmada ise, fazla kilolu hirsutizmlilerde, normal kilolu hirsutizmlilerle kıyasla toplam testosteron düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (164). Ayrıca, zayıf PKOS'lu vakalarda, obez PKOS'lu vakalara göre daha yüksek DHEAS düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (165). Chen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da, fazla kilolu/obez PKOS hastalarının, normal kilolu PKOS hastalarına kıyasla daha düşük DHEAS düzeyleri sergilediği ortaya konmuştur (166). Moran ve ark.'nın 20-35 yaş aralığında 136 PKOS hastası ve yaşa uygun 42 kontrol grubu üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, obez PKOS grubunda obez olmayan PKOS grubuna göre daha düşük LH/FSH oranı ve DHEAS düzeyleri saptanmıştır (167). Çalışmalar arasındaki farklılıklar, büyük olasılıkla seçilmiş hasta popülasyonu ve yaşa bağlı olabilir. Bunun yanı sıra, farklı çalışmalarda kullanılan tanı kriterleri, hormon düzeylerinin ölçüm yöntemlerindeki varyasyonlar, örneklem büyüklükleri ve katılımcıların yaşam tarzı veya metabolik durumları da bu sonuçlardaki çeşitliliğe katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda fazla kilolu / obez PKOS'lu grupta HOMA-IR düzeyleri normal kilolu PKOS grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermedi, ancak bu grupta glukoz ve insülin seviyeleri daha yüksekti. Önceki bir çalışmada, hiperandrojenizmin, over androjen salgılanmasının uyarılması ve hepatik SHBG üretiminin inhibisyonu nedeniyle hiperinsülinemi açısından anlamlı bir risk taşıdığını göstermiştir (168). Artan yağ dokusu, aromataz, leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, insülin direnci ve dislipidemi gibi birçok faktörün üretimiyle ilişkilidir ve bu durumların tümü dokularda hasara yol açabilir. Obez PKOS hastalarında, obez kadınlara göre çok daha ciddi insülin direnci görüldüğü bildirilmiştir (169). İnsülin, insan luteinize granüloza hücrelerinde 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ekspresyonunu uyarır (170). Ancak insülin SHBG'yi azaltır ve bu da serbest androjen doku bulunabilirliğinin eş zamanlı olarak yükselmesine neden olur (171). İn vitro çalışmalar, insülinin hipotalamik nöronlardan GnRH salgılanmasını ve kültür ortamında hipofiz hücrelerinden LH salgılanmasını uyardığını göstermektedir (172, 173). Bu bulguların aksine, Pagan ve ark. PKOS'lu hastalarda VKİ'nin nöroendokrin düzensizliğe olan etkisini hipotalamik veya hipofiz düzeyinde incelemiş ve HOMA ile değerlendirilen insülin direnci ile hipofiz yanıtı arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, çalışmalarında hipofiz yanıtı ile açlık ya da uyarılmış insülin salınımı arasında da bir bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir (174). Önceki çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda insülin infüzyonlarının pulsatil LH salınımı üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (175, 176). Tek değişkenli regresyon analizinde HOMA-IR düzeyleri anlamlı iken, yaşın ve VKİ'nin etkilerinin arındırıldığı çok değişkenli regresyon analizinde önemini kaybetti. Bu bulgular,

insülinin VKİ'den bağımsız olarak LH ile ilişkili olmadığını gösteren diğer çalışmalarla uyum içindedir (174, 177).

Birçok çalışma, fazla kilolu / obez-PKOS'lu kadınlarda DHEAS düzeylerinin zayıf / normal kilolu PKOS'lu kadınlara kıyasla düşük olmasını DHEAS'ın koruyucu etkisine bağlamıştır (165-167). Hayvan çalışmalarında, ekzojen DHEA uygulamasının gıda alımında, vücut ağırlığında, toplam vücut yağ içeriğinde, farklı yağ depolarının ağırlığında ve yağ hücresi boyutunda önemli bir azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir (178). DHEA ile tedavi edilen sıçanların serum insülin konsantrasyonunun ve HOMA-IR'nın azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (179). Bu da, obezite, insülin direnci veya diğer hormonal dengesizliklere yanıt olarak, fazla kilolu/obez PKOS'lu hastalarda DHEAS'ın potansiyel olarak koruyucu bir mekanizma olarak daha fazla salgılanmasına yol açmış olabilir. Sıçan modellerinde DHEA'nın indüklenmesi inflamasyonu ve oksidatif stresi uyararak overde büyük foliküler kistlerin gelişmesine neden olduğunu gösterilmiştir. Bunun, glikoz intoleransı ve androjen fazlalığının ek etkileri de dahil olmak üzere insan PKOS'unu taklit ettiği bildirilmiştir (180). Ancak, insan çalışmalarında, ekzojen DHEA tedavisi, ileri yaştaki kadınlarda veya adrenal yetmezliği olan üreme çağındaki kadınlarda, vücut kompozisyonunu, insülin duyarlılığını ve metabolik profilleri değiştirmediği bildirilmiştir (181, 182). Bununla birlikte, DHEAS'ın abdominal obezite ve metabolik bozukluklar üzerindeki yararlı etkisi, eş zamanlı yüksek testosteron konsantrasyonunun eşlik eden anabolik etkisine ikincil olabilir (166).

Yukardaki bulgular, PKOS'la ilişkili hormonal değişikliklerin ve obezite ile ilişkili insülinin direncinin hipotalamik nöronlardan GnRH salgılanması ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak, kisspeptin, GnRH salgılanmasının ana düzenleyicisidir. Bu da PKOS'un ve insülin direncinin altında yatan patofizyolojik mekanizmasında kisspeptin önemli bir rol oynayabileceğini ve diğer belirteçlerden daha önemli bir gösterge olabileceğini gösterir. Birçok çalışmada, PKOS'lu kadınların artan kan kisspeptin düzeyleri sergilediği bildirilmiştir (126-129). Çalışmamızda, fazla kilolu / obez-PKOS'lu hastalarda daha belirgin olmak üzere PKOS'lu hastalarda endometrium *KISS-1* ekspresyonu kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti, ancak LH/FSH oranı ile anlamlı bir korelasyona sahip değildi. Zayıf PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada, kisspeptin düzeylerinin total testosteron düzeyleri ile pozitif bir korelasyon sahip olduğu, ancak LH/FSH oranı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (183). Hiperandrojenik durumlar, özellikle östradiol ve progesteronda, hipotalamusta over steroid hormon geri bildirim mekanizmasında bozukluklara yol açabilir. Deneysel çalışmalar, doğum öncesi androjen maruziyetinin

insülin direnci ve artmış LH seviyeleri ile karakterize PKOS fenotiplerini indükleyebileceğini göstermiştir (52). Ayrıca, doğum öncesi dihidrotestosteron uygulamasının sıçanların arkuat çekirdeğinde artan kisspeptin ekspresyonu bildirilmiştir (184). Bu bulgular, ekzojen kisspeptin uygulamasının LH salgısını ve pulsatesini artırabileceğini gösteren önceki çalışmalarla çelişmektedir (185, 186). Başka bir çalışmada ise, zayıf PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, artan LH/FSH oranı kıyasla kisspeptin seviyelerinde farklılık olmadığı bildirilmiştir (187). Bu bulgular, PKOS'lu hastalarda gözlemlenen aşırı kisspeptin salınımının, hormonal değişimlere bir yanıt mı olduğu yoksa tam tersine, bu hormonal değişikliklere yol açan bir etken mi olduğu sorusunu gündeme getirebilir. Amenoreli PKOS'lu kadınlarda kisspeptin proteinin pulsatil salınımı ile LH'nin epizodik salınımı arasında pozitif bir ilişki olduğu, ancak, oligomenoreli PKOS'lu kadınlarda bu iki hormon arasında böyle bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (135). Amenoreli PKOS'lu kadınlarda kisspeptin-LH korelasyonu varken, oligomenoreli kadınlarda bu ilişki olmaması, kisspeptin salınım örüntüsünde bir bozukluğa işaret edebilir. Bu, kisspeptin pulsatesini LH'nin pulsatil salınımını düzenleyebileceğini ve ovülasyon bozulmasına neden olabileceğini gösterebilir. Romero-Ruiz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS'lu 12 kadına 21 gün boyunca günde iki kez GMP dereceli kisspeptin 54 uygulanmış ve sadece üç deneğin foliküler gelişim gösterdiği ve ikisinin ovüle olduğu bildirilmiştir (188). Romero-Ruiz ve ark.'nın yaptığı çalışma, kisspeptin ekspresyonunun hormonal fonksiyonların düzenlenmesinde patolojik bir rol oynadığını desteklemektedir.

Aslında, kisspeptin, üreme fonksiyonunun temel düzenleyicisidir ve ekspresyonu erken ergenlikle yakından ilişkilidir (189). Buna karşın, birçok çalışmada da gösterildiği gibi, yaş ile kisspeptin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (22, 190-192). Bu, PKOS popülasyonunda tüm yaş gruplarında kisspeptinin önemli bir indikatör olarak değerlendirilebileceğini gösterebilir. Ancak, kisspeptin düzeyleri ile VKİ düzeyleri arasındaki ilişkiye dair literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Akad ve ark.'nın PKOS'lu hastalarda serum kisspeptin değişimlerini inceledikleri bir çalışmada, yüksek VKİ'li hastalarda normal VKİ'li hastalara kıyasla serum kisspeptin düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (190). Benzer şekilde, çalışmamızda da fazla kilolu / obez-PKOS hastalarında, normal kilolu-PKOS hastalarına göre artmış *KISS-1* ekspresyonu saptanmıştır. Bu bulguların aksine, İbrahim ve ark.'nın 60 PKOS'lu ve 40 kişilik kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada, serum kisspeptin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla PKOS hastalarında daha yüksek olduğu, ancak fazla kilolu / obez ve normal kilolu PKOS hastaları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (123). Ayrıca, Suudi kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada da normal kilolu ve fazla kilolu bireyler arasında kisspeptin serum düzeylerinin

benzer olduğu gözlenmiştir (193). Buna karşın, bazı çalışmalarda normal kilolu kadınlarda, fazla kilolu kadınlara kıyasla artmış kisspeptin düzeyleri rapor edilmiştir (194). Çalışmamızda, fazla kilolu / obez kontrol grubunda, normal kilolu kontrol grubuna kıyasla bez epitelinde ölçülen *KISS-1* ekspresyonu benzer bulunurken, stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* ekspresyonu daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar, muhtemelen kisspeptin düzeylerinin değerlendirilmesinde kullanılan metodolojilerdeki farklılıklara bağlı olabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma fertil PKOS'lu kadınların endometriumlarında bez epiteli ve stromal hücreler açısından *KISS-1* ekspresyonu araştıran ilk çalışmaydı.

Çalışmamızda bez epitelinde ve stromal hücrelerde ölçülen *KISS-1* ekspresyonu arasında yüksek bir korelasyon saptanmasına karşın bu hücrelerde ölçülen *KISS-1* ekspresyonu farklı seviyelerdeydi. Bu farklılık, bez epiteli ve stromal hücrelerin fonksiyonel özellikleri, hormonal sinyallere yanıtları ve doku mikroçevresindeki değişiklikler gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Bez epiteli, endometriyal bezlerin salgı fonksiyonlarını düzenlerken, stromal hücreler bağ dokusunun yapısal bütünlüğünü korur, immün yanıtları düzenler ve doku yenilenmesinde rol oynar (195, 196). Ayrıca, bu iki hücre tipi arasındaki etkileşimler, özellikle endometrial desidualizasyon gibi süreçlerde önemlidir. Bez epitelinde salgılanan proteinlerin stromal hücrelerin farklılaşma sürecini etkilediğini gösterilmiştir (197). Literatürde, kisspeptinin lokal dokulardaki farklı hücre tiplerinde farklı şekillerde eksprese edildiği ve bu hücre tiplerinin hormonlara farklı yanıt verdiği gösterilmiştir (142, 198). Bez epiteli ve stromal hücreler, östrojen, progesteron ve insülin gibi hormonal sinyallere farklı şekilde yanıt verebilir (199). Adet döngüsü sırasında, epitel hücrelerde kisspeptin ifadesi, potansiyel embriyo implantasyonuna hazırlıkla aynı zamana denk gelen geç salgılama fazında artar. Öte yandan, stromal hücreler, progesteron tarafından indüklenen ve gebeliğin sürdürülmesi için kritik olan desidualizasyon sürecinin bir parçası olarak artan kisspeptin ifadesi sergiler (200, 201). Overdeki stromal hücreler hormon üretiminde yoğun olarak yer alır ve 17-OH progesteron gibi androjenlere ve progestojenlere karşı oldukça hassastır. Stromal hücrelerdeki kisspeptin, özellikle steroidogenez etkileyerek yerel hormonal ortamı düzenlemede rol oynar. Hiperandrojenizmin ve bozulmuş steroid üretiminin yaygın olduğu PKOS'ta, stromal hücreler bu yüksek hormon seviyelerini düzenlemek için kisspeptin ifade edebilir (190, 202). Bu mekanizma endometrium stromal hücrelerdeki *KISS-1* ekspresyonu ile 17-OH progesteron düzeyleri arasındaki tespit etmiş olduğumuz korelasyonu açıklamaya destek olabilir. Hücreler arası *KISS-1* ekspresyonundaki farklılığa yönelik bir diğer mekanizma ise; kisspeptinin, reseptörüyle (*KISS1R*) etkileşiminin hücre tipine bağlı olarak farklı salınım etkilerini tetiklemesidir. Epitel

hücrelerde, kisspeptin hücre dışı matrisle etkileşime girerek, özellikle implantasyon sırasında hücrelerin yapışmasını ve iletişimini sağlar. Stromal hücrelerde, gebeliğin sürdürülmesi için kritik olan hücre çoğalması ve farklılaşma yollarını etkiler (9, 203).

Bu çalışmanın sonucunda, endometrium bez epitelinde ölçülen *KISS-1* ekspresyonunun stromal hücrelerden ölçülen skora kıyasla daha üstün tanısal performans sergilediğini saptadık. Ayrıca, PKOS'un bağımsız bir prediktörü olabileceğini ortaya koyduk. Bu, epitel hücrelerindeki *KISS-1* ekspresyonunun daha hassas bir belirteç olduğunu gösterebilir. Ayrıca, yukardaki açıklanan mekanizmalara ek olarak, değişen progesteron sinyalizasyonu ve inflamasyon nedeniyle endometrial fonksiyonun bozulduğu PKOS'ta, stromal kisspeptin seviyeleri daha az tutarlı olabilir ve sistemik hormonal dengesizlikleri epitel hücrelerdeki kadar doğru yansıtmayabilir (201). PKOS'u öngörmeye, bez epitelinden ölçülen *KISS-1* ekspresyonu, PKOS'un diğer hormon parametrelerine (LH/FSH oranı, total testosteron, DHEAS) kıyasla da daha üstün bir tanısal performans sergilerken, stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* ekspresyonu diğer hormon parametreleri ile benzer tanısal performans sergiledi. Ayrıca, bez epitelinden ölçülen *KISS-1* ekspresyonu hem yüksek duyarlılık (%81,8) hemde yüksek özgüllük sergilerken (%81,8), stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* ekspresyonu yüksek duyarlılığına (%90,9) karşın düşük özgüllük (%59,1) sergiledi. Önceki çalışmalarda PKOS'u öngörmeye serum kisspeptinin duyarlılığı %49-83 ve özgüllüğü %71-89 aralığında bildirilmiştir (204-206).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. VKİ ve yaş gibi demografik faktörler bazı hormonal parametreler üzerinde etkili olabileceği için, bu faktörlerin daha geniş bir yelpazede incelenmesi faydalı olacaktır. İkinci olarak, serum kisspeptin düzeyleri bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Kisspeptin değerlendirilmesinde kullanılan yöntem farklılıkları literatürle farklı sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, hücrelerdeki kisspeptin ekspresyonu ile dolaşımdaki kisspeptin düzeylerinin incelenmesi, hangi ölçümün daha güvenilir sonuçlar sağladığı yönünde bulgular sunabilir. Son olarak, kisspeptin ekspresyonunun zaman içinde nasıl değiştiğini ve bu değişimlerin obezitenin sistemik etkilerine olan katkısını ve PKOS üzerindeki etkilerini incelemek için uzun süreli geniş serilerde yapılacak takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada fertil PKOS'lu kadınların endometriumunda *KISS-1* ekspresyonunun, kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur ve çok değişkenli regresyon analizine göre *KISS-1* H skoru PKOS'un bağımsız bir prediktörüdür. Özellikle, obez PKOS hastaları daha yüksek *KISS-1* ekspresyonu sergilemekle birlikte, bu farklılığın hem bez epiteli hem de stromal hücrelerde *KISS-1* H skoru ölçümünde olduğu saptanmıştır. Ayrıca stromal hücrelerden ölçülen *KISS-1* H skoru ile, kilo ve VKİ düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon kilo ve VKİ'nin patogenezdaki önemini gösterebilir. Bu bulgular obezitenin, PKOS'daki hormonal dengesizlikleri daha da şiddetlendirdiği yönündeki görüşlerle tutarlıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre fertil PKOS'lu kadınların endometriumunda saptanan artmış *KISS-1* ekspresyonunun PKOS'un endometriumdaki etkilerini ortaya koymada önemli bir araştırma basamağı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada saptanan bulgular, kisspeptin'in PKOS patogenizinde potansiyel bir belirteç olduğunu hem doğrulamakta hem de genişletmektedir. Ancak, bu sonuçların daha geniş popülasyonlar üzerinde doğrulanması ve ek metodolojik yaklaşımlar kullanılarak tekrarlanması gerekebilir. Ayrıca *KISS-1* ekspresyonunun fertilité üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla tekrarlayan implantasyon bozukluğu, tekrarlayan gebelik kayıpları ve infertil hasta gruplarında benzer çalışmaların yapılması gerekliliği sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

1. Deans R. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7(10)
2. Witchel SF, Oberfield SE, and Pena AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019; 3(8):1545-73.
3. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1):41-7.
4. Bednarska S and Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26(2):359-67.
5. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, and Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res*. 2019; 150(4):333-44.
6. Schauer C, Tong T, Petitjean H, et al. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor neurons fire in synchrony with the female reproductive cycle. *J Neurophysiol*. 2015; 114(2):1008-21.
7. Moenter SM and Evans NP. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) measurements in pituitary portal blood: A history. *J Neuroendocrinol*. 2022; 34(5):e13065.
8. Sasaki K and Norwitz ER. Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(6):401-8.
9. Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The Role of Kisspeptin in the Control of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:925206.
10. Tng EL. Kisspeptin signalling and its roles in humans. *Singapore Med J*. 2015; 56(12):649-56.
11. Hu KL, Zhao H, Chang HM, Yu Y, and Qiao J. Kisspeptin/Kisspeptin Receptor System in the Ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8:365.
12. Zhao T, Zhang Q, Xiao X, et al. Associations of the KiSS-1 and GPR54 genetic polymorphism with polycystic ovary syndrome in Yunnan, China. *Gynecol Endocrinol*. 2022; 38(9):790-94.
13. Zeydabadi Nejad S, Ramezani Tehrani F, and Zadeh-Vakili A. The Role of Kisspeptin in Female Reproduction. *Int J Endocrinol Metab*. 2017; 15(3):e44337.
14. Perdices-Lopez C, Avendano MS, Barroso A, et al. Connecting nutritional deprivation and pubertal inhibition via GRK2-mediated repression of kisspeptin actions in GnRH neurons. *Metabolism*. 2022; 129:155141.
15. Leon S, Barroso A, Vazquez MJ, et al. Direct Actions of Kisspeptins on GnRH Neurons Permit Attainment of Fertility but are Insufficient to Fully Preserve Gonadotropic Axis Activity. *Sci Rep*. 2016; 6:19206.
16. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, and Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(19):10972-6.
17. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003; 349(17):1614-27.
18. Dhillo WS, Chaudhri OB, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(12):6609-15.
19. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(5):1761-6.

20. Jayasena CN, Abbara A, Veldhuis JD, et al. Increasing LH pulsatility in women with hypothalamic amenorrhoea using intravenous infusion of Kisspeptin-54. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):E953-61.
21. Chen X, Mo Y, Li L, Chen Y, Li Y, and Yang D. Increased plasma metastin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149(1):72-6.
22. Gorkem U, Togrul C, Arslan E, Sargin Oruc A, and Buyukkayaci Duman N. Is there a role for kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(2):157-60.
23. Panidis D, Rouso D, Koliakos G, et al. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 85(6):1778-83.
24. Albalawi FS, Daghestani MH, Daghestani MH, Eldali A, and Warsy AS. rs4889 polymorphism in KISS1 gene, its effect on polycystic ovary syndrome development and anthropometric and hormonal parameters in Saudi women. *J Biomed Sci.* 2018; 25(1):50.
25. Zhang J, Jin L, Kong L, Nie L, and Yuan D. Physiological and pathological roles of locally expressed kisspeptin and KISS1R in the endometrium. *Hum Reprod.* 2023; 38(7):1253-60.
26. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, and Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol.* 2016; 7:124.
27. Motlagh Asghari K, Nejadghaderi SA, Alizadeh M, et al. Burden of polycystic ovary syndrome in the Middle East and North Africa region, 1990-2019. *Sci Rep.* 2022; 12(1):7039.
28. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, and Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busserelin. *Hum Reprod.* 1993; 8(6):959-64.
29. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4237-45.
30. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9):1602-18.
31. Xita N, Georgiou I, and Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(6):717-25.
32. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, and Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6):2100-4.
33. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, and Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000; 21(6):671-96.
34. Barsky M, Merkison J, Hosseinzadeh P, et al. Fetal programming of polycystic ovary syndrome: Effects of androgen exposure on prenatal ovarian development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021; 207:105830.
35. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, and Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019; 13:1179558119874042.
36. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, and Boulet SL. Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4):299 e1-7.
37. Kumarapeli V, Seneviratne Rde A, Wijeyaratne CN, Yapa RM, and Dodampahala SH. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(3):321-8.
38. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, and Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(4):274-80.
39. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JJ, Hsueh WA, and Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril.* 2005; 84(3):766-9.

40. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, and Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(9):3078-82.
41. Davis SR, Knight S, White V, Claridge C, Davis BJ, and Bell R. Preliminary indication of a high prevalence of polycystic ovary syndrome in indigenous Australian women. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16(6):443-6.
42. Engmann L, Jin S, Sun F, et al. Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(5):493 e1-93 e13.
43. Singh S, Pal N, Shubham S, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med.* 2023; 12(4)
44. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2)
45. Ilie IR and Georgescu CE. Polycystic Ovary Syndrome-Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA. *Adv Clin Chem.* 2015; 71:25-45.
46. Rutkowska AZ and Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 2016; 106(4):948-58.
47. Jozkowiak M, Piotrowska-Kempisty H, Kobylarek D, et al. Endocrine Disrupting Chemicals in Polycystic Ovary Syndrome: The Relevant Role of the Theca and Granulosa Cells in the Pathogenesis of the Ovarian Dysfunction. *Cells.* 2022; 12(1)
48. Steegers-Theunissen RPM, Wiegel RE, Jansen PW, Laven JSE, and Sinclair KD. Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during Puberty and Adolescence. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21)
49. Yang S, Yang C, Pei R, et al. Investigation on the association of occupational stress with risk of polycystic ovary syndrome and mediating effects of HOMA-IR. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(11):961-64.
50. Wang J, Wu D, Guo H, and Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019; 236:116940.
51. Zhang C, Hu J, Wang W, Sun Y, and Sun K. HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS. *FASEB J.* 2020; 34(7):9563-74.
52. Rosenfield RL and Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016; 37(5):467-520.
53. Qin KN and Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 145(1-2):111-21.
54. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, and Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020; 502:214-21.
55. Mohan A, Haider R, Fakhor H, et al. Vitamin D and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Ann Med Surg (Lond).* 2023; 85(7):3506-11.
56. Ciebiera M, Esfandyari S, Sibli H, et al. Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives. *Nutrients.* 2021; 13(4)
57. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, and Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11 Suppl 1:S429-S32.
58. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome- Narrative Review. *Nutrients.* 2021; 13(7)
59. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7)
60. Liu Y, Liu H, Li Z, et al. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front Immunol.* 2021; 12:685724.
61. Mancini A, Bruno C, Vergani E, d'Abate C, Giacchi E, and Silvestrini A. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4)

62. Liu Y, Yu Z, Zhao S, et al. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2021; 38(2):471-77.
63. Uyanikoglu H, Sabuncu T, Dursun H, Sezen H, and Aksoy N. Circulating levels of apoptotic markers and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome: a case-controlled descriptive study. *Biomarkers.* 2017; 22(7):643-47.
64. Ozer A, Bakacak M, Kiran H, et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol.* 2016; 87(11):733-38.
65. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, and Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296(3):405-19.
66. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, and Watanabe R. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Compr Physiol.* 2017; 7(3):765-81.
67. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, and Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 48:103-14.
68. Lentscher JA and Decherney AH. Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2021; 64(1):3-11.
69. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, and Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 37:98-118.
70. Teede H, Deeks A, and Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010; 8:41.
71. Witchel SF, Burghard AC, Tao RH, and Oberfield SE. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(4):562-69.
72. Christ JP and Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(6)
73. Sharma A and Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am.* 2021; 105(6):1099-116.
74. Kostopoulou E, Anagnostis P, Bosdou JK, Spiliotis BE, and Goulis DG. Polycystic ovary Syndrome in Adolescents: Pitfalls in Diagnosis and Management. *Curr Obes Rep.* 2020; 9(3):193-203.
75. Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020; 33(5):445-47.
76. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(3):334-52.
77. Wang S, Zhang M, Hu X, et al. Diagnostic values of MRI indexes for polycystic ovary syndrome. *Acta Radiol.* 2023; 64(2):806-13.
78. Debnath J, Satija L, Suri A, et al. Follicular Monitoring: Comparison of Transabdominal and Transvaginal Sonography. *Med J Armed Forces India.* 2000; 56(1):3-6.
79. Park CH and Chun S. Influence of combined oral contraceptives on polycystic ovarian morphology-related parameters in Korean women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2020; 63(1):80-86.
80. Wasnik AP, Menias CO, Platt JF, Lalchandani UR, Bedi DG, and Elsayes KM. Multimodality imaging of ovarian cystic lesions: Review with an imaging based algorithmic approach. *World J Radiol.* 2013; 5(3):113-25.
81. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):453-62.
82. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(5):580-99.
83. Erdogan G, Pabuccu R, Ertek S, et al. Late-onset congenital adrenal hyperplasia with Cushing syndrome. *Intern Med.* 2014; 53(17):1955-9.

84. Moran C and Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med.* 2003; 21(3):295-300.
85. Arnaldi G and Martino M. Androgens in Cushing's Syndrome. *Front Horm Res.* 2019; 53:77-91.
86. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5593-602.
87. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arno J, Newell-Price JD, et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(9):3083-8.
88. Yesiladali M, Yazici MGK, Attar E, and Kelestimur F. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(9)
89. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4565-92.
90. Tsouma I, Kouskouni E, Demeridou S, et al. Lipid lipoprotein profile alterations in Greek infertile women with polycystic ovaries: influence of adipocytokines levels. *In Vivo.* 2014; 28(5):935-9.
91. Spalkowska M, Mrozinska S, Galuszka-Bednarczyk A, et al. The PCOS Patients differ in Lipid Profile According to their Phenotypes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 126(7):437-44.
92. Kumar DRN, Seshadri KG, and Pandurangi M. Effect of Metformin-sustained Release Therapy on Low-density Lipoprotein Size and Adiponectin in the South Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017; 21(5):679-83.
93. Pan JX, Tan YJ, Wang FF, et al. Aberrant expression and DNA methylation of lipid metabolism genes in PCOS: a new insight into its pathogenesis. *Clin Epigenetics.* 2018; 10:6.
94. Jeanes YM and Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017; 30(1):97-105.
95. Agrawal At, Dave A, and Jaiswal A. Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2023; 15(10):e46859.
96. Vasyukova E, Zaikova E, Kalinina O, et al. Inflammatory and Anti-Inflammatory Parameters in PCOS Patients Depending on Body Mass Index: A Case-Control Study. *Biomedicines.* 2023; 11(10)
97. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Wendland N, et al. Relation between Inflammation, Oxidative Stress, and Macronutrient Intakes in Normal and Excessive Body Weight Adolescent Girls with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 2021; 13(3)
98. Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R, and Habib S. Cardio-Metabolic Disease and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Narrative Review. *Cureus.* 2022; 14(5):e25076.
99. Khan MS, Kim HS, Kim R, Yoon SH, and Kim SG. Dysregulated Liver Metabolism and Polycystic Ovarian Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8)
100. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, and Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4):1357-63.
101. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, and McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb).* 2000; 3(2):101-05.
102. Boomsma CM, Fauser BC, and Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008; 26(1):72-84.
103. Bentley-Lewis R, Seely E, and Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(2):433-49, ix-x.
104. Manzoor S, Ganie MA, Amin S, et al. Oral contraceptive use increases risk of inflammatory and coagulatory disorders in women with Polycystic Ovarian Syndrome: An observational study. *Sci Rep.* 2019; 9(1):10182.
105. Damone AL, Joham AE, Loxton D, Earnest A, Teede HJ, and Moran LJ. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med.* 2019; 49(9):1510-20.

106. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, and Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2009; 92(6):1966-82.
107. Williams T, Mortada R, and Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2016; 94(2):106-13.
108. Aly JM and Decherney AH. Lifestyle Modifications in PCOS. *Clin Obstet Gynecol*. 2021; 64(1):83-89.
109. Notaro ALG and Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022; 39(3):573-79.
110. Oguz SH and Yildiz BO. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021; 36(2):296-311.
111. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, and Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(8):CD011054.
112. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(2):146-70.
113. Badawy A and Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011; 3:25-35.
114. Della Corte L, Boccia D, Palumbo M, et al. Is There Still a Place for Surgery in Patients with PCOS? A Review. *Life (Basel)*. 2023; 13(6)
115. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem*. 2001; 276(37):34631-6.
116. d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Carlton MB, and Colledge WH. Kisspeptin can stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release by a direct action at GnRH nerve terminals. *Endocrinology*. 2008; 149(8):3926-32.
117. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(23):1731-7.
118. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001; 411(6837):613-7.
119. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem*. 2001; 276(31):28969-75.
120. Silveira LG, Latronico AC, and Seminara SB. Kisspeptin and clinical disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 784:187-99.
121. Araujo BS, Baracat MCP, Dos Santos Simoes R, et al. Kisspeptin Influence on Polycystic Ovary Syndrome-a Mini Review. *Reprod Sci*. 2020; 27(2):455-60.
122. Gao M, Tao X, Zhang Q, He W, Zhao T, and Yuan T. Correlation between kisspeptin and biochemical markers in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2023; 39(1):2215869.
123. Ibrahim RO, Omer SH, and Fattah CN. The Correlation between Hormonal Disturbance in PCOS Women and Serum Level of Kisspeptin. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020:6237141.
124. McCartney CR and Campbell RE. Abnormal GnRH Pulsatility in Polycystic Ovary Syndrome: Recent Insights. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020; 12:78-84.
125. Johansson J and Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:762615.
126. Tang R, Ding X, and Zhu J. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2019; 10:298.
127. Emekci Ozay O, Ozay AC, Acar B, Cagliyan E, Seçil M, and Küme T. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*. 2016; 32(9):718-22.

128. Wang T, Han S, Tian W, Zhao M, and Zhang H. Effects of kisspeptin on pathogenesis and energy metabolism in polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*. 2019; 35(9):807-10.
129. Liu J, Qu T, Li Z, et al. Serum kisspeptin levels in polycystic ovary syndrome: a meta- analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021; 47(6):2157-65.
130. Gunawardena DA, Gunawardena KA, Ratnayaka RM, and Vasanthanathan NS. The clinical spectrum of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis)-a report of eighteen cases. *Br J Dermatol*. 1975; 92(4):363-73.
131. Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, Tkachenko NN, et al. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome-is there any connection? *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017; 66(6):73-80.
132. Pasquali R and Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12(5):542-51.
133. Castellano JM, Gaytan M, Roa J, et al. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? *Endocrinology*. 2006; 147(10):4852-62.
134. Li X and Shao R. PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2014; 4(1):73-9.
135. Katulski K, Podfigurna A, Czyzyk A, Meczekalski B, and Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatile temporal coupling in PCOS patients. *Endocrine*. 2018; 61(1):149-57.
136. Jayasena CN, Comninou AN, Veldhuis JD, et al. A single injection of kisspeptin-54 temporarily increases luteinizing hormone pulsatility in healthy women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(4):558-63.
137. Hameed S, Jayasena CN, and Dhillo WS. Kisspeptin and fertility. *J Endocrinol*. 2011; 208(2):97-105.
138. d'Anglemont de Tassigny X and Colledge WH. The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiology (Bethesda)*. 2010; 25(4):207-17.
139. Timologou A, Zafrakas M, Grimbizis G, et al. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressors KAI1 and KISS1 in endometriosis and normal endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 199:110-5.
140. Schmidt E, Haase M, Ziegler E, Emons G, and Grundker C. Kisspeptin-10 inhibits stromal-derived factor 1-induced invasion of human endometrial cancer cells. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(2):210-7.
141. Jiang T, Zhang SL, Lin B, Meng LR, and Gao H. [Expression and clinical significance of KISS-1 and GPR54 mRNA in endometrial carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005; 27(4):229-31.
142. Abdelkareem AO, Alotaibi FT, AlKusayer GM, et al. Immunoreactivity of Kisspeptin and Kisspeptin Receptor in Eutopic and Ectopic Endometrial Tissue of Women With and Without Endometriosis. *Reprod Sci*. 2020; 27(9):1731-41.
143. Schober P, Boer C, and Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018; 126(5):1763-68.
144. DeLong ER, DeLong DM, and Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3):837-45.
145. Arao Y, Hamilton KJ, Wu SP, Tsai MJ, DeMayo FJ, and Korach KS. Dysregulation of hypothalamic-pituitary estrogen receptor alpha-mediated signaling causes episodic LH secretion and cystic ovary. *FASEB J*. 2019; 33(6):7375-86.
146. Wintermantel TM, Campbell RE, Porteous R, et al. Definition of estrogen receptor pathway critical for estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility. *Neuron*. 2006; 52(2):271-80.
147. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, and Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022; 39(11):2439-73.
148. Boucher H, Robin G, Ribiere L, Martin C, Espiard S, and Catteau-Jonard S. Is it useful to measure DHEAS levels in PCOS? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2024; 85(2):95-99.
149. Goodarzi MO, Carmina E, and Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 145:213-25.

150. Carmina E and Longo RA. Increased Prevalence of Elevated DHEAS in PCOS Women with Non-Classic (B or C) Phenotypes: A Retrospective Analysis in Patients Aged 20 to 29 Years. *Cells*. 2022; 11(20)
151. Bizuneh AD, Joham AE, Teede H, et al. Evaluating the diagnostic accuracy of androgen measurement in polycystic ovary syndrome: a systematic review and diagnostic meta-analysis to inform evidence-based guidelines. *Human Reproduction Update*. 2024:dmae028.
152. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108(10):2447-69.
153. Alhassan S, Elmugadam A, Elfadil GA, et al. Diagnostic Performance of Anti-Mullerian Hormone, Luteinizing Hormone to Follicle-Stimulating Hormone Ratio, Testosterone, and Prolactin to Predict Polycystic Ovary Syndrome Among Sudanese Women. *Int J Womens Health*. 2023; 15:837-43.
154. Le MT, Le VNS, Le DD, Nguyen VQH, Chen C, and Cao NT. Exploration of the role of anti-Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 90(4):579-85.
155. Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med*. 2020; 9(6)
156. Evliyaoglu O, Imohl M, Weiskirchen R, and van Helden J. Age-specific reference values improve the diagnostic performance of AMH in polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(8):1291-301.
157. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Med Arch*. 2020; 74(4):289-93.
158. Beydoun HA, Beydoun MA, Wiggins N, and Stadtmauer L. Relationship of obesity-related disturbances with LH/FSH ratio among post-menopausal women in the United States. *Maturitas*. 2012; 71(1):55-61.
159. Bizon A, Placzkowska S, Niepsuj J, et al. Body Composition and Its Impact on the Hormonal Disturbances in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 2021; 13(12)
160. Neubronner SA, Indran IR, Chan YH, Thu AWP, and Yong EL. Effect of body mass index (BMI) on phenotypic features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in Singapore women: a prospective cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2021; 21(1):135.
161. Lal L, Bharti A, and Perween A. To study the status of LH: FSH ratio in obese and non-obese patients of polycystic ovarian syndrome. *IOSR J Dent Med Sci*. 2017; 16(01):20-23.
162. Büyükyılmaz G, Koca SB, Adigüzel KT, Boyraz M, and Gurbuz F. The Role of the AMH, SHBG, Free Androgen Index and LH/FSH Ratio in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2024; 18(1):34-40.
163. Yuan C, Liu X, Mao Y, Diao F, Cui Y, and Liu J. Polycystic ovary syndrome patients with high BMI tend to have functional disorders of androgen excess: a prospective study. *J Biomed Res*. 2016; 30(3):197-202.
164. Cupisti S, Dittrich R, Binder H, et al. Influence of body mass index on measured and calculated androgen parameters in adult women with Hirsutism and PCOS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115(6):380-6.
165. Khan SH, Rizvi SA, Shahid R, and Manzoor R. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 31(3):253-57.
166. Chen MJ, Chen CD, Yang JH, et al. High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2011; 26(1):227-34.
167. Moran C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, and Moran S. Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(3):942-50.
168. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, and Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(4):219-31.
169. Liang SJ, Liou TH, Lin HW, Hsu CS, Tzeng CR, and Hsu MI. Obesity is the predominant predictor of impaired glucose tolerance and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91(10):1167-72.

170. McGee E, Sawetawan C, Bird I, Rainey WE, and Carr BR. The effects of insulin on 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in human luteinized granulosa cells. *J Soc Gynecol Investig.* 1995; 2(3):535-41.
171. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, and Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(7):883-96.
172. Burcelin R, Thorens B, Glauser M, Gaillard RC, and Pralong FP. Gonadotropin-releasing hormone secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin. *Endocrinology.* 2003; 144(10):4484-91.
173. Adashi EY, Hsueh AJ, and Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology.* 1981; 108(4):1441-9.
174. Pagan YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, and Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4):1309-16.
175. Dunaif A and Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1989; 83(1):23-9.
176. Patel K, Coffler MS, Dahan MH, et al. Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11):5456-61.
177. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, and Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(11):3728-33.
178. de Heredia FP, Cerezo D, Zamora S, and Garaulet M. Effect of dehydroepiandrosterone on protein and fat digestibility, body protein and muscular composition in high-fat-diet-fed old rats. *Br J Nutr.* 2007; 97(3):464-70.
179. Sanchez J, Perez-Heredia F, Priego T, et al. Dehydroepiandrosterone prevents age-associated alterations, increasing insulin sensitivity. *J Nutr Biochem.* 2008; 19(12):809-18.
180. Li Y, Zheng Q, Sun D, et al. Dehydroepiandrosterone stimulates inflammation and impairs ovarian functions of polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol.* 2019; 234(5):7435-47.
181. Allolio B and Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13(7):288-94.
182. Christiansen JJ, Gravholt CH, Fisker S, et al. Very short term dehydroepiandrosterone treatment in female adrenal failure: impact on carbohydrate, lipid and protein metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(1):77-85.
183. Pratama G, Wiweko B, Asmarinah, et al. Mechanism of elevated LH/FSH ratio in lean PCOS revisited: a path analysis. *Sci Rep.* 2024; 14(1):8229.
184. Osuka S, Nakanishi N, Murase T, et al. Animal models of polycystic ovary syndrome: A review of hormone-induced rodent models focused on hypothalamus-pituitary-ovary axis and neuropeptides. *Reprod Med Biol.* 2019; 18(2):151-60.
185. Skorupskaite K, George JT, and Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(4):485-500.
186. Young J, George JT, Tello JA, et al. Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: physiological, pathophysiological and therapeutic implications. *Neuroendocrinology.* 2013; 97(2):193-202.
187. Daghestani MH. Evaluation of biochemical, endocrine, and metabolic biomarkers for the early diagnosis of polycystic ovary syndrome among non-obese Saudi women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 142(2):162-69.
188. Romero-Ruiz A, Skorupskaite K, Gaytan F, et al. Kisspeptin treatment induces gonadotropic responses and rescues ovulation in a subset of preclinical models and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2019; 34(12):2495-512.
189. Cintra RG, Wajnsztein R, Trevisan CM, et al. Kisspeptin Levels in Girls with Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr.* 2020; 93(11-12):589-98.

190. Akad M, Socolov R, Furnica C, et al. Kisspeptin Variations in Patients with Polycystic Ovary Syndrome-A Prospective Case Control Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(6)
191. Jeon YE, Lee KE, Jung JA, et al. Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2013; 75(4):268-74.
192. Emekci Ozay O, Ozay AC, Acar B, Cagliyan E, Secil M, and Kume T. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(9):718-22.
193. Rafique N and Latif R. Serum kisspeptin levels in normal and overweight Saudi females and its relation with anthropometric indices. *Ann Saudi Med*. 2015; 35(2):157-60.
194. Kolodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmalek E, Korek E, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiol Res*. 2018; 67(1):45-56.
195. Srivastava A, Sengupta J, Kriplani A, Roy KK, and Ghosh D. Profiles of cytokines secreted by isolated human endometrial cells under the influence of chorionic gonadotropin during the window of embryo implantation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11:116.
196. Queckborner S, Syk Lundberg E, Gemzell-Danielsson K, and Davies LC. Endometrial stromal cells exhibit a distinct phenotypic and immunomodulatory profile. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1):15.
197. Fitzgerald HC, Kelleher AM, Ranjit C, Schust DJ, and Spencer TE. Basolateral secretions of human endometrial epithelial organoids impact stromal cell decidualization. *Mol Hum Reprod*. 2023; 29(4)
198. Cao Y, Li Z, Jiang W, Ling Y, and Kuang H. Reproductive functions of Kisspeptin/KISS1R Systems in the Periphery. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019; 17(1):65.
199. Grund S and Grummer R. Direct Cell(-)Cell Interactions in the Endometrium and in Endometrial Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(8)
200. Wu HM, Huang HY, Soong YK, Leung PCK, and Wang HS. Kisspeptin regulation of human decidual stromal cells motility via FAK-Src intracellular tyrosine kinases. *Hum Reprod*. 2019; 34(7):1291-301.
201. Hu KL, Chang HM, Zhao HC, Yu Y, Li R, and Qiao J. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(3):326-43.
202. Zarei E, Binabaj MM, Zadeh FM, Bakhshandeh Nosrat S, Veghari G, and Mansourian A. Kisspeptin levels in relation to sex hormone profile among PCOS patients. *Ir J Med Sci*. 2022; 191(4):1711-16.
203. McEwan M, Lins RJ, Munro SK, Vincent ZL, Ponnampalam AP, and Mitchell MD. Cytokine regulation during the formation of the fetal-maternal interface: focus on cell-cell adhesion and remodelling of the extra-cellular matrix. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20(3):241-9.
204. Kaya C, Alay I, Babayeva G, et al. Serum Kisspeptin levels in unexplained infertility, polycystic ovary syndrome, and male factor infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35(3):228-32.
205. Daghestani MH, Daghestani MH, Warsy A, et al. Adverse Effects of Selected Markers on the Metabolic and Endocrine Profiles of Obese Women With and Without PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:665446.
206. Abdalqader MM and Hussein SS. Metastatin as a Marker for Hyperandrogenemia in Iraqi Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol Int*. 2020; 2020:5216903.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU							
NO: 13.12.2023	Tarih: 13.12.2023						
KONU: Etik Kurulu Kararı							
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Normal Kilolu ve Fazla Kilolu/Obez Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınların Endometriyumlarında KISS-1 Ekspresyonunun Araştırılması						
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN FİRH BÜLÜK NO/SİZE	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi					
	TELEFON	216 570 41 90					
	FAKS	216 565 35 26					
	E-POSTA	etik@sb-goztepehastanesi.gov.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNYANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Abdülkadir Turgut-Doç. Dr. Meryem Hocaoglu- Dr. Fatma Berna Aydoğdu-Dr Öğretim Üyesi Elif Gelenli Dolanbay- Dr. Tugay Mert					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi					
	VARSA İDARİ SORUMLU UNYANI/ADI/SOYADI						
	DESTEKLEYİCİ						
	FRİGE YÜRÜTÜCÜSÜ UNYANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ						
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/> Görüşmelilerle ilgili çalışmalar <input type="checkbox"/> Tıbbi cihaz klinik araştırmaları <input type="checkbox"/> in vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırmalar <input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	DİL			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLAR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA BİROÇURU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	Belge Adı			Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SÖZLEŞME RAPORU	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/013	Tarih: 13.12.2023					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın görülmüş, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunan olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan bulunmadığına ilişkin olarak etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yürürlükte bulunan yönetmelik kapsamında yürürlükte araştırma/çalışmalar için Türkçe, İngilizce ve Tıbbi Cihaz Kurumlarının için alınması gerekmektedir.						

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 13.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Normal Kilolu ve Fazla Kilolu/Obez Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınların Endometriyumlarında KISS-1 Ekspresyonunun Araştırılması
VARSA, ARAŞTIRMANIN PROTOKÖL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
-----------------------------------	---

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şekirü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İpeç MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Dündar	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sıhka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hacer Hüran Mula	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirci	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İçişleri		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

* Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

EK 2: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın adı: Normal Kilolu ve Fazla Kilolu/Obez Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınların Endometriumlarında KISS-1 Ekspresyonun Araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Abdulkadir Turgut (Tez Danışmanı)

Diğer Araştırmacıların Adı:

Doç. Dr. Meryem Hocaoğlu

Dr. Fatma Berna Aydoğdu

Dr. Öğr. Üyesi Elif Gelenli Dolanbay

Dr. Tugay Mert

“Normal Kilolu ve Fazla Kilolu/Obez Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınların Endometriumlarında KISS-1 Ekspresyonun Araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amacı ve dayanağı:

“Normal Kilolu ve Fazla Kilolu/Obez Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınların Endometriumlarında KISS-1 Ekspresyonun Araştırılması” isimli bir çalışma yürütmekteyiz. Üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla karşılaşılan “Polikistik Over Sendromu” (PKOS) adet görememe veya uzun aralıklarla adet görme gibi düzensizliklerle kendini belli eden hormonal bir bozukluktur. PKOS’lu kadınlarda kanda androjen denilen hormon artışına bağlı olarak kıllanma artışı, sivilcelenme, erkek tipi saç dökülmesi, ciltte yağlanma gibi fiziksel durumların yanı sıra infertilite (kısırlık) gibi üreme sağlığı sorunları da görülebilmektedir. Kısırlık polikliniğine başvuran hastaların büyük bir kısmını PKOS’ lu kadınlar oluşturmaktadır. Bu sebeple polikistik over sendromunun tanısını koyabilmek hastaları tedavi etmek ve hastalarda olabilecek ek patolojileri (örneğin: insülin direnci, kısırlık) öngörmek adına önem taşır. Çalışmamızda polikistik over sendromunda hastaların rahim duvarından alınan biyopsideki 'kisspeptin' isimli histopatolojik belirteç düzeyini ölçmeyi ve normal kadınlarla kıyaslamayı planladık.

Çalışmamıza daveti kabul eden poliklinik hastalarımızdan PKOS’ lu kadınların adet görmeleri sağlanarak ya da adet görmeleri beklenecek adetlerinin 2. veya 3. gününde muayeneye çağrılacaklardır. Muayene günü PKOS’ lu hastalardan rutin tetkik ve değerlendirmelere ek kan örneği alınacaktır. Rutin kandan bakılan testler isteneceği için hastalara sabahdan aç olarak başvurmaları gerektiği belirtilecektir. Hastalar tetkik sonuçları ile değerlendirilecek ve Endokrinoloji Bölümü’ne de yönlendirileceklerdir. Ultrason muayenesi çalışmamızın gerekliliği olarak transvajinal (vajinal yolla) bakılarak yapılacaktır. Hastaların adetlerinin 24-28. Günlerinde hastaların rahim içi zarı dokusundan örnek alınacaktır. PKOS olmayan grup (kontrol grup) ise miyom, yumurtalık kisti gibi nedenler (iyi huylu jinekolojik hastalılar) ile cerrahi tedaviye karar verilen ve tıbbi gereklilik ile rahim içi zarından örnek alınacak hastalardan oluşacaktır. Çalışmaya katılmaya karar vermeniz halinde hasta grubu (PKOS) veya kontrol grubu (iyi huylu jinekolojik hastalılar) içinde yer almanız beklenecektir. Bu çalışmaya katıldığınızda size çalışmanın gereksinimi nedeniyle hiçbir tedavi uygulanmayacaktır. Tıbbi gereklilik dışında bir izlem veya tedavi asla uygulanmayacaktır. İleriye dönük olarak yapılması planlanan bu çalışmada 44 gönüllüden oluşan hasta popülasyonu oluşturmayı hedefledik. Hastaların tetkik ve tedavileri boyunca elde edilecek rutin kan test sonuçları, görüntüleme raporları, rahim içi zarı örnekleri kayıt edilecek ve elde edilecek sonuçların karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi yapılacaktır.

Dikkat edilmesi gereken hususlar:

- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.
- İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimde bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulup, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.
- Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Kamuoyuna açıklanmayıp; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.
- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün beyanı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında, Doç. Dr. Abdulkadir TURGUT tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi

müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK 3: İNTİHAL RAPORU

Normal Kilolu ve Fazla Kilolu / Obez Polikistik Over Sendromlu Kadınların Endometriyumlarında KISS-1 Ekspresyonunun Araştırılması

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 8	% 5	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	ozbay, Aysun. "Sican Ovaryum Dokusunda Doksorubisin İle İndüklenmiş Follikuler Apoptotik Aktivasyonda Visnagin'in Koruyucu Etkisi", Bursa Uludağ University (Turkey), 2021 Yayın	<% 1

EK 4: BÜTÇE

Araştırmanın Başlığı: Normal Kilolu ve Fazla Kilolu/Obez Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınların Endometriyumlarında KISS-1 Ekspresyonun Araştırılması

15.700,00 TRY tarafımızca karşılanacaktır.

PROFORMA

SAYIN : İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ

İSTANBUL

PROFORMA TARİHİ : 02.10.2023

İLGİ :

İLGİLİ: Dr.Meryem HOCAOĞLU

SN	MARKA	ÜRÜN KODU	ÜRÜN CİNSİ & ÖZELLİKLERİ	KDV	MİKTARI	BİRİMİ	BİRİM FİYATI	TUTARI (USD)
1	Santa Cruz	sc-101246	KISS-1 [24-Q] Conc. 1mL (1:50-500)	20%	1	ADET	500,00 \$	500,00 \$
4	EPIPLAST	IHC-TBS10-1L	EPH-IHC TBS Ph:7.6 10X [1L]	10%	1	ADET	30,00 \$	30,00 \$
5	EPIPLAST	IHC-TEB10-1L	EPH-IHC Tris-EDTA Buffer pH:9.0 10X [1L]	10%	1	ADET	50,00 \$	50,00 \$
8	EPIGLASS	EG-SC4550W	LAM, Renkli, 45 Rodajlı [50/PK]	20%	3	PAKET	3,00 \$	9,00 \$
9	EPIGLASS	EG-SP9072W	LAM, Positif Yüklü,90 Rodajlı [72/PK]	20%	3	PAKET	10,00 \$	30,00 \$
10	EPIGLASS	EG-CS2460	LAMEL, 24x60mM [100/PK]	20%	3	PAKET	1,75 \$	5,25 \$
KDV HARIÇ TOPLAM :							624,25 \$	
							%10 KDV :	8,00 \$
							%20 KDV :	108,85 \$
GENEL TOPLAM :							741,10 \$	

KDV HARIÇ FİYATLARDIR

İSKONTO : NET FİYATLARDIR

TEKLİF OPSİYONU : 30 GÜNDÜR

TESLİMAT : 30 GÜNDÜR

ÖDEME : 45 GÜNDÜR

Saygılarımızla

Ahmet UĞURLU

Araştırmanın Kaynağı: Araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.

Toplam Tutar (TL): 15.700,00 TRY

Araştırma ile ilgili rutin/rutin dışı test, laboratuvar vb. muayenelerinin bedelinin kamuya ait fon ve bütçelerden veya özel sağlık sigortalarından karşılanmayacağını veya kişiye ödettilmeyeceğini, araştırmayı destekleyen kişi veya kuruluş tarafından ödeneceğini taahhüt ederim.