



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
BETATROPHİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ**

Dr. Yasin HAYDAROĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
BETATROPHİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ**

Dr. Yasin HAYDAROĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hacer Cavidan GÜLERMAN

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Emekleri ve yoğun özverili çalışmasıyla eğitim standartlarımızı daima yükselten, bilgi ve tecrübeleri ile bizlere çok değerli katkılarda bulunan hastane başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e;

Danışmanlığında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim boyunca bana tecrübeleri ile yol gösteren, tez çalışmam boyunca bilimsel anlamda katkılarının yanında desteğini ve güler yüzünü eksik etmeyen saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. H. Cavidan GÜLERMAN'a,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde başlayan ve Ankara Şehir Hastanesi'nde devam eden uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ve tecrübeleri ile yoluma ışık tutan tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Cerrahi sanatının inceliklerini öğrenmemde, üzerimde çok değerli emek ve katkıları olan, kendilerini örnek aldığım saygıdeğer ustalarım Prof. Dr. Orhan AKSAKAL ve Prof. Dr. Hüseyin YEŞİLYURT hocalarıma ve Doç. Dr. Mahmut Kuntay KOKANALI abime;

Tez çalışmalarımda kıymetli destekleri ve dostlukları için çalışma arkadaşım Dr. Hilal BULUT'a ve değerli kardeşim Dr Atahan TOYRAN'a;

Dostluğu ile hayatımda önemli yere sahip olan çalışma arkadaşım, kardeşim Dr. Alper ÖZBAŞ'a;

Beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayata gerçekten çok şanslı başladığımı sonuna kadar hissettiren, beni hayatımın hiçbir anında yalnız bırakmayan babam Bilal İsmail HAYDAROĞLU ve annem Hatice HAYDAROĞLU'na

Benim için kardeşten çok daha fazlası olan abim Mehmet HAYDAROĞLU ve ablam Tuba YÜNSEL'e;

Hayatımın her alanında olduğu gibi çalışmalarım esnasında da her türlü desteğini asla benden eksik etmeyen, hayattaki şansım, biricik eşim Ülkü Selcen HAYDAROĞLU'na

Teşekkürü borç bilirim...

Dr. Yasin HAYDAROĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Tanı Kriterleri	5
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	12
2.1.6. Etiyopatogenez.....	16
2.1.6.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon.....	16
2.1.6.2. İnsülin Direnci ve Hiperandrojenizm	17
2.1.6.3. Obezite ve Enerji Regülasyonu	18
2.1.6.4. Hiperandrojenizm	20
2.1.6.5. Genetik	21
2.1.7. PKOS Tanısı ve Klinik Özellikleri	22
2.1.7.1. Hiperandrojenemi	22
2.1.7.2. Hiperandrojenizm	23
2.1.7.3. Ovulatuar ve Menstrüel Disfonksiyon	25
2.1.7.4. Polikistik Over Morfolojisi	26
2.1.8. PKOS Komorbiditeleri ve Komplikasyonları.....	27
2.2. BETATROPHİN HORMONU VE PKOS’LA İLİŞKİSİ	28
3. MATERYAL METOD	29
3.1. YÖNTEM.....	29
3.2. HASTA SEÇİMİ	30

3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ve VERİLERİN TOPLANMASI.....	31
3.4. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ.....	33
3.5. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKÇA	62
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74
9. EKLER	75
EK-1: AKADEMİK KURUL ONAYI	75
EK-2: ETİK KURUL ONAYI.....	76
EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	80

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AE-PCOS	: Androgen Excess and PCOS Society
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
ANGPTL8	: Angiopoietin Like Protein 8
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMI	: Vücut Kitle Endeksi
CI	: Güven Aralığı
DENND1A	: DENN Domain Containing 1A
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron-Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FAİ	: Serbest Androjen İndeksi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salınım Hormonu
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HAIR-AN	: Hiperandrojenik İnsülin Rezistant Akantozis Nigrikans
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	: İnsülin Rezistansı için Homeostatik Model Değerlendirmesi
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Lüteinizan Hormon
NIH	: National Institute of Health
NKAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RI	: Radyoimmünoanaliz
ROC	: Receiver Operating Characteristic

SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
S/A oranı	: Stromal Alanın Overin Toplam Alanına Oranı
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
TGF- β	: Transforming growth factor- β
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T3	: Triiodotironin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
β-HCG	: Human Chorionic Gonadotropin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	PKOS Tanı Kriterleri	9
Tablo 2.	Anovulasyona Sık Sebep Olan Durumlar	10
Tablo 3.	PKOS Fenotipleri ve Tanı Klasifikasyonları	11
Tablo 4.	PKOS ve Kontrol Grubunda Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Değerlendirilmesi	36
Tablo 5.	PKOS ve Kontrol Grubunda Total Testosteron, LH/FSH, SHBG, DHEA-S, Serbest Androjen İndeksi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 6.	PKOS ve Kontrol Grubunda Lipid Parametrelerinin, İnsülin Direnci Parametrelerinin ve AMH Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	40
Tablo 7.	PKOS ve Kontrol Grubunda Hirsutizm, Biyokimyasal Hiperandrojenizm, Menstrüel Düzensizlik, Polikistik Over Morfolojisi Durumlarının ve İnsülin Direnci Durumunun Karşılaştırılması	41
Tablo 8.	Gruplara Göre AMH İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	42
Tablo 9.	PKOS ve Kontrol Grubunda Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 10.	Gruplara Göre Betatrophin İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	44
Tablo 11.	Betatrophin Düzeyi ile Demografik ve Antropometrik Parametrelerin İlişkisi	46
Tablo 12.	Normal Kilolu PKOS hastaları ile kontrol grubunun Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	46
Tablo 13.	Betatrophin Düzeyi ile Biyokimyasal Değişkenlerin İlişkisi	48
Tablo 14.	Obezite Varlığına Göre Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	49
Tablo 15.	PKOS Tanı Kriterleri ve İnsülin Direncine Göre Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülineminin PKOS'ta hiperandrojenizm gelişimine etkileri.....	18
Şekil 2.	Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi	25
Şekil 3.	Ultrasonografik polikistik over görünümü	26
Şekil 4.	Gruplara Göre AMH için ROC eğrisi grafiği.....	42
Şekil 5.	Kontrol ve PKOS Gruplarında Betatrophin Düzeylerinin Dağılımı	43
Şekil 6.	Gruplara Göre Betatrophin için ROC Eğrisi Grafiği	44
Şekil 7.	VKI ile Betatrophin İlişkisi	45
Şekil 8.	Normal Kilolu PKOS Hastaları (n=12) ile Kontrol (n=40) Grubunun Betatrophin Düzeylerinin Dağılımı.....	47

ÖZET

Amaç: Betatrophin, primer olarak karaciğer ve yağ dokusundan sentezlenen, insülin rezistansı ile ilişkili olduğu ortaya konan, pankreatik beta hücrelerin proliferasyonundan sorumlu tutulan, fare ve insanlarda yeni keşfedilmiş bir peptid hormondur. İnsülin direnci ve buna bağlı ortaya çıkan hiperinsülineminin, PKOS gelişiminde önemli roller oynadığı bilinmektedir. İnsülin rezistansı ile ilişkili olan betatrophin hormonunun, PKOS ile korelasyonu, güncel bir araştırma konusudur. Amacımız bu yeni tespit edilen hormonun, insülin rezistansı ile ilişkili olan PKOS'un patofizyolojisindeki yerinin anlaşılması ve PKOS tanısında kullanılıp kullanılamayacağının gösterilmesidir. Aynı zamanda PKOS hastalarındaki betatrophin düzeyleri ile biyokimyasal metabolik parametreler arasındaki potansiyel ilişkilerin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Materyal ve Metod: Çalışma grubumuz Ankara Şehir Hastanesi İnfertilite polikliniğine başvuran Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 40 hastayı ve kontrol grubu olarak farklı benign nedenlerle infertilite polikliniğine başvuran gönüllü 40 sağlıklı kadını içermektedir. Çalışmamız prospektif, kesitsel, vaka-kontrol, gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmaya alınan PKOS hasta ve sağlıklı kontrol grupları bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır. Serum betatrophin düzeylerini belirlemek amacıyla her bir katılımcıdan alınan kan örneğinde ELISA tekniği kullanılarak serum betatrophin düzeyleri ölçülmüştür. Power analizi sonucu belirlenen çalışma örneklem büyüklüğüne ulaşıncaya hasta alımına son verilmiştir. Çalışma gruplarına ait total testosteron, DHEA-S, SHBG, açlık glukozu, açlık insülini, FSH, LH, AMH seviyeleri ve lipid parametreleri hastanemiz bilgi yönetim sisteminden alınarak kaydedilmiştir. Kan örneklerinin değerlendirilmesi Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında yapılmıştır. İnsülin rezistansının hesaplanması için homeostatik model formülü HOMA-IR kullanılmıştır. Çalışma popülasyonlarına ait alınan tüm verilerin, karşılaştırmalı istatistiksel analizleri için NCSS (Number Cruncher Statistical System) Statistical Software (Utah, USA) programı kullanılmıştır. Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu'nun 16/06/2021 tarihli E2-21-614 sayılı numaralı kararı ile onay almıştır.

PKOS grubunun betatrophin düzeyi ortalama değeri $0,13 \pm 0,03$ ng/ml olarak bulunurken, kontrol grubunun betatrophin düzeyi ortalama değeri $0,23 \pm 0,05$ ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda PKOS grubundaki olguların betatrophin düzeyi, kontrol grubunda yer alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. ($0,13 \pm 0,03$ vs. $0,23 \pm 0,05$ ng/ml, $p < 0,001$). PKOS grubundaki olguların VKİ ($p = 0,004$; $p < 0,01$), LH/FSH oranı ($p = 0,011$; $p < 0,05$), AMH değerleri ($p < 0,001$; $p < 0,01$) kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmışken; yaş ($p < 0,001$; $p < 0,01$), SHBG ($p = 0,001$; $p < 0,01$) ve FAİ ($p = 0,003$; $p < 0,01$) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. İki Grup arasında insülin direnci ve HOMA-IR değerleri karşılaştırılmış, PKOS grubundaki olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek HOMA-IR değeri ($p = 0,002$; $p < 0,01$) ve insülin direnci ($p < 0,001$) tespit edilmiştir. İki grup arasındaki lipid metabolizması kıyaslamasında ise trigliserid ve VLDL değerleri (sırasıyla $p = 0,039$; $p < 0,05$, $p = 0,008$; $p < 0,01$) PKOS olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüşken; HDL değeri ($p = 0,006$; $p < 0,01$) kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Total kolesterol ve LDL değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$). Olguların betatrophin değeri ile VKİ ($r = -0,280$; $p = 0,012$; $p < 0,05$), trigliserid ($r = -0,222$; $p = 0,048$; $p < 0,05$), AMH ($r = -0,414$; $p < 0,001$; $p < 0,01$), HOMA-IR ($r = -0,313$; $p = 0,005$; $p < 0,01$) ve insülin direnci ($p < 0,001$; $p < 0,01$) değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Betatrophin ile androjen değerlerini gösteren total testosteron ($p > 0,05$), DHEA-S ($p > 0,05$), FAİ değerleri ($p > 0,05$) ve lipid parametrelerinden total kolesterol ve LDL değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p > 0,05$). Betatrophin ve HDL arasında ise pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,349$; $p = 0,001$; $p < 0,01$). Çalışmamızda betatrophinin PKOS'la ilişkili parametreler ile olan anlamlılığından yola çıkarak hastalığın saptanması amacıyla bir cut-off değeri hesaplanması düşünülmüştür. Çalışmamızda betatrophin için elde edilen cut-off noktası ROC (receiver operating characteristic) analizine göre $0,18$ ng/ml olarak hesaplanmıştır. Betatrophin düzeyi $0,18$ ng/ml kesme değeri olarak alındığında, PKOS

ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**p<0,001; p<0,01**).

Sonuç: Çalışmamızda serum betatrophin düzeyi PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (**p<0,001; p<0,01**). PKOS grubunda insülin direnci görülme oranı, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (**p<0,001**). Betatrophin ile insülin direnci arasındaki ilişki, çalışmaya katılan tüm olgular arasında araştırıldığında ise insülin direnci olanların betatrophin düzeyi, insülin direnci olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (**p<0,001; p<0,01**). İncelediğimiz popülasyonda insülin direnci görülme oranının, PKOS hasta grubunda beklendiği üzere artmış olduğu; betatrophin düzeylerinin ise PKOS ve insülin direnci olan vakalarda anlamlı düşük değerlerde olduğu görülmüştür. Betatrophinin PKOS tanısında kullanılabilmesi için yapılan sensivite ve spesifite değerlendirmesi, çalışmamızda anlamlı sonuç vermiştir (**%97,5; %97,5**). Betatrophinin PKOS tanısında kullanılabileceği fakat bunun için daha geniş popülasyonlarda hasta ve kontrol grubunu içeren yeni çalışmaların yapılması gerektiği görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: PKOS, betatrophin, infertilite, insülin rezistansı, oligo/anovulasyon

ABSTRACT

Importance of Betatrophin Level in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Objective: Betatrophin is a newly discovered peptide hormone primarily synthesized from liver and adipose tissue, which has been shown to be associated with insulin resistance and is responsible for the proliferation of pancreatic beta cells in mice and humans. It is known that insulin resistance and the resulting hyperinsulinemia play important role in the development of PCOS. The correlation of the hormone betatrophin, which is associated with insulin resistance, with PCOS is a current research topic. Our aim is to understand the role of this newly detected hormone in the pathophysiology of PCOS, which is associated with insulin resistance, and to show whether it can be used in the diagnosis of PCOS. At the same time, it is aimed to evaluate the potential relationships between betatrophin levels and biochemical metabolic parameters in PCOS patients.

Material and Methods: Our study group included 40 patients diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria, who applied to the Ankara City Hospital Infertility outpatient clinic, and 40 healthy volunteer women who applied to the infertility outpatient clinic for different benign reasons as the control group. Our study was planned as a prospective, cross-sectional, case-control, observational study. PCOS patients and healthy control groups included in the study were informed and their written consents were obtained. In order to determine the serum betatrophin levels, serum betatrophin levels were measured using the ELISA technique in the blood sample taken from each participant. When the study sample size determined as a result of the power analysis was reached, the patient recruitment was terminated. Total testosterone, DHEA-S, SHBG, fasting glucose, fasting insulin, FSH, LH, AMH levels and lipid parameters of the study groups were recorded from the information management system of our hospital. Evaluation of blood samples was done in Ankara City Hospital Central Laboratories. The homeostatic model formula HOMA-IR was used to calculate insulin resistance. NCSS (Number Cruncher Statistical System) Statistical Software (Utah, USA) program was used for the comparative statistical analysis of all the data obtained from the study populations. Our research was approved

by the Health Sciences University Ankara City Hospital Medical Specialization Ethics Committee, with the decision numbered E2-21-614 dated 16/06/2021.

While the mean value of betatrophin level of the PCOS group was found to be 0.13 ± 0.03 ng/ml, the mean value of betatrophin level of the control group was calculated as 0.23 ± 0.05 ng/ml.

Results: In our study, the betatrophin level of the cases in the PCOS group was found to be statistically significantly lower than the cases in the control group. (0.13 ± 0.03 vs. 0.23 ± 0.05 ng/ml, $p < 0.001$). BMI ($p = 0.004$; $p < 0.01$), LH/FSH ratio ($p = 0.011$; $p < 0.05$), AMH values ($p < 0.001$; $p < 0.01$) of the subjects in the PCOS group were compared with the control group. While it was found to be significantly higher; age ($p < 0.001$; $p < 0.01$), SHBG ($p = 0.001$; $p < 0.01$) and FAI ($p = 0.003$; $p < 0.01$) values were found to be statistically significantly lower than the control group. Insulin resistance and HOMA-IR values were compared between the two groups, and statistically significantly higher HOMA-IR values ($p = 0.002$; $p < 0.01$) and insulin resistance ($p < 0.001$) were found in the PCOS group. In the comparison of lipid metabolism between the two groups, triglyceride and VLDL values ($p = 0.039$, $p < 0.05$, $p = 0.008$, $p < 0.01$, respectively) were found to be statistically significantly higher in the PCOS case group; HDL value ($p = 0.006$; $p < 0.01$) was found to be statistically significantly higher in the control group. There was no statistically significant relationship between the two groups in terms of total cholesterol and LDL values ($p > 0.05$). Betatrophin values of the cases and BMI ($r = -0.280$; $p = 0.012$; $p < 0.05$), triglyceride ($r = -0.222$; $p = 0.048$; $p < 0.05$), AMH ($r = -0.414$; $p < 0.001$; $p < 0.01$), a statistically significant negative correlation between HOMA-IR ($r = -0.313$; $p = 0.005$; $p < 0.01$) and insulin resistance ($p < 0.001$; $p < 0.01$) values detected. No statistically significant relationship was found between betatrophin and total testosterone ($p > 0.05$), DHEA-S ($p > 0.05$), FAI values ($p > 0.05$) and lipid parameters, total cholesterol and LDL values ($p > 0.05$) ($p > 0.05$). A statistically significant positive correlation was found between betatrophin and HDL ($r = 0.349$; $p = 0.001$; $p < 0.01$). In our study, it was considered to calculate a cut-off value in order to detect the disease, based on the significance of betatrophin with PCOS-related parameters. In our study, the cut-off point obtained for betatrophin was calculated as 0.18 ng/ml according to the ROC (receiver operating characteristic) analysis. When betatrophin level was taken as 0.18

ng/ml cut-off value, a statistically significant difference was found between PCOS and control groups (**p<0.001; p<0.01**).

Conclusion: In our study, serum betatrophin levels were examined on 40 healthy volunteer women and 40 PCOS patients, and the serum betatrophin level was found to be statistically significantly lower in the PCOS group compared to the control group. Considering the insulin resistance, there is a significant increase in the PCOS patient group compared to the control group. A significant negative correlation was found between betatrophin levels of the subjects according to insulin resistance. Based on this result, it can be said that the incidence of insulin resistance in the population we examined increases with PCOS and betatrophin values are low in the presence of PCOS and insulin resistance. The diagnostic screening (sensitivity, specificity) test we performed for the use of betatrophin in the diagnosis of PCOS yielded significant results in our study. However, there are studies in the literature with results contradicting the significant negative correlation we found between betatrophin and PCOS. Due to these conflicting results, we believe that new studies should be conducted in a larger population, including patients and control groups, in order to use betatrophin as a diagnostic marker in diagnosing PCOS.

Key Words: PCOS, betatrophin, infertility, insulin resistance, oligo/anovulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) özellikle üreme çağındaki kadınlarda hem androjen fazlalığına sebep olan hem de menstrüel düzensizlik yapan en önemli endokrin fonksiyon bozukluklarından biridir. PKOS'un klinik komponentleri: düzensiz menstrüel sikluslar, androjen artışı ve buna bağlı olarak gelişen; hirsutizm, alopesi akne ile çoğunlukla obeziteyi de içermektedir. Bu özellikleriyle PKOS özellikle üreme çağındaki kadın popülasyonunda dünyada en fazla görülen endokrinopatilerden birisi olma özelliği göstermektedir (1). PKOS'la ilgili dikkate alınması gereken bir diğer önemli husus ise bu sendromun çok çeşitli etiyolojilerde ve birbirinden farklı geniş klinik spektrumlarda karşımıza çıkabilmesidir. Başlıca özellikleri arasında oligo-anovulasyon olmasının yanında pelvik ultrasonda polikistik over görünümü (PKO), oligoovulasyona bağlı infertilite, kanda androjen yüksekliği ve buna bağlı gelişen hirsutizm alopesi gibi klinik tablo ile bunların haricinde obezite ve insülin rezistansı gösterilebilir (2,3).

Araştırmamızın çıkış noktası, güncel yaklaşımlarda karşımıza çıkan ve giderek önemi artan, insülin rezistansı ile PKOS arasındaki korelasyon olmuştur. İnsülin rezistansının PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (4–6).

Betatrophin ise primer olarak karaciğer dokusundan sentezlenen, insülin rezistansı ile ilişkili olarak pankreatik beta hücrelerin proliferasyonundan sorumlu potent bir indükleyici olup farelerde ve insanlarda yeni tespit edilen bir peptid hormondur. İnsanlarda yapılan çalışmalarda Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta serum betatrophin düzeyinin önemli derecede yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (7). Son çalışmalarda ise betatrophin düzeyi ile insülin rezistansı ve obezitenin metabolik parametreleri arasında korelasyon görüldüğü belirlenmiştir (8–11).

İnsülin rezistansı ile ilişkili olan betatrophin hormonunun, PKOS ile korelasyonu, güncel bir araştırma konusudur. Bu tez çalışmasında, PKOS'lu hastalarda betatrophin düzeyinin öneminin belirlenmesi hedeflenmektedir. PKOS'lu hastalar ile sağlıklı popülasyonun betatrophin düzeyleri karşılaştırılarak, insülin rezistansı ile ilişkili olan PKOS'un patofizyolojisindeki yerinin anlaşılması ve PKOS tanısında kullanılıp kullanılamayacağının gösterilmesi amaçlanmaktadır. Sekonder

amaç ise betatrophin değerlerinin, PKOS’lu ve nonPKOS’lu kadınlardaki metabolik ve biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu amaçla betatrophinin, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, yaş gibi antropometrik ve demografik verilerle ve total testosteron, DHEA-S, SHBG, açlık kan şekeri, lipid profili insülin, HOMA-IR ile AMH gibi biyokimyasal ve metabolik parametrelerle olan ilişkisinin araştırılması planlanmıştır. Bunun yanısıra, HOMA-IR değeri ile ölçülen insülin rezistansının, betatrophin değerleriyle olan ilişkisi araştırılması planlanmaktadır. Bulunacak sonuçların, betatrophin ölçümlerinin ileride yapılacak yeni çalışmalarda PKOS’un insülin rezistansından kaynaklanan uzun dönem komorbiditelerinin takibi için kullanılıp kullanılamayacağı konusuna ışık tutabileceği düşünölmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanım

PKOS, ovaryen fonksiyon bozukluğu zemininde gelişen oligo-anovulasyon ve buna eşlik eden hiperandrojenizme bağlı hirsutizmin bulunduğu klinik tablo olarak tanımlanmıştır (1).

PKOS, spesifik bir endokrin hastalık olarak tanımlanmaktan ziyade, bir takım klinik ve laboratuvar bulgular ve çeşitli semptomların görülebildiği bir sendromdur. Bununla birlikte spesifik olarak hiçbir belirti, semptom veya testin tek başına tanısal değer taşımadığı genel olarak kabul edilir. PKOS'un ilk tanımlandığı zamanlardan bugüne kadar birçok tanı kriteri oluşturulmuştur. Günümüzde PKOS tanısı koymak için, dünya genelinde klinisyenler tarafından üç farklı tanı kriteri kullanılmaktadır (Tablo 1). Bunlardan en sık kullanılan kriter Rotterdam kriteridir (8).

PKOS'un henüz tam olarak etyopatogenezi bilinmemekle beraber, insülin direnci ve buna bağlı ortaya çıkan hiperinsülineminin, PKOS gelişiminde önemli roller oynadığı bilinmektedir. Kapsamlı güncel araştırmalara rağmen, PKOS'lu hastalarda insülin direncine sebep olan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Genel olarak bakıldığında, insülin direnci ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi, PKOS'lu kadınların %70'ini etkiler (7).

PKOS'ta, kısa vadede subfertilite ve gebelikle alakalı komplikasyonlar görülebilirken; uzun vadede ise tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve düşük yaşam kalitesi gibi komorbiditeler ile birlikte seyredebilir (9). Bununla birlikte üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluktur (1). Bu sıklık üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %5-10' unu etkiler (10). Fakat bu oranlar coğrafi bölgeye, etnisiteye ve tanı koymada kullanılan diyagnostik kritere göre değişiklik göstererek %5-20 arasında çeşitlilik gösterebilir (11). Rotterdam kriterlerine göre, PKOS, diğer ilgili tüm hastalıklar dışlandıktan sonra, üç kriterden iki ya da fazlasının bulunması ile tanımlanır. Bu üç kriter: (i) biyokimyasal

hiperandrojeneminin bulunması ya da hiperandrojenizm ve onun klinik belirtilerinin olması; (ii) oligomenore veya amenore bulunması; (iii). sonografide en az bir polikistik overin gösterilmesidir (2).

2.1.2. Tarihçe

1935'te Stein ve Leventhal, PKOS'u ilk olarak anovülasyonla ilişkili ve hiperandrojenizmi de içeren bir semptom kompleksi olarak tanımladılar. İki jinekolog, amenore, hirsutizm yakınmaları ve genişlemiş overleri olan 7 hastayı seçerek bu hastalara bilateral wedge rezeksiyonu uyguladılar. Prosedür sonrası hastaların tamamının normal adet düzenine döndüğünü ve iki tanesinde spontan gebelik geliştiğini gördüler. Over biyopsisi yaptıkları amenoresi olan birkaç hastanın da adet görmeye başlamasından sonra over wedge rezeksiyonu prosedürünü geliştirdiler (12).

Stein ve Leventhal, ayrıca yaptıkları histolojik çalışmalar neticesinde PKO morfolojisinde, normal overe kıyasla aynı sayıda foliküllere karşı daha fazla stromal doku, daha kalın ve kollajenize tunika tabakasının olduğunu görmelerinin ardından kalınlaşmış olan over kapsülünün, foliküllerin yumurtalık yüzeyine kadar ulaşmasını engellediğine yönelik tahminde bulundular. Bu çalışmalarda artmış stroma ile karakterize olan "hipertekoz"un, progresif bir sürecin safhası olduğunu ileri sürüldü(13). Bu bilgiler doğrultusunda, kalınlaşmış yumurtalık kapsülünün, foliküllerin yumurtalık yüzeyine ulaşmasını ve kaçmasını engellediğini tahmin ettiler (12).

PKOS'un tanı kriterleri, tıbbi teknolojiye gelişmeler özellikle infertilite yaklaşımındaki ilerlemeler ile birlikte zamanla gelişmiştir. Hormon tahlillerinin ortaya çıkması ile birlikte, odak serum gonadotropin ve androjen konsantrasyonlarına kaymıştır. 1958 yılında yapılan farklı üç tane çalışmada polikistik overi olan kadınların idrarında lüteinizan hormon (LH) ve 17-ketosteroidlerin yüksekliği gösterilmiştir. Böylelikle yükselen testosteron ve LH değerleri PKOS tanısı koymada ön plana çıkmıştır (14,15).

Ultrasonografideki gelişmeler ve sonografik bulguların öneminin anlaşılmasını sağlamıştır. Ultrasonografide PKO görüntüsü 1981'de tanımlanmış ve tanı kriterlerinin arasında kullanılmaya başlanmıştır (16). Bunlarla birlikte, PKOS'un

patofizyolojisindeki insülin direncinin rolü, son tahlilde dikkatleri over morfolojisine ve sendromun metabolik komorbiditelerine çevirmiştir (15).

2.1.3. Tanı Kriterleri

İlk tanımlandığı günden günümüze kadar geliştirilerek gelen PKOS tanısı için günümüzde kullanılan üç farklı tanı klasifikasyonu mevcuttur (Tablo 1). Bunlardan ilki 1990 yılında National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) çalışmalarıyla tanımlanmıştır. National Institute of Health (NIH) klasifikasyonunda iki ana kriter vardır. Bu kriterlerden birincisi hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi bulunması, ikincisi menstrüel disfonksiyondur. PKOS tanısı koymak için benzer klinik prezentasyona sahip diğer endokrinopatilerin dışlandıktan sonra bu iki ana kriterin de bulunması gerekir (17).

İkinci klasifikasyon, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 2003 yılında ortaklaşa düzenlenen konferansta oluşturulmuştur. Hollanda Rotterdam'da düzenlenen bu konferansta oluşturulan bu klasifikasyon, Rotterdam kriterleri olarak anılmıştır. Bu kalsifikasyona göre, benzer klinik prezentasyona sahip diğer endokrinopatiler dışlandıktan sonra, tanımlanan üç ana kriterden en az ikisinin bulunması PKOS tanısını koymak için yeterlidir. Konferansın tanımladığı üç ana kriter: (i) Oligo ya da anovülasyon, (ii) Hiperandrojenizmin klinik belirtileri veya hiperandrojenemi (iii) Polikistik görünümlü en az bir overin olması. Overlerin değerlendirilmesi ultrasonografi ile yapılmaktadır. Over hacminin 10 mL³ ün üzerinde olması ve/veya 2-9 mm arasındaki boyutlarda ölçülen 12'den fazla folikülün olması halinde polikistik olarak tanımlanmaktadır (2,3).

Üçüncüsü klasifikasyon, Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tarafından 2006 yılında yapılmıştır. AE-PCOS kalsifikasyonuna göre, yine diğer klasifikasyonlarda olduğu gibi benzer klinik prezantasyondaki endokrinopatiler, özellikle de androjen fazlalığına yol açan durumlar dışlandıktan sonra tanı konur. PKOS tanısı yaklaşımında, hiperandrojenizm daha ön plandadır. Mevcut kriterler biraz değiştirilerek yeniden tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre hirsutizm gibi klinik olarak hiperandrojenizm ya da biyokimyasal hiperandrojenemiyle birlikte buna

eşlik eden ovulatuvar disfonksiyon ya da PKO morfolojisi bulunması, PKOS tanısı koydurur (18).

Bugün dünya çapındaki klinisyenler PKOS teşhisi koymak için bu üç ana tanı klasifikasyonu arasından seçim yapabilir. Bu üç kriter özünde benzer olmakla beraber birtakım yaklaşımsal farklılıklar içerir. NIH tanı kriterleri, PKOS tanımlaması yapmak için, hiperandrojenizm (hirsutizm ya da hiperandrojenemi) ile beraber menstrüel disfonksiyonun (oligo ya da amenore) mutlak birarada bulunmasını şart koşturmaktadır. 1990'da yapılan NIH konferansı, PKOS üzerine organize edilen ilk uluslararası konferanstı. Bu toplantıda oluşturulan kılavuzlar, analitik çalışmaların sonuçlarından ziyade büyük ölçüde uzman görüşüne dayanıyordu (19). Sendromu net bir şekilde tanımlamak için bu ilk adım atıldıktan sonra ilerleyen yıllarda daha güncel analitik çalışmalar doğrultusunda Rotterdam konferansında, mevcut kriterleri revize etmek için değerlendirilen ek bilgiler ortaya çıktı. Rotterdam kriterlerinde üç kriterden ikisini karşılamanın tanı koymada yeterli olduğu göz önüne alındığında PKOS tanısının daha geniş bir yelpazede ele alındığı görülebilir. Ultrason çözünürlüğünün iyileştirilmesinin de etkisiyle, NIH kriterlerinden farklı olarak, overlerin morfolojik görünümü yeni kriterlere eklenmiştir. Bunun sonucu, daha önce tarif edilmemiş iki yeni fenotipin PKOS yelpazesi içerisine dahil edilmiş olduğu görülebilir. Bu fenotiplerden ilki ovulasyon disfonksiyonu ile birlikte PKO görünümü olan ancak hiperandrojenizmi olmayan kadınlar iken diğer fenotip ise hiperandrojenizm ile birlikte polistik overi olan ama bunun yanında ovule olabilen kadınlardır. Böylelikle klinik yaklaşım ve tanı spektrumu genişlemiştir. Bu yeni fenotiplerin dahil edilmesine gerekçe olarak, PKOS'un tek bir hastalığı temsil etmekten ziyade daha çok heterojen spektrumunda bir endokrin bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca PKOS tanısı alan kadınlarda uzun vadede ortaya çıkabilen tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbidite potansiyelinin olması, PKOS tanısını kaçırmamayı önemli kılmış ve bu amaçla tanı kriterlerinin genişletilmesini önemli hale getirmiştir (11).

AE-PCOS klasifikasyonunda ise, Rotterdam kriterlerinden farklı olarak, PKOS teşhisi için hiperandrojenizm biyokimyasal veya klinik semptomlarının varlığını olmazsa olmaz olarak vurgulamaktadır. Bu özelliğiyle AE-PCOS klasifikasyonu, NIH kriterleri ile örtüşür.

Bu nedenle AE-PCOS kalsifikasyonuna göre, ovulatuvar disfonksiyon ile birlikte bulunan PKO morfolojisi, Rotterdam kriterlerinin aksine PKOS tanısı koymada yeterli değildir. Çünkü PKO görünümünü tek başına tanı kriteri olarak yer almaz. Hatta güncel konferanslarda PKO morfolojisi tanımını için bulunması gerekli olan, küçük folikül sayısı alt eşiğinin 12'den 25'e yükseltilmesi tavsiyesi halen tartışma konusudur (20). Tüm bunlardan yola çıkılarak bakıldığında, AE-PCOS konsensüs kriterleri, NIH kriterlerinden daha kapsayıcı olmakla birlikte Rotterdam kriterlerine göre daha dar kapsamlıdır.

Bu yaklaşımlar doğrultusunda bakıldığı zaman, klinisyenler tarafından kullanılan çeşitli tanı kriterlerindeki ince farklılıkların, belirli bir popülasyonda bildirilen PKOS prevalansını etkileyebileceği öngörülebilir.

NIH kriterlerine uyan PKOS tanısı alan kadınlarda, tip 2 diyabetes mellitus, obezite, dislipidemi gibi reproduktif ve metabolik bozukluklara sahip olma riski daha yüksek bulunmuştur (21). PKOS tanısı almasına karşın ovulasyonu olan kadınların vücut kitle indeksi daha düşüktür ve bu grupta hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi daha az görülür. Hiperandrojenizm ya da hiperandrojenemisi bulunmayan fakat oligo-anovulasyonu olan kadınlar ise PKOS 'un komorbiditelerinden en az etkilenen gruptur (22,23).

Son dönemlerde Anti-Müllerian hormon (AMH), PKOS için potansiyel bir tanı kriteri olarak olarak gündeme gelmektedir. Transforming growth factor- β (TGF- β) süperailesine ait olan ve başlıca granüloza hücrelerinde sentezlenen bu hormonun üretimi de en çok preantral ve antral foliküllerden olmaktadır. PKOS'lu kadınlarda AMH düzeyleri artmıştır ve bunun sebebi antral ve preantral evredeki foliküllerin polikistik overde artmış olması ile açıklanır (24). Henüz herhangi bir kalsifikasyona dahil edilmese de AMH seviyelerinin hem PKO morfolojisi hem de androjen profili ile ayrı ayrı korele olduğu görülmüştür (25). Kanda belirli bir eşik değer üzerinde henüz fikir birliği sağlanamasa da, semptomatik olan kadınlarda PKOS tanısı koymada, 4,7 ng/mL'lik bir düzeyin %79,4 özgüllüğe ve %82,8 duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür (26). AMH değerinin, ultrasonda over morfolojisinin değerlendirilmesi yerine kullanılması tartışılmıştır. Özellikle ultrason bulunmayan bir ortamda bu yaklaşımın faydalı olacağı düşünülmüştür. Ultrasona ek olarak

kullanıldığında ise, tek başına ultrason değerlendirmesine kıyasla daha fazla PKOS vakasını da tanımlayabildiği belirtilmiştir (27). Bu haliyle AMH değeri, PKOS'un tüm fenotiplerini aynı oranda tanımlayamasa da PKOS tanısında yeni potansiyel objektif bir parametre olma özelliği ile umut vaat etmektedir.

PKO morfolojisi değerlendirmesinde ek olarak önerilen bir başka parametre de stromal alanın overin toplam alanına oranının (S/A oranı) ölçülerek overin stromal hacminin oransal değerlendirmesi olmuştur. Bu S/A oranı, PKOS'u olan hastaların saptanmasında iyi bir performans göstermesine ve aynı zamanda androjen seviyeleri ile korelasyonlarının anlamlı bulunmasına rağmen, henüz herhangi bir klasifikasyonda tanı değeri olarak benimsenmemiştir (28,29). Overde sayılan toplam folikül sayısı, PKOS tanısında hala daha iyi bir ultrasonografik parametre olarak önerilmektedir (30).

Tüm bu tanımlar ve kalsifikasyona rağmen mevcut kriterlerin kısıtlılıkları öne sürülmekte ve bugün PKOS tanımı halen tartışılmaktadır. Bunlardan bir tanesi, hiperandrojenemiye saptayabilmektir. Kadınlarda dolaşımdaki androjen seviyelerini tespit ederken kullanılan laboratuvar değerlendirmelerinin evrensel bir kalibrasyonu olmaması ilk kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Normal kadında dolaşımdaki toplam testosteronun üst sınır değeri 45 ile 80 ng/dL arasındadır. Fakat laboratuvarlar arasında farklılıklar bulunmaktadır ve henüz evrensel olarak kandaki androjen parametrelerini geliştirmek için kalibrasyon çalışmaları yapılmamıştır. Bundan dolayı değerlendirme yapan klinisyenin çalıştığı laboratuvarındaki değer aralığına aşina olması önemli hale gelmektedir (11).

Hiperandrojenizmdeki klinik değerlendirmede bulunan kısıtlılık ise onun sübjektif olabilmesidir. Ferriman-Gallwey skoru gibi standart hale getirilmiş bir araç kullanılması değerlendirmeyi nesnel olarak yapabilmeye imkan sağlasa da, diğer yandan bu yöntemin iyi gözlemciler için güvenilirliğe sahip olduğu, ancak genel olarak bakıldığında gözlemciler arasındaki farklılıklardan ötürü güvenilirliğin zayıf olacağı gösterilmiştir (31).

Kriterlerden bir diğeri olan PKO morfolojisinin ultrasonografi bulgusunun, PKOS tanı kriterlerine dahil edilmesi de halen tartışılan bir konudur. NIH kriterleri over morfolojisini ele almaz, 2003'teki Rotterdam kriterleri, menstrüel düzensizliklerden farklı bir fenomen olarak PKO morfolojisini dahil eder. AE-PCOS

ise, over morfolojisini, oligo-anovulasyon ile birlikte bir "over disfonksiyonu" kategorisinde bütün olarak ele alır ve yalnızca birinin bulunmasını tanı kriterini karşılamada yeterli görür. Tek başına PKO morfolojisinin PKOS'a özgü olmadığı bilinmelidir. 20-25 yaş aralığındaki kadınların genel popülasyonunun %20-30' unda PKO morfolojisi bulunmaktadır. Dikkat edilmesi gereken nokta, izole PKO morfolojisi; menstrüel düzensizlikler, infertilite veya hirsutizm şikayetlerinin yokluğunda tek başına sendromun bir göstergesi değildir (32).

Klinik pratikte günümüzde PKOS tanısı koyarken bu üç klasifikasyon da kullanılabilir. Bunlardan en çok kullanılan klasifikasyon, Rotterdam kriterleridir. PKOS tanısı değerlendirilirken dikkate alınması gereken en önemli noktalardan biri, diğer yaygın anovulasyon sebeplerini (Tablo 2) ve klinik bulguları PKOS'a benzeyen diğer tüm endokrinopatileri dışlamak gerektiğidir (8).

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri

	1990 NIH	2003 ROTTERDAM	2006 AE-PCOS
TANI KRİTERLERİ	<u>İki kriterden ikisini de bulundurmalıdır</u> 1) Hiperandrojenizm kliniği ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi 2) Oligo ya da anovulasyon	<u>Üç kriterden herhangi ikisini bulundurması yeterlidir</u> 1) Hiperandrojenizm kliniği ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi 2) Oligo ya da anovulasyon 3) Polikistik over görünümü*	<u>İlk kriter mutlak bulunmalı, yanına diğer kriterlerden en az biri eşlik etmelidir</u> 1) Hiperandrojenizm kliniği ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi 2) Oligo ya da anovulasyon 3) Polikistik over görünümü*
DIŞLAMA KRİTERLERİ	Belirtilen klinik prezantasyonlara benzerlik gösteren diğer tüm endokrinopatiler dışlanmalıdır		

Kısaltmalar: NIH, National Institute of Health; AE-PCOS, Androgen Excess and PCOS Society; Polikistik over görünümü*, overlerden en az bir tanesinde over hacminin 10 cm³'ün üzerinde olması veya overlerden en az birinde 12 adetten fazla 2-9 mm arasında folikülün bulunması

Tablo 2. Anovulasyona Sık Sebep Olan Durumlar

ETYOLOJİ	AYIRICI TANI
Gebelik	β -HCG değeri yükselir
Tiroid disfonksiyonu	TSH değeri yüksekliği primer hipotiroidizmde TSH değerinin baskılanması primer hipertirodizmde
Hiperprolaktinemi	Prolaktin düzeyinin yüksekliği vardır Tanıda Hipofiz bezi görüntülemesi gereklidir
Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ya da Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi	Total testosteron, DHEA-S, 17-OH Progesteron değerlerinde yükseklik bulunur
Ovaryan yetmezlik	Bazal FSH değerinde yükseklik Estradiol değerleri düşük seyrederek İnhibin B ve AMH değerleri düşüktür
Stres	Prolaktin değeri yüksek olabilir FSH/LH oranı normal veya düşüktür Estradiol değeri düşük seyrederek
Yeme bozuklukları	FSH/LH oranı normal ya da düşüktür Estradiol değeri düşük seyrederek Serbest T3 değeri düşüktür (anoreksia)

Kısaltmalar: β -HCG, insan koryonik gonadotropini; TSH, tiroid stimulan hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrosteron sülfat; FSH, Folikül Stimulan Hormon; AMH, Anti-müllerian Hormon; LH, lüteinizan hormon; T3, Triiodotironin

2.1.4. PKOS FENOTİPLERİ

NIH konsensusu'nun 2012 yılında toplanan konferansında Polikistik Over Sendromu üzerine Kanıta Dayalı Metodoloji Çalıştayı Paneli düzenlenmiştir. Bu konferansta PKOS'un fenotiplerinin (Tablo 3) herbiri özel olarak tanımlanmış ve bu doğrultuda 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanılması önerilmiştir. PKOS fenotipik olarak 4 alt grupta incelenir.

1. Fenotip A, klasik PKOS olarak da bilinir. Biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm ile birlikte oligo-anovülasyon ve polikistik over morfolojisini içerir

2. Fenotip B de yine klasik PKOS olarak tanımlanır. Fenotip A dan farklı olarak polikistik over morfolojisi izlenmez. Onun dışında kalan bulgular: hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon mevcuttur.
3. Fenotip C, ovulatuar PKOS olarak da bilinir. Ovulasyon bu fenotipte normaldir. Hastalarda hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi mevcuttur.
4. Fenotip D, hiperandrojenik olmayan PKOS olarak da bilinir. Oligo-anovülasyon ve polikistik over morfolojisini içerir.

PKOS tanısı ve yönetimi için, yeni kanıtlara dayalı ve uluslararası klavuz tarafından yapılan küçük düzenlemelerle birlikte, bu fenotipler yeniden onaylanmıştır (9). NIH kriterleri yalnızca klasik PKOS tipleri olan fenotip A ve B yi içerirken, AE-PCOS Society kriterleri A, B ve C fenotiplerini, Rotterdam kriterleri ise dört fenotipin tamamını içerir.

Klasik tipteki PKOS’u olan kadınlarda, fenotip C ve D grubundakilere oranla vücut kitle indeksi (VKİ) yüksekliği, insülin direnci bulunma oranı, metabolik sendrom sıklığı, AMH değerleri daha yüksek bulunmuştur. Fenotip D ise PKOS’un potansiyel komorbiditelerinden en az etkilenen gruptur. Endokrin ve metabolik komplikasyonlara en az bu grupta rastlanır (33).

Tablo 3. PKOS Fenotipleri ve Tanı Klasifikasyonları

Fenotip A (klasik PKOS)	Rotterdam kriterleri 2003	AES Kriterleri 2006	NIH kriterleri 1990
Hiperandrojenizm kliniği ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi			
Oligo veya anovulasyon			
Ultrasonda polikistik over görünümü			
Fenotip B (hiperandrojenik anovulatuar)			
Hiperandrojenizm kliniği ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi			
Oligo veya anovulasyon			
Fenotip C (ovulatuar PKOS)			
Hiperandrojenizm kliniği ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi			
Ultrasonda polikistik over görünümü			
Fenotip D (nonhiperandrojenik PKOS)			
Oligo veya anovulasyon			
Ultrasonda polikistik over görünümü			

2.1.5. Ayırıcı Tanı

PKOS tanısında bugüne kadar kullanılan tanı kriterlerinde, her ne kadar laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri gelişmiş olsa da hiçbir PKOS teşhisi için tam olarak duyarlı değildir. Bu sebepten benzer klinik ve laboratuvar özellikleri gösteren diğer koşulları dışlamak, tanı koymadan önce gerekli olmaya devam etmektedir. Sonraki başlıklarda ele alınacak olan bu ayırıcı tanılar, PKOS'a büyük oranda benzerlikler gösterebilir, ancak farklı tarama, yaklaşım ve yönetim gerektirir. Bu nedenle altta yatan başka bir klinik bozukluğu kaçırmamak adına, olası durumlar, PKOS teşhisi konmadan önce ekarte edilmelidir.

Ayırıcı tanıda öncelikli olarak kronik anovulasyon (Tablo 2) ve hiperandrojenizme sebep olan nedenleri dışlamak gerekir. Hiperandrojenizme yol açan diğer sebepler; konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, ciddi insülin rezistansı sendromları, Cushing sendromu ve idiyopatik hirsutizm hiperandrojenizmdir. Bunlar, hiperandrojenizmin yaklaşık olarak %10-30'unu oluşturur (1).

Tiroid ve gonadal metabolizma yakından ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonu, seks hormonu metabolizmasını ve gonadal aksı bozarak menstrüel disfonksiyona neden olur ve PKOS'un klinik özelliklerini taklit edebilir. Tiroid disfonksiyonu olan kadınlar ek olarak, sıklıkla hipomenore ve/veya oligomenore ile biyokimyasal olarak artmış testosteron ve androstenedion seviyelerine sahip olabilir (34).

Hipertiroidi hastalarında luteinize edici hormon (LH) seviyeleri, normal dalgalanma paterni ve LH piki olmaksızın yükselerek izleyebilir. Hipotiroidi hastalarında da muhtemelen TRH uyarısı sonucu artmış prolaktin seviyesine bağlı olarak gonadotropin salınım hormona (GnRH) LH yanıtında bozukluk vardır. Tiroid hastalığındaki bu bozulmuş gonadotropin yanıtının, hastalar tedavi edilerek ötiroid duruma geldikten sonra düzeldiği görülmüştür (34). Ayrıca hipotiroidizm, multikistik over değişikliklerine yol açar ve serumdaki seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerinde düşüklüğe neden olur. Hirsutizm ile karıştırılabilecek saç kalınlaşmasına neden olarak, kliniğin hiperandrojenizm ile karışmasına neden olabilir (35). Bu sebeplerle, PKOS değerlendirmesinde tiroid bozukluklarının öncelikli olarak taraması uygundur.

Menstrüel disfonksiyon ve sekonder amenorenin sebeplerinden bir diğeri hiperprolaktinemidir. Artan prolaktin, GnRH pulsatilitesinin baskılanması yoluyla LH salınımının frekans ve amplitüdünü bozarak hipogonadizme sebep olur (36). Ayrıca daha az sıklıkta olmakla birlikte hiperprolaktinemi, hiperandrojenizme de sebep olabilir. Hiperandrojenizm, prolaktin fazlasının adrenal androjen üretimi ve androjen metabolizması üzerindeki etkilerinden kaynaklanır (37). Oligo/amenoreli kadınların %10-25'inde hiperprolaktinemi bulunmaktadır. Amenore ve galaktore bulunan kadınların ise %75'inde hiperprolaktinemi vardır(38). Toplum prevalansının yüksek olmasından ve mevcut özelliklerden dolayı, hiperprolaktineminin menstrüel bozukluk durumlarında dışlanması gerekmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal bezde kortikosteroid biyosentezi için gerekli olan enzim basamağının aktivitesinde otozomal resesif kalıtmımlı bir eksiklikten kaynaklanan bozukluklara verilen isimdir. Bu enzim eksiklikleri ya da defektlerinden en sık görüleni 21-hidroksilaz enzimidir. Bu bozukluk, adrenal kortizolün azalmasına veya yokluğuna yol açar. Bunu takiben ön hipofizde negatif geri beslemede azalma ve ardından kompansatuar artmış adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu, adrenal hipertrofiye yol açar. Bu durum enzim sentez yolağının proksimalinde bulunan, androjenik olan veya androjenlere dönüştürülen hormonların birikimiyle sonuçlanır (39).

Klasik veya basit virilize edici KAH'de, 21-hidroksilaz enziminin ciddi derecede eksikliği veya işlevsel olmayan bir formda sentezi söz konusudur. Bu durum doğumda kuşkulu genital yapı ile öncelikli olarak kendini belli eder. Bu sebepten klasik KAH ile PKOS'un ayırıcı tanıda karışması nadirdir. PKOS ile karışabilen form ise non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH) ya da geç başlangıçlı KAH dir. Non-klasik KAH'de adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri ve ona verilen kortizol yanıtı çoğunlukla normaldir olup ilişkili androjen fazlalığı genellikle ACTH'ye verilen kortizol yanıtının normal olduğu durumda ortaya çıkar. Ayrıca NKAH'da kanda bulunan yüksek miktarlarda bulunan ve adrenal hormon öncü ürünü olarak kana salınan progesteron, hipotalamus üzerindeki androjen fazlalığının negatif etkisini artırabilir, GnRH salınım frekansını ve dolayısıyla LH hipersekresyonunu alevlendirerek overde androjen fazlalığına ve ayrıca polikistik over morfolojisine yol açabilir (39).

Konjenital adrenal hiperplazinin klasik olmayan formunun klinik prezentasyonunda, oligo-amenore ile akne, hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulguları bulunduğu için, bu kliniğe sahip hastalarda NKAH ayırıcı tanısı amacıyla spesifik testler yapmak seçenek olabilir. Bunun yanında bu hastalığın prevalansı düşük olduğu için genel toplum taraması yapmak verimli değildir.

Kronik anovulasyonun eşlik ettiği hiperandrojenizm olan bir kadında ayırıcı tanıya giderken bakılacak biyokimyasal parametre 17-hidroksiprogesteron değeridir. Bu değerin 200 ng/dl'nin altında olması durumunda KAH dışlarken, değerin 800 ng/dl'nin üstünde bulunması geç başlangıçlı KAH tanısına yaklaştırır. Bu iki eşik değerin arasında olması halinde ise ACTH stimülasyon testi yapılır. ACTH stimülasyon testinde, sentetik ACTH uygulanır. Uygulama öncesi ve uygulandıktan bir saat sonra kanda 17-hidroksiprogesteron değerleri bakılarak yapılır. Non-klasik KAH hastalarının büyük kısmında 17-hidroksiprogesteron değerinin 1,500 ng/dl'nin üstünde olduğu görülür (40).

Androjen sekrete eden adrenal tümörler ve over tümörleri ile sık karşılaşılır. Kısa bir sürede gelişen ve hızlı ilerleme gösteren hiperandrojenizm bulguları varlığında bu durumdan şüphelenilir. PKOS ile karşılaştırıldığında, androjen salgılayan neoplazmalarda klinik daha şiddetlidir. Bu klinik bulgular; şiddetli hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, klitoromegali ve virilizasyon, ses kalınlaşması, meme atrofi gibi durumları içerir. Ayırıcı tanisel yaklaşımda hastanın anamnezi ve klinik muayenesi esastır. Bunun yanında serum total testosteron değeri >200 ng/dl'yi geçmesi tanıyı güçlendirebilecek bir özelliktir. Ayrıca şiddetli kardiyometabolik düzensizlikler ve medikal tedaviye dirençli hirsutizm ve hiperglisemi de sıklıkla bu tümörlerle ilişkilidir (41). İleri tetkik için ise transvajinal sonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri ile tümör tanısına gidilebilir.

Cushing hastalığı ve sendromu, temelde kortizol fazlalığı ile karakterize olan bir klinik spektrumudur. Cushing hastalığı, fonksiyonel ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinden kaynaklanırken, Cushing sendromu, hipofiz veya hipofiz dışı neoplazmaları ile bunun dışında ekzojen/iyatrojenik kaynakları kapsar. Bu neoplazmlar ACTH'ye bağımlı ya da bağımsız olabilmektedir. Cushing bozuklukları ve PKOS'ta ortak olan özellikler; hirsutizm, biyokimyasal hiperandrojenemi,

menstrüel bozukluklar ve tip 2 diyabet gibi klinik özellikler ve komorbiditeler mevcuttur (42). Prevalansının düşük olması sebebiyle, PKOS takibinde, Cushing hastalığının taranması rutin olarak önerilmez. Ancak bu sendromu düşündürecek spesifik klinik özelliklerin varlığında tarama önerilmektedir. Bu klinik belirtiler yorgunluk, kas güçsüzlüğü, cilt ve ciltaltı doku atrofisi bulguları, hiperpigmentasyon, hipertansiyon, diyabetes mellitustur (43). Cushing sendromu taramasında deksametazon supresyon testi uygulanır.

Hirsutizm şikayetiyle başvuran hiperandrojenik hastaların yaklaşık olarak %8' inde, tüm kapsamlı testlere rağmen tanımlanabilir bir over veya adrenal androjen kaynağı bulunmamaktadır. Bu hastalarda hirsutizm bulunmasına rağmen hipernadrogenemi yoktur. Menstrüel düzen ve over morfolojisi normaldir. Sadece kılınma şikayeti olan bu ovulatuar kadınlar, idiyopatik hirsutizm olarak tanımlanmıştır. Sebep olarak periferik 5-alfa redüktaz enziminin aktivite artışı öne sürülmüştür (44).

Ciddi insülin direncinin bulunduğu hiperinsülinemi, insülin reseptör mutasyonuna bağlı konjenital diabetes mellitus veya lipodistrofi gibi durumlardan kaynaklanır ve bunlara çoğunlukla PKOS eşlik edebilir (45). Bunun dışında daha hafif seyreden Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus gibi insülin rezistansı durumlarına da PKOS eşlik edebilir. Buna sebep olarak yüksek insülin seviyelerinin, insülin benzeri büyüme faktörü 1'e (IGF-1) benzer şekilde overlerde ve adrenal bezlerde steroidojenik enzimlerin aktivitesini artırarak PKOS'u provoke ettiği düşünülmektedir. Hiperandrojenizm ile birlikte akantozis nigrikans ve obezitenin bulunduğu insülin rezistansı durumu, hiperandrojenik insülin rezistant akantozis nigrikans (HAIR-AN) sendromu olarak adlandırılır. Bazı görüşlere göre PKOS'un bir varyantı olduğu öne sürülmektedir. HAIR-AN sendromu, hiperandrojenik kadınların %5' inde bulunur (46). İnsülin rezistansı tanısı açlık insülin seviyesi bakılarak ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konulur. Açlık insülin seviyesi'nin 80 mu/ml üzerinde olması ya da oral glukoz yüklemesi sonrasında 2. saatte bakılan insülin seviyesinin 300 mu/ml üzerinde olması durumlarında tanı konulur (47).

2.1.6. Etyopatogenez

Güncel bakış açıları, PKOS'u multifaktöriyel kompleks bir hastalık olarak görmektedir. Çok sayıda endokrin ve metabolik etmenlerin yanında genetik varyant ve çevresel faktörler de etkileşime girerek birlikte patofizyolojiye katkıda bulunur (18). Son zamanlarda, patofizyolojideki yaklaşımlara ışık tutma adına gonadotrophin, insülin ve androjenlerin sentez ve etkileri ile bunlara yön veren genetik faktör ve varyantlar üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Aşağıdaki başlıklarda, şimdiye kadar tanımlanmış faktörlerin, bu kompleks patofizyolojideki etki ve rolleri açıklanacaktır.

2.1.6.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon

PKOS ilk tanımlandığı zamandan beri, patofizyolojisinde en çok araştırılıp üzerinde durulan konulardan birisi gonadotrophinler ve ön hipofiz hormonları olmuştur. Hipotalamus ve hipofiz bezi ile bunlar arasındaki aksta olan nöroendokrin anormallikler, üreme fonksiyonunu mutlak etkileyen normal folikül gelişimini sekteye uğratarak PKOS'lu kadınların çoğundaki oligo-anovulasyonun patogenezinde önemli bir rol oynar. Menstrüel siklusları düzensiz olan PKOS'lu kadınların %94'ünde LH seviyeleri yüksek izlerken, FSH seviyeleri normal veya biraz düşüktür. Bu da normal kadınlara kıyasla erken foliküler fazdaki LH/FSH oranının artmasına neden olur (48).

GnRH salınımının hem frekansında ve hem toplam seviyesinde artış olması sonucu FSH ve LH seviyelerindeki bu değişiklikler meydana gelir. PKOS'ta GnRH'ye verilen LH yanıtı artar, bu da hem hipotalamik hem de hipofiz disfonksiyonunun PKOS'ta anormal üreme fonksiyonuna sebebiyet verdiğini gösterir. Bilindiği üzere GnRH stimülasyonu frekansındaki artışta gonadotrophin salgısı LH yönünde olurken, frekansları yavaşladığında ise salgı FSH lehine kayar. FSH'da da benzer bir artış olmadan ortaya çıkan LH seviyelerindeki artış, kandaki östradiol ve östron seviyelerinin, overde folikül gelişimini uyarmak için nispeten düşük ve sabit seviyelerde kalmasına neden olur. Ayrıca bu östradiol seviyeleri hipofiz bezinde, gonadotrophinlerin salınımına negatif feed-back etki oluşturan aralıkta bulunur. FSH, östrojenin negatif feed-back yanıtına, LH'a kıyasla daha duyarlıdır. Tüm bu

durumların neticesinde, artmış androstenedionun periferik aromatzasyonuna bağlı overyan hiperandrojenizm oluşur (49,50).

PKOS'ta yüksek LH/FSH oranı yaygın bir durum iken, PKOS'lu obez kadınlarda bu oran nispeten normal olabilir. Bu durum hem VKİ'nin hem de vücut yağ oranının, düşük LH seviyeleri ile seyretmesinden kaynaklanır (48,51).

PKOS' lu kadınlarda, VKİ' nin hipotalamik GnRH nöronal aktivitesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bu da obezitenin etkisini hipotalamusta değil, hipofiz düzeyinde ortaya ęıkardığını gösterir (52). Yapılan ęalıřmalarda fizyolojik dozlarda verilen GnRH'a yanıtlarda, normal kilodaki PKOS hastalarına oranla obez hastalardaki LH yanıtının daha düşük olduğu gösterilmiştir (49).

Ayrıca son bulgularda, sentezlenen LH hormonun izoformlarının PKOS'da, obeziteden etkilendiği ve LH hormonu yarı ömrünün azalarak ve bunun neticesinde klerensin arttığı gösterilmiştir. Bu durumun obez PKOS hastalardaki düşük LH seviyelerine katkıda bulunduğu dşnlmektedir (53).

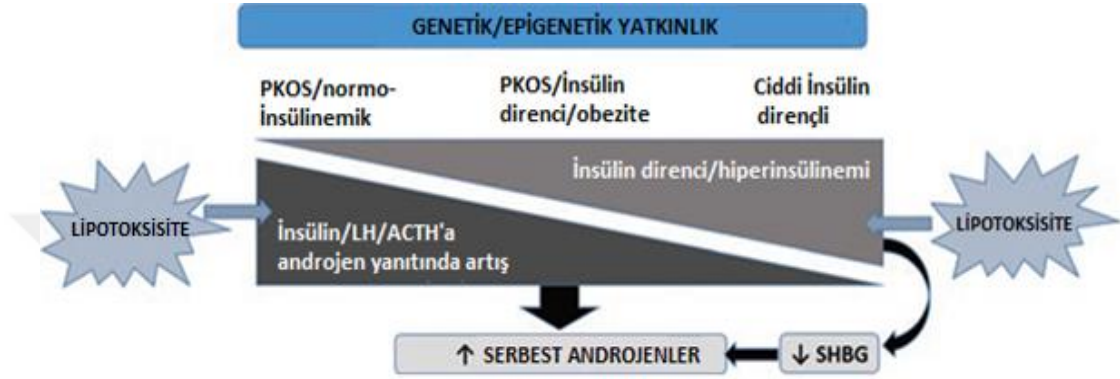
2.1.6.2. İnsülin Direnci ve Hiperandrojenizm

Tarihte ilk olarak 1921 yılında, Emile Charles Achard ve Joseph Thiers tarafından hiperandrojenizmin patofizyolojisi ile insülin direncinin ilişkisi tanımlanmıştır. Daha sonra 1980' de Burghen ve arkadaşları benzer vücut kitle endeksindeki hastalarda sağlıklı olan kadınlara kıyasla PKOS ve obezite olan kadınlarda artmış insülin seviyeleri olduğunu gösterdiler. Ayrıca dolaşımdaki insülin ve androjen seviyeleri arasında pozitif korelasyon tanımladılar (54). Dunaif ve arkadaşları ise insülin duyarlılığındaki düşüşün obeziteden bağımsız olarak PKOS patofizyolojisine katkıda bulunan bir faktör olduğunu yaptığı ęalıřmada ne sürdü (4). Bu görüş benzer ęalıřmalarla desteklenmiştir (5,6).

Güncel ęalıřmalar PKOS'lu olup aşırı kilolu ve obez kadınlara %95'inin; normal vücut ağırlığındaki PKOS'lu kadınlara ise %75'inin insülin direnci göstermiştir (55).

PKOS'lu hastalarda insülin direnci sonucu dolaşımdaki artmış insülin seviyesi direkt ve indirekt etki ile hiper androjenizme katkıda bulunur. Direkt etkide overyan

androjen üretimindeki yollara etki ederek androjen artışına sebep olurken indirekt etkiye ise hepatik SHBG üretimini inhibe ederek sebebiyet verir (Şekil 1). SHBG seviyelerindeki azalma sonucunda kanda serbest androjen seviyelerinde artış olur ve hiperandrojenizm etkisi görülür. İnsülin ayrıca LH gibi gonadotrophinlerin etkisini potansiyelize eder. Böylelikle androjen üretimi sinerjik olarak uyarılır (56,57).



Şekil 1. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülineminin PKOS'ta hiperandrojenizm gelişimine etkileri (58)

PKOS'lu aşırı kilolu kadınlarda metformin veya thiazolidinedione gibi insülin duyarlılığını sağlayan ajanların tek başına veya kombinasyon kullanımı halinde insülin duyarlılığı ve bunun sonucunda hiperandrojenizmin iyileştirildiği gösterilmiştir (9,59). Fakat PKOS hastalarının oransal olarak az olmakla beraber bir kısmında insülin direnci bulunmadığı gösterilmiştir (60,61). Dolayısıyla insülin direnci hastalık kriterlerinde yer almamış ya da patofizyolojisinde mutlak gerekliliği gösterilememiştir. Günümüzde araştırmaya ve tartışmaya açık olma özelliğini sürdürmektedir.

2.1.6.3. Obezite ve Enerji Regülasyonu

Obezite prevalansı oranlar değişebilmekle birlikte, genel popülasyonla karşılaştırıldığında PKOS'ta daha yüksektir. PKOS'lu olup olmadıklarına bakılmaksızın obez bireyler, PKOS'lu olup normal kilolu kadınlardan daha fazla insülin direncine sahiptir (62).

PKOS ile beraber bulunan obezite durumunda, hipotalamik hipofiz-adrenal hormon aktivitesinin hiperaktivitesi mevcuttur. Bu durum adrenal androjenlerin artmasına ve hiperandrojenik durumun daha da alevlenmesine neden olur (63).

PKOS' lu obez kadınlar, PKOS' lu normal kilolu kadınlara oranla daha düşük SHBG seviyelerine sahiptir. Bu durum, dolaşımdaki serbest testosteronun da daha yüksek seviyelerde olması anlamına gelir ve sonuç olarak, PKOS' lu ve normal kilolu kadınların popülasyonu karşılaştırıldığında PKOS' lu obez kadınlarda hirsutizm ve adet düzensizliği daha yüksek oranlarda bulunur ve klinik olarak daha şiddetli seyreder. Buna bağlı anormal uterin kanama ve infertilite de artar (64,65).

Daha da önemlisi, PKOS ile beraber ortaya çıkan obezite bir kez yerleştiğinde, daha fazla kilo alımına sebebiyet vererek bir kısır döngü ortaya çıkarır. Bunun nedeni, obezitedeki nispeten daha derin olan hiperinsülinemidir. İnsülinin anabolik etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkar ve böylece daha hızlı yağ birikimine yol açarak lipotoksisteye sebebiyet verir (66).

PKOS' lu obez kadınların çoğunda, özellikle visceral yağ dokusu olmak üzere abdominal bölgede yağ birikimi görülür. Abdominal obezite, insülin direnci gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Karakteristik olarak görülen obezite şekli santral yağlanma şeklindedir (67).

Viseral yağ dokusu, artan androjenler tarafından uyarılan lipolize daha duyarlıdır. Bu artmış lipoliz ise portal dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artması ile sonuçlanır ve karaciğerde yağ birikimine neden olur. Bu durum, hepatik insülin klirensinin azalması ve hepatik insülin direncinin indüklenmesiyle sonuçlanır (68).

Obezite ile birlikte olan PKOS' ta ortaya çıkan nispeten daha yüksek seyreden insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus prevalansını da artırır. Metabolik durum kötüleşir, proinflatuar ortam oluşumu artar ve açlık lipid profili kötüleşir (69). Obeziteye bağlı dolaşımda endothelin-1 artışı olur. Buna bağlı olarak hem sempatik sinir sistemi hem de renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu PKOS' ta hipertansiyona katkıda bulunur (70). Tüm bu metabolik anormalliklerin şiddetinin artması, metabolik sendrom gelişmesiyle sonuçlanabilir ve bunun sonucunda kardiyovasküler olay riskinde artış meydana gelir. Metabolik Sendrom kriterlerini karşılayan PKOS' lu kadınların çoğunluğu obezdir (71,72).

2.1.6.4. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, yukarıdaki başlıklarda da açıklandığı üzere PKOS'un en temel özelliğidir. Androjen fazlalığının primer olarak over mi yoksa adrenal bez mi olduğu tartışılmaktadır. Birçok çalışma ise, PKOS' un hiperandrojenizmine hem overlerin hem de adrenal bezin birlikte katkıda bulunduğuna dair kanıt sağlar ve destekler. Güncel olarak Zeng ve arkadaşları 2020 tarihli çalışmalarında hiperandrojenemi, insülin direnci ve obezitenin rolüne ilişkin androjen üreten bezlerden hangisinin PKOS gelişiminde esas rolü oynadığına kesin karar verilemeyeceğini belirtmiştir (73).

Artan LH/FSH oranı, yumurtalık foliküllerindeki teka hücrelerinde androjenlerin aşırı salgılanmasını daha da artırır. Foliküler androjenlerdeki artış, foliküler gelişimi bozar ve GnRH salınım frekansının progesteron tarafından normal inhibisyonunu azaltır ve PKOS fenotipinin gelişimini daha da teşvik eder (74).

Over kaynaklı androjenler, LH yanıt olarak teka hücrelerinde üretilir. Teka hücreleri çoğunlukla androstenedion ve granüloza hücrelerine geçişi sağlanan testosteronu sentezler. Granüloza hücreleri ise, folikül uyarıcı hormon (FSH) tarafından uyarılmaya yanıt olarak, androjen öncüllerini estron ve estradiole dönüştüren aromataz enzimini üretir (75).

PKOS'ta LH seviyeleri yükselir LH/FSH oranı artar. Bunun sonucunda teka hücrelerinden salgılanan androstenedion artar. Ek olarak, PKOS'lu kadınlardaki tekal hücreler LH uyarısına daha duyarlıdır. Tüm bunlar overyan hiperandrojenizme katkıda bulunur. Overler ve adrenal bez tarafından salgılanan androstenedion, periferik dokuda güçlü androjene, testosterona dönüştürülebilir (76). Ayrıca PKOS'ta insülin direncine sekonder gelişen hiperinsülinemi ve obezite varlığı halinde LH'n etkisi sinerjistik olarak artar. Ovaryan teka hücrelerindeki volüm artışı da overde androjen üretim artışına katkıda bulunur (77). Önceki başlıkta belirtildiği gibi hiperinsülinemi, dolaşımdaki SHBG seviyesini azaltmasıyla da serbest androjenlerin dolaşımdaki miktarını artırarak hiperandrojenizme katkı sağlar.

Overyan hiperandrojenizme sebep olan bir diğer etken de AMH'dır. Bu hormon PKOS'lu kadınların kanında yüksek seviyelerde bulunur (78). AMH, foliküler

fazda FSH uyarımına bağı olan folikül gelişimini zayıflatabilir (79). Buna sekonder olarak aromataz enzim aktivitesi de azalır, böylece östradiol üretimi inhibe edebilir. Yüksek AMH muhtemelen folikül gelişimi sürecine zararlıdır ve sırasıyla androstenedion ve testosteronun estron ve estradiole dönüşümünü azaltarak overlerde androjenik mikroçevre oluşumuna neden olur ve PKOS'lu kadınlardaki androjen baskın ortama katkıda bulunabilir (80).

Adrenal androjen fazlalığının değerlendirilmesinde sıklıkla dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü kullanılır. Çünkü bu hormon %97-99 adrenokortikal kaynaklıdır. Adrenal bez kaynaklı hiperandrojenizmin, PKOS hastalarının yaklaşık olarak %40-65' inde bulunduğu bildirilmiştir. Bununla beraber DHEA ve androstenedion gibi diğer adrenal androjenlerin üretimi de PKOS'lu kadınlarda artar (81). Adrenal androjenlerin PKOS'lu kadınlarda metabolik bozukluklara olan etkisi tam aydınlatılamasa da direkt etkilerinin az olduğu düşünülmektedir. Fakat bu androjenlerden perifer dokularda sentelenen testosteron seviyelerindeki yüksekliğin, özellikle karın bölgesinde yağ dağılımı ile seyreden obezitenin yanı sıra insülin direnci artışı ve glukoz intoleransı gibi metabolik bozukluklarda artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (82).

2.1.6.5. Genetik

PKOS, tıpkı tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi kompleks hastalıklara benzer şekilde multifaktöriyel multigenetik bir bozukluktur. PKOS'a katkıda bulunan özelliklerin ve bozuklukların ortaya çıkması için birden fazla genetik varyant ve çevresel faktörler birlikte etkileşime girer. Bu doğrultuda PKOS'un genetik temelini araştırılması, ikiz çalışmaları ve PKOS'lu kadınların birinci derece kadın akrabalarında PKOS prevalansının arttığını gösteren raporların oluşturulmasıyla başlamıştır. Yapılan büyük ikiz çalışmasında, monozigot ikizlerde %71' lik, dizigot ikizlerde ise %38' lik korelasyon raporlanmıştır. Buna göre PKOS'un %70 genetik geçişli olabileceği öne sürülmüştür (83). PKOS' lu kadınların birinci derece akrabalarında yapılan araştırmalarda da anlamlı yüksek prevalans değerleri bulunmuştur. PKOS'lu kadınların annelerinde ve kız kardeşlerinde PKOS prevalansı %20-40' tır ve bu oran genel popülasyona kıyasla oldukça yüksektir. Tüm bu

alışmalar PKOS'un genetik temeli olduğunu destekler niteliktedir. Bu yüzden güncel araştırmalar PKOS'un genetik temeli üzerine yoğunlaşmıştır (84,85).

PKOS'tan sorumlu spesifik gen araştırmaları günümüzde halen devam etmekte olup konu bilinmezliğini ve güncelliğini korumaktadır. Genom çapında ilişkilendirme alışmaları (GWAS) adı altında yürütülen çalışmalarda birçok gen bölgesi üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. Özellikle iki gen bölgesi ön plana çıkmıştır. Bunlar DENND1A ve THADA adında genlerdir (86–88).

PKOS patofizyolojisinin daha da aydınlatılmasıyla yeni gen çalışmalarının da n daha açılacak gibi görünmektedir. PKOS'un multifaktöriyel bir hastalık olduğu gerçeği de yürütülen genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında tekrar göz önüne gelmiştir.

2.1.7. PKOS Tanısı ve Klinik zellikleri

2.1.7.1 Hiperandrojenemi

Testosteron, overler tarafından sentezlenen en önemli androjendir. Dolaşımda bulunan toplam ve/veya serbest testosteron seviyelerinin, test laboratuvarında belirlenmiş normal değer aralığının üzerinde olması, hiperandrojenemi tanısı koymadaki en temel etkindir. PKOS' lu kadınlarda yüksek değerlerde seyredebilecek diğer androjenler arasında, DHEA, DHEA-S ve androstenedion yer almaktadır.

Testosteron, androjene duyarlı periferik dokularda 5- α redüktaz enzimi tarafından, testesteronun aktif potent ve etki süresi daha uzun molekülü olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Bu nedenle kanda bakılan toplam testosteron değerleri, dokudaki androjen biyoaktivitesi hakkında fikir veremeyeceği için doku düzeyindeki hiperandrojenizmi mutlak olarak yansıtamaz. Total testesteron seviyeleri değerlendirilirken adet döngüsünün foliküler fazında alınan kanda değerlendirme yapılması daha sağlıklıdır. Bunun sebebi, overde teka hücrelerinden salgılanan testesteron üretiminin, menstrüel siklusun LH artışı olduğu döneme denk gelmesi halinde daha yüksek çıkararak yanıtabilmesidir (89,90).

Testosteron seviyeleri, PKOS' lu kadınlarda çoğunluğunda yüksek seyreder. Serbest testosteron düzeyi, hiperandrojenik durumlarda teşhis için fikir vericidir (18).

Fakat serbest testesteronun hiperandrojenizm değerlendirmesinde kullanımı sınırlıdır. Bunun sebebi, ölçümünde kullanılan radyoimmünoanalizlerin (RIA) düşük değer aralıklarındaki hata payı ile serbest testesteron düzeylerinin SHBG den etkilenmesidir (91,92). Bu sebeple klinik pratikte serbest testosteron ve toplam testosteron seviyelerinin ölçülmesi kullanışlı değildir ve genellikle önerilmemektedir (93). Biyolojik olarak aktif halde bulunan testosteronun değerlendirilmesinde serbest androjen indeksi (FAİ) kullanılabilir. Bu oran, nmol/L birimindeki total testosteronun SHBG değerine bölünmesi ve 100 ile çarpılmasıyla elde edilir. Hiperandrojenemi değerlendirmesi için klinik kullanımının mümkün olduğu gösterilmiş olup 5'in üstünde bulunan değerler hiperandrojenemi için anlamlı kabul edilmektedir (94).

Serum androstenedion değerlerinin ölçümü hiperandrojenemi için fikir verici olabilse de mevcut verilerde PKOS'lu kadınların %20' sinden daha azında yüksek seviyede olduğu görülmüştür (95). DHEA seviyeleri nispeten düşüktür. Arıca diurnal patternde sentezlenmesi, strese etkilenmesi gibi nedenlerle de hiperandrojenizm değerlendirmesinde hemen hemen kullanımı yoktur (18).

DHEA-S değeri, adrenal androjen fazlalığının tipik belirticidir çünkü neredeyse tamamı adrenal bezde sentezlenir. PKOS'lu kadınların yaklaşık olarak yarısında yüksek seyreder (81).

DHEA ve androstenedion'a benzer şekilde DHEA-S da çok az intrinsik androjenik aktiviteye sahiptir ve androjenik etkilerinin açığa çıkabilmesi için periferde testosterona dönüşmesi gerekir. AE-PCOS Derneği, serumdaki DHEA-S düzeyi yüksekliğini, hiperandrojenizmin kanıtı için yeterli görerek PKOS tanısı kriterlerine dahil eder (96). Ancak Rotterdam tanı kriterlerinde PKOS tanısı koymada serum DHEA-S seviyeleri dikkate alınmaz.

2.1.7.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm deride pilosebase ünite üzerinde etkilidir. Bu etki sonucunda hipernadrojenizm klinikte, hirsutizm, akne ve androjenik alopesi bulgularıyla ortaya çıkar. Fakat pilosebase ünitenin duyarlılığı her bireyde bağımsız olarak farklılık gösterir. Bu sebeple bu klinik özelliklerin hiperandrojenizmin şiddeti ile doğrudan korelasyonu yoktur (97).

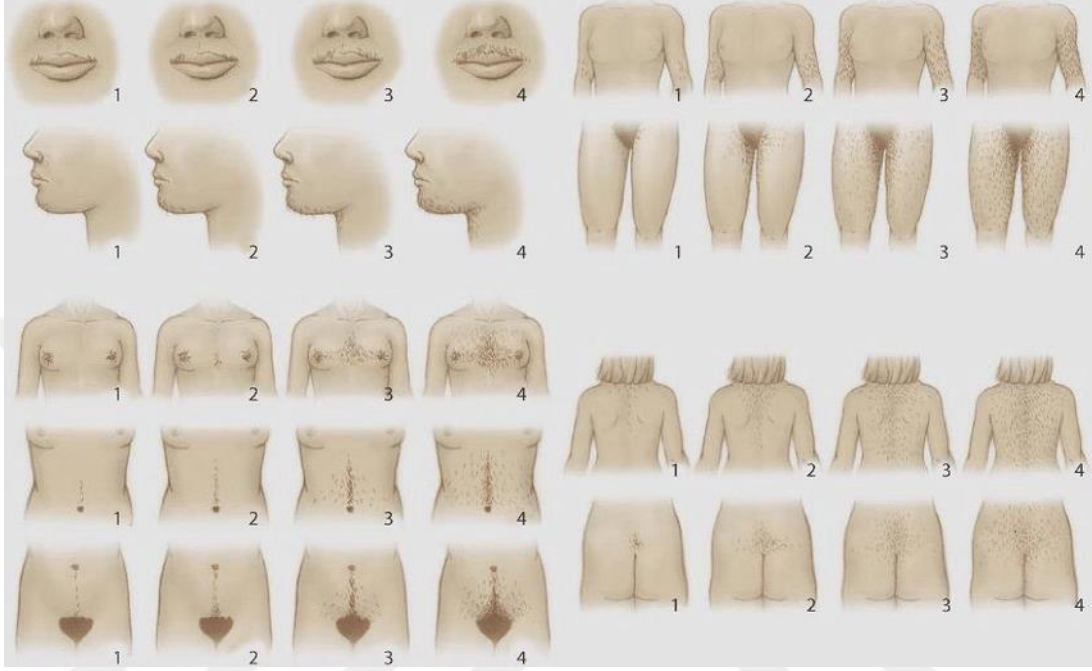
Hirsutizm, yüzde veya vücutta bulunan terminal kılların erkek tipinde büyümesi olup PKOS'un hiperandrojenemiye bağlı klinik bulgularından bir tanesidir. Hirsutizmin yaygınlığı ve şiddeti ırk ve etnik kökene göre değişebilir. Hirsutizm değerlendirmesi klinik gözleme dayalı subjektif bir durumdur. Tüm dünyada standardize edilebilmesi için değerlendirmede Modifiye Ferriman-Galwey skoru kullanılır (Şekil 2). Bu skora sistemi hem tanı esnasında hem de tedaviye verilen yanıtın takibinde klinikte yardımcı olmaktadır. Bu sistemde vücudun 9 farklı bölgesindeki tüylenme durumu derecelendirilip toplanarak skora oluşturulur. Skoru 8 ve üzerinde olması hirsutizm tanısı koydurur. Fakat vücut yapısı etnisiteye ve coğrafyaya göre değişiklik gösterdiğinden, skor sistemindeki sınır değeri tartışmaya açıktır. Klinik değerlendirmede kullanılabilecek daha pratik bir yöntem ise alınan anamnezde hastanın kılların temizliğinde kullandığı yöntemi ve bunu ne sıklıkta uyguladığının sorgulanmasıdır (98).

PKOS' lu kadınlarda hiperandrojenizmin ikinci en sık belirtisi aknedir. Androjene bağlı deride yağ salgılarının uyarılması, aknenin oluşum mekanizması olarak kabul görür. Hirsutizm gibi, PKOS' lu kadınlar arasında akne prevalansı yine etnik kökene göre değişiklik gösterir. PKOS' lu kadınlar arasında bu oran %12 ile %14 arasında değişir (99). Akne şiddetinin ölçmesi subjektif gözleme dayalı olup mevcut standart bir metodu bulunmamaktadır. Aktif lezyonların sayısı, dağılımı ve ciddiyeti ile kalıntı izlerinin olması dikkate alınmalıdır. Tedaviye verilen yanıtın değerlendirmesinde ise etkilenen alanların fotoğraflı karşılaştırması yapılabilir.

Androjenik alopesi (androjenetik alopesi veya kadın tipi saç dökülmesi olarak da adlandırılır), PKOS' un nispeten daha nadir görülen bir özelliği olup kadınlarda meydana gelen saç dökülmesini tanımlar. Bu kadınlara özgü saç dökülmesinde alın saç çizgisi hattı korunmuş olup saç kaybı kafada vertex bölgesinde meydana gelir. Rotterdam PKOS kriterlerini karşılayan 254 kadın üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada, androjenik alopesinin, hastaların yalnızca %22' sinde bulunduğu raporlanmıştır (100).

Erkek hastalarda görülen saç dökülmesinin genetik ve androjen maruziyetiyle, özellikle de testosteronun 5-alfa redüktaz tarafından DHT dönüştürülmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Erkek hastalardaki kanıtlar, DHT' nin kıl foliküllerindeki

androjen reseptörüne etki ettiğini göstermekte olup kadınlarda da benzer bir sürecin meydana geldiği düşünülse de, kadındaki alopesi ve hiperandrojenizm ilişkisi belirsizliğini korumaktadır (100).



Şekil 2. Modifiye Ferriman-Gallwey Skoring Sistemi (101)

2.1.7.3. Ovulatuvar ve Menstrüel Disfonksiyon

PKOS' lu kadınların büyük çoğunluğunda menstrüel düzensizlik mevcut olup bu oran yaklaşık olarak %60-85'tir (23). Bu düzensizlik daha çok oligomenore ve amenore olarak karşımıza çıkar. Polimenore olarak adlandırılan 21 günden daha kısa olarak meydana gelen menstrüel sikluslar ise oldukça nadirdir ve PKOS popülasyonundaki prevalansı %2'den daha azdır (99).

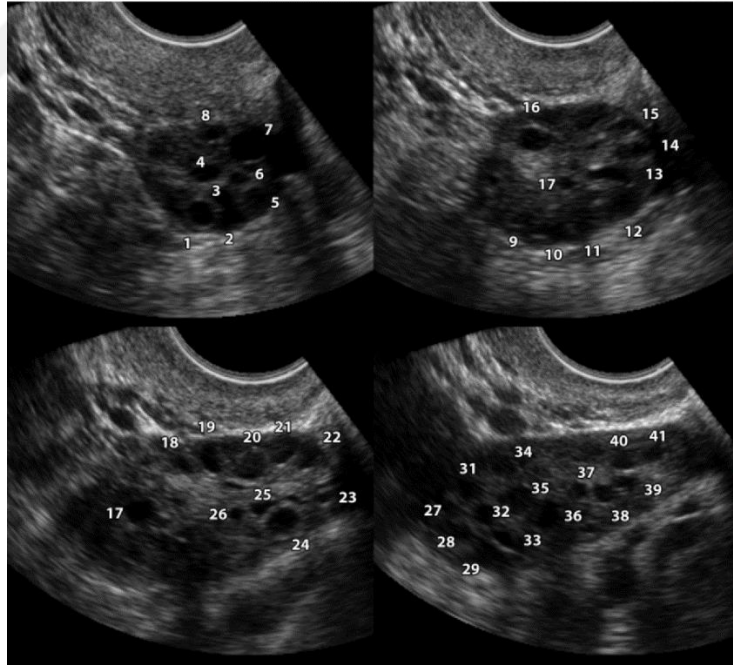
Anovülasyona çoğunlukla menstrüel düzensizlik eşlik eder fakat nadir de olsa anovulatuvar kadınlarda düzenli menstrüasyon siklusların bulunabildiği bildirilmiştir (102). Anovulatuvar olan kadınlar içerisinde hiperandrojenik olanlarda düzenli menstrüel siklus bulunma oranı nedeni bilinmese de daha fazla olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (18,103).

PKOS'lu ve düzenli adet gören kadınlara Rotterdam tanı kriterlerinde daha fazla rastlanması muhtemeldir. Bunun sebebi, hirsutizme ve polikistik over morfolojisine sahip olup düzenli adet gören kadınların tanı kriterlerine dahil olmasıdır.

2.1.7.4. Polikistik Over Morfolojisi

PKOS'a adını veren polikistik over morfolojisi, hiperandrojenik kronik anovulasyon ile birlikte bulunan içerisinde çok sayıda kistik oluşum içeren boyutları artmış overlerin bulunması durumudur (49).

Rotterdam konsensüs kriterine göre bir overin polikistik olarak kabul edilmesi için, over hacminin 10 cm^3 'ün üzerinde bulunması ve boyutu 2 ila 9 mm ölçülmüş foliküllerden 12 ve üzerinde bulunması gerekir (Şekil 3) Herhangi bir overde bu iki morfolojik ultrasonografik bulgudan en az birinin bulunması kriteri karşılamaktadır (2).



Şekil 3. Ultrasonografik polikistik over görünümü (104)

Androjen fazlalığı olan ($>80\%$) kadınlarda PKO prevalansı oldukça yüksektir (105).

PKOS'u olmayan ve menstrüel siklusları normal kadınların yaklaşık üçte birinde; oral kontraseptif kullanan kadınların ise %14'ünde ultrasonografik bulgular PKO kriterlerini karşılamaktadır (106). Ayrıca normal pubertal gelişim esnasında, hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemi durumlarında da PKO morfolojisine sıkça rastlanır (107,108).

Bu sebeple, Rotterdam kriterleri gereğince, tek başına polikistik over morfolojisi varlığının PKOS tanı kriterine dahil edilmesinin, NIH kriterlerine oranla PKOS tanısı alan popülasyonu yaklaşık olarak %50 oranında genişlettiği tahmin edilmektedir (109). AE-PCOS Derneği ise overi PKO olarak tanımlamak için, kistik folikül sayısının eşik değerini, Rotterdam kriterlerinde belirtildiği üzere olan 12'den 25'yükseltmeyi önermiştir (20).

Sonuç olarak dikkat edilmesi gereken nokta, PKOS'un multifaktöryel ve geniş spektrumda ortaya çıkan bir sendrom olduğudur. PKOS'da var olan PKO morfolojisi, kronik anovulasyon ve overdeki androjenik mikroçevre etkisi ile oluşur. Fakat anovulasyon ve hiperandrojenik birçok kadında polikistik over morfolojisi görülmeyebilir (32,110).

2.1.8. PKOS Komorbiditeleri ve Komplikasyonları

PKOS'un özellikle tedavi ve yönetiminin iyi yapılamamasına bağlı olarak kısa ve uzun dönem birtakım komplikasyonlar mevcuttur. Özellikle gonadotrophin rezistansı, insülin metabolizmasına bağlı olarak metabolik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. PKOS'a bağlı olarak kısa dönemde eşlik edebilecek risk faktörleri arasında öncelikle insülin direnci, bozulmuş glikoz metabolizması, dislipidemi bulunur. Bunlarla birlikte obezite ve metabolik sendrom gelişim riski artmaktadır. Ayrıca depresyon ve anksiyete gibi psikolojik komplikasyonlar eşlik edebilir. Subfertilite ya da infertilite gelişimi açısından da PKOS hastaları riskli gruptadır. Uzun dönemde ise kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus ve özellikle endometrial ve ovaryen kanserler açısından PKOS hastaları risk altındadır (1).

2.2. BETATROPHİN HORMONU VE PKOS’LA İLİŞKİSİ

Yakın zamanda tanımlanmış olan betatrophin, esas olarak karaciğer ve yağ dokusu tarafından salgılanan bir peptit hormondur. Farklı gruplar tarafından birbirinden bağımsız olarak keşfedildiği için bu peptit, 'Yeniden besleme ile indüklenen yağ ve karaciğer proteini' (RIFL), 'lipasin', 'Anjiyopoetin benzeri 8 proteini' (ANGPLT8) ve 'hepatoselüler karsinomla ilişkili protein' (TD26) gibi farklı isimlerle anılmaktadır (111–113).

Anjiyopoetin benzeri proteinler ailesinin bir üyesi olan bu hormon, lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Artan kanıtlar, özellikle obezite veya diyabetli hastalarda betatrofin ile serum lipid profilleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (114). İlk olarak betatrofinin lipid metabolizmasındaki rolü öne çıkmıştır. Lipoprotein lipaz inhibisyonu yaparak trigliserit klirensinin azaltır ve bu şekilde lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (112). Ayrıca trigliseritlerle yağ asitlerinin postprandial dönemde yağ dokusuna geçişini kontrol eder (115). Bunların yanı sıra betatrophinin, diyabette tanı ve tedavideki potansiyel rolü gündeme gelmiştir. Betatrophinin diyabet ve obezite ile ilişkisini araştıran farklı çalışmalarda, popülasyona ya da başka parametrelerle değişiklik göstermesi muhtemel, birbirine tezat olarak pozitif, değişmeyen ya da negatif korelasyonlar bulunmuştur (116–119).

Günümüzde net bir nedensel ilişki kurulamamasına karşın betatrophin hormonunun başta lipid metabolizması ve insülin direncini içeren glukoz metabolizması olmak üzere çeşitli metabolik parametrelerle olan ilişkisi güncel bir araştırma konusu olma özelliğini devam ettirmektedir.

Farklı birçok metabolik parametre ile olan olası ilişkisi araştırılan betatrophinin önemi, multifaktöriyel metabolik bir hastalık olan PKOS’ta da gündeme gelmiş ve yakın zamanda PKOS ile bu peptit hormonun ilişkisi tüm dünyada araştırma konusu olmaya başlamıştır. PKOS ile betatrophin ilişkisi araştırılan farklı çalışmalarda pozitif ve negatif korelasyonlar bulunmuştur (7,120–124).

3. MATERYAL METOD

3.1. YÖNTEM

Çalışmamız prospektif, kesitsel, vaka-kontrol, gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır.

Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Akademik Kurulu'nun 08/06/2021 tarihli 19 sayı numaralı kararı ile onay almıştır (Ek 1). Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu'nun 16/06/2021 tarihli E2-21-614 sayı numaralı kararı ile onay almıştır (Ek 2). Akademik kurul ve etik kurul onayı ardından, Temmuz 2021 – Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemiz İnfertilite/PKOS polikliniğinde yapılmıştır. PKOS hasta grubu Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalar arasından; kontrol grubu ise diğer benign nedenlerle infertilite polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllü bireyler arasından, basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilerek oluşturulmuştur.

Medicres E-PICOS (125) programı kullanılarak yapılan power analiz ile, araştırmamızın tez çalışması olabilmesi için gereken minimum örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Analizde $p < 0.05$ ve %80 power için benzer çalışmadaki Çalan ve arkadaşlarının ortalamalarının karşılaştırılmasına göre her bir grupta 8'er hasta olması yeterli iken (7), korelasyon katsayısı Luo ve arkadaşlarının karşılaştırılmasına göre, (121) tez çalışmasının yapılabilmesi için minimum 22'ser hasta alınması yeterli olduğu görülmüştür. Araştırmamızda ise örneklem büyüklüğü genişletilerek hasta grubu 40 kişi ve sağlıklı kontrol grubu 40 kişi olarak belirlenmiştir. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek 3) çalışmaya dahil olma kriterlerine uyarak katılan tüm gönüllülere okutulduktan sonra yazılı onamları alınmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Çalışmaya katılan gruplar hastanemiz İnfertilite / PKOS polikliniğine başvuran Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış ve benign nedenlerle infertilite polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllü bireyler arasından seçilerek oluşturulmuştur. Hasta seçiminde, çalışma kriterlerine uyan hastalar üzerinde, polikliniğe geliş sıralarına göre Excel programı üzerinde numaralandırılarak basit rastgele örnekleme yöntemi kullanılmıştır.

1. Hasta grubu

Hastanemiz İnfertilite / PKOS Polikliniği'nde PKOS tanısı ile takip edilmekte olan 20 – 49 yaş arası gönüllü hastalar, çalışma grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

PKOS tanısı koymak için Rotterdam kriterleri kullanılmıştır ve buna göre oligo-anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ya da biyokimyasal bulguları, polikistik görünümde over (ultrason değerlendirmesinde 10 mL^3 ün üstünde ovaryan volüm veya en az bir overde 2-9 mm arası 12'den fazla folikül izlenmesi) kriterlerinden en az ikisinin olduğu hastalar, hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir (2).

Çalışmaya en erken menarş sonrası 5. yılında olan hastalar dahil edilmiş olup, menstrüel düzensizlik tanımlaması için menstrüel siklusun 21 günden kısa veya 35 günden uzun olması kriteri kullanılmıştır (1).

Hirsutizmi değerlendirmek için modifiye Ferriman-Gallwey sınıflaması kullanılmıştır. Total modifiye Ferriman-Gallwey skorunun 8 ve üzerinde olması hirsutizm kriteri olarak kullanılmıştır. Hirsutizmi olmayan akne veya alopesi şikayeti olan kadınlar klinik hiperandrojenik olarak değerlendirmemiştir (98).

Total testosteronun 59 ng/dl 'nin, androstenedionun 15 nmol/L 'nin, serbest androjen indeksinin 5'in, serbest testosteronun $4,2 \text{ pg/ml}$ 'nin üzerinde olması biyokimyasal hiperandrojenemi olarak kabul edilmiştir (126). Çalışmamızdaki popülasyonda kullanılan bu değerler, Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında çalışılmış olup eşik değerler için Türkiye Endokrinoloji ve

Metabolizma Derneği'nin Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu baz alınmıştır (127).

Overlerin değerlendirmesi için 5 megaHertz frekansında transvajinal transdüser (Voluson S10; General Electric, Germany 2018) kullanılarak ultrasonografik inceleme yapılmıştır. Polikistik over morfolojisi kriteri en az bir over volümünün 10 cm³'ün üstünde olması ya da 2-9 mm arasındaki foliküllerin toplam sayısının 12'nin üzerinde olması olarak belirlenmiştir (2).

2. Kontrol grubu

20-49 yaş arasında infertilite polikliniğine farklı benign sebeplerle başvurmuş, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemisi olmayan, menstrüel siklusları düzenli ve ovaryan morfolojileri normal olan, herhangi bir ilaç kullanımı olmayan gönüllü sağlıklı kadınlar kontrol grubu olarak alınmıştır.

3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ve VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan kişiler, çalışma süreci boyunca polikliniğe geliş sıralarına göre çalışmaya alınmıştır. Math.random programı (128) kullanılarak basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen numaralara karşılık gelen kadınlar PKOS ve kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda belirlenen kriterlere göre seçilmiş hasta grubu katılımcı sayısı 40'a ve sağlıklı kontrol grubu katılımcı sayısı 40'a ulaşıncaya kadar çalışmaya son verilmiştir.

Çalışmaya katılmak konusunda gönüllü olan tüm bireylerin anamnezi alınmıştır ve tıbbi öyküsü sorgulanmıştır. Poliklinik görüşmesi sırasında tüm katılımcıların yaşı, kilosu, fertilite özellikleri, menstrüel düzenleri, sigara kullanıp kullanmadıkları, ilk adet yaşı, kullandığı ilaçlar ve geçirilmiş operasyonları sorgulanmıştır. Ardından katılımcıların jinekolojik muayenesi yapılmış ve Ferriman-Gallawey skorları değerlendirilmiştir (98).

Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra araştırmaya katılmaya gönüllü olan, sözlü ve yazılı onamları alınan PKOS hasta grubundan ve kontrol grubundan betatrophin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla serum örnekleri alınmıştır.

Her katılımcının menstrüel periyodunun 2. veya 3. gününün sabahı, 8 saatlik açlık periyodunu takiben anteküital venöz kan örnekleri (yaklaşık 10 cc) alınmıştır. Katılımcılardan alınan kan örnekleri sarı kapaklı, vakumlu, plastik jelli tüplere konulmuş ve 30 dakika içinde laboratuvarında bulunan Nüve (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş., Ankara, Türkiye) NF800 santrifüj cihazında 1000xg devirde 20 dakika santrifüj edilerek, serum kısmı ayrıldıktan sonra serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak çalışma gününe kadar -80 °C’de saklanmıştır. Toplanan serum örnekleri Algen Diagnostik Medikal Limited Şirketi Laboratuvarında SEW803HU katalog numaralı, USCN marka ANGIOPOIETIN LIKE PROTEIN 8 (ANGPTL8) Elisa kitleriyle yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra HUMAN marka COMBİ WASH model (ALMANYA) yıkama cihazı ile yıkanmış ve ardından NEXT LEVEL marka ALİSEİ model (İTALYA) okuma cihazı ile 450 dalga boyu yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kullanılan kitlerin güvenli bir şekilde saptayabildiği en düşük konsantrasyon 0.058ng/mL olup standart eğri için kullanılan tespit aralığı 0.156-10ng/mL referans aralığındadır. Konsantrasyonları bilinen standartlardan elde edilen optik dansite değerleri regresyon-korelasyon analizine (129) tabi tutularak örneklerdeki betatrophin konsantrasyonları hesaplanmıştır. Sonuçlar test birimi ng/ml olarak raporlanmıştır.

Total testosteron, DHEA-S, SHBG, açlık glukozu, açlık insülini, FSH, LH, estradiol, AMH seviyeleri, lipid parametreleri hastane bilgi yönetim sisteminden bulunarak araştırma formlarına dahil edilmiştir. Yukarıdaki değerlerin hepsi Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında çalışılmıştır. İnsülin rezistansının hesaplanması için homeostatik model formülü HOMA-IR kullanılmıştır.

Açlık glukozu değerinin 100-125 mg/dl arasında olması “Bozulmuş Açlık Glukozu” olarak değerlendirilirken, HOMA-IR değerinin $\geq 2,7$ olması insülin direnci olarak tanımlanmıştır [HOMA-IR= Açlık Glukoz (mg/dl)XAçlık İnsülin (mIU/ml)/405] (130). Hastaların HOMA-IR değerleri, Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında çalışılmış olup eşik değer için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin Metabolik Sendrom Kılavuzu baz alınmıştır (131).

Total kolesterolün 200 mg/dl <, trigliserid düzeyinin 150 mg/dl <, LDL düzeyinin 130 mg/dl < veya HDL 50 mg/dl > olması dislipidemi olarak tanımlanmıştır (132).

Profesyonel olarak kalibre edilmiş cihazlar kullanılarak hastaların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. VKİ; vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metrekaresine bölünmesi ile hesaplanmıştır [$VKİ = \text{kg/m}^2$]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilen sınıflandırmaya göre VKİ <18.5 olanlar zayıf, VKİ = 18,5-24,9 olanlar normal kilolu, VKİ = 25-29,9 olanlar fazla kilolu (pre-obez), VKİ = 30-39,9 olanlar şişman (obez), VKİ $\geq$ 40 olanlar ileri derecede obez (morbid obez) olarak değerlendirilmiştir (133).

3.4. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Çalışmamızda kullanılan serum betatrophin düzeylerinin çalışılması için gereken betatrophin kitlerinin temini ve kitlerin çalışma bedeli için gereken bütçe, araştırmacılar tarafından sağlanmıştır; hastane kaynakları kullanılmamıştır.

3.5. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanı sıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test, farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Bonfroni düzeltmeli Dunn test, iki gruba göre değerlendirmelerde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Fisher –Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Serum betatrophin düzeylerinin PKOS öngörüsündeki değerini belirlemek için ROC (receiver operating characteristic) analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan belirlendi ve en uygun

spesifite ve sensitivite değerleri verilerek cut-off değeri hesaplandı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamız, Temmuz 2021 – Mayıs 2022 tarihleri arasında, Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum İnfertilite polikliniğine başvuran PKOS tanısı almış hastalar (n=40) ve kontrol grubu olarak alınan sağlıklı gönüllü kadınlar (n=40) olmak üzere toplam 80 kişiden oluşmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen toplam 80 kadının yaşları 20 ile 38 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 25,7 olarak belirlenmiştir. PKOS grubunun yaşları ortalama 23,8 iken kontrol grubunun yaşları ortalama 27,5 olarak tespit edilmiştir. PKOS grubu olguların yaşları, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$).

PKOS grubu olguların kilo ve vücut kitle indeksleri, kontrol grubu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p=0,004$; $p<0,01$). PKOS ve kontrol grubundaki olguların obezite dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,043$). Çalışmaya alınan tüm bireylerin PKOS ve kontrol grubunda olmasına göre antropometrik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4. PKOS ve Kontrol Grubunda Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Gruplar			<i>p</i>
		PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	23,8±5,3	27,5±4,4	25,7±5,2	^a <0,001**
	<i>Medyan (Q1-Q3)</i>	22,0 (20,0-26,5)	26,5 (25,0-31,0)	25,0 (21,0-28,0)	
Kilo (kg)	<i>Ort±Ss</i>	75,2±16,5	64,4±14,4	69,8±16,3	^a 0,002**
	<i>Medyan (Q1-Q3)</i>	75,0 (63,0-84,5)	59,5 (54,0-70,5)	67,5 (58,0-80,0)	
VKİ (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	28,3±6,1	24,7±5,5	26,5±6,0	^a 0,004**
	<i>Medyan (Q1-Q3)</i>	28,3 (24,4-31,6)	22,7 (20,6-27,7)	26,0 (21,4-29,7)	
DSÖ Obezite Sınıflandırması (VKİ)	<i>Zayıf (<18,5)</i>	0 (,0)	1 (2,5)	1 (1,3)	^b 0,043*
	<i>Normal Kilolu (18,5-24,9)</i>	12 (30,0)	23 (57,5)	35 (43,8)	
	<i>Fazla Kilolu (25-29,9)</i>	15 (37,5)	10 (25,0)	25 (31,3)	
	<i>Obez (30-39,9)</i>	12 (30,0)	6 (15,0)	18 (22,5)	
	<i>Morbid Obez (≥40)</i>	1 (2,5)	0 (,0)	1 (1,3)	

^aMann Whitney U Test^bFisher Freeman Halton Test**p*<0,05***p*<0,01**Kısaltmalar:** **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **PKOS:** Polikistik Over Sendromu, **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

PKOS grubunda olguların ortalama total testosteron değeri 40 ng/dl, LH/FSH oranı 1,8, ortalama DHEA-S değeri ise 255,1 ug/dL olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların LH/FSH oranı kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$).

PKOS grubundaki ($n=40$) 2 hastanın ve kontrol grubundaki ($n=40$) 3 hastanın SHBG düzeyi verisine ulaşılamamıştır. PKOS grubu olguların SHBG değeri ortalaması 31,6 (mmol/L) olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların SHBG değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

PKOS grubundaki 38 olgunun serbest androjen indeksi (FAİ) ortalaması $1,5\pm1,1$ iken, kontrol grubundaki 37 olgunun FAİ indeksi ortalaması $1,1\pm1,5$ olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların FAİ, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). FAİ skoru 5 cut-offuna göre normal ve yüksel olarak gruplandırılıp değerlendirildiğinde anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,615$).

Çalışmaya alınan tüm bireylerin PKOS ve kontrol grubuna göre androjenemi parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. PKOS ve Kontrol Grubunda Total Testosteron, LH/FSH, SHBG, DHEA-S, Serbest Androjen İndeksi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Gruplar			p
		PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	
Total Testosteron (ng/dl)	Ort±Ss	0,40±,35	0,58±1,61	0,49±1,15	^a 0,112
	Medyan (Q1-Q3)	0,35 (0,27-0,43)	0,30 (0,22-0,39)	0,33 (0,23-0,42)	
LH/FSH	Ort±Ss	1,8±1,4	1,1±0,7	1,4±1,1	^a 0,011*
	Medyan (Q1-Q3)	1,3 (0,7-2,3)	0,9 (0,5-1,5)	1,0 (0,6-1,9)	
SHBG (mmol/L)	Ort±Ss	31,6±14,1	49,5±27,4	40,4±23,4	^a 0,001**
	Medyan (Q1-Q3)	28,5 (20,0-42,0)	46,0 (28,0-57,0)	36,0 (23,0-49,0)	
DHEA-S (ug/dL)	Ort±Ss	255,1±110,2	228,2±99,8	241,7±105,3	^c 0,269
	Medyan (Q1-Q3)	226,8 (180,7-335,7)	211,9 (171,1-281,8)	217,4 (172,3-309,3)	
Serbest Adronejen İndeksi (FAI)	Ort±Ss	1,5±1,1	1,1±1,5	1,3±1,3	^a 0,003**
	Medyan (Q1-Q3)	1,1 (0,8-2,0)	0,7 (0,4-1,0)	1,0 (0,5-1,7)	
FAI	Normal (n(%))	37 (97,4)	35 (94,6)	72 (96,0)	
	Yüksek (n(%))	1 (2,6)	2 (5,4)	3 (4,0)	^b 0,615**

^aMann Whitney U Test ^cStudent-t Test ^bFisher Freeman Halton Test *p<0,05

**p<0,01

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik Over Sendromu, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül Stimulan Hormon, SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin, DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat, FAI: Serbest Androjen İndeksi

Gruplara göre olguların total kolesterol, LDL, açlık kan şekeri ve açlık insülin ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). PKOS grubu olguların HDL değeri ortalaması 47,2 mg/dl olarak hesaplanmışken kontrol grubu HDL değeri ortalaması 56,9 mg/dl olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların HDL değeri kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$).

PKOS grubu olguların VLDL ve Triglicerid değeri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,039$; $p<0,05$, $p=0,008$; $p<0,01$). PKOS grubu olguların VLDL değeri ortalaması 23,2 iken kontrol grubu olguların VLDL değeri ortalaması 19,1 olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların trigliserid değeri ortalaması 117,4 mu/L olarak hesaplanmışken, kontrol grubu olguların trigliserid değeri ortalaması 87,4 mu/L olarak hesaplanmıştır.

PKOS grubu olguların HOMA-IR değeri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). HOMA-IR değerinin ortalaması PKOS grubunda 3,0 $\mu\text{g/L}$ iken kontrol grubunda 1,8 $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplanmıştır.

PKOS grubu olguların AMH değeri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$). AMH değerinin ortalaması PKOS grubunda 6,1 $\mu\text{g/L}$ iken kontrol grubunda 3,4 $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplanmıştır.

PKOS ve kontrol grubunda lipid parametrelerinin, insülin direnci parametrelerinin ve AMH ölçümlerinin değerlendirilmesi Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. PKOS ve Kontrol Grubunda Lipid Parametrelerinin, İnsülin Direnci Parametrelerinin ve AMH Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Gruplar			Test Değeri
		PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	<i>p</i>
Total Kolesterol (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	163,7±26,0 163,0 (140,5-181,0)	168,9±35,6 164,5 (147,5-189,5)	166,3±31,1 163,5 (145,5-184,0)	^c 0,456
LDL (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Maks (Medyan)</i>	92,1±23,2 96,0 (74,5-108,5)	92,3±26,8 88,0 (78,5-109,0)	92,2±24,9 90,0 (76,0-108,5)	^c 0,961
HDL (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	47,2±13,1 46,0 (40,5-54,0)	56,9±14,5 58,5 (43,0-65,0)	52,0±14,6 50,5 (41,5-62,0)	^a 0,006**
VLDL (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	23,2±12,9 20,5 (14,0-29,0)	19,1±13,0 15,5 (11,0-19,5)	21,1±13,0 16,0 (13,0-25,0)	^a 0,039*
Trigliserid (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	117,4±63,1 106,0 (70,0-151,0)	87,4±49,0 76,0 (57,0-96,0)	102,4±58,1 79,5 (63,0-126,0)	^a 0,008**
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	84,9±7,3 85,0 (81,5-88,0)	91,7±34,8 86,0 (79,0-92,0)	88,3±25,2 85,0 (79,5-90,0)	^a 0,747
Açlık İnsülin (mu/L)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	13,2±7,2 12,5 (7,3-16,8)	11,2±7,0 8,9 (7,2-13,0)	12,2±7,1 9,7 (7,3-15,3)	^a 0,142
HOMA-IR	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	3,0±1,7 2,6 (1,4-4,1)	1,8±0,7 1,8 (1,4-2,2)	2,4±1,4 2,0 (1,4-2,8)	^a 0,002
Anti Müllerian Hormon (µg/L)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Q1-Q3)</i>	6,1±2,2 6,0 (4,1-8,4)	3,4±2,4 3,1 (1,5-5,0)	4,7±2,7 4,6 (2,5-7,1)	^a <0,001**

^aMann Whitney U Test ^cStudent-t **p*<0,05 ***p*<0,01**Kısaltmalar:** PKOS: Polikistik Over Sendromu, **LDL:** (Low) Düşük Dansiteli Lipoprotein, **HDL:** (High) Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **VLDL:** (Very Low) Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, **HOMA-IR:** İnsülin Rezistansı için Homeostatik Model Değerlendirmesi

PKOS grubu olgularında hirsutizm ($p<0,001$), biyokimyasal hiperandrojenizm ($p=0,018$), menstrüel düzensizlik ($p<0,001$), polikistik over morfolojisi ($p<0,001$) ve insülin direnci ($p<0,001$) görülme oranı kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Hirsutizm PKOS grubunda %37,5 oranında görülürken, kontrol grubunda görülmemiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS grubunda %23,7 oranında tespit edilirken, kontrol grubunda %5 olarak tespit edilmiştir. Menstrüel düzensizlik PKOS grubunda %90 oranında görülürken, kontrol grubunda %7,5 oranında tespit edilmiştir. Polikistik over morfolojisi PKOS grubunda %90 oranında tespit edilirken, kontrol grubunda tespit edilmemiştir. İnsülin direnci PKOS grubunda %48,7 oranında tespit edilirken, kontrol grubunda %10 olarak tespit edilmiştir.

PKOS tanı kriterlerinin ve insülin direncinin PKOS ve kontrol grubunda karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. PKOS ve Kontrol Grubunda Hirsutizm, Biyokimyasal Hiperandrojenizm, Menstrüel Düzensizlik, Polikistik Over Morfolojisi Durumlarının ve İnsülin Direnci Durumunun Karşılaştırılması

		Gruplar			P
		PKOS n=40(%)	Kontrol n=40(%)	Toplam n=80(%)	
Hirsutizm	Var	15 (37,5)	0 (,0)	15 (18,8)	$d<0,001^{**}$
	Yok	25 (62,5)	40 (100,0)	65 (81,3)	
Biyokimyasal Hiperandrojenizm	Var	9 (23,7)	2 (5,0)	11 (14,1)	$d0,018^{*}$
	Yok	29 (76,3)	38 (95,0)	67 (85,9)	
Menstrüel Düzensizlik	Var	36 (90,0)	3 (7,5)	39 (48,8)	$d<0,001^{**}$
	Yok	4 (10,0)	37 (92,5)	41 (51,2)	
Polikistik Over Morfolojisi	Var	36 (90,0)	0 (,0)	36 (45,0)	$d<0,001^{**}$
	Yok	4 (10,0)	40 (100,0)	44 (55,0)	
İnsülin Direnci	Var	19 (48,7)	4 (10,0)	23 (29,1)	$d<0,001^{**}$
	Yok	20 (51,3)	36 (90,0)	56 (70,9)	

^aMann Whitney U Test

^dPearson Chi-Square Test

$^{*}p<0,05$

$^{**}p<0,01$

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik Over Sendromu, AMH: Anti-Müllerian Hormon

PKOS ve kontrol grubunda AMH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. AMH için kabul edilen standart 3,68 µg/L cut-off değerine göre kendi serimizde AMH için ROC analizi ve tanı tarama (sensivite, spesifite) testleri kullanılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara Göre AMH İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

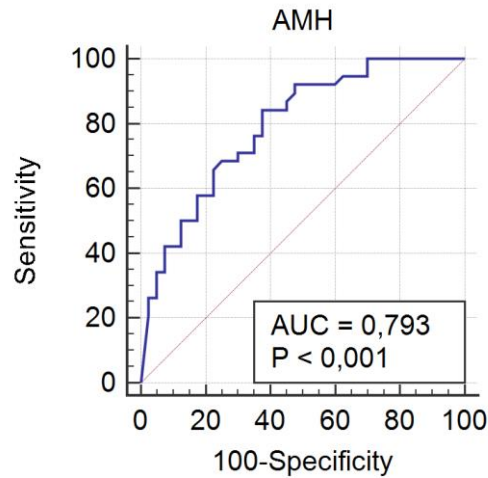
	Tanı Tarama				ROC Curve			P
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer	Area	95% Güven Aralığı	
AMH (µg/L)	>3,68	84,21	62,50	68,1	80,6	0,793	0,686-0,877	<0,001**

**p<0,01

Kısaltmalar: AMH: Anti-Müllerian Hormon

AMH için kabul edilen standart 3,68 cut-off değerine göre duyarlılık %84,21; özgüllük %62,5; pozitif kestirim değeri %68,1 ve negatif kestirim değeri %80,6'dır. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %79,3 standart hatası %0,05 olarak saptanmıştır.

Gruplara göre AMH düzeyi için standart verilen 5 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001; p<0,01). AMH düzeyi 5 ve üzeri olan olgularda PKOS görülme riski 8,89 (%95 CI:3,01-26,22) kat fazladır (Şekil 4).



Şekil 4. Gruplara Göre AMH için ROC eğrisi grafiği

Çalışmamızda PKOS grubu olguların betatrophin düzeyi, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$). PKOS grubunun betatrophin düzeyi ortalama değeri 0,13 ng/ml olarak bulunurken, kontrol grubunun betatrophin düzeyi ortalama değeri 0,23 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tablo 9 ve Şekil 5'te PKOS ve kontrol grubuna ait betatrophin değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

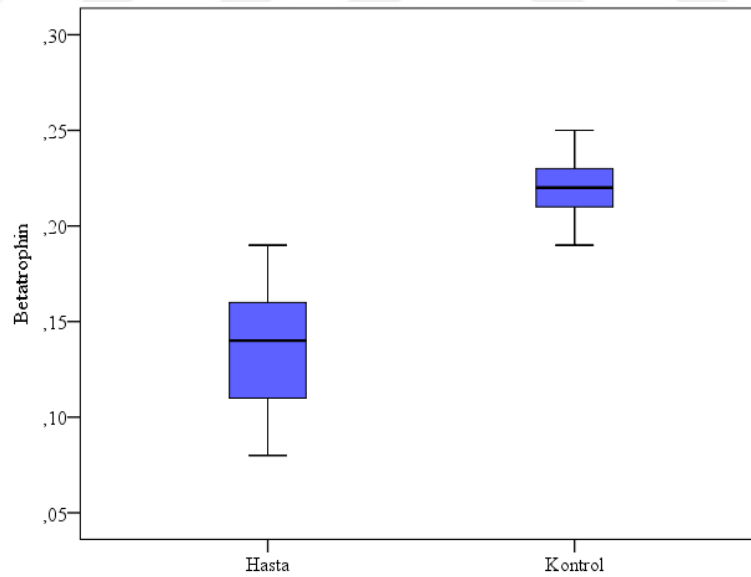
Tablo 9. PKOS ve Kontrol Grubunda Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Gruplar		P
		PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	
Betatrophin Düzeyi (ng/ml)	<i>Ort±Ss</i>	0,13±0,03	0,23±0,05	^a $<0,001^{**}$
	<i>Medyan</i> (Q1-Q3)	0,14 (0,11-0,16)	0,22 (0,21-0,23)	

^aMann Whitney U Test

$^{**}p<0,01$

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik Over Sendromu



Şekil 5. Kontrol ve PKOS Gruplarında Betatrophin Düzeylerinin Dağılımı

PKOS ve kontrol grupları arasında betatrophin için olan anlamlılıktan yola çıkarak hastalığı saptamak amacıyla betatrophin için cut-off noktası hesaplanması

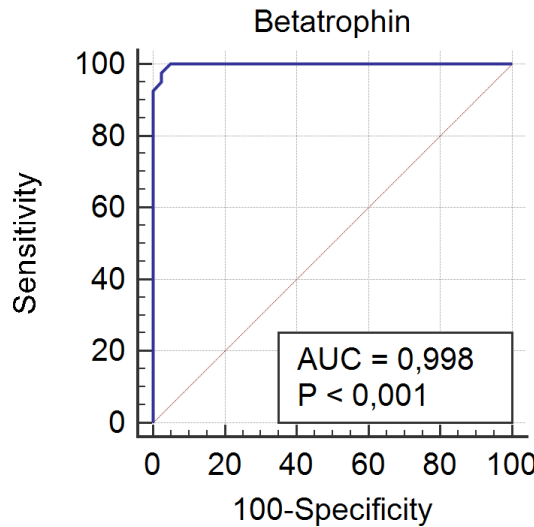
düşünüldü. PKOS durumuna göre cut-off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama (sensivite, spesifite) testleri kullanılmıştır. Değerlendirmeler sonucunda betatrophin için elde edilen cut-off noktası 0,18 ng/ml olarak saptanmıştır. Betatrophinin 0,18 ng/ml kesme değeri için; duyarlılık %97,5; özgüllük %97,5; pozitif kestirim değeri %97,5 ve negatif kestirim değeri %97,5'tir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %99,8 standart hata %0,002 olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara Göre Betatrophin İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Tanı Tarama				ROC Curve			p
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer	Area	95% Güven Aralığı	
Betatrophin	≤0,18	97,50	97,50	97,50	97,50	0,998	0,951-1,000	<0,001**

**p<0,01

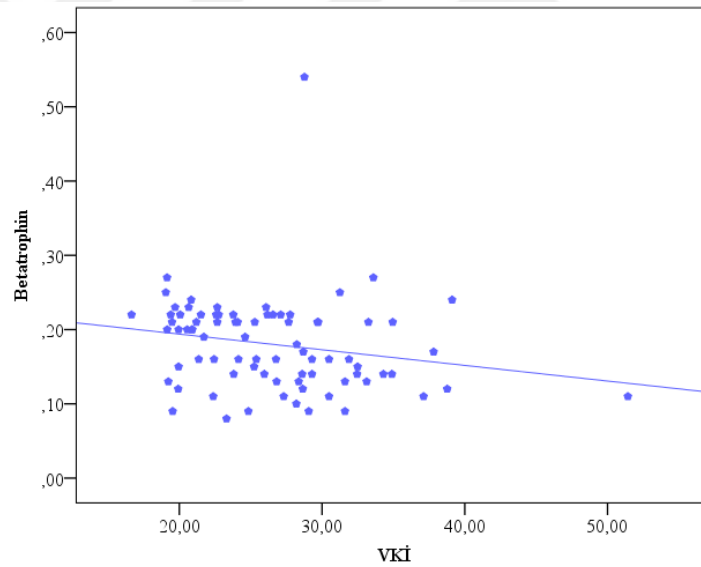
PKOS ve kontrol gruplarına göre Betatrophin düzeyinin 0,18 ng/ml kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001; p<0,01). Betatrophin düzeyi 0,18 ng/ml ve üzeri olan olgularda PKOS görülme riski 1521,0 (%95 CI:91,84-25190,99) kat fazladır (Şekil 6).



Şekil 6. Gruplara Göre Betatrophin için ROC Eğrisi Grafiği

Çalışmamızda betatrophin düzeyi ile demografik, antropometrik ve metabolik parametrelerin ilişkisi de incelenmiştir.

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) yaşları ile betatrophin düzeyleri arasında pozitif yönlü, yaşı arttıkça betatrophin düzeyi artan 0,288 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,288$; $p=0,01$; $p<0,05$). VKİ ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, vücut kitle indeksi arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,280 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,280$; $p=0,012$; $p<0,05$) (Şekil 7). Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) kilo ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, kilo arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,310 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,310$; $p=0,005$; $p<0,01$). Tablo 11’de betatrophin düzeyi ile demografik ve antropometrik parametrelerin ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 7. VKİ ile Betatrophin İlişkisi

Tablo 11. Betatrophin Düzeyi ile Demografik ve Antropometrik Parametrelerin İlişkisi

	Betatrophin Düzeyi	
	r	P
Yaş	0,288	0,01*
VKİ (kg/m ²)	-0,280	0,012*
Vücut Ağırlığı (kg)	-0,310	0,005**

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

***p<0,01*

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi

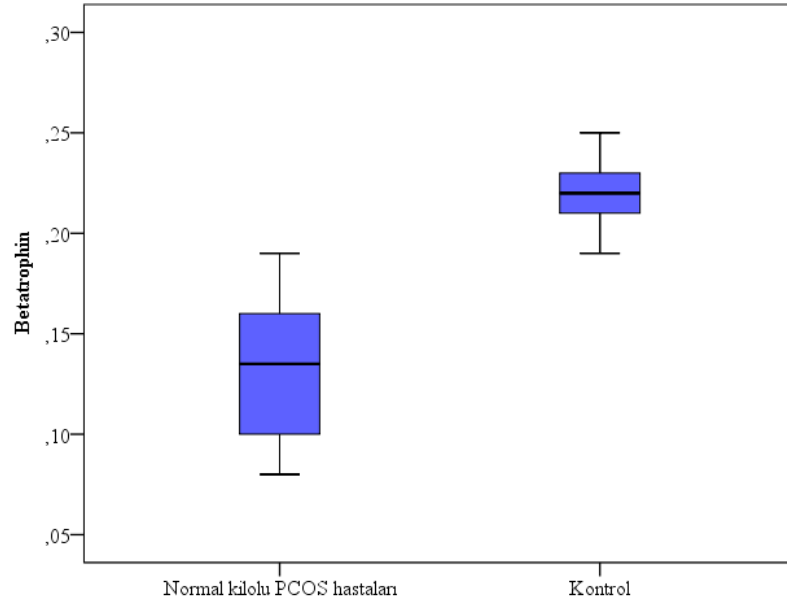
Çalışmamızda PKOS grubu DSÖ obezite sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde zayıf hasta bulunmamaktadır ve normal kilolu (n=12) grubu vardır. Normal kilolu PKOS hastaları (n=12) ile kontrol grubunun (n=40) betatrophin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$; $p<0,01$). Tablo 12 ve Şekil 8'de normal kilolu PKOS hastaları ile kontrol grubunun betatrophin düzeylerinin karşılaştırılma sonuçları verilmiştir.

Tablo 12. Normal Kilolu PKOS hastaları ile kontrol grubunun Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Betatrophin Düzeyi (ng/ml)		P
		Ort±Ss	Medyan (Q1-Q3)	
Gruplar	Normal Kilolu PKOS Hastaları (n=12)	0,13±0,03	0,14 (0,10-0,16)	<0,001**
	Kontrol (n=40)	0,23±0,05	0,22 (0,21-0,23)	
	Toplam(n=52)	0,20±0,06	0,21 (0,19-0,22)	

*Mann Whitney U test **p<0,01*

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik Over Sendromu



Şekil 8. Normal Kilolu PKOS Hastaları (n=12) ile Kontrol (n=40) Grubunun Betatrophin Düzeylerinin Dağılımı

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) total testosteron, açlık kan şekeri, açlık insülin, LH/FSH, FAİ, DHEA-S, total kolesterol, LDL ve VLDL ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) HOMA-IR ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, HOMA-IR değeri arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,313 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,313$; $p=0,005$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) SHBG ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında pozitif yönlü, SHBG değeri arttıkça betatrophin düzeyi artan 0,324 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,324$; $p=0,005$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) AMH ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, AMH değeri arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,414 düzeyindeki orta düzeyde ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,414$; $p<0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) HDL ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında pozitif yönlü, HDL değeri arttıkça betatrophin düzeyi artan 0,349 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,349$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) trigliserid ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, trigliserid değeri arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,222 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,222$; $p=0,048$; $p<0,05$). Tablo 13'te betatrophin düzeyi ile biyokimyasal değişkenlerin ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 13. Betatrophin Düzeyi ile Biyokimyasal Değişkenlerin İlişkisi

	BETATROPHİN Düzeyi (ng/ml)	
	r	P
Total Testosteron	-0,099	0,392
Glukoz	-0,034	0,763
Açlık İnsülin	-0,154	0,179
HOMA-IR	-0,313	0,005**
LH/FSH	-0,187	0,098
FAİ	-0,217	0,062
SHBG	0,324	0,005**
DHEA-S	-0,135	0,244
AMH	-0,414	<0,001**
Total Kolesterol	0,046	0,684
LDL	-0,008	0,943
HDL	0,349	0,001**
VLDL	-0,137	0,233
Trigliserid	-0,222	0,048*

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

** $p<0,05$ ** $p<0,01$*

Çalışmaya katılan tüm olgular (n=80) DSÖ obezite sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde; obezite varlığına göre olguların betatrophin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,171$).

Tablo 14'te betatrophin düzeyinin obezite varlığına göre ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 14. Obezite Varlığına Göre Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Betatrophin Düzeyi		p
		Ort±Ss	Medyan (Q1-Q3)	
Obezite(n=80) [VKİ]	Zayıf (n=1) [<18.5]	0,22±-	0,22 (0,22-0,22)	^e 0,171
	Normal Kilolu (n=35) [18,5-24,9]	0,19±0,05	0,20 (0,16-0,22)	
	Fazla Kilolu (n=25) [25-29,9]	0,18±0,09	0,16 (0,14-0,21)	
	Obez (n=18) [30-39,9]	0,16±0,05	0,15 (0,13-0,21)	
	Morbid Obez (n=1) [≥40]	0,11±-	0,11 (0,11-0,11)	

^eKruskal Wallis Test

*p<0,05

**p<0,01

HOMA-IR değeri hesaplanabilen PKOS grubu ve kontrol grubu toplam katılımcı sayısı 79'dur. Bir hastanın bazı biyokimyasal verilerine hastane bilgisayar sisteminde erişilememiştir. 79 kişilik popülasyonda katılımcıların 23'ünde (%29) insülin direnci tespit edilmiş iken, 56 katılımcıda insülin direnci tespit edilmemiştir. İnsülin direnci olan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,15 ng/ml, insülin direnci olmayan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,20 ng/ml olarak hesaplanmıştır. İnsülin direnci olan olguların betatrophin düzeyi, insülin direnci olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (**p<0,001; p<0,01**).

Tüm katılımcılar (n=80) hirsutizm varlığına göre gruplandırıldığında katılımcıların 15'inde hirsutizm saptanmışken, 65 katılımcıda hirsutizm tespit edilmemiştir. Hirsutizmi olan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,14, hirsutizmi olmayan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,19 olarak hesaplanmıştır.

Hirsutizmi olan olguların betatrophin düzeyi, hirsutizmi olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

PKOS grubundaki ($n=40$) 2 hastanın biyokimyasal hiperandrojenizm verisine ulaşılammıştır. 78 kişilik popülasyonda katılımcıların 11'inde biyokimyasal hiperandrojenizm tespit edilmiş iken, 67 katılımcıda biyokimyasal hiperandrojenizm tespit edilmemiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm olan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,15 ng/ml, biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,19 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Biyokimyasal hiperandrojenizm olan olguların betatrophin düzeyi, biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$).

Tüm katılımcılar ($n=80$) menstrüel düzensizlik varlığına göre gruplandırıldığında katılımcıların 39'unda menstrüel düzensizlik saptanmışken, 41 katılımcıda menstrüel düzensizlik tespit edilmemiştir. Menstrüel düzensizliği olan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,14, menstrüel düzensizliği olmayan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,22 olarak hesaplanmıştır. Menstrüel düzensizliği olan olguların betatrophin düzeyi, menstrüel düzensizliği olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$).

Tüm katılımcılar ($n=80$) PKOS morfolojisi varlığına göre gruplandırıldığında katılımcıların 36'sında PKOS morfolojisi saptanmışken, 44 katılımcıda PKOS morfolojisi tespit edilmemiştir. PKOS morfolojisi olan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,13, PKOS morfolojisi olmayan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,22 olarak hesaplanmıştır. PKOS morfolojisi olan olguların betatrophin düzeyi, PKOS morfolojisi olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$).

Tablo 15'de PKOS'un tanı kriterlerini oluşturan parametrelerin ve insülin direncinin varlığının betatrophin ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 15. PKOS Tanı Kriterleri ve İnsülin Direncine Göre Betatrophin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Betatrophin Düzeyi		P
		Ort±Ss	Medyan (Q1-Q3)	
İnsülin Direnci	Var (n=23)	0,15±0,04	0,14 (0,12-0,16)	^a <0,001**
	Yok (n=56)	0,20±0,07	0,21 (0,16-0,22)	
Hirsutizm	Var (n=15)	0,14±0,03	0,14 (0,12-0,16)	^a 0,001**
	Yok (n=65)	0,19±0,07	0,21 (0,14-0,22)	
Biyokimyasal Hiperandrojenizm	Var (n=11)	0,15±0,05	0,15 (0,11-0,19)	^a 0,026*
	Yok (n=67)	0,19±0,06	0,20 (0,14-0,22)	
Menstrüel Düzensizlik	Var (n=39)	0,14±0,03	0,14 (0,11-0,16)	^a <0,001**
	Yok (n=41)	0,22±0,06	0,21 (0,20-0,22)	
Polikistik Over Morfolojisi	Var (n=36)	0,13±0,03	0,14 (0,11-0,16)	^a <0,001**
	Yok (n=44)	0,22±0,06	0,22 (0,21-0,23)	

^aMann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

5. TARTIŞMA

Betatrophin esas olarak karaciğer ve yağ dokusu tarafından salgılanan yeni tanımlanmış bir peptit hormondur. Betatrophin, anjiyopoietin benzeri proteinler ailesinin bir üyesidir. Lipid ve glukoz metabolizmasında düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Literatürde 'lipasin', 'anjiyopoietin benzeri protein 8' (ANGPLT8) gibi çeşitli isimlerle de anılır (112,113). İlk olarak betatrofinin lipid metabolizmasındaki rolü öne çıkmıştır. Lipoprotein lipaz inhibisyonu yaparak trigliserit klirensini azaltır ve bu şekilde lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (112). Ayrıca trigliseritlerle yağ asitlerinin postprandial dönemde yağ dokusuna geçişini kontrol eder (115).

Bunların yanı sıra betatrophinin diyabetin tanı ve tedavisindeki potansiyel rolü gündeme gelmiştir. Günümüzde net bir nedensel ilişki kurulamamasına karşın betatrophin hormonunun başta lipid metabolizması ve insülin direncini içeren glukoz metabolizması olmak üzere çeşitli metabolik parametrelerle olan ilişkisi güncel bir araştırma konusu olma özelliğini devam ettirmektedir.

Farklı birçok metabolik parametre ile olan olası ilişkisi araştırılan betatrophinin önemi, multifaktöriyel metabolik bir hastalık olan ve patofizyolojisinde insülin rezistansı bulunan PKOS'ta da gündeme gelmiş ve yakın zamanda PKOS ile bu peptit hormonun ilişkisi tüm dünyada araştırma konusu olmaya başlamıştır. PKOS ile betatrophin ilişkisi araştırılan farklı çalışmalarda pozitif ve negatif korelasyonlar bulunmuştur (7,120–124).

Çalışmamızda PKOS grubu olguların betatrophin düzeyi, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$). PKOS grubunun betatrophin düzeyi ortalama değeri 0,13 ng/ml olarak bulunurken, kontrol grubunun betatrophin düzeyi ortalama değeri 0,23 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

PKOS ve kontrol grupları arasında betatrophin için olan anlamlılıktan yola çıkarak hastalığı saptamak amacıyla betatrophin için cut-off noktası hesaplanması düşünüldü. PKOS durumuna göre cut-off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama (sensivite, spesifite) testleri kullanılmıştır. Değerlendirmeler sonucunda

betatrophin için elde edilen cut-off noktası 0,18 ng/ml olarak saptanmıştır. Betatrophinin 0,18 ng/ml kesme değeri için; duyarlılık %97,5; özgüllük %97,5; pozitif kestirim değeri %97,5 ve negatif kestirim değeri %97,5'tir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %99,8 standart hata %0,002 olarak saptanmıştır.

PKOS ve kontrol gruplarına göre betatrophin düzeyinin 0,18 ng/ml kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$).

PKOS grubunun yaşları ortalama 23,8 iken kontrol grubunun yaşları ortalama 27,5 olarak tespit edilmiştir. PKOS grubu olguların yaşları, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$). Çalışmaya katılan tüm olguların ($n=80$) yaşları ile betatrophin düzeyleri arasında pozitif yönlü, yaşı arttıkça betatrophin düzeyi artan 0,288 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,288$; $p=0,01$; $p<0,05$).

PKOS grubu olguların kilo ve vücut kitle indeksleri, kontrol grubu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p=0,004$; $p<0,01$). Yapılan çalışmalarda VKİ artışıyla PKOS prevalansı arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (65). Bu yönüyle çalışmamız literatürle paralel özellik gösterir.

Çalışmaya katılan tüm olguların ($n=80$) kilo ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında zayıf ilişkili bir negatif korelasyon izlenmiş olup kilo arttıkça betatrophin düzeyinin düştüğü görülmüştür. Benzer bir çalışmada Erol ve arkadaşları tarafından da aynı negatif korelasyon gösterilmiştir (134). Çalan ve arkadaşları ise benzer çalışmada artan betatrophin düzeyleriyle birlikte paralel olarak yüksek VKİ olduğunu bulmuşlardır (7).

Çalışmamıza dahil olan hastalarda PKOS ve kontrol grubundaki olguların obezite dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,043$). Çalışmaya katılan tüm olgular ($n=80$) DSÖ obezite sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde; obezite varlığına göre olguların betatrophin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mevcut literatürdeki çeşitli çalışmalarda, obezite ve betatrophin ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Gomez-Ambrosi ve arkadaşları obezite ile birlikte azalmış betatrophin seviyeleri sonucuna ulaşmış; Fu ve arkadaşları ile Guo ve arkadaşları ise betatrophin

seviyelerinin obezite ile birlikte arttığı sonucunu yaptıkları çalışmalarda raporlamışlardır (119,135,136).

PKOS grubunda olguların ortalama total testosteron değeri 40 ng/dl, LH/FSH oranı 1,8, ortalama DHEA-S değeri ise 255,1 ug/dL olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların LH/FSH oranı kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$). Bilindiği üzere normal kadınlara kıyasla erken foliküler fazdaki LH/FSH oranı PKOS'lu hastalarda çoğunlukla artmıştır. Çalışmamızda yer alan bu bulgu literatürle örtüşmektedir (48).

Çalışmaya katılan tüm olguların ($n=80$) LH/FSH oranı ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). PKOS' ta betatrofin seviyeleri ile ilgili önceki çalışmalarda, Erol ve arkadaşları, Li ve arkadaşları Ersoy ve arkadaşları, Qu ve arkadaşları çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde, betatrofin ve LH/FSH oranı arasında herhangi bir korelasyon görülmediğini bildirmişlerdir (134,137–139).

Çalışmaya katılan tüm olguların ($n=80$) total testosteron değeri ile betatrophin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Calan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, betatrofin seviyeleri ile total testosteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (7). Bu sonuçlar bizim bulgularımızla örtüşmektedir.

Biyolojik olarak aktif halde bulunan testosteronun değerlendirilmesinde kullanılan FAİ değeri, çalışmamızda bulunan PKOS grubundaki 38 olguda $1,5\pm1,1$ ortalama iken, kontrol grubundaki 37 olguda ortalaması $1,1\pm1,5$ olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların FAI değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Fakat FAI skoru 5 cut-offuna göre normal ve yüksel olarak gruplandırılıp değerlendirildiğinde anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,615$). Çalışmaya katılan tüm olguların ($n=80$) FAİ ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu iki parametre literatürde daha önce Erol ve arkadaşları tarafından karşılaştırılmış olup çalışmamıza benzer şekilde korelasyon bulunamadığı belirtilmiştir (134).

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) DHEA-S ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Yapılan benzer çalışmalarda Erol ve arkadaşları, çalışmamıza benzer şekilde DHEA-S ve betatrophin arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını raporlamıştır (134).

PKOS ve hasta gruplarına göre karşılaştırmada olguların açlık kan şekeri ve açlık insülin ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan tüm olguların (n=80) açlık kan şekeri ve açlık insülin değerleri ile betatrophin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan tüm olguların, hastane bilgisayar sisteminde bazı biyokimyasal sonuçlarına ulaşamayan bir olgu haricindekilerin (n=79) HOMA-IR ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, HOMA-IR değeri arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,313 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,313$; $p=0,005$; $p<0,01$).

PKOS grubu olguların HOMA-IR değeri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). HOMA-IR değerinin ortalaması PKOS grubunda 3,0 $\mu\text{g/L}$ iken kontrol grubunda 1,8 $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplanmıştır.

PKOS'un henüz tam olarak etyopatogenezi bilinmemekle beraber, insülin direnci ve buna bağlı ortaya çıkan hiperinsülineminin, PKOS gelişiminde önemli roller oynadığı bilinmektedir. Kapsamlı güncel araştırmalara rağmen, PKOS'lu hastalarda insülin direncine sebep olan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Genel olarak bakıldığında, insülin direnci ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi, PKOS'lu kadınların %70'ini etkiler (7).

Burghen ve arkadaşları 1980 yılında benzer vücut kitle endeksindeki gruplarda sağlıklı olan kadınlara kıyasla PKOS'ta artmış insülin seviyeleri olduğunu gösterdiler (54). Güncel çalışmalar PKOS'lu olup aşırı kilolu ve obez kadınların %95'inin; normal vücut ağırlığındaki PKOS'lu kadınların ise %75'inin insülin direnci göstermiştir (55).

Mekanizmasının hala açıklanamamış olmasına karşın bugün dünya genelinde araştırmacılar tarafından insülin direncinin PKOS patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğu, vurgulanan ve kabul edilen bir olgudur. Çalışmamızda bulduğumuz PKOS ve sağlıklı popülasyon karşılaştırmasında insülin direncinin karşılaştırılmasına dair sonuçlar da bu literatür ile örtüşmektedir. Çalışmamızda PKOS grubu olgularında insülin direnci ($p<0,001$) görülme oranı kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. İnsülin direnci PKOS grubunda %48,7 oranında tespit edilirken, kontrol grubunda %7,5 olarak tespit edilmiştir.

PKOS grubundaki ($n=40$) 1 hastanın hastane bilgi sisteminde bazı biyokimyasal verilerine ulaşamamıştır. HOMA-IR değeri hesaplanabilen PKOS grubu ve kontrol grubu toplam katılımcı sayısı 79'dur. 79 kişilik popülasyonda katılımcıların 22'sinde (%29) insülin direnci tespit edilmiş iken, 57 katılımcıda insülin direnci tespit edilmemiştir. İnsülin direnci olan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,14 ng/ml, insülin direnci olmayan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,20 ng/ml olarak hesaplanmıştır. İnsülin direnci olan olguların betatrophin düzeyi, insülin direnci olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$). Çalışmamıza benzer çalışmalarda bulgularımızla çelişen sonuçlar mevcuttur. Ersoy ve arkadaşları ile Çalan ve arkadaşları, insülin direncinin PKOS'lu hasta grubunda anlamlı bir şekilde yüksek olduğu sonucuna varmışken; Kahraman ve arkadaşları iki gruptaki verilerin ilişkisiz olduğu sonucuna varmıştır (7,138,140). Bunun dışında yapılan çalışmalarda betatrophin ve insülin direnci ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Duan ve arkadaşları PKOS hastalarına 3 aylık metformin + rosiglitazon tedavisi uygulamışlar ve sonrasında parametreleri tekrar kontrol etmişlerdir. Tedavi sonrasında PKOS hastalarının açlık insülini ve HOMA-IR değerlerinin önemli ölçüde azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca kontrolde dolaşımdaki betatrophin seviyelerinin de $0,43 \pm 0,18$ ng/ml'den $0,85 \pm 0,51$ ng/ml'ye önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir ($P<0,001$) (122). Bilindiği üzere HOMA-IR değeri insülin direncini yansıtmaktadır. Ayrıca çalışmada uygulanan metformin + rosiglitazon tedavisi, insülin direncinin kırılması amacıyla kullanılmaktadır (141). Bu bağlamda, Duan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bu bulgular, tamamen örtüşmese de çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir.

İnsülin direncinde artış, indirekt etkiyle hepatik SHBG üretimini inhibe ederek hiperandrojenizme katkıda bulunur. SHBG seviyelerindeki azalma sonucunda kanda serbest androjen seviyelerinde artış olur ve hiperandrojenizmin klinik etkileri ortaya çıkar (56). Çalışmamızda da bu literatür bilgisine paralel olarak PKOS grubu olguların SHBG değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). PKOS grubundaki ($n=40$) 2 hastanın ve kontrol grubundaki ($n=40$) 3 hastanın hastane bilgisayar sistemindeki SHBG düzeyi verisine ulaşamamış olmakla birlikte PKOS grubu olguların SHBG değeri ortalaması 31,6 (mmol/L) olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan tüm olguların ($n=80$) SHBG ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında pozitif yönlü, SHBG değeri arttıkça betatrophin düzeyi artan 0,324 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,324$; $p=0,005$; $p<0,01$).

Son dönemlerde AMH, PKOS için potansiyel bir tanı kriteri olarak olarak gündeme gelmektedir. TGF- β süperailisine ait olan ve başlıca granüloza hücrelerinde sentezlenen bu hormonun üretimi de en çok preantral ve antral foliküllerden olmaktadır. PKOS'lu kadınlarda AMH düzeyleri artmıştır ve bunun sebebi antral ve preantral evredeki foliküllerin polikistik overde artmış olması ile açıklanır (24).

PKOS araştırmasında AMH için kanda belirli bir eşik değer üzerinde henüz fikir birliği sağlanamasa da, semptomatik olan kadınlarda PKOS tanısı koymada, 4,7 ng/mL'lik bir düzeyin %79,4 özgüllüğe ve %82,8 duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür (26). Çalışmamızda ise literatüre paralel olarak, PKOS grubu olguların AMH değeri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$). AMH değerinin ortalaması PKOS grubunda 6,1 $\mu\text{g/L}$ iken kontrol grubunda 3,4 $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplanmıştır.

AMH için kabul edilen standart 3,68 $\mu\text{g/L}$ cut-off değerine göre kendi serimizde AMH için ROC analizi ve tanı tarama (sensivite, spesifite) testleri kullanılmıştır.

AMH için kabul edilen standart 3,68 cut-off değerine göre duyarlılık %84,21; özgüllük %62,5; pozitif kestirim değeri %68,1 ve negatif kestirim değeri %80,6'dır. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %79,3 standart hatası %0,05 olarak saptanmıştır. AMH düzeyi için standart verilen 5 kesme değeri arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$). AMH düzeyi 5 ve üzeri olan olgularda PKOS görülme riski 8,89 (%95 CI:3,01-26,22) kat fazladır.

Çalışmaya katılan tüm olguların ($n=80$) AMH ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, AMH değeri arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,414 düzeyindeki orta düzeyde ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,414$; $p<0,001$; $p<0,01$). Bunun aksine Ersoy ve arkadaşları çalışmalarında betatrophin ve AMH arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (138).

Betatrofin, lipoprotein lipaz inhibisyonu yaparak trigliserit klirensinin azaltır ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca trigliseritlerle yağ asitlerinin postprandial dönemde yağ dokusuna geçişini kontrol eder (112,115).

Güncel araştırmalarda, betatrofin ve lipid metabolizması arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilse de farklı çalışmalardaki tezat bulgular neticesinde kesin sonuçlara ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda total kolesterol, LDL, VLDL, HDL ve Trigliserid değerleri PKOS hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerin betatrophin ile ilişkisi incelenmiştir. Gruplara göre olguların total kolesterol ve LDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). PKOS grubu olguların HDL değeri ortalaması 47,2 mg/dl olarak hesaplanmışken kontrol grubu HDL değeri ortalaması 56,9 mg/dl olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların HDL değeri kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). PKOS grubu olguların VLDL ve Trigliserid değeri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,039$; $p<0,05$, $p=0,008$; $p<0,01$). PKOS grubu olguların VLDL değeri ortalaması 23,2 iken kontrol grubu olguların VLDL değeri ortalaması 19,1 olarak hesaplanmıştır. PKOS grubu olguların trigliserid değeri ortalaması 117,4 mu/L olarak hesaplanmışken, kontrol grubu olguların trigliserid değeri ortalaması 87,4 mu/L olarak hesaplanmıştır.

Fenzl ve arkadaşları betatrofin ile hem LDL hem de toplam kolesterol değerleri arasında pozitif bir korelasyon bildirmiştir (118). Gao ve arkadaşları betatrofin ve trigliseritler arasında pozitif bir korelasyon bildirmiştir (117). Bir başka çalışmada ise dolaşımdaki betatrofin seviyelerinin trigliseridlerle negatif, HDL ile pozitif bir

korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (119). Chen ve arkadaşları betatrofin ile total kolesterol, LDL ve HDL arasında negatif bir korelasyon bildirmiştir (142). Çalışmamızdaki olguların (n=80) total kolesterol, LDL ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). HDL ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında pozitif yönlü, HDL değeri arttıkça betatrophin düzeyi artan 0,349 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,349$; $p=0,001$; $p<0,01$). Triglicerid ölçümleri ile betatrophin düzeyleri arasında negatif yönlü, triglicerid değeri arttıkça betatrophin düzeyi düşen 0,222 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,222$; $p=0,048$; $p<0,05$).

PKOS grubu olgularında hirsutizm ($p<0,001$), biyokimyasal hiperandrojenizm ($p=0,018$), menstrüel düzensizlik ($p<0,001$), polikistik over morfolojisi ($p<0,001$) ve insülin direnci ($p<0,001$) görülme oranı kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Hirsutizm PKOS grubunda %37,5 oranında görülürken, kontrol grubunda görülmemiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS grubunda %23,7 oranında tespit edilirken, kontrol grubunda %5 olarak tespit edilmiştir. Menstrüel düzensizlik PKOS grubunda %90 oranında görülürken, kontrol grubunda %7,5 oranında tespit edilmiştir. Polikistik over morfolojisi PKOS grubunda %90 oranında tespit edilirken, kontrol grubunda tespit edilmemiştir. İnsülin direnci PKOS grubunda %48,7 oranında tespit edilirken, kontrol grubunda %7,5 olarak tespit edilmiştir. Literatürde bulunan benzer çalışmalara bakıldığında, PKOS'un bu morfolojik özellikleri ile betatrophin ilişkisinin irdelenmemiş olduğu görülmüştür.

Tüm katılımcılar (n=80) hirsutizm varlığına göre gruplandırıldığında katılımcıların 15'inde hirsutizm saptanmışken, 65 katılımcıda hirsutizm tespit edilmemiştir. Hirsutizmi olan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,14, hirsutizmi olmayan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,19 olarak hesaplanmıştır. Hirsutizmi olan olguların betatrophin düzeyi, hirsutizmi olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

PKOS grubundaki (n=40) 2 hastanın biyokimyasal hiperandrojenizm verisine ulaşamamıştır. 78 kişilik popülasyonda katılımcıların 11'inde biyokimyasal

hiperandrojenizm tespit edilmiş iken, 67 katılımcıda biyokimyasal hiperandrojenizm tespit edilmemiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm olan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,15 ng/ml, biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan grubun betatrophin düzeyi ortalaması 0,19 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Biyokimyasal hiperandrojenizm olan olguların betatrophin düzeyi, biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$).

Tüm katılımcılar ($n=80$) menstrüel düzensizlik varlığına göre gruplandırıldığında katılımcıların 39'unda menstrüel düzensizlik saptanmışken, 41 katılımcıda menstrüel düzensizlik tespit edilmemiştir. Menstrüel düzensizliği olan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,14, menstrüel düzensizliği olmayan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,22 olarak hesaplanmıştır. Menstrüel düzensizliği olan olguların betatrophin düzeyi, menstrüel düzensizliği olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$).

Tüm katılımcılar ($n=80$) PKOS morfolojisi varlığına göre gruplandırıldığında katılımcıların 36'sında PKOS morfolojisi saptanmışken, 44 katılımcıda PKOS morfolojisi tespit edilmemiştir. PKOS morfolojisi olan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,13, PKOS morfolojisi olmayan olguların betatrophin düzeyi ortalaması 0,22 olarak hesaplanmıştır. PKOS morfolojisi olan olguların betatrophin düzeyi, PKOS morfolojisi olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, üzerinde çalıştığımız olgular içindeki PKOS hastalarında betatrofin konsantrasyonlarının azaldığını; ayrıca PKOS'tan bağımsız olarak, insülin direnci varlığında betatrophin düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu çalışmamızda gösterdik. Bizimle benzer bulguları bulunan farklı popülasyonlardaki çalışmaların sonuçlarını, kendi çalışma popülasyonumuz üzerinde teyit ettik. Bunun yanında literatürdeki benzer bazı çalışmalarda ise bulgularımıza tezat sonuçların varlığı neticesinde, daha geniş popülasyonlarda yeni çalışmaların gerekli olduğu görüşüne vardık. Düşük betatrophin düzeylerinin, PKOS bulunma riski ile yüksek oranda ilişkili olması, betatrophinin PKOS patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız, betatrofin düzeylerinin gelecekte PKOS tanısında ve hatta tedavi değerlendirmesinde etkili bir gösterge olabileceği fikrinin önünü açmıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018 Aug;132(2):321–36.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):19–25.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan 1;19(1):41–7.
4. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992 Oct;41(10):1257–66.
5. Cree-Green M, Newcomer BR, Coe G, Newnes L, Baumgartner A, Brown MS, et al. Peripheral insulin resistance in obese girls with hyperandrogenism is related to oxidative phosphorylation and elevated serum free fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 May 1;308(9):E726–733.
6. Cree-Green M, Rahat H, Newcomer BR, Bergman BC, Brown MS, Coe GV, et al. *J Endocr Soc.* 2017 Jul 1;1(7):931–44.
7. Calan M, Yilmaz O, Kume T, Unal Kocabas G, Yesil Senses P, Senses YM, et al. Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2016 Jul;53(1):271–9.
8. Abbott DH, Bacha F. Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in utero and early childhood. *Fertil Steril.* 2013 Jul;100(1):2–11.
9. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):364–79.
10. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012 Dec 1;33(6):981–1030.
11. Freeman AM, Burks HR, Wild RA. Diagnostic Criteria and Epidemiology of PCOS. In: Pal L, Seifer DB, editors. *Polycystic Ovary Syndrome* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 3]. p. 3–11. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-92589-5_1
12. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181–91.

13. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the stein-leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis”: *Obstet Gynecol Surv.* 1982 Feb;37(2):59–77.
14. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958 Nov;18(11):1202–15.
15. Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Talert LM, Taymor ML. Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1978 Aug;52(2):169–71.
16. Homburg R. Polycystic ovary syndrome--from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod.* 1996 Jan 1;11(1):29–39.
17. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Kyrou I, Kaltsas G, Randeva HS. PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Jan;86(1):1–6.
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456–88.
19. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. In: *Polycystic ovary syndrome.* Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, editors. Boston: MA: Black-well Scientific; 1992. p. 377–84.
20. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, 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 May 1;20(3):334–52.
21. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May 1;90(5):2545–9.
22. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4842–8.
23. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015 Oct 1;36(5):487–525.
24. Qi X, Pang Y, Qiao J. The role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis and pathophysiological characteristics of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr;199:82–7.

25. Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, Littlejohn E, Mortensen M, Ehrmann DA. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2012 Jul;98(1):242–9.
26. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3332–40.
27. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2017 Aug 1;32(8):1716–22.
28. Belosi C, Selvaggi L, Apa R, Guido M, Romualdi D, Fulghesu AM, et al. Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006 Dec;21(12):3108–15.
29. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril*. 2001 Aug;76(2):326–31.
30. Christ JP, Willis AD, Brooks ED, Vanden Brink H, Jarrett BY, Pierson RA, et al. Follicle number, not assessments of the ovarian stroma, represents the best ultrasonographic marker of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):280-287.e1.
31. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4112–4.
32. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Dec;51(6):779–86.
33. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2011 Jun;16(6):763–9.
34. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702–55.
35. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2015 Dec;136(6):1154–65.
36. Grattan DR, Szawka RE. Kisspeptin and Prolactin. *Semin Reprod Med*. 2019 Mar;37(2):93–104.

37. Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Aug;55(2):251–7.
38. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas M da C. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7–19.
39. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, 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 Sep 1;23(5):580–99.
40. Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med.* 2003;21(3):295–300.
41. Harris AA, Kabadi UM. More than meets the eye in a patient with PCOS: androgen-secreting granulosa cell ovarian tumor in a virilized woman with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *AACE Clin Case Rep.* 2020 Aug;6(4):e170–3.
42. Brzana J, Yedinak CG, Hameed N, Plesiu A, McCartney S, Fleseriu M. Polycystic ovarian syndrome and Cushing’s syndrome: a persistent diagnostic quandary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Apr;175:145–8.
43. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2807–31.
44. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 1998 Oct;139(4):421–3.
45. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion*. *Endocr Rev.* 1995 Jun;16(3):322–53.
46. O’Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): an extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020 Apr;13(4):e231749.
47. Nagamani M, Dinh TV, Kolver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Feb;154(2):384–9.
48. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2248–56.
49. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4343–50.

50. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Jan;66(1):165–72.
51. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3728–33.
52. Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, 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 Apr;91(4):1309–16.
53. Srouji SS, Pagán YL, D’Amato F, Dabela A, Jimenez Y, Supko JG, et al. Pharmacokinetic factors contribute to the inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1347–52.
54. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Jan;50(1):113–6.
55. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2013 Mar;28(3):777–84.
56. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999 Jun;28(2):361–78.
57. Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 May;64(5):960–3.
58. Carreau AM, Battista MC, Baillargeon JP. Insulin Resistance and Lipotoxicity in PCOS: Causes and Consequences. In: Pal L, Seifer DB, editors. *Polycystic Ovary Syndrome* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 6]. p. 133–54. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-92589-5_8
59. Xing C, Li C, He B. Insulin sensitizers for improving the endocrine and metabolic profile in overweight women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1;105(9):dgaa337.
60. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Aug;57(2):356–9.
61. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82(4):893–902.
62. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Aug;81(8):2854–64.

63. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2745–9.
64. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2002 Jul;26(7):883–96.
65. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):162–8.
66. Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes* 2005. 2005 Sep;29(9):1130–6.
67. Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes.* 1993 Feb;42(2):273–81.
68. Rebuff -Scrive M, Andersson B, Olbe L, Bj rntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism.* 1989 May;38(5):453–8.
69. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989 Sep;38(9):1165–74.
70. Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Apr;78(4):586–92.
71. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 1999 Jun;13(6):946–57.
72. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):48–53.
73. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020 Mar;502:214–21.
74. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Jan;117(2):143–9.
75. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev.* 1985;6(3):371–99.

76. Rosencrantz MA, Coffler MS, Haggan A, Duke KB, Donohue MC, Shayya RF, et al. Clinical evidence for predominance of delta-5 steroid production in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):1106–13.
77. Cedars MI, Steingold KA, de Ziegler D, Lapolt PS, Chang RJ, Judd HL. Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction**Presented at the 35th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Baltimore, Maryland, March 17 to 20, 1988. *Fertil Steril.* 1992 Mar;57(3):495–500.
78. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2016 Jul;33(1):15–28.
79. Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, et al. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2011 Nov;96(5):1246-1251.e1.
80. Chang HM, Klausen C, Leung PCK. Antimüllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertil Steril.* 2013 Aug;100(2):585-592.e1.
81. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jun;62(6):644–9.
82. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Opposing effects of dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone on metabolic phenotype in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012 Nov;98(5):1318-1325.e1.
83. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2100–4.
84. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Dec 8;95(25):14956–60.
85. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):53–8.
86. Goodarzi MO, Jones MR, Li X, Chua AK, Garcia OA, Chen YDI, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. *J Med Genet.* 2012 Feb;49(2):90–5.

87. Cui L, Zhao H, Zhang B, Qu Z, Liu J, Liang X, et al. Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013 Feb;28(2):538–44.
88. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2015 Mar;26(3):118–24.
89. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update*. 2005 Aug;11(4):357–74.
90. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1398–9.
91. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):525–33.
92. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3666–72.
93. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1105–20.
94. Haning RV, Carlson IH, Shapiro SS, Noltén WE. Testosterone free index correlates best with dehydroepiandrosterone sulfate. *Fertil Steril*. 1981 Dec;36(6):757–65.
95. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, 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 Sep;83(9):3078–82.
96. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 May;56(5):897–903.
97. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3 Suppl):S95-104.
98. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2010 Feb;16(1):51–64.
99. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):453–62.

100. Quinn M, Shinkai K, Pasch L, Kuzmich L, Cedars M, Huddleston H. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):1129–34.
101. Jain P, Joshi H, Das D. Drug that Causes Hair Loss and Promotes Hair Growth-A Review. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2012 Jan;3:1476–82.
102. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol*. 2003 Aug;102(2):317–8.
103. Petsos P, Mamtara H, Ratcliffe WA, Anderson DC. Inadequate luteal phase usually indicates ovulatory dysfunction: observations from serial hormone and ultrasound monitoring of 115 cycles. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 1987 Mar;1(1):37–45.
104. Lee TT, Rausch ME. Polycystic ovarian syndrome: role of imaging in diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2012 Oct;32(6):1643–57.
105. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1717–23.
106. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, et al. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4965–72.
107. Futterweit W, Yeh HC, Mechanick JI. Ultrasonographic study of ovaries of 19 women with weight loss-related hypothalamic oligo-amenorrhea. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 1988;42(4):279–83.
108. Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D. Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. *Fertil Steril*. 1991 Jun;55(6):1062–8.
109. Broekmans FJ, Knauff E a. H, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BCJM. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006 Oct;113(10):1210–7.
110. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):157–62.
111. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Aug 1;303(3):E334–351.
112. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Aug 10;424(4):786–92.

113. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 27;109(48):19751–6.
114. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging Regulation and Function of Betatrophin. *Int J Mol Sci*. 2014 Dec 18;15(12):23640–57.
115. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J, Valenzuela DM, Cohen JC, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 1;110(40):16109–14.
116. Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased Circulating Betatrophin Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–6.
117. Gao T, Jin K, Chen P, Jin H, Yang L, Xie X, et al. Circulating Betatrophin Correlates with Triglycerides and Postprandial Glucose among Different Glucose Tolerance Statuses--A Case-Control Study. *PloS One*. 2015;10(8):e0133640.
118. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia*. 2014 Jun;57(6):1204–8.
119. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):E2004-2009.
120. He Y, Hu W, Yang G, Guo H, Liu H, Li L. Adipose Insulin Resistance and Circulating Betatrophin Levels in Women with PCOS. *BioMed Res Int*. 2020;2020:1253164.
121. Luo P, Zhang C, He Y, Yang G, Liu H, Li L. Several Circulating Biomarkers for PCOS Diagnosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2021 Oct;129(10):705–12.
122. Duan Y, Liu D, Qu H, Wei H, Luo Y, Feng Z, et al. Decreased circulating levels of betatrophin in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(3):5196–202.
123. Erbag G, Eroglu M, Turkon H, Sen H, Binnetoglu E, Aylanc N, et al. Relationship between betatrophin levels and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. 2016 Apr 30;62(5):20–4.
124. Eksi Haydardedeoglu F, Bagir GS, Haydardedeoglu B, Bozkirli E, Bakiner O, Metin K, et al. Serum betatrophin levels are reduced in patients with full-blown polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2019 Mar;35(3):224–7.
125. <https://www.medicres.org/e-picos>. (<https://www.medicres.org/e-picos>).

126. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019 Nov 1;236:116940.
127. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20210104142630-2021tbl_kilavuz72fa0dc2c2.pdf?a=1.
128. <https://metacpan.org/pod/Math::Random::MT>.
129. Twomey PJ, Kroll MH. How to use linear regression and correlation in quantitative method comparison studies: Linear regression in method comparison studies. *Int J Clin Pract.* 2008 Mar 6;62(4):529–38.
130. Sahmay S, Aydogan Mathyk B, Sofiyeva N, Atakul N, Azemi A, Erel T. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:159–64.
131. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/others/metabolik_sendrom.pdf.
132. Kopin L, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2017 Dec 5;167(11):ITC81.
133. Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Klin Diagn Ther Rehabil Organ Ges Österreichischer Nervenärzte Psychiater.* 2019 Jun;33(2):72–89.
134. Erol O, Özel MK, Ellidağ HY, Toptaş T, Derbent AU, Yılmaz N. Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2017 Jul;37(5):633–8.
135. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep.* 2015 May;4(1):5013.
136. Guo K, Lu J, Yu H, Zhao F, Pan P, Zhang L, et al. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals: Serum Betatrophin Concentrations in Humans. *Obesity.* 2015 Apr;23(4):793–7.
137. Li L, Zhang F, Cui J, Shi Y, Xiang J, Wang X, et al. Association of betatrophin with metabolic characteristics in overweight/obese and lean women with PCOS. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2017 Mar;33(3):238–43.
138. Sahin Ersoy G, Altun Ensari T, Vatansever D, Emirdar V, Cevik O. Novel adipokines WISP1 and betatrophin in PCOS: relationship to AMH levels, atherogenic and metabolic profile. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2017 Feb;33(2):119–23.
139. Qu Q, Zhao D, Zhang F, Bao H, Yang Q. Serum betatrophin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2017 Feb;45(1):193–202.

140. Kahraman S, Eroğlu Altinova A, Yalçın MM, Gülbahar Ö, Arslan B, Aktürk M, et al. Association of Serum Betatrophin with Fibroblast Growth Factor-21 in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Turk J Endocrinol Metab.* 2018;22(2):65–65.
141. Del Prato S, Volpe L. Rosiglitazone plus metformin: combination therapy for Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Jun;5(6):1411–22.
142. Chen X, Lu P, He W, Zhang J, Liu L, Yang Y, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;100(1):E96-100.



8. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Yasin HAYDAROĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu:

İletişim Adresi:

2. Yabancı Dil: İngilizce

3. Eğitim

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) (2008-2014)

Md Anderson Cancer Center, Leukemia Department, Observership Program
(2011)

SBÜ, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi (2017-2019)

SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi (2019-2022)

4. Unvanları

Pratisyen Hekim, 2014

5. Mesleki Deneyimi

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2014-2016)

9. EKLER

EK-1: AKADEMİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
Kadın Doğum Hastanesi Başhekimliği

08/06/2021

Karar No:19

Konu: Polikistik over sendromlu hastalarda betatrophin düzeyinin önemi

AKADEMİK KURUL KARARI

Prof. Dr. Hacer Cavidan GÜLERMAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan Ass. Dr.Yasin HAYDAROĞLU'nun **"Polikistik over sendromlu hastalarda betatrophin düzeyinin önemi"** başlıklı tez çalışmasının Etik Kurul onayı sonrası yapılması Akademik Kurul tarafından **uygun görülmüştür.**

Prof.Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

Başkan

Prof.Dr. Melike DOĞANAY

Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Nafiye YILMAZ

Üye

Prof.Dr. Aykan YÜCEL

Üye

Prof.Dr. Dilek ŞAHİN

Üye

Prof.Dr. Hüseyin Levent KESKİN

Üye

Doç.Dr.Şebnem ÖZYER

Üye

Doç.Dr.Kadir ÇETİNKAYA

Üye

EK-2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-21-614 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi İnfertilite Kliniği’nden “Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Betatrophin Düzeyinin Önemi” konulu çalışma talebi ile incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

16/06/2021

Prof.Dr.Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Betatrophin Düzeyinin Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hacer Cavidan GÜLERMAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnfertilite Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Yasin HAYDAROĞLU'nun tezi)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Betatrophin Düzeyinin Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☐		
	Karar No:E2-21-614	Tarih: 16/06/2021		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Betatrophin Düzeyinin Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	CATILMADI
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Av. Nuriye Betül BAYRAK	Hukuk	BF Hukuk Bürosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mühendis Selahattin KAHRİMAN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyinin önemi

Sorumlu Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. H. Cavidan Gülerman

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Yasin HAYDAROĞLU

“Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyinin önemi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni çalışmada kontrol grubunu oluşturmak içindir. Ek hastalığınız, ilaç kullanmanız olmadığı için sağlıklı popülasyonu temsil etmek üzere çalışmaya davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi’nde Dr. Yasin HAYDAROĞLU’ nun sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Araştırmacının amacı Araştırma Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyinin önemini belirlemeyi ve sağlıklı popülasyonla, Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Araştırmaya Reprodüktif Endokrinoloji Polikliniğinde Polikistik Over Sendromu tanısı ile takip edilen hastalar ve Polikistik Over Sendromu olmayan kadınlar dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından tanı ve takipte sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışma sizi herhangi bir risk altına sokmamaktadır. Kan değerinize bakabilmek için toplardamardan 5 cc (1 tüp) kan alınacaktır. Kan alma işlemi esnasında düşük bir ihtimal olsa bile gelişebilecek bir damar hasarında gerekli tanı ve tedavi işlemi tarafımızca yapılacaktır.

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Araştırmadan beklenen toplum yararı; Araştırmadan beklenen faydalar: Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanı, tedavi ve takip sürecinde yüksek sağlık giderlerine ve morbiditeye sebep olan bir sendromdur. Çalışmamızda PCOS ve betatrophin düzeyi ilişkisi ortaya konularak PCOS'un erken tanı ve tedavisi sağlanabilecektir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Yasin HAYDAROĞLU

GÖREVİ : Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Doktoru

TELEFON:

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi'nde çalışmakta olan Dr. Yasin HAYDAROĞLU 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. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Yasin HAYDAROĞLU , (telefon: , ve adresi: T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi) arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya

kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.
İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Kontrol grubu

Araştırma Projesinin Adı: Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyinin önemi

Sorumlu Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. H. Cavidan Gülerman

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Yasin HAYDAROĞLU

“Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyinin önemi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmeniz nedeni çalışmada kontrol grubunu oluşturmak içindir. Ek hastalığınız, ilaç kullanmanız olmadığı için sağlıklı popülasyonu temsil etmek üzere çalışmaya davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi’nde Dr. Yasin HAYDAROĞLU’ nun sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Araştırmanın amacı Araştırma Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyinin önemini belirlemeyi ve sağlıklı popülasyonla, Polikistik Over Sendrom’lu hastalarda betatrophin düzeyini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Araştırmaya Reprodüktif Endokrinoloji Polikliniğinde Polikistik Over Sendromu tanısı ile takip edilen hastalar ve Polikistik Over Sendromu olmayan kadınlar dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından tanı ve takipte sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışma sizi herhangi bir risk altına sokmamaktadır. Kan değerinize bakabilmek için toplardamardan 5 cc (1 tüp) kan alınacaktır. Kan alma işlemi esnasında düşük bir ihtimal olsa bile gelişebilecek bir damar hasarında gerekli tanı ve tedavi işlemi tarafımızca yapılacaktır.

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Araştırmadan beklenen toplum yararı; Araştırmadan beklenen faydalar: Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanı, tedavi ve takip sürecinde yüksek sağlık giderlerine ve morbiditeye sebep olan bir sendromdur. Çalışmamızda PCOS ve betatrophin düzeyi ilişkisi ortaya konularak PCOS'un erken tanı ve tedavisi sağlanabilecektir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Yasin HAYDAROĞLU

GÖREVİ : Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Doktoru

TELEFON:

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi'nde çalışmakta olan Dr. Yasin HAYDAROĞLU 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. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin

gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Yasin HAYDAROĞLU, (telefon: ve adresi: T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi) arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

