



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA SERUM
SIVISINDA AMH VE KİSSPEPTİN DÜZEYİ**

Dr. Aybike KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Setenay Arzu YILMAZ

Konya-2020

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROM’LU HASTALARDA SERUM
SIVISINDA AMH VE KİSSPEPTİN DÜZEYİ**

Dr. Aybike KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Setenay Arzu YILMAZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
Tarafından 19102058 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2020

TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde ki uzmanlık eğitimim sürecinde kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri başta tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Setenay Arzu YILMAZ olmak üzere Prof. Dr. Çetin ÇELİK, Sayın Doç. Dr. Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU, Sayın Doç. Dr. Ayşe Gül KEBAPÇILAR, Sayın Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR, Sayın Doç. Dr. Sibel ÖZLER ve Sayın Öğr. Gör. Dr. Ersin ÇİNTESUN'a en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışma zevkine eriştiğim tüm asistan, hemşire, ebe arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Sevgi ve desteklerini hayatımın her aşamasında hissettiren, verdikleri emek sayesinde beni bugünlere getiren başta pek kıymetli annem, babam ve çok sevgili dayıcığım Halil Güler'e olmak üzere, kardeşim Ayberk'e ve sevgili yeğenim Elif Nil'e en içten sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Aybike KAYA

Konya - 2020

I.İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
I.İÇİNDEKİLER	ii
II. KISALTMALAR	iv
III. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
IV. TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	5
2.2. Tanı Kriterleri.....	6
2.3. Etiyopatogenez	8
2.3.1.Gonadotropin Sekresyon Defektleri	8
2.3.2 Steroidogenez ve Androjen Sentez Değişiklikleri.....	10
2.3.3. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi	12
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT).....	13
Açlık İnsülin ve Açlık Glukoz/Açlık İnsülin Oranı	14
HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance	14
2.3.4 Genetik Faktörler	15
2.3.5. Çevresel Faktörler.....	17
2.4 Klinik Bulgular.....	17
2.4.1 Kısa Dönem Sonuçlar	18
Ovulatuar ve Menstrüel Disfonksiyon	18
Anovulatuar İnfertilite.....	19
Hiperandrojenizm.....	20
2.4.2 Uzun Dönem Sonuçlar.....	21
Glukoz İntoleransı ve Tip II Diyabetes Mellitus (DM)	21
Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık (KVH).....	22
Endometrial Neoplazi.....	24

İnfertilite.....	24
Obezite	25
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	26
Duygudurum Bozuklukları.....	26
2.5. Laboratuar ve Ultrasonografi Bulguları	27
2.6. Ayırıcı Tanı	28
2.7. Tedavi	29
2.7.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	29
2.7.2 İnsülin Duyarlılığını Arttıran İlaçlar.....	29
2.7.3. Fertilitenin Sağlanması	30
2.7.4. Hiperandrojenizm Tedavisi.....	30
2.7.5. Menstrüel Disfonksiyonun Düzeltilmesi ve Endometriumun Korunması.....	31
2.7.6. Cerrahi Tedavi	32
2.8. AMH ve PKOS.....	32
2.9 Kisspeptin ve PKOS.....	37
3.MATERYAL-METOD	40
4.İSTATİKSEL ANALİZ	43
5.BULGULAR.....	45
6.TARTIŞMA	54
7.SONUÇ	57
KAYNAKLAR	58
ÖZET.....	77
SUMMARY	79
ÖZGEÇMİŞ	81
UZMANLIK TEZİ ETİK KURUL KARARI.....	82

II. KISALTMALAR

17 β -HSD: 17 beta hidoksisteroid dehidrogenaz

17-OHPR: 17-Hidroksi Progesteron

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ADMA: Asimetrik Dimetilarjinin

AFC: Antral folikül sayısı

AE-PKOS: Androgen Excess and PCOS Society (Androjen fazlalığı ve PKOS Derneği)

AMH: Anti mülleriann hormon

APG: Açlık plazma glukozu

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BKO: Boy-kilo oranı

COS: Kontrollü overyan stimülasyon

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

DHEA: Dihidroepiandrostenedion

DHEA-SO₄: Dihidroepiandrostenedion sülfat

DM: Diabetes mellitus

DHT: Dihidrotestosteron

e1: Estron

e2: Estrodiol

FAİ: Serbest androjen indeksi

FSH: Folikül stimulan hormon

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

GPR-54: G protein kaplı reseptör-54

hCG: İnsan koryonik gonadotropin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance

HPG: Hipotalamus-Pituiter-Gonadal

IDF: Uluslararası diyabet federasyonu

IGF-1:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGF-2: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2

IR: İnsülin direnci

IVF: İn vitro fertilizasyon

IVGTT: İntravenöz glukoz tolerans testi

KISS1R: Kisspeptin reseptörü

KS: Klomifen sitrat

KOK: kombine oral kontraseptif

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Luteinizan hormon

mFG: Modifiye Ferriman Gallwey

MIS: Müllerian inhibe edici madde

NIH: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Örgütü)

NKAH: Non-Klasik Adrenal Hiperplazi

OD: Otozomal dominant

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PKO: Polikistik over

PKOM: Polikistik over morfolojisi

PKOS: Polikistik over sendromu

TG: Trigliserid

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 5.1: Dört farklı PKOS fenotip gruplarında ve kontrol hastalarında serum AMH düzeyleri (ng/ml). Grup 1: Kontrol, Grup 2: OA+/HA+/PKO+, Grup 3: OA+/HA+/PKO, Grup 4: HA+/PKO+/OA ve Grup 5: OA+/ PKO +/- HA

Şekil 5.2: Dört farklı PKOS fenotiplerinde ve kontrol hastalarında serum kisspeptin düzeyleri (pg/ml). Grup 1: Kontrol, Grup 2: OA+/HA+/PKO+, Grup 3: OA+/HA+/PKO, Grup 4: HA+/PKO+/OA ve Grup 5: OA+/ PKO +/- HA

Şekil 5.3: PKOS olan hastalar ve kontrol grubu arasında AMH düzeyinin ROC analizi

Şekil 5.4: İnsülin direnci olan çalışma grubu ve kontrol grubu arasında AMH düzeyinin ROC analizi

Şekil 5.5: PKOS olan hastalar ve kontrol grubu arasında kisspeptin düzeyinin ROC analizi

Şekil 5.6: Grup 2 ve kontrol grubu arasında kisspeptin düzeyinin ROC analizi

Şekil 5.7: İnsülin direnci olan çalışma grubu ve kontrol grubu arasında kisspeptin düzeyinin ROC analizi

IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: PKOS’da Aday Genler

Tablo 2.2: PKOS’da Kardiyovasküler Risk Sınıflaması

Tablo 2.3: DSÖ’nün Obezite Sınıflandırması

Tablo 2.4: PKOS’da Ayırıcı Tanı

Tablo 3.1: KOK kullanımı kontrendikasyonları*

Tablo 5.1: Kontrol grubu ve PKOS olan hastaların demografik, biyokimyasal ve hormonal değerleri

Tablo 5.2: Kisspeptin ile klinik, biyokimyasal ve hormonal değerler arasında ki korelasyon

Tablo 5.3: AMH ile klinik, biyokimyasal ve hormonal değerler arasında ki korelasyon

Tablo 5.4: PKOS olan ve kontrol tüm hastalarda çoklu regresyon analizi sonuçları

Tablo 5.5: PKOS olan ve kontrol tüm hastalarda AMH için çoklu regresyon analizi sonuçları

Tablo 5.6: PKOS olan ve kontrol tüm hastalarda kisspeptin için çoklu regresyon analizi sonuçları

1.GİRİŞ

Ovaryan hiperandrojenizm olarakta bilinen polikistik over sendromu (PKOS) androjen yüksekliği, ovulatuvar fonksiyon bozukluğu ve polikistik morfolojide overler ile karakterize bir bozukluk olup, üreme çağında ki kadınlarda en sık görülen endokrin patolojidir. Görülme sıklığı çeşitli tanı kriterlerine göre değişiklik göstermekle birlikte, ortalama %6-8 düzeyindedir [1].

Farklı fenotipik özellikler gösteren bu sendromda; klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfoloji çeşitli şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucu polikistik over sendromu ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş, ancak sendromun etiyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar hala netlik kazanamamıştır.

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bu sendromun patofizyolojik incelemesinde; gonadotropin dinamik değişiklikleri, steroidogenez defektleri, insülin sekresyon ve etki bozuklukları ile birlikte kalıtsal faktörler de rol oynamaktadır.

PKOS klinik tablosu, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojide anormallik ile ortaya çıkıp; infertilite gelişimine de sebep olabilen çeşitli metabolik düzensizlikleri içerisinde barındırma özelliklerine sahip bir hastalıktır.

PKOS'da birçok tanı kriterleri belirlenmiş olup, Rotterdam kriterlerine göre bu sendroma sahip hastalar için fenotip spesifikasyonu, 2012 yılında Ulusal Sağlık Enstitülerince (NIH) toplanan bir çalıştayda düzenlenmiştir. Bu düzenlemeye göre [2] PKOS:

- Fenotip 1 (klasik PKOS); Hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve ultrasonografi'de (USG) polikistik over görünümü
- Fenotip 2 (hiperandrojenik anovülasyon); Oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm
- Fenotip 3 (ovulatuvar PKOS); USG'de polikistik overler ve hiperandrojenizm
- Fenotip 4 (non-hiperandrojenik PKOS); Oligo-anovulasyon ve USG'de polikistik overler olarak 4 fenotipe ayrılmıştır.

Fenotiplendirme tanım olarak, bir sendromda kalıtım ve çevre arasında ki etkileşimin sonucu ortaya çıkan klinik özelliklerdir. PKOS' un fenotipik potansiyelinin zamanla değişim göstermesi, birkaç içsel (örneğin genetik etki, over/adrenal steroidojenez ve insülin direnci) ve dışsal (örneğin diyet, egzersiz ve yaşam tarzı kalitesi ve miktarı) faktörlere bağlanabilir. Ayrıca, over morfolojisinin yanı sıra kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmin kullanımı ile yeni tanımların ortaya çıkması, tanı ölçütleri olarak, PKOS' un fenotipik çeşitliliğini geliştirmiştir [3].

Günümüze kadar birçok çalışma PKOS hastalarında anti-müllerian hormon (AMH) ve kisspeptin düzeylerini incelemiş ve bu iki hormonun, hastalığın klinik prezentasyonu üzerine olan etkilerini ortaya koymuştur; ancak PKOS'da belirlenen fenotip spesifikasyonu üzerine yapılan çalışmalar sınırlılık göstermekle birlikte, bu iki hormonun düzeylerini dört fenotip üzerinde inceleyen araştırma yoktur.

Metastin olarak da bilinen kisspeptin, KISS-1 geni tarafından kodlanıp 54 aminoasitten oluşan bir peptid ailesi olup, ilk defa insan plasentasından derive edilmiştir [4].

Transmembran G protein aracılı reseptör ailesinin üyesi olan ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarında ifade edilen G protein kaplı reseptör-54 (GPR54) reseptörüne bağlanarak hareket eden kisspeptin, hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) eksenin düzenlenmesinde ve kontrolünde anahtar bir rol oynadığı bildirilmiştir [5-8].

Seks steroid seviyeleri ve GnRH salgılanmasını kontrol eden geri bildirim mekanizmaları arasında ki iletişimi sağlayan kisspeptin, üreme fonksiyonlarının kontrolünde etkilidir [9]; ancak bu hormonu ve infertiliteyi dikkate alan çalışmalar sınırlıdır. PKOS' un yüksek KISS1 ekspresyonu düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda kisspeptin ve luteinizan hormon (LH) seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon mevcudiyetinin varlığı düşünülmektedir. Chen ve ark., Jeon ve ark. ve Yılmaz ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda kisspeptin düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir [10-12]. Kisspeptin'in uygulanmasının ardından, folikül stimülan hormon (FSH) düzeyinde küçük bir artış ile beraber LH düzeyinde 2 katın üzerinde bir artışa yol açan çalışmalar bulunmaktadır [13, 14]. Ayrıca PKOS ile kisspeptin seviyeleri arasında olumsuz

sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur [15, 16]. Sonuç olarak PKOS'u olan kadınlarda serum kisspeptin düzeyinin genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçların elde edilmesi, PKOS'un farklı fenotipik özellikler göstermesinden kaynaklı olabilir.

Müllerian inhibe edici madde (MIS) olarak da bilinen AMH, erkekte testiste sertoli hücrelerinden, kadında overde granuloza hücrelerinden salgılanan dimerik bir glikoproteindir. Erkek fetus gelişiminde müller kanallarının regresyonu sonucu normal üreme sisteminin oluşumuna neden olurken; AMH yokluğu sonucunda kadında embriyogenez döneminde genital anatomisinin bileşenleri olan tubalar, uterus ve vajinanın üst bölümünün gelişimi ortaya çıkmaktadır.

Folikül gelişiminde etkisi olduğu gösterilen AMH, ovaryan aktivite üzerine düzenleyici rolünden dolayı over rezervinin değerlendirilmesinde iyi bir belirteç olup, bazı klinik çalışmalarda kontrollü overyan stimülasyon (COS) sırasında, serum AMH düzeyinin oosit ve embriyo kalitesinin bir göstergesi olduğu vurgulanmıştır [17, 18].

AMH; folikülogenezde önemli bir etkiye sahip olup, PKOS hastalarında serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir [19]. Foliküler gelişimde olumsuz bir role sahip olan AMH; foliküler atreziye neden olup [20], preantral ve küçük antral foliküllerden salgılanarak [21], bu foliküllerin FSH'a olan sensitiviteğini azaltır [22]. Birçok çalışmaya göre, serum AMH seviyeleri PKOS hastalarında normal ovulasyona sahip kadınlardan daha büyük bir artış göstermiştir [23]. AMH seviyesinde artışın nedeni olarak, androjenlerin erken foliküler büyüme üzerinde ki uyarıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir [24]. Ayrıca bazı çalışmalarda AMH düzeylerinin androjen seviyeleri ile ilişkili olduğu yapılan analizler sonucu ortaya konmuş ve bu nedenle over hiperrandrojenizmi için bir belirteç olarak önerilmiştir [25].

Pellatt ve arkadaşları [26], PKOS olan hastalarda foliküler granüler hücrelerin in vitro kültürünün, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek AMH seviyesine sahip foliküler sıvı üretimini uyarabildiğini öne sürdüler. Das ve arkadaşları [27], ovulatuvar disfonksiyonu olan PKOS hastalarında AMH düzeyinin, normal ovulasyonu olanlara göre beş katına kadar çıktığını belirtti.

Eldar-Geva ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2005), Rotterdam kriterlerine göre hiperandrojenizm varlığı veya yokluğu ile kategorize edilen PKOS kadınlarda, AMH düzeylerinin gruplar arasında önemli ölçüde farklı olduğu gösterildi. Her iki grupta kontrol grubuna göre AMH seviyeleri yüksek bulundu; ancak polikistik over morfolojisi (PKOM) ve hiperandrojenizmi olan kadınlarda seviyeler daha da yüksektir [28].

Literatürde AMH ve/veya kisspeptin düzeylerinin, PKOS fenotip grupları ile ilişkisini gösteren çalışmalar son derece sınırlı olup, daha önce yapılan araştırmalar PKOS hastalarında AMH ve kisspeptin düzeylerini, fenotipten bağımsız olarak incelemeye almıştır. Bizim çalışmamızın amacı, üreme çağında bulunan PKOS'lu kadınlarda ki AMH ve kisspeptin düzeylerini tetkik ederek, over rezervinin göstergesi olma potansiyeline sahip bu proteinlerin seviyelerini, aynı yaş grubunda ki sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamak olacaktır. Ayrıca PKOS'un farklı fenotiplerine sahip hasta gruplarının, metabolik ve hormonal parametrelerle ilişki çeşitliliğini ortaya koymak olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Multikistik veya sklerokistik overler ilk olarak 18.yüzyılda farkedilip, pelvik ağrı ve menoraji ile ilişkilendirilmiştir. 20.yüzyılın erken dönemlerinde, polikistik overlerin; enfeksiyona sekonder inflamasyondan, overlerin normal perfüzyonunun bozulmasından ve overyan beslenmede ki anormalliklere bağlı distrofiden kaynaklandığı ileri sürülmüştür [29].

Yapılan araştırmalarda anovülasyon beraberinde ortaya çıkan hastalık kompleksi tanımlanmış olup, araştırmacıların ovulasyon disfonksiyonuna sahip olan birkaç hastaya over biyopsisi yapılmasına sekonder menstruasyon döngülerinin tekrar başladığını görmeleri üzerine, wedge rezeksiyon operasyonunu geliştirdikleri bilinmektedir [30]. Sonrasında amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overleri bulunan yedi hasta (dört hasta obez) bildirmişler; bu hastaların bilateral overlerinin 1/2-3/4' ünün çıkarıldığı bilateral wedge operasyonu sonrasında hastaların hepsinde düzenli menstruasyon döngülerinin yeniden başladığını ve iki hastanın gebe kaldığını yayınlamışlardır [30].

'Stein–Leventhal overlerinin' histolojik çalışmaları, normal overlere göre bu overlerin iki kat daha fazla kesit alanına sahip olduklarını ve primordiyal folikül sayılarının benzer olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu overlerde, gelişim gösteren ve atreziye giden folikül sayısının iki kat fazla olduğunu, %50 daha kalın ve daha fazla kollajen içeriğine sahip tunikaya, beş kat daha kalın subkortikal stromaya ve dört kat daha fazla sayıda hilar hücre alanına sahip olduğunu göstermiştir [31].

McArthur, Ingersoll ve Worchester 1958 yılında PKOS'lu hasta grubunda idrarda LH seviyelerinin yüksek olduğunu saptamaları neticesinde, LH ve testosteron düzeyleri tanı için kullanılmaya başlanmıştır [32]. 1980'de Yen; gonadotropin ve androjen sekresyonlarında fonksiyon bozukluğu olduğunu polikistik overli olan hastalarda tespit etmiştir [33]. 1981 yılında ilk defa USG'de 'polikistik over görünümü' Saurberi ve Cooperberg tarafından tariflenmiş ve transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) kullanımı ile yapılan klinik değerlendirmenin daha duyarlı olduğu düşünülmüştür [1].

Sendromun insidansı, geçerli tanı ölçütlerine göre değişiklik göstermekte ve ortalama her 100 kadından 10–15'ini etkilemektedir. Türk popülasyonunu içeren bir çalışmaya göre Türkiye’de PKOS prevalansı; NIH, AEPCOS Society ve Rotterdam kriterlerine göre sıra ile yaklaşık olarak %6 , %15 ve %19 oranındadır [34].

2.2. Tanı Kriterleri

PKOS için birçok tanı kriteri belirlenmiştir. İlk olarak 1990 yılında ulusal çocuk sağlığı ve insan gelişimi enstitüsü (NICHD) tanı kriterleri ileri sürülmüştür [35]. Bu kriterler;

1. Kronik anovulasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etiyolojik nedenlerin dışlanmasıdır.

2003 yılında yapılan ikinci konferans Hollanda’da yapılmıştır. Roterdam kriterleri olarak bilinen bu konferansın raporunda, 1990 National Institutes of Health (NIH) kriterleri yeniden değerlendirilmiş ve üç kriterden ikisinin varlığı ile tanının konulması önerilmiştir [36, 37]. Bu kriterler;

1. Oligo-anovulasyon durumu,
2. Klinik ve/ veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirti ve bulguları,
3. Ultrasonografi ile belirlenen polikistik overler.

NIH tanı ölçütlerini [36, 37] destekleyen Rotterdam kriterleri, USG muayenesine dayanan over görünümünü kabul etmektedir. Bu ölçütler hiperandrojenizmi olmayan hastaların da bu tanıyı almasından dolayı, PKOS prevalansını artıran ve tedavi kararlarını zorlaştırabilen daha hafif fenotipleri içerdği için uzmanlarca eleştirilmiştir.

2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS derneği (Androjen Excess Society PCOS Phenotype Task Force-AE-PKOS) tarafından düzenlenen konferansta yeni kriterler gündeme getirilmiştir [38]. Bu kriterler;

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/ veya hiperandrojenizm ve
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografide polikistik overler
- 3) Androjen fazlalığı ile ilgili diğer patolojik durumların dışlanması* şeklinde düzenlenmiştir.

*Cushing sendromu, 21 hidroksilaz tipi non-klasik adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, androjen salgılayan tümörler, ciddi insülin direnci sendromları, androjenik/anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali ve hiperprolaktinemi nedenlerinin dışlanmasıdır.

AE-PKOS kriterleri, hiperandrojenizmi, sendromun diğer semptomlarıyla birlikte gerekli bir tanı faktörü olarak kabul eder. Bu düzenlemeden sonra PKOS'un bir dışlama tanısı olarak kabul edildiği dikkat çekmektedir.

Fenotipin spesifikasyonu, 2012 yılında NIH tarafından düzenlenen bir çalışmada belirlenmiştir [2]. Dört fenotip kararlaştırılmış ve her biri için, hiperandrojenizmin ve anovulasyonun diğer nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.

- Fenotip 1 (klasik PKOS); Hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve USG'de polikistik over görünümü
- Fenotip 2 (hiperandrojenikanovülasyon); Oligo-anovulasyonlu hiperandrojenizm
- Fenotip 3 (ovulatuar PKOS); USG'de polikistik overler ve hiperandrojenizm
- Fenotip 4 (non-hiperandrojenik PKOS); Oligo-anovulasyon ve USG'de polikistik overler

Tüm tanı yaklaşımlarında, önce sekonder nedenlerin (erişkin başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve androjen salgılayan neoplazmalar gibi) dışlanması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca insülin direncinin, PKOS'lu birçok kadın arasında, özellikle hiperandrojenizm hastalarında gösterilmesine rağmen tanı kriterlerinin hiçbirinde yer almadığı görülmektedir.

2.3. Etiyopatogenez

PKO gelişiminden sorumlu patofizyoloji jinekolog ve endokrinologlar tarafından sürekli tartışılan ve tanımlanması zor bir sorun olarak devam etmektedir. Bunun yanında karakteristik PKO'ların, kronik anovulatuvar durumun uzun süre persiste etmesi sonucunda meydana geldiğini söylemek klinik olarak kullanışlı bir cevap gibi görünmektedir. PKO'ların spesifik bir defekt sonucunda oluşmadığı, fonksiyonel bir bozukluk olarak ortaya çıktığı söylenebilir. Sendromun patofizyolojik gelişimine etki eden çeşitli faktörler;

1. Gonadotropin salınım defektleri;
2. Steroidogenez değişiklikleri ve androjen sentez değişiklikleri;
3. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi;
4. Genetik faktörler;
5. Çevresel faktörler;

olarak sıralanabilir.

2.3.1. Gonadotropin Sekresyon Defektleri

PKOS'da HPG aksında fonksiyonel bozukluklar tanımlanmıştır. Normal ovulasyon döngüsüne sahip kadınlara göre PKOS'lu kadınlarda, artmış LH konsantrasyonları, düşük-normal FSH seviyeleri, artmış LH:FSH oranları bulunmaktadır [39-41]. Anormal LH sekresyon mekanizması sonucu serum LH seviyelerinde yükselme görülür; bu olay LH salınım frekansında artış ve daha az pulsasyon ile karakterizedir [42-45].

FSH seviyelerinde azalma; GnRH salınım sıklığında artışa bağlı LH- β gen ekspresyonunun FSH- β gen ekspresyonuna kıyasla daha çok artış göstermesi, kronik olarak artmış östrojen yoğunluğunun negatif geri dönüşüm etkisi (artmış androstenedionun periferik aromatisasyonundan elde edilmiş) ve normal/hafifçe artmış inhibin B seviyelerinden kaynaklanır [46, 47].

Artmış LH düzeyleri, overlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışına neden olarak steroidogenezi, androjenlerin üretimi lehine etki eder; bu da folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır.

PKOS patofizyolojisinde LH salgı frekansı, ovulatuar kadınlarda ki fizyolojik siklik değişiklikleri göstermez ve ortalama saatte bir salgı frekansı ile hipotalamik GnRH salgı frekansına benzer bir artma şeklini yansıtır; bu da LH salgılanmasının, FSH'a göre daha fazla düzeyde olmasına neden olur [48-50].

PKOS'lu kadınlarda LH'nin, iyatrojenik GnRH'a aşırı yanıt verdiği gösterilmekle birlikte; obez hastalarda LH salgı amplitüdü ve serum LH konsantrasyonu, zayıf olanlardan daha düşük seviyede olduğundan dolayı GnRH'a verilen abartılı yanıt daha az oranda görülmektedir [51, 52]. İn vitro bioassay yöntemi kullanılarak PKOS'lu kadınlarda, glikolizasyon farkını ve daha alkali LH izoformunun baskınlığını gösteren yükselmiş serum LH konsantrasyonunun biyoaktivitesinde artma izlenmiştir [44, 53-55].

PKOS hastalarında dışarıdan östron (e1) verilmesi sonrasında, bazal ya da GnRH stimülasyonuna bağlı olarak LH düzeylerinde artış olmamıştır [56]. Ayrıca aromataz inhibitörü ile tedavinin de LH sekresyon frekansını azaltmadığı gösterilmiş olup [57]; bu veriler sirkülasyonda artan e1 seviyesinin, FSH üzerine negatif geri bildirim etkisi yapabileceğini, fakat LH sekresyonu üzerinde önemli bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Anovulasyona bağlı progesteron geribildirim eksikliği yüksek LH salgılanma frekansına katkıda bulunmaktadır [58]. Kanıtlar, GnRH salgı stimülasyonunun, seks steroidlerinin geribildirim inhibisyonuna daha az duyarlı olduğunu göstermektedir.

GnRH antagonistleri ile tedavi edilen PKOS'lu hastalarda, doza bağımlı akut dönemde LH ve testosteron seviyelerinde azalma görülmüş [45], kronik uygulama ise overlerin androjen salınımını post-menopoz seviyesine kadar baskılamıştır [59, 60]. Ovulasyon disfonksiyonuna sahip olmayıp PKOM olan kadınlar, normal over morfolojisi olanlara kıyasla yüksek androjen ve insülin, düşük seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesi sergilemektedir [61].

Tüm bu gözlemler sonucunda LH sekresyon ve stimülasyonu over foliküllerinin gelişim bozukluğu ile anovulasyonun önemli bir nedeni izlenimi vermektedir. Bununla birlikte artmış LH düzeylerinin, PKOM bulunan ya da

bulunmayan PKOS'lu hastalarda, overlerde artmış androjen üretiminin tek nedeni olduğunu söylemek mümkün görünmemektedir.

2.3.2. Steroidogenez ve Androjen sentez değişiklikleri

Steroidogenezde birçok farklılık saptanan PKOS'un önemli özelliği olan hiperandrojenizm; overlerden aşırı androjen üretimi (% 60'ı) ile birlikte daha az olarak adrenallerden kaynaklanmakta olup, sentezlenen androstenedionun periferik dönüşümüne bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [62, 63].

Overde hormon üretiminin ana kaynağı olgunlaşan foliküllerdir. Bir folikülün bileşenleri teka hücreleri, granüloza hücreleri ve primer oositlerdir. Overde ki hücreler farklı enzim aktivitelerine sahip olduklarından farklı hormonlar sentezlerler. Teka hücrelerinde aromataz enzimi yoktur; granüloza hücrelerinde ise 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) enzimi bulunmamaktadır. Bu nedenle teka hücrelerinde androjen, granüloza hücrelerinde de östrojen üretilir [64]. FSH reseptörlerine sahip granüloza hücrelerinde, FSH stimülasyonu sonucu aromataz enzim aktivitesi ile androstenedion e1'e dönüşür. E1 ise 17 β -HSD enzimi ile e2'ye dönüşür. PKOS'da FSH düşük olmasına rağmen, serum östradiol (e2) konsantrasyonu, erken foliküler evrede bulunan ovulatuvar bir kadınla aynı düzeydedir. PKOS'lu kadında serum östrojeni, over foliküllerinden ve androjenlerin yağ dokusunda aromatisasyonu ile oluşur [65].

Overde LH'a yanıt olarak androjenler teka hücrelerinde sentezlenir. LH, teka hücrelerinde cAMP artışı ile steroidogenez ve androjenlerin üretimini artırır. Bu hücrelerde sentezlenen esas androjen, testosteronun ve e2'nin temel prekürsörü olan androstenediondur. Androstenedion; aromataz ile e1'e, 17 β -HSD enzimi ile testosterona dönüşür. 17 β -HSD enzimi overlerde ve periferik dokularda bulunan bir enzimdir. Normal kadınlarda testosteron üretiminin 2/3'ü overyan kaynaklı olup, kalan kısmı ise adrenalden salınan androjenlerin periferik dönüşümü ile üretilir. Testosteron ise periferik dokularda dihidrotestosterona (DHT) dönüşür ve bunu intrasellüler 5- α redüktaz enzimi ile yapar. DHT androjen reseptörüne daha yüksek afinite ile bağlanır ve daha fazla androjenik etkisi mevcuttur [64].

PKOS'lu kadınlarda over kaynaklı artmış androjen üretiminin primer mekanizmasının, düzensiz LH sekresyonu ve artmış LH biyoaktivitesi ile insülin direncine sekonder gelişen hiperinsülinemiden kaynaklandığını söylemek mümkündür. Diğer kanıtlara göre teka hücrelerinin hacminde artış ve LH stimülasyonuna artan duyarlılıkları [66, 67] ile ilgili olarak, bu hücrelerde bulunan insülinin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2 (IGF-1, IGF-2) reseptörlerini uyarması sonucunda overlerde androjen üretimi üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir [68]. İnsülinin etkileri net olmamakla birlikte hiperinsülinemi durumunun tedavi edilmesi ile LH düzeyinde herhangi bir farklılık olmamasına rağmen, serum androjen düzeylerinde azalma gözlenmiştir [69].

Adrenal androjenler olan androstenedion, dihidroepiandrosteron (DHEA), dihidroepiandrosteron sülfat'ın (DHEA-SO4) üretimi de PKOS'lu kadınlarda artmakta olup, hastaların %50'sinden fazlasında dolaşımda orta düzeyde yükselmiş DHEA-SO4 konsantrasyonları görülmektedir [70]. Uzun etkili GnRH agonisti ile tedavi sonrasında, over dokusunda sentezlenen adrenal androjen düzeyleri normal popülasyona göre PKOS olan kadınlarda daha yüksek seviyelerde kalır [66, 71-73]. Adrenal androjenlerin, gerçek virilizasyon aktivitesi yok denecek seviyede olmasına rağmen, periferde testosterona dönüşüm göstererek PKOS patofizyolojisinde rol oynarlar. Adrenal androjen üretiminde artış için birkaç potansiyel mekanizma bulunmakla beraber açıklamalar belirsizliğini korumaktadır. Bu hipotezler:

- Anovulasyon sonucunda kronik östrojen maruziyetinin, adrenal 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz etkinliğini azaltabilmesi [60, 74-77];
- Hipofizden artmış adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı sonucu sensitivite artışı [70, 78, 79];
- Bazı PKOS'lu kadınlarda, 17α -hidroksilaz/17,20-liyaz enzim etkinliğinin upregülasyonunun veya hiperinsülineminin, adrenal androjen fazlalığına neden olabileceği [80-86];

olasılıklarını içermektedir.

Özetle, PKOS'lu kadınlarda sık gözlenen adrenal androjen fazlalığı tek bir mekanizma ile açıklanamamaktadır. Neden ne olursa olsun, kronik anovulasyon sonucu sürekli artış gösteren intraovaryan androjen seviyesi ile foliküler gelişimin işlevsel bozukluğundan kaynaklandığı sonucuna varılmaktadır.

2.2.3. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

Glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasında ki ilişki ilk kez 1921 yılında Archard tarafından belirtilmiştir [87]. 1980 yılında yapılan bir çalışmada [88] ise insülin direnci ve insülin yüksekliğinin PKOS patogenezeine etkileri açıklanmış olup; oral glukoz yükleme testi (OGTT) yapıldıktan sonra insülin ve testosteron seviyeleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Obez olan PKOS'lu hastalarda Burghen ve arkadaşları, androjen ve insülin yüksekliği arasında pozitif korelasyon bulmuştur; buna rağmen obezite veya tek başına androjen yükü PKOS'da görülen insülin disfonksiyonunu açıklamaya yetmemektedir [88, 89].

İnsülin direnci PKOS'lu obez ve daha az oranda zayıf hastaların ortak özelliği olup %50-75 arasında görülmektedir [71, 89-91]. Sağlıklı kadınlara göre yaklaşık %35-40 oranında azalan insülin duyarlılığı, PKOS'lu hastaların %35'inde bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ile sonuçlanır [92-94]. Bununla birlikte, tip 2 diabetes mellitus (DM) bulunan kadınlarda PKOS gelişme ihtimali normal popülasyona göre altı kat daha fazladır [95].

PKOS'lu kadınlarda dolaşımda artan insülin seviyesi overlerden androjen üretimini stimüle ederek ve karaciğerden SHBG üretimini inhibe ederek hiperandrojenemi durumuna neden olur. Yapılan in vitro çalışmalarda insülinin, overde bulunan teka hücrelerinin androjen üretiminde ve insüline olan duyarlılıklarında artış sağladığı gösterilmiştir [96-98]. Buna istinaden insülinin LH etkisini güçlendirerek ve LH ile birlikte etki göstererek androjen üretimini stimüle ettiği bilinmektedir [97, 99].

Hiperinsülinemi ovaryan androjen sentezini direkt olarak arttırmaktadır. İnsülin, over stromasında ki teka hücrelerinde bulunan insülin reseptörleri aracılığı ile androjen üretimini uyarır [98, 100]. Teka hücrelerinde bulunan insülinin etkisiyle IGF-1 ve IGF-2 reseptörlerinin uyarılması sonucu androjen üretiminde artış meydana gelir [68]. Hiperinsülinemi LH salınımında indirekt olarak artışa neden olur. Ön hipofizde ki gonadotrop hücreler insülinin hedef hücrelerinden biridir ve bu hücrelerin insülin ile uyarılması sonucunda LH salınımı olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diğer indirekt etkisi ise; teka hücrelerinde LH reseptör sayısını arttırmasıdır [101].

İnsülin ve androjenlerin kombine etkileri karaciğerden SHBG üretimini baskılar; azalan SHBG düzeyleri ise yüksek seviyelerde seyreden serbest androjenlerin düzeyini daha da artırır. Sonuç olarak temelde var olan insülin direncinin kötüleşmesi kaçınılmaz hale gelir.

Tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörlerinden biri olan PKOS'ta tanı koyulmamış diyabet sıklığı %10'dur [34]; bu nedenle sendromun bulunduğu hastaların diyabet gelişim ihtimaline karşı taranması tavsiye edilmektedir. PKOS'da glukoz regulasyon bozukluklarını saptamada en iyi yöntem OGTT'dir. İnsülin düzeyine bakılması ya da herhangi bir formül kullanarak insülin direnci hesaplanması PKOS'lu hastaların tanı ve takibi için önerilmemektedir [34].

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinin önemli bir unsuru olduğu yıllardır bilinmektedir, ancak belirtmek gerekir ki PKOS'lu kadınların %25-50'sinde kanıtlanan insülin direnci gösterilememiştir. Ek olarak insülin direnç artışı mevcut olan tüm kadınlarda PKOS sıklığı yaklaşık %15 gibi bir oranda düşük bulunmuştur [102]. Bu nedenlerden dolayı tüm PKOS'lu kadınlarda ana neden veya patojeniteye etki eden bir faktör olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi sorumlu tutmak mümkün görünmemektedir.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Test yapılmadan önce üç gün boyunca ≥ 150 gr/gün karbonhidratlı diyet uygulanmalı; OGTT yapılmadan önce ki akşam ise 30-50 gr karbonhidrat içeren öğün alınmalıdır. En az sekiz saatlik açlık sonrasında sabah uygulanan OGTT öncesinde sigara içilmemesi önerilir. Açlık plazma glukozuna (APG) bakıldıktan sonra 250-300 ml su içinde eritilen 75 gr anhidroz glukoz veya 82,5 g glukoz monohidrat hastaya içirilir. Sıvının içildiği andan iki saat sonra ki kan örneği alınıp plazma glukozu tespit edilir. Karbonhidrat toleransını etkileyen ilaçların alınması ve aktif infeksiyon varlığı gibi durumlarda OGTT ertelenmelidir. Testin sonuçları;

- APG <100 mg/dl ve OGTT sonrası 2.saat bakılan plazma glukozu <140 mg/dl gelmesi normal;
- APG <100 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl olması izole BGT;

- APG 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu <140 mg/dl olması izole bozulmuş açlık glukozu (BAG);
- APG 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arası sonuçlanması BGT ve BAG'ın birarada olması;
- APG ≥ 126 mg/dl ve 2.saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olarak sonuçlanması ise aşikar DM;

olarak yorumlanır [34]. İzole BAG, izole BGT ve BAG ile BGT'nin birarada bulunması prediyabetik durumlar olarak değerlendirilir.

OGTT dışında, insülin direnciyle ters orantı gösteren açlık glukoz/açlık insülin oranına bakılabilir; ayrıca 0. ve 2.saat plazma insülin ve glukoz değerlerine bakılarak insülin sensitivite indeksi hesaplanabilir. 2 saatlik insülin düzeyleri <80-100 $\mu\text{U/ml}$ normal, >80-100 $\mu\text{U/ml}$ insülin direnci, >300 $\mu\text{U/ml}$ şiddetli insülin direnci olarak değerlendirilir[103].

Açlık İnsülin ve Açlık Glukoz/Açlık İnsülin Oranı

Açlık plazma insülininin >20-30 $\mu\text{U/ml}$ olması, PKOS'lu kadınlarda insülin direncini göstermektedir [104]. İnsülin sensitivitesinin diğer bir göstergesi olan APG/açlık plazma insülin oranı ise insülin rezistansı ile ters ilişki gösterir. Düşük oranlar insülin direncinin derecesini yansıtır. PKOS'lu kadınlarda <4,5 olan sonuçların, insülin rezistansına yönelik yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği bildirilmiştir [90].

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-İnsulin Resistance)

HOMA-IR indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / “konstant sayı” olarak hesaplanmaktadır. Glukoz mg/dl değer birimi olarak kullanılırsa sabit sayı 405; mmol/l alınması durumunda ise sabit sayı 22,5 olarak kabul edilir. Çıkan sonuçlar insülin direnci ile korele olup; yüksek değerler rezistansın fazla olduğunu yansıtır. Tüm toplumlarda HOMA-IR ortalama değerleri 2,4-2,7 olup, > 3,8 olan değerler ise insülin rezistansını gösterir [91].

2.3.4. Genetik Faktörler

Ailesel kümelenmenin olduğu PKOS hastalarında genetik etmenler, sendromun reproduktif ve metabolik fenotiplerinin gelişmesine önemli etki göstermektedir. Hastalığın reproduktif ve metabolik fenotiplerinin gelişmesinde genetik faktörler oldukça etkilidir. Aile bireyleri üzerinde yapılan çalışmalarda otozomal dominant (OD) geçiş olduğu ve erkek bireylerin fenotipinde prematür kellik geliştiği görülmüştür [105, 106]. Bazı çalışmalarda PKOS'lu kadınların kardeşleri ve ebeveynlerinde hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi prevalansı yüksek gözlemlenmiştir [107, 108]. Yılmaz ve arkadaşları, PKOS'lu kadınların ebeveynlerinde BGT sıklığını % 40 (annede) ve % 52 (babada) olarak bildirmişlerdir [109].

Sendroma sahip hastaların kız kardeşlerinin yaklaşık olarak %50'sinde, annelerinin ise %35'inde artmış total testosteron seviyesi gözlenmektedir [110, 111]. Dislipidemi ve diğer metabolik anormallikler 1. Derece akrabalarda bulunmaktadır; bu da kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişim için yüksek risk taşır. Yıldız ve arkadaşları, 52 PKOS hastası ve bu hastaların 102 akrabası üzerinde yaptıkları çalışmada belirli ölçütlere göre oluşturulmuş (cinsiyet, yaş ve pre/post-menapozal durum gibi) kontrol grupları ile PKOS'lu hastaların akrabalarını karşılaştırmışlardır. PKOS hastalarının anneleri, kız ve erkek kardeşlerinde insülin direnci ile karbonhidrat metabolizma bozukluklarının daha sıklıkla görüldüğünü, ayrıca PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde serum androjen hormon düzeylerinin daha yüksek seviyede bulunduğunu bildirmişlerdir[112].

PKOS'un kalıtsal olma durumuna yönelik yapılan ikiz çalışmalarında genetik etkilerin, normal kardeşler ile kıyaslandığında tek ve çift yumurta ikizlerinde daha yoğun olduğu görülmüştür. Jahanfar ve ekibi [113] tarafından 34 ikiz kardeş üzerinde yapılan çalışmanın sonucuna göre yüksek insülin düzeyleri, serum androstenediol glukuronad ve vücut kitle indeksinin (VKİ) genetik faktörlerden etkilenmiş olabileceği ileri sürülmüştür. PKO ile uyumlu ikizlerde, dolaşımda normal ile uyumsuz lipid profilleri gösterilmiştir. Bu veriler ışığında genetik ve çevresel faktörlerin etkisini de içine alan poligenik-multifaktöriyel etiyolojinin kabul edilmesi önerilmektedir [113].

Edinilen izlenimlere göre PKOS poligenik bir bozukluk gibi görünmektedir ve çok sayıda genomik varyantların etkileşimi ile çevresel faktörlerin etkisini içermektedir. Fenotip tanımlarının yetersizliği, çok sayıda aday genin varlığı, temelde yer alan etiyolojinin net olmaması ve hasta gruplarının heterojen özellik göstermesi PKOS'un genetiğine ilişkin çalışmalarda ortaya çıkan sorunlara örnek olarak gösterilebilir [114, 115]. PKOS'da bugüne kadar araştırılmış olası etkiye sahip olan genlerin bazıları tabloda (Tablo 2.1) [116] gösterilmiştir.

Tablo 2.1: PKOS'da Aday Genler

Aday gen	Polimorfizm	Kromozom yerleşimi
Ovaryen ve adrenal steroidogenez genleri		
CYP 11 α	(tttta)n	15q23-24
CYP 21	Heterozigot CYP 21 mutasyonları	6p21.3
CYP 17	Promotor bölge T/C	10q24.3
CYP 19	Aromataz SNP 50	15p21.1
Steroid hormon ilişkili genler		
Androjen reseptör geni(AR)	(CAG)n	Xq11-12
SHBG geni	(TAAAA)n	17p12-13
Gonadotropin metabolizma genleri		
LH β	Trp8Arg Ile15Thr	19q13.32
Follistatin	D5S474 D5S623 D5S822	5q11.2
İnsülin metabolizma genleri		
İnsülin geni (INS)	INS VNTR	11p15.5
İnsülin reseptör geni (INSR)	Ekson 17 C/T	19p13.3
IRS	Gly972Arg	2q36
Calpain 10	SNP -44,-43,-19,63	2q37
Enerji metabolizması genleri ve diğer genler		
Leptin	(ttttt)n ins	7q31.3
Adiponektin	Ekson 2 T45G	3q27
TNF α	-308G/A	6p21.3

2.3.5. Çevresel faktörler:

PKOS gelişiminde etkili en önemli çevresel faktörler obezite ve diyet alışkanlıklarıdır [117]. Obezite, PKOS'lu kadınlarda üreme ve metabolik anormalliklere önemli ölçüde katkıda bulunur. Yapılan birçok çalışmada, kilo kaybının, dolaşımda ki androjen seviyelerini azaltarak ve menstrüel siklusların yeniden başlamasına neden olarak, PKOS'lu kadınlarda bulunan endokrin disfonksiyonunun temel yönlerini iyileştirebileceğini göstermiştir. Vücut ağırlığında ki azalma; artmış gebelik oranları, azalmış hirsütizm ve glikoz ile lipid profilinde iyileşmeler ile ilişkilendirilmiştir. PKOS'lu kadınlarda orlistat ve sibutramin gibi farmakolojik kilo verme ajanlarını kullanan çalışmalar, ovulasyon fonksiyonunda benzer bir iyileşme raporlamışlardır [118, 119].

Kilo kaybını takiben bağlı olmayan testosteron seviyelerinde meydana gelen düşüş, SHBG'de meydana gelen artışa büyük ölçüde aracılık edebilir [120]. PKOS'lu normal kilolu kadınlarda kilo kaybının etkileri bilinmemektedir.

2.4. Klinik Bulgular

Klinik belirtiler içinde yer alan mens regülasyon düzensizlikleri (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite PKOS'da çoğunlukla peripubertal dönemden itibaren ortaya çıkmaktadır. Sendroma bağlı etkilenen organlar arasında overler, yağ dokusu, adrenal, karaciğer, cilt, damarlar, pankreas ve beyin yer almaktadır. PKOS'a bağlı gelişen kısa ve uzun dönem sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

A. Kısa Dönem Sonuçlar

- Ovulatuar ve Menstrüel disfonksiyon
- Anovulatuar infertilite
- Hiperandrojenizm

B. Uzun Dönem Sonuçlar

- Glukoz intoleransı ve tip II diyabetes mellitus
- Metabolik sendrom ve KVH
- Endometrial neoplazi
- İnfertilite
- Obezite
- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Duygu durum bozuklukları

2.4.1. Kısa Dönem Sonuçlar

Ovulatuar ve Menstrüel Disfonksiyon

PKOS'un tanı sınıflamalarının tümünde yer alan ovulatuar disfonksiyon hastaların kliniği için önemli bir kriterdir. Geçmişte PKO'ların morfolojik özellikleri, ovulasyonu engelleyen patolojik değişiklikler ile ilişkilendirilmesine rağmen, günümüzde PKOS patofizyolojisinin, kronik anovulasyonun sonucu olarak görülen bozulmuş endokrin çevrenin göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

PKOS'da meydana gelen anovulasyona yüksek androjen düzeyleri neden olmaktadır. Vücutta ki androjen yükünün artışı, aromataz enzimini inhibe ederek daha potent olan 5 α -redükte androjenlere dönüşüm yoluna girmektedir. Potent androjenlerin artışı; granüloza hücrelerinde bulunan ve FSH ile indüklenen LH reseptörlerini inhibe etmesi sonucu foliküler gelişimi sekteye uğratar. Folikül gelişimi devam etse dahi tam matür hale gelmeden, etrafında hiperplastik teka hücreleri bulunan, artmış LH stimülasyonu ile lüteinize olmaya başlamış çok sayıda küçük foliküler kistler meydana gelir. Atretik foliküller sonunda over stromasında genişleme ve hacminde artışa neden olarak androjen üreten hücresel kitleyi artırır ve kendiliğinden ilerleyen bir siklus olan kronik anovulasyona yatkınlık kazandırmaktadır.

Normal ovulasyon fonksiyonu sonucu siklik menstruasyon oluşur. Normal menses aralıkları 24-35 gün arasında değişmekle birlikte, belirtilen aralıktan daha az veya daha sık meydana gelen mens kanamaları ovulatuar disfonksiyonun bir

göstergesidir. PKOS olan kadınların büyük çoğunluğu (%60-85) belirgin menstrüel disfonksiyon gösterirler [38, 121, 122]. En sık görülen anormallikler oligomenore ve amenore olmakla birlikte; polimenore çok nadir görülüp, tedavi almamış PKOS'lu kadınlarda %2'den daha azında bulunmaktadır [123].

%80 oranında görülen oligomenore; 45 günden uzun aralıklarla veya yıldan 8'den az adet görme şeklinde tanımlanır. Sendromun bulunduğu hastaların %30-40'ında ise amenore (3 siklus boyunca adet görmeme) gelişmektedir. Buna karşı yaklaşık %20 olgu düzenli adet görebilmektedir [124]. Anovulatuvar hiperandrojenemi tablosuna sahip kadınlarda menstrüel fonksiyon üzerine yapılan bir çalışmada, oligo-anovülasyon kanıtlarına rağmen, yaklaşık %15-40 oranında normal menstrüel siklus varlığı gösterilmiştir [125-128].

Yüksek androjen seviyeleri, östrojenin endometrium üzerine etkisine engel olarak atrofik endometrium gelişimine neden olurlar ve PKOS'lu kadınlarda ince-atrofik endometrium ve amenore birlikteliği ortaya çıkar [129]. Ayrıca anovulasyon sonucu gelişen progesteron yoksunluğu nedeni ile kronik östrojene maruz kalan endometriumda, sürekli mitojenik uyarı sonucu kalınlaşma meydana gelerek disfonksiyonel uterin kanama paterni oluşabilir. Endometriumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına neden olan yüksek-sabit östrojen düzeyleri, progesteronun da yokluğu sonucunda, stromal destek sağlanamaz ve kanamaya yatkın endometrium tabakası meydana gelir.

Anovulatuvar İnfertilite

PKOS'lu hastalarda artmış androjen yükü sonucunda folikülogenezde oluşan duraksama daha fazla androjen sekresyonuna sebep olarak kısır döngü oluşturmaktadır. Bu bulguların yanı sıra PKOS'da, yüksek insülin direncine yönelik tolerasyon sağlamak için hiperinsülinemi görülmektedir. Hiperinsülinemi direkt etki ile teka hücre hiperplazisi oluşturarak ve indirekt olarak SHBG'yi azaltarak vücutta dolaşan testosteron seviyesini artırmaktadır. Bu bilgiler eşliğinde infertil hastalarda temel amacın, androjen seviyelerini düşürerek ovulasyonu sağlamak olduğu söylenebilir.

PKOS'lu hastalarda görülen ovulasyon disfonksiyonu nedeniyle, spontan gebe kalma olasılıkları düşük olsa dahi, çoğu hasta ovulasyon indüksiyon tedavisi

sonrası gebe kalabilmektedir [130]; ancak bu kadınların gebe kalması halinde, gestasyonel DM, preterm doğum, preeklampsi gibi bazı gebelik komplikasyonlarında artış görülmektedir [131].

Tüm bu bilgiler ışığında PKOS'lu olan infertil hastalara yaklaşımda temel hedefler; hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrual bozuklukların düzeltilmesi ve insülin direncinin giderilmesi olarak sıralanabilir.

Hiperandrojenizm

Hiperandrojeneminin klinik kanıtı; hirsutizm, akne ve androjen ile ilgili alopesi semptomlarını içerir; ancak klinik özellikler ve hiperandrojenizmin biyokimyasal ölçümleri arasında ki korelasyon zayıf bulunmuştur [132, 133]. Gerçek virilizasyon bulguları (artmış kas kütlesi, azalmış meme boyutları, ses kalınlaşması ve kliteromegali gibi) nadir görülmektedir. Anovulatuvar hastaların yaklaşık % 60'ında kozmetik açıdan olumsuz bir hirsutizm mevcuttur [134]. Hirsutizm kadında, vücut ve yüz kıllarının erkek tipinde aşırı artması ve vellus tipi kılların kalın pigment terminal kıllara dönüşmesi olarak tanımlanıp, androjen fazlalığının en belirgin klinik göstergesidir. Klinik olarak hirsutizm yaygınlığının değerlendirilmesinde modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi (mFG skoru) kullanılmaktadır.

Ferriman-Gallwey skorlama sistemi, vücutta ki kıllanma dağılımı ve kıl yapısını değerlendiren bir puanlama sistemidir. Bu yöntem beyaz kadınlarda yapılan çalışmalardan kaynaklanır ve dokuz androjen sensitif bölge için (üst dudak, çene, göğüs -özellikle periareolar bölge-, kol, üst karın, alt karın, sırt üst kısımları, bel ve uyluk) kıl büyümesini 0-4 puan arasında skorlar. 8 ve altı skor hafif; 8-15 arası orta; 15 üstü skor ise şiddetli hirsutizmi gösterir. 8 ve üzeri skorlar ileri inceleme gerektiren önemli androjen artışını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada PKOS fenotip grupları arasında; mFG skorunun en yüksek fenotip 2'de, en düşük ise fenotip 4'te olduğu bildirilmiştir [135].

Akne hiperandrojenizmin başka bir klinik belirtisi olabilir ve görülme sıklığı etnisite ile değişiklik gösterir. Beyaz PKOS'lu kadınlarda %12-14 arasında [122, 123, 136], asya kızılderili PKOS kadınlarında ise %25 gibi daha yüksek oranda

görülür [136, 137]. Ancak PKOS'un akne gelişim riskini ne ölçüde arttırabileceği belirsizliğini korumaktadır.

Androjenik alopesi ise kafa derisinde ki saçların dökülmesi olarak tarif edilmekte ve PKOS'lu kadınların %10'unda şikayet yaratmaktadır[124].

2.4.2. Uzun Dönem Sonuçlar

Glukoz İntoleransı ve Tip II Diyabetes Mellitus (DM)

PKOS'lu hastalar, glukoz intoleransı ve diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadırlar. PKOS etyopatogenezinde en sık gösterilen neden, tüm hastaların yaklaşık %30'unda ve obez olan hasta grubunun ise yaklaşık %75'inde mevcut olan periferik insülin direnci (IR) ve hiperinsülinemidir [138].

PKOS'lu hastalarda saptanan IR'nin, hiperinsülinemiye kıyasla Tip-2 DM ile daha çok ilişkili gösterdiği düşünülmektedir [139]. İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) ile PKOS'lu hastalarda IR'ne ek olarak β -hücre disfonksiyonu saptanmıştır [140]. Birinci derece akrabasında Tip-2 DM olan hastalarda β -hücre disfonksiyonunun daha belirgin olduğu gözlenmiştir [141]. Benzer yaşta ki kadın popülasyonu ile karşılaştırıldığında bu kadınlarda BGT'nda %31–35 ve Tip-2 DM'da %7,5–10 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir [143]. Ayrıca PKOS'lu hastalarda glukoz intoleransının daha erken yaşlarda ortaya çıktığı görülmüş olup [142]; prevalansının, adolesan PKOS'lularda % 30-40 gibi yüksek oranlarda seyrettiği bildirilmiştir [144]. Artmış VKİ, artmış boy/kilo oranı, artmış bel çevresi, ileri yaş, artmış androjen konsantrasyonları ve birinci derece yakınlarında Tip-2 DM öyküsü PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir [145]. PKOS hastalarında asymmetric dimethylarginine (ADMA) değerleri de yüksek bulunmuş olup, ADMA'nın VKİ ve boy/kilo oranı ile pozitif kolerasyonunun olduğu tespit edilmiştir [146]. Bu nedenlerle tüm PKOS hastalarında diyabet gelişme ihtimaline karşı tarama yapılması önerilmekte ve tarama için en iyi metotun oral glukoz tolerans testi olduğu düşünülmektedir [147].

Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık

Metabolik sendrom; obezite, DM, insülin direnci, BGT, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal yağ birikimi gibi çeşitli patolojilerin bir araya gelmesi ile oluşan bir durumdur. Metabolik sendrom ile aterosklerotik KVH ve Tip-2 DM gelişimi doğrudan ilişki göstermektedir [148].

PKOS hastalarında metabolik sendrom görülme oranı %46-47 olarak bildirilmiştir; bu hastaların %91'inde ilk muayenede metabolik sendrom kriterlerinden en az biri tespit edilmiştir [149-152]. Oligomenore, polikistik over ve hiperandrojenizmin birlikte mevcut olduğu klasik PKOS'da (Fenotip 1), kontrol grubuna göre metabolik sendrom prevalansının 6-8 kat artmış olduğu tespit edilmiştir [153].

Metabolik sendrom için çok sayıda farklı tanım öne sürülmüş olup 2005 yılında uluslar arası diyabet federasyonu (IDF), çeşitli tanımlarda bulunan farklılıkları dengelemek ve tüm popülasyonlarda KVH gelişim riski olanları ortaya koymak için yeni kriterler yayınlamıştır [154]. Bu revizyona göre metabolik sendrom tanısı için beş ana kriterden üç tanesinin olması gerekmektedir [155]:

- Artmış bel çevresi*
- Artmış kan basıncı (≥ 130 mmHg sistolik; ≥ 85 mmHg diyastolik)
- Artmış trigliserid (≥ 150 mg/dL)
- HDL-kolesterol düşüklüğü (< 50 mg/dl)
- Artmış açlık glukozu (≥ 100 mg/dL) veya önceden tanı almış diyabet varlığı

*etnik kökene göre tanımlanmış bel çevresi ile değerlendirilir.

PKOS'lu kadınlarda KVH insidansında artış için bilinen risk faktörleri olan IR ve hiperinsülinemi, kronik düşük dereceli inflamasyon gelişimine neden olur; bu da C-reaktif protein, interlökin-6, lökosit ve diğer inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği ile karakterizedir [156-164]. PKOS'da AE-PKOS tarafından belirlenen KVH risk sınıflaması tabloda (Tablo 2.2) özetlenmiştir [165].

Tablo 2.2: PKOS’da Kardiyovasküler Risk Sınıflaması

Risk

- Obezite (özellikle artmış abdominal obezite)
- Sigara
- Hipertansiyon
- Dislipidemi (artmış LDL kolesterol ve/veya HDL dışındakikolesterol)
- Subklinik vasküler hastalıklar
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Erken yaşta KVH aile hikayesi (erkeklerde 55 yaş altı, kadınlarda 65 yaş altı)

Yüksek risk

- Metabolik Sendrom
- Tip II DM
- Bilinen vasküler, renal ve KVH’lar
- Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Yakın geçmişte her PKOS fenotipinin farklı metabolik risklerinin olduğu ve fenotip 1 ve 2’nin hiperandrojenizm komponentinden dolayı metabolik ve kardiyovasküler riskle daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir [166].

Amerikan ulusal sağlık örgütü tarafından PKOS tanımlaması içinde sayılmayan hiperandrojenizmin olmadığı PKOS fenotipinin (fenotip 4), bazı çalışmalarda diğer fenotiplerle kıyasla daha iyi metabolik profile sahip olduğu gösterilmiştir [167, 168].

PKOS’lu kadınlarda yaygın görülmekte olan dislipidemi profili; total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü ile karakterizedir [169]. Santral obezitesi ve IR olan PKOS’lu kadınlarda genç yaşta ateroskleroz gelişme ihtimalinin yüksek olmasının nedeni dislipidemi

gelişimine bağlanmıştır [170]. PKOS'ta erken yaşlarda başlangıç gösteren lipid anormalliklerinin, yaşam tarzı değişikliği ile obezite kontrol altına alınsa dahi persiste ettiği gösterilmiştir [171].

Endometrial Neoplazi

PKOS'lu hastalarda kronik karşılanmamış östrojenin etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal hiperplazi ile adenokarsinom riskini arttırabilecek nedenlerdir [172]. Progesteronla karşılanmamış östrojen, hiperinsülinemi, serbest IGF-1 ve androjenlerin dolaşımında ki yüksek seviyeleri endometriyal disfonksiyona yol açmakta olup; bunun sonucu infertilite, habitüel abort, hiperplazi ve endometrium kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır [173]. Bununla birlikte sendromun multifaktöryel oluşu ve heterojen prezentasyonu, malignite gelişim mekanizmasının tam olarak ortaya konulmasını engellemektedir. Anovulatar genç kadınlarda gelişen endometrial hiperplazi ve endometrial kanser biyopsilerinde, insan koryonik gonadotropin (hCG) reseptör gen ve protein ekspresyonunda bir artış gösterilmiştir [174]. Obez PKOS olgularının oligomenore veya amenore için daha fazla risk altında olduğu bilinirken; endometriyal kanser sıklığının ya da mortalitesinin artmış olduğu gösterilememiştir [175]. Meme ve over kanser gelişimi ile PKOS arasında ilişki olduğu söylenece, retrospektif çalışmalarda bu kanserlerin gelişme riskinde artış bulunamamıştır [176].

Sonuç olarak; oligo-amenore nedeniyle başvuran kadınlarda endometriyal hiperplazi gelişimini engellemek amacıyla; yapay siklus oluşturarak çekilme kanaması sağlanmalı; siklik hormon tedavisini reddeden hastalarda ise her 6-12 ay aralıklarla endometriyal kalınlığın değerlendirilmesi için USG yapılması planlanmalıdır.

İnfertilite

Kronik anovulasyon infertilitenin en sık görülen nedenlerinden biridir. Anovulasyona sekonder gelişen infertilitenin en sık nedeni ise PKOS'dur [177]. PKOS'lu kadınlarda anovulasyon dışında oosit kalitesi veya endometrium

implantasyon anormallikleri gibi unsurlarda infertilite gelişimine katkıda bulunabilir [178].

Obezite

PKOS'lu kadınlarda obezitenin prevalansı yaklaşık %50'dir [123]. Overlere yapılan wedge rezeksiyonu sonrasında histolojik özellikler temel alınarak tanı alan PKOS'lu kadınlarda obezite oranının % 41 olduğu gözlenmiştir [179]. Obezite prevalansının batılı yaşam tarzını benimsemiş toplumlarda arttığı bilinmekte ve Birleşik Devletlerde en yüksek oranda görülmektedir [122]. Akdeniz ülkelerinde obezite prevalansı %10-38 oranında tespit edilmiştir [180].

Android tipte obezitenin görüldüğü PKOS'da, hipertansiyon ve dislipidemi gibi KVH riskini arttıran durumlarda da artış görülür. PKOS'lu obez kadınlarda, sendroma sahip zayıf kadınlara göre menstrüel bozukluklar ve infertilite görülme sıklığı da daha yüksektir [181]. Obezite, ovülasyon düzenini bozan üç değişiklik yapmakla birlikte; başlangıç kilosunun %5' inden daha fazla kilo verilmesi ile bu değişiklikler düzelebilmektedir [104]:

- Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış;
- Serbest E2 ile testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma;
- Over stromasında androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

Obez olan PKOS'lu hastalarda hirsutizm, düşük SHBG düzeyleri ve yüksek serbest testosteron düzeyleri mevcuttur [181]. Gebelik için gonadotropinlerin yüksek dozlarda verildiği bu hastalarda, abortus oranı da yüksektir [182]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre VKİ kullanılarak obezitenin tanısı ve sınıflandırılması tabloda (Tablo 2.3) [183] gösterilmiştir.

Tablo 2.3: DSÖ'nün Obezite Sınıflandırması

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	Kg/metrekare
Düşük	<18.5
Normal	18.5-24.9
Yüksek	25.0-29.9
Klas I Obezite	30.0-34.9
Klas II Obezite	35.0-39.9
Klas III Obezite	>40

Obstriktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apnesi, PKOS'da sıklıkla görülen bir sağlık sorunudur. PKOS ile uyku apnesi arasında ki ilişkiye yönelik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte; mevcut veriler, bu durumun metabolik ve hormonal bozukluklar sonucunda gelişebileceğini işaret etmektedir [184]. Obstriktif uyku apnesi olan sendroma sahip kadınlar, olmayanlar ile karşılaştırıldığında; DM ve KVH açısından riske sahiptir [185].

Duygudurum Bozuklukları

PKOS'a bağlı gelişen sağlık sorunları kadınları, fiziksel olduğu kadar psikososyal bakımdan da etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [186]. PKOS hastalarında normal popülasyona göre depresyon, anksiyete, beden memnuniyetsizliği, yeme bozuklukları, cinsel istekte azalma ve intihar girişimi daha sık görülmektedir ve sonuç olarak psikolojik bakımdan distrese neden olurlar [187].

PKOS'lu kadınlarda depresyon görülme prevalansı %28-64 aralığında olup, normal popülasyona kıyasla (%7.1-8) daha yüksektir [186]. Yapılan bir çalışmada PKOS'un yeme bozuklukları ile ilişkisi obezite, depresyon, anksiyete, düşük benlik saygısı ve beden imajında ki bozukluklara bağlanmıştır [187]. Farklı bir çalışmada

ise PKOS'lu kadınlarda; hızlı kilo alımı, menstrual bozukluklar, hirsutizm ve infertilitenin özgüven eksikliği ile sosyal izolasyona neden olduğu gösterilmiştir [188]. PKOS'u bulanan adölesanların psikososyal açıdan incelenmesini ele alan bir çalışmada [189], bu yaş grubunda obezitenin düşük benlik saygısına neden olan bir faktör olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak depresyon veya anksiyete öyküsü olan ya da yeni tespit edilen PKOS hastaları tedavi almalı ve ilgili uzmana yönlendirilmelidir.

2.5. Laboratuvar ve USG Bulguları

PKOS'da tanı klinik bulguların yanında, biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenir. Hastaların laboratuvar incelemesinde androjen ile LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık % 25-60 olguda ise hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir [89].

Kadınlarda normal serum testosteron konsantrasyonu 20-80 ng/dl aralığında seyrederken, PKOS eşliğinde bu aralık seviyesi daha yüksek düzeylerde izlenmektedir [190]. SHBG'nin baskılanmasına sekonder olarak serbest testosteron miktarı artmaktadır; fakat total testosteron seviyeleri hirsutizm olan kadınlarda, bu baskılanmaya rağmen normal izlenebilir.

DHEA-SO₄'ün kadınlarda ki normal serum konsantrasyonu 100-350 µg/dl'dir. Androjenlerin (DHEA, DHEA-S ve androstenedion) proteinlere önemli oranda bağlanma göstermemelerinden dolayı immünassay testleri genellikle biyolojik olarak aktif olan hormon miktarını yansıtır. Fenotiplere göre yapılan bir çalışmada androstenedion ve DHEA-SO₄ düzeyleri en yüksek fenotip 3'te, en düşük ise fenotip 2 olan grupta bulunmuş; 17-Hidroksi progesteron (17-OHPR) düzeyinin ise en yüksek fenotip 4 olan grupta olduğu gösterilmiştir [135].

PKOS'lu kadınların hiperinsülinemi açısından değerlendirilmesinde, 13 µU'nin üzerinde bulunan insülin değerleri insülin direnci açısından uyarıcı olmakla birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline dirençli olarak kabul edilir [191]. Yapılan bir çalışmada insülin direncinin en yüksek olduğu PKOS grubunun fenotip 2 olduğu görülmüş [166]; farklı bir çalışmada da, insülin direnci

fenotip 1 ve 2’de daha yüksek bulunmuştur [135]. Serum LH değerinin ise grup 1 ve 4’te diğer gruplar ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir [166].

PKOM; foliküler fazda yapılan TVUSG’de 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül ve/veya artmış over volümü (>10 cm³) olması şeklinde tanımlanmaktadır [36, 37]. Bu bulgunun tek overde izlenmesi de yeterlidir. Tek başına PKOM, sağlıklı kadınların %20’sinde izlenebilmektedir [192].

2.6. Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı koyulmadan önce benzer kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin elimine edilmesi gerekmektedir. Ayırıcı tanı için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar ve uygulanması gereken tanı yöntemleri tabloda (Tablo 2.4) [34] gösterilmiştir.

Tablo 2.4: PKOS’da Ayırıcı Tanı

Klinik durum	Tanı testi
Hiperprolaktinemi	Serum prolaktin düzeyinin ölçümü
Tiroid disfonksiyonu	Serum TSH ölçümü
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi	Erken foliküler fazda sabah alınan serumda 17(OH)P düzeyi ve ACTH ile uyarılmış serum 17(OH)P düzeyi
Cushing sendromu	Klinik şüphe durumunda Cushing tarama testleri(Düşük doz deksametazon supresyon testi/ 24 saatlik idrarda kortizol ölçümü)
Akromegali	Klinik şüphe durumunda akromegali tarama testleri (serum IGF-1 düzeyi ve GH supresyon testi)
Androjen salgılayan tümörler	Virilizasyon bulguları, hızlı ilerleyen klinik durum ve serum androjenlerinde belirgin yükseklik mevcutsa over ve adrenal görüntülemesi

2.7. PKOS Tedavi

PKOS'un etiyopatogenezi net olarak açıklığa kavuşmadığı için mevcut tedavi seçenekleri genellikle semptomatiktir. PKOS hastalarında tedavi planlaması insülin direnci gelişimini önleme, fertilitenin sağlanması, hiperandrojenizmin kontrol altına alınması, menstrüel disfonksiyonun giderilmesi ve endometriumun korunması şeklinde sıralanabilir. Ayrıca yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı da tedaviye yanıtta önemlidir.

2.7.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Beslenme ve egzersiz üzerine odaklanılarak obezite ile hiperandrojenizm, BGT, menstrüel anormallikler ve infertilite arasında güçlü ilişki olması PKOS'lu kadınlarda yaşam tarzı değişikliğinin önemini arttırmaktadır. Kiloda küçük bir azalmanın dahi (%2-5), metabolizma ve üreme fonksiyonlarında iyileşmeye yol açtığı söylenmektedir; ilaveten obez olan PKOS hastalarının kilo vermesi, ilk ve en etkili tedavi yöntemi olarak bilinmektedir [120, 192-197].

Kilo kaybı ile SHBG konsantrasyonunun artması sonucu serbest androjen düzeyleri ile saç ve cildin maruz kaldığı yüksek androjenik etki seviyesi azalır.

2.7.2 İnsülin Duyarlılığını Arttıran İlaçlar

İnsülin direnci ile PKOS arasında ki kuvvetli ilişki insülin duyarlılığını artırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılmasının mantıklı olduğunu göstermektedir. Metformin, karaciğerde glukoz üretimini ve bağırsakta glukoz absorpsiyonunu azaltır; periferik dokuların insüline olan duyarlılığını artırır; lipolizi inhibe eder [198-200]. Ayrıca androjen düzeylerini azaltarak spontan ovulasyon oranlarını artırır [201]. Yaşam tarzı değişikliklerine uyum gösteremeyen, BGT ya da diyabeti olan ve menstrüel düzensizliği olup OKS kullanamayan PKOS hastalarında ikincil seçenek olarak Metformin kullanılabilir.

Tiazolidinedionların metformine benzer olarak bazı olgularda ovulasyon sağladığı gösterilmiştir [202], ancak hepatotoksik olmalarından dolayı güvenlik problemi oluşturmaktadırlar.

2.7.3. Fertilitenin Sağlanması

Gebelik isteği olan infertil hastalarda ideal tedavi yöntemine düşük maliyetli, non-invazif seçenekler ile başlanır; cevap alınamazsa invazif seçenekler kullanılır. Ovulasyon indüksiyonu için seçilecek ilk ilaç klomifen sitrattır. KS tedavisi sonrası PKOS'lu hastaların %70-80'inde ovulasyon elde edilirken, bunların sadece %40'ında gebelik oluşur; aynı çalışmalarda ki abortus oranları %13-25'tir [203, 204]. Klomifen sitrat direnci, maksimum doza (100-150 mg) rağmen ovulasyonun sağlanamamasıdır. Bu olgularda ikinci seçenek ilaç tedavisi gonadotropinlerdir. Bu ilaçlar ile yapılan indüksiyon sonrası ovulasyon oranlarının %50-80, kümülatif gebelik oranlarının %20-30 arasında değiştiği bildirilmiştir [205, 206].

2.7.4. Hiperandrojenizm Tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde temel hedef androjenlerin baskılanması ve sistemik etkilerinin azaltılması şeklindedir.

Androjen baskılayıcı tedavi seçenekleri arasında kombine oral kontraseptifler (KOK), antiandrojenler, uzun etkili GnRH analogları ve glukortikoidler yer almaktadır. Tedavide öncelikle kullanılacak ajanlar KOK'lar ve antiandrojenler (spironolakton) olmalıdır [104].

KOK'lar, vücutta ki yüksek androjen yükünün oluşturduğu anormal fizyolojik durumlar ve semptomlar için etkili bir tedavi yöntemidir. Öncelikle overde LH bağımlı androjen üretimini baskılar ve hepatik SHBG yapımını arttırırlar [207-212].

Klinik hiperandrojenizm bulgularının şiddetli olduğu ve ilk altı ay içinde kontraseptif tedaviye yanıt olmayan hastalarda, anti-androjenik ilaçların tedaviye eklenmesi optimal yanıt alınmasına yardımcı olur. Bu grupta androjen reseptör blokörleri (spironolactone, cyproterone asetat ve flutamide) ve 5 α -redüktaz inhibitörü finasteride yer almaktadır. Spironolakton progestinler ile yapısal benzerliği olan aldosteron antagonisti olup, androjen reseptör antagonist etkisi de bulunmaktadır. DHT ile androjen reseptörü için yarışır; ayrıca overyan ve adrenal androjen sentezini inhibe eder [213]. Siproteron asetat; gonadotropin salgılanmasını inhibe eden güçlü progestajenik aktiviteye sahip olup, androjen reseptör antagonisti

olarak etki gösteren 17-alfa hidroskiprogesteron türevidir. Ayrıca bu ajan androjen sentezinde rol alan enzimleri de inhibe eder. KOK'lar içinde ki progesteron komponentini oluştururlar.

Başka bir antiandrojenik ilaç olan Flutamid, spironolaktondan daha etkilidir, fakat ilaç kullanımına bağlı hepatotoksisite oranının % 32 olduğu bildirilmiştir [214-216].

2.7.5. Menstrüel Disfonksiyonun Düzeltilmesi ve Endometriumun Korunması

KOK'lar kronik anovulasyon ile ilişkili menstrüel anormalliklerde kullanılan en yaygın tedavidir. Bu ilaçlar vücutta ki normal fizyolojiyi taklit ederek siklusları düzenler ve böylelikle endometrial kalınlık artışını azaltmaktadırlar. Bu şekilde endometrial hiperplazi ve neoplazi riski de ortadan kalkmış olacaktır. KOK kullanımı bakımından kontrendike bir durum taşıyanlar veya tedaviyi istemeyenlere alternatif olarak progestin ajanlar ile tedavi önerilebilir. KOK kullanımı ile ilgili kontrendike olan durumlar Tablo 3.1'de gösterilmiştir [217].

Tablo 3.1: KOK kullanımı kontrendikasyonları*

Kesin kontrendikasyonlar (Kabul edilemez sağlık riski)

- Postpartum 6. Haftaya kadar olan emzirme dönemi
- 35 yaş üstü olup, günde 15 adetten fazla sigara içmek
- Hipertansiyon
- Derin ven trombozu / pulmoner emboli öyküsü ya da mevcudiyeti
- Major cerrahi nedeni ile uzun süreli immobilizasyon
- Trombojenik mutasyonlar (Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri)**
- Komplike kalp kapak hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve inme öyküsü
- Nörolojik semptomlar bulunduran migren
- Meme kanseri
- Nefropati / retinopati / nöropati gelişmiş diyabet
- Diğer vasküler hastalıklar
- Aktif viral hepatit, siroz veya karaciğer tümörleri

Seçilmiş görece kontrendikasyonlar (risk genellikle yarardan fazla)

- 35 yaş üstü olup, günde 15 adetten az sigara içmek
 - Hipertansiyon (sistolik 140–159 mmHg, diastolik 90–99 mmHg)
 - Migren
 - Geçmişte oral kontraseptif kullanımı ilişkili kolestaz öyküsü, karaciğer enzimlerini etkileyen ilaç kullanımı, Safra kesesi hastalıkları
-

* World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition. 2009'dan adapte edilmiştir.

**Nadir görülme sıklığı ve yüksek maliyetten dolayı rutin tarama önerilmez.

Uzun süredir anovulasyon durumuna sahip olan kadınlar için endometrial hiperplaziyi ekarte etmek önem taşımaktadır. Bu durum için endometrial biyopsi yapma kararı hastanın kronik olarak östrojene maruz kalma süresine göre karar verilmelidir. Ayrıca > 12 mm olan endometrium kalınlığı hiperplazi gelişim riskini arttırdığı [218] gibi, kalınlığı normal olan bir endometrium olması da hiperplazi tanısını dışlayamaz [219, 220].

2.7.6. Cerrahi Tedavi

Yapılan çalışmalarda ovaryan wedge rezeksiyon ve laparoskopik ovaryan dirilling yapılan olgularda LH:FSH oranı, ortalama serum LH ve testosteron konsantrasyonları ve serbest androjen indeksinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [221].

2.8. AMH ve PKOS

AMH ile ilgili çalışmaların temeli 1940 yılında Alfred Jost tarafından başlatılmış olup embriyogenezde erkek cinsiyet farklılaşmasında ki etkisi ile gündeme getirilmiştir [222, 223]. 19.kromozomun kısa kolunda lokalize, 70 kDa'lık iki monomerden oluşması sonucu 140 kDa molekül ağırlığına sahip olan AMH, transforming growth faktör-b ailesi grubunda yer almaktadır [224]. Pro-hormon olarak sentezlenmekte ve etkilerini iki farklı (tip1 ve tip2 reseptörleri) serin-treonin kinaz transmembran reseptörü aracılığı ile gerçekleştirmektedir [225, 226].

Erkek fetusta 7. Gebelik haftasının sonunda sertoli hücreleri tarafından sentezlenmekte olan AMH, müllerian kanal gerilemesini sağlayarak ve testosteron etkisi ile wolffian kanallarının gelişmesine izin vererek üreme kanal oluşumuna etki eder [227]. Kadında ise embriyogenez döneminde AMH yokluğuna bağlı olarak dişi cinsiyet farklılaşması sağlanarak overler, fallop tüpleri, uterus ve üst vajina gelişir. Dişi fetusta intrauterin dönemin 36. Gebelik haftasında preantral ve küçük antral foliküllerden sentezlenmeye başlayan AMH, ortalama 25 yaşında pik düzeye gelmekte ve üretimi menopoza kadar devam etmektedir [228].

AMH; çapı 4 mm'ye kadar olan primer, sekonder, antral ve küçük antral folikülleri tarafından salgılanmakta olup [229], immünohistokimya ile AMH boyanmasının 4-8 mm boyutunda olan folikülerde azaldığı gösterilmiştir [230]. 8 mm'den büyük foliküllerden salgılanması az miktarda devam edip, 8-10 mm' den büyük foliküllerden salgısının olmaması sonucu ise dominant folikül seçilmesi ile sonuçlanmaktadır [231]. Yapılan bir çalışmada; AMH ekspresyonunun çapı 8 mm' e kadar olan foliküllerde devam ettiği, 8 mm'den büyük boyutlarda ise dramatik bir düşüş meydana geldiği gösterilmiştir [232]. Aynı çalışmada, 5-8 mm arası foliküllerden sentezlenen AMH düzeyinin, serumda bulunan toplam düzeyin %60'ını oluşturduğu belirtilmiştir [232]. Sonuç olarak dolaşımda bulunan AMH'un kaynağını çoğunlukla antral foliküller oluşturur. Ortalama AMH düzeylerinin; 40 yaşına kadar yılda 0.2 ng/ml, 40-50 yaş arası yılda 0.1 ng/ml azaldığı bildirilmiştir [233].

Over rezerv testi, bireyin üreme kapasitesi, mevcut oosit miktarı ve kalitesi hakkında bilgi vermeyi hedefler. Rezerv değerlendirilmesi için foliküler fazın erken döneminde ölçülen serum FSH, inhibin-B ve e2 kullanılmıştır. Bununla birlikte son yıllarda daha spesifik olan iki farklı yöntem tercih edilmektedir. Folikül sayısının biyomarkerları olarak kabul edilen bu yöntemler; TVUSG ile bakılan antral folikül sayısı (AFC) ve hormon biyobelirteci olan serum AMH konsantrasyonu olup over rezervinin daha spesifik değerlendirilmesi için ortaya çıkmıştır.

Fertilite tedavisi gören kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tedaviye olumsuz yanıtın tahmin edilmesinde AMH'nun %70 sensitivite ve %70'den daha fazla spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir [234]. Tedaviye kötü yanıtta AFC'nın da AMH ile yakın duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu düşünülmekte, yapılan çalışmalarda her iki belirleyicinin gösterdikleri performansta anlamlı farklılık

olmadığı bildirilmektedir [235-237]. Ayrıca foliküler fazda bakılan diğer hormon belirteçlerinin (FSH, inhibin B, e2) aksine AMH düzeyleri tüm menses siklusu boyunca stabil seyrederek [238, 239]. Bunun nedeni AMH'nun gonadotropinler ile düzenlenmesinin olmamasına bağlanmaktadır. İn vitro fertilizasyon (IVF) hastalarına ovulasyon indüksiyonu tedavisinde yüksek dozda GnRH anoluğu verilmesi sonrası FSH ve LH değerleri yükselirken, AMH'un seviyesinin sabit kaldığı görülmektedir [235]. Benzer şekilde gebelik döneminde FSH düzeyleri baskılanmasına rağmen AMH seviyesi stabil kalmaktadır [240]. Bu bilgiler ışığında AMH'ın sadece folikül popülasyonunu yansıtarak gonadotropin durum değişikliklerinden etkilenmediği söylenebilir. Rezerv belirteci olarak AMH ölçümü kullanılmasının avantajları hormonal kontrasepsiyon, GnRH agonistlerinin kullanımı, menses dönemleri ve gebelik gibi farklı durumlarda ölçümünün değişmemesidir [241]. Ancak hormonal kontrasepsiyon tedavisinin AMH düzeyleri üzerine etkisi konusunda çelişkiler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlarda düşük AMH seviyeleri gözlemlenirken; farklı çalışmalarda ise tedavi kullanımına bağlı değişiklik bulunamamıştır [242]. Kucera ve ark.'larının yaptıkları çalışmada; en az 10 yıl süre ile hormonal kontraseptif tedavi kullanan kadınlarda, tedavi bırakıldıktan 1 yıl sonra bakılan AMH düzeylerinde olumsuz bir etki gözlenmediği belirtilmiştir [243].

PKOM, foliküler fazda transvajinal ultrasonografi aracılığı ile antral folikül sayımı yapılarak belirlenen 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla sayıda folikül mevcudiyeti olarak tanımlanmakta olup [24], etnisite ve ırksal farklılıklar gösterdiğinden dolayı AFC alternatifi olarak serum AMH ölçümü kullanılabileceği düşünülmektedir [244]. Etnik köken yaşa özgü AMH düzeyleri ile ilişki gösterip, Asyalı kadınlarda, aynı yaş grubunda bulunan Kafkas kadınlarına göre daha düşük seviyelerdedir [245]. USG aracılığı ile yapılan AFC over rezervini göstermede iyi belirteç olmasına rağmen AFC'nin değerlendirilebilmesi için erken foliküler dönemde TVUSG gerekmektedir [246]. Bu sebeplerden dolayı folikül sayısını dolaysız yansıtan, gonadotropinlerden bağımsız, siklus içi ve sikluslar arası değişimleri az olan [247] ideal rezerv belirteci olarak AMH son dönemlerde giderek daha fazla çalışılmaktadır.

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), over stimülasyonu ve başarılı gebelik için zayıf ihtimali öngörmede AFC kullanılması yönünde öneride

bulunmakla birlikte tek kriter olarak alınmaması gerektiğini de savunmuştur. AMH ise ASRM tarafından, IVF programına alınması planlanan kadınlar arasında en umut vaat eden tarama testi olarak kabul edilmektedir.

Over rezervine göre AMH değerleri beş farklı grupta ele alınabilmektedir [248].

1. <0.38 ng/ml - over rezervi çok düşük
2. >0.38-2.19 ng/ml - over rezervi düşük
3. >2.19-4.0 g/ml - over rezervi normal
4. >4.0-6.79 ng/ml over rezervi artmış
5. >6.79 ng/ml PKOS

Belirtilen farklı AMH düzeyleri kadında mevcut olan foliküler havuzu yansıtmaktadır. Oosit kalitesi ve miktarı ile ilişkili olup IVF başarısının öngörücüsü olma fonksiyonuna sahiptir. Visser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IVF programına alınan PKOS hastalarında AMH düzeyi, başarılı gebelik oranları ile %75.6 sensitivite ve %77.3 spesifite gösterdiği vurgulanmıştır [249].

AMH; primordial foliküllerin büyüyüp, gelişmesini inhibe edebilen tek endojen hücresel etkidir. AMH; aromataz enzim inhibisyonu yaparak ve LH reseptörlerinin miktarını azaltarak, preantral ve küçük antral foliküllerin FSH'a olan duyarlılığını azaltır[22]; FSH aracılı östrojen üretimini negatif yönde etkilemesi sonucu foliküler büyümeyi önler. Düşük AMH seviyeleri primordial foliküllerin daha hızlı tükenmesine neden olarak over rezervinin erken dönemde azalmasına yol açtığı belirtilmiştir [250].

Birçok çalışmaya ve biriken kanıtlara göre; serum AMH düzeylerinin PKOS mevcudiyeti olan hastalarda, normal ovulasyona sahip kadınlara göre yükseldiği bilinmektedir [23]. PKOS bulunan kadınlarda AMH seviyesinin yükselmesinin nedeni, vücutta meydana gelen insülin direnci ile androjen yükünün artmasına bağlı olarak preantral ile küçük antral folikül sayısında artışa bağlı olduğu düşünülebilir. Bu hastalarda hiperandrojenizm, folikül gelişim süresince düzensizliğe neden olarak PKOM'a ve yüksek seviyede AMH üretimine fazlaca katkıda bulunur. Yapılan analizlere göre AFC'nin AMH ile kuvvetli şekilde korelasyon gösterdiği

bilinmektedir [19, 251]. Farklı bir çalışmada ise şiddetli ve hafif PKOS bulunan gruplar arasında AFC anlamlı düzeyde farklılık göstermemesine rağmen, AMH seviyelerinin önemli ölçüde farklılık gösterdiği vurgulanmıştır[251].

PKOS'lu kadınların AMH seviyesinin normal popülasyona oranla 2-3 kat veya daha fazla [252] yükseldiği kabul edilmektedir. Biriken kanıtlar sonucunda PKOS'lu hastalarda serum AMH konsantrasyonunun 5.3-8.1 ng/ml arasında olduğu kabul edilmiştir [253]. Etnik faktörler nedeni ile farklılık gösteren AMH düzeyleri, PKOS mevcut olan Kafkas kadınlarında 4.7-5.0 ng/ml [254], Japon ve Koreli kadınlarda ise 10.0 ng/ml eşik değeri önerilmiştir [255, 256]. Etnisite yanında serum AMH seviyelerini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Leptin yüksekliği ve D vitamini düşüklüğünün AMH seviyelerini azaltması yönünde etki göstereceği bildirilmiştir [257, 258]. Sigara kullanımı da AMH seviyelerini azaltırken, alkol kullanımının bir etkisi olmadığı düşünülmektedir [259]. PKOS hastalarında insülin duyarlılığını arttırmak için kullanılan medikal tedaviler ile ovulasyon düzeninin sağlanmasında devamlı kullanılan kontraseptiflerin, serum AMH seviyelerine etkisi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde, AMH seviyelerini PKOS fenotip grupları arasında inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada serum AMH konsantrasyonunun, PKOS prognozu ve tanısal kliniği (hiperandrojenizm, oligo/anovülasyon ve PKOM) ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [260]. Bazı çalışmalarda AMH konsantrasyonu ile gebelik oranları arasında ters bir bağlantının olduğu öne sürülmüştür [261]. Diğer yandan; farklı çalışmalarda ise AMH konsantrasyonu ile embriyo kalitesi ve tespit edilmiş gebelik oranları bakımında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir [260].

Ramezanali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum AMH konsantrasyonu ile PKOS fenotipleri arasında ilişki olduğu gösterilmiş; fenotip B grubunda olan kadınların, fenotip A ve C'de olanlara göre anlamlı derecede daha düşük AMH seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur [3]. Aynı çalışmada, sadece Fenotip B grubunda bulunan PKOS'lu kadınlarda klinik gebelik ve canlı doğum oranları için AMH düzeylerinin öngörü değerine sahip olduğu, diğer fenotip gruplarında ise AMH değerlerinin bu sonuçları tahmin etmede prediktif değere sahip olmadığı gösterilmiştir[3]. Son çalışmalara dayanarak [244, 262, 263]; PKOS'un fenotipik

grupları arasında farklı AMH düzeyleri bulunması sonucunda, hastalığın prognozu, tespit edilmesi, sınıflandırılması ve takibinde AMH ölçümünün güvenilir bir yöntem olarak uygulanabileceğini söylemek mümkün görünmektedir.

2.9. Kisspeptin ve PKOS

54 aminoasitten oluşan ve Kiss-1 peptidi olarak bilinen [244, 264, 265] metastin, ilk kez 1996 yılında melanom hücre bloklarından izole edilip tümör metastaz baskılayıcısı olarak tanımlanmıştır [266]. 1999 yılında G proteinine bağlı bir reseptör olarak keşfedilen GPR-54; galanin reseptör ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmesine rağmen, galanin ile spesifik bir bağlanma göstermediği bulunmuştur [267]. 2001’de insan plasentasından izole edilmiş [4] ve GPR54’ün doğal ligandının kisseptin olduğunun açıklanması sonucunda bu reseptör, kisseptin reseptörü (KISS1R) olarak isimlendirilmiştir [4, 268, 269]. Kiss-1 geni tarafından ekprese edilen kisseptin, direkt olarak GnRH sentezini ve sekresyonunu stimüle eder [270, 271]. Biyolojik işlevler açısından Kiss-1 ekspresyonu; malign melanom [265], meme [272], papiller tiroid [264], özofagus [273] ve mesane karsinomunda [274] güçlü anti-metastatik aktivite ile ilişkilendirilmiş; Kiss-1 gen fonksiyon kaybı durumlarında özofagus skuamöz hücreli karsinom ve mesane kanserinde agresif ilerleme görülmüştür [273, 274]. Ayrıca trofoblast büyümesi ve invazyonunun fizyolojik kontrolünde büyük etkisi olduğu düşünülmektedir [275]. İnsan hipotalamik kisseptin nöronları temel olarak preoptik bölge ve arcuat çekirdekte bulunmaktadır [276].

Yapılan iki farklı çalışmada [277, 278]; Kiss-1 gen ve reseptör sisteminin üreme fonksiyonu ile ilişkisine yönelik kanıtlar elde edilerek, KISS1R’de tanımlanan mutasyonların insanlarda LH ve FSH seviyelerinin azalması ile karakterize olan hipogonadotropik hipogonadizm sonucunda pubertal yetmezlik ve infertilite durumuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kisseptinin, HPG ekseninin modülasyonunda ve gonadotropin salınmasında önemli bir etkiye sahip olduğu çıkarılabilir. Kisseptin, GnRH nöronları üzerinde bulunan GPR54 reseptörüne bağlanarak HPG ekseninin kontrolünde rol oynar [5-8]; direkt olarak GnRH’nun salınımını uyarmasına sekonder ön hipofizden LH ve FSH salgılanmasını stimüle eder [279].

Kadınlarda KISS-1 ekspresyonu e2'nin pozitif geri bildirim mekanizmasıyla düzenlenirken, KISS1R ekspresyonu ise GnRH pozitif geri bildirimi ile ayarlanmakta olup, e2'ye devamlı maruziyet sonucunda negatif yönde etkileneceği bilinmektedir [280]. Geç foliküler fazda dominant folikül 12 mm çapına ulaştığında, artmış e2, kisspeptin nöronları üzerinde bulunan reseptörüne bağlanarak kisspeptin sekresyonunu uyarır [269]. Salınan kisspeptin, GnRH nöronları üzerinde bulunan GPR54 reseptörüne bağlanarak, gonadotropin salgılanması üzerinde güçlü uyarıcı etki oluşturmaktadır [281]. GnRH salınım frekansının artması sonucunda LH salınımı artar ve ovulasyon meydana gelir [282]. Bu veriler neticesinde, kisspeptinin foliküler gelişim ve ovulasyonda potansiyel bir belirleyici olarak rol oynadığını söylemek mümkündür.

KISS1 ve/veya GPR54 genlerinde meydana gelen mutasyonlar hafif düzeyde pubertal gelişim eksikliğinden ağır hipogonadotropik hipogonadizme kadar farklı fenotip çeşitleri ile sonuçlanabilmektedir. Aksine iyatrojenik olarak Kiss-1 peptid uygulanmasının, dişi üreme sisteminin olgunlaşmasına ve kemirgenlerde erken ergenliğe neden olduğu gösterilmiştir [283]. Bunun sonucunda cinsel gelişimin her aşamasında kisspeptinin anahtar bir rol oynadığı söylenebilir.

Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak kisspeptin salınım sinyalinde meydana gelen değişikliklerin PKOS fenotipinin oluşumuna neden olabileceği söylenmiştir [284]. Plazma/serum kisspeptin düzeylerinin PKOS kadınlarında, genel popülasyona oranla yüksek olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, PKOS hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyelerde kisspeptin düzeyi gözlemlenirken [10, 285]; farklı çalışmalar ise olumsuz yönde raporlar bildirmiştir [15, 16]. PKOS modeline sahip fareler üzerinde yapılan çalışmalar, hipotalamusta belirgin kisspeptin nöronlarının yoğunluğunu ve sekresyon aktivitesinde artış olduğunu doğrulamaktadır [286, 287]. Sıçanlar üzerinde yapılan farklı bir çalışmada ise, prenatal dönemde aşırı androjen düzeyleri ile karşı karşıya kalmanın, hipotalamus arcuat çekirdeğinde yüksek kisspeptin seviyelerine neden olduğunu ve bunun da PKOS fenotipi ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir [288]. Chen ve ark. [10], Jeon ve ark. [11] ve Yılmaz ve ark.'ları [12] PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla kisspeptin düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İlaveten Panidis

ve ark.'ları [12] PKOS'lu obez kadınların, normal VKİ'ne sahip hastalara göre daha düşük seviyelerde kisspeptin konsantrasyonlarına sahip olduklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada serbest androjen seviyelerinde ki artışın periferik dolaşımında daha düşük yoğunlukta kisspeptin düzeyleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [12]. PKOS mevcudiyetinde, daha yüksek kisspeptin ekspresyonu olduğunu destekleyen araştırmalarda, LH ve kisspeptin konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki varlığı gösterilmiş olmakla birlikte; kisspeptinin hastalık patofizyolojisine katılan LH'un hipersensitivitesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir [16, 287]. PKOS ve kisspeptin ilişkisi üzerine yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesinin muhtemel nedeninin, hastalığın farklı fenotipleri arasında metabolik özelliklerin çeşitlilik göstermesi olduğu düşünülebilir. PKOS'nun dört alt tipinde spesifik olarak kisspeptin seviyesini değerlendiren bir çalışma yoktur. Kisspeptin seviyelerinin, puberte sonrası fizyolojik durumun tanınması ve PKOS gelişimi öncesi erken teşhiste belirteç olma potansiyelinin gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın heterojenite göstermesi nedeniyle gelecekte PKOS üzerinde yapılacak olan çalışmaların fenotip alt gruplarına göre değerlendirilmesini vurgulamak önem taşımaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 19-40 yaş arası, normal BMI'e sahip (19-25 kg/m²) 36 sağlıklı kontrol, 114 yeni tanı konulmuş PKOS'lu hasta olmak üzere toplam 150 hasta dahil edilmiştir. 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterlerine göre 3 kriterden 2'sini taşıyan hastalara PKOS tanısı konuldu [36, 37]:

- 1- Oligo-anovülasyon (35 günden uzun aralıklarla adet görme)
- 2- Klinik (hirsutizm, akne)/biyokimyasal hiperandrojenizm
- 3- Ultrasonografide overlerin polikistik over görünümü (over volümünün 10 cm³ üzerinde olması veya 2-9 mm arasında 12 den fazla follikül olması)

PKOS tanısı konulan 114 hasta, 2012 yılında NIH tarafından düzenlenen çalışmaya göre belirlenen kriterlere göre fenotipik gruplara ayrılarak beş ayrı hasta grubu oluşturduk [2].

- 36 hastadan oluşan grup 1: kontrol;
- 34 hastadan oluşan grup 2: OA+/HA+/PKO+ (fenotip 1);
- 27 hastadan oluşan grup 3: OA+/HA+/PKO- (fenotip 2);
- 32 hastadan oluşan grup 4: HA+/PKO+/OA- (fenotip 3)
- 21 hastadan oluşan grup 5: OA+/ PKO +/ HA- (fenotip 4)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların standart şekilde ayrıntılı anamnezi alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayene sırasında hastalar mFG skoru ile klinik hiperandrojenizm belirti ve bulguları yönünden değerlendirildi ve bu skorun 8'in üzerinde olması hirsutizm olarak tanımlandı. Bu skor sisteminde vücudun 9 farklı bölgesine, kıl dağılımı yönünden 0-4 arasında puanlama verilerek değerlendirme yapılır [135]. Tüm hastalara suprapubik ultrasonografi yapılarak uterus ve bilateral overler değerlendirildi.

VKİ; kilogram cinsinden kilonun, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı. 19-24,9 kg/m² olan normal VKİ'ne sahip hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların boy, kilo, kalça ve bel ölçümleri yapıldı. Bel

çevresi (BÇ) ölçümü umblikus düzeyinden; kalça ölçümü ise büyük trokanterler arası mesafeden santimetre olarak ölçüldü ve kaydedildi. Bel/kalça oranı (BKO), bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile hesaplandı. Hastaların serbest androjen indeksi (FAİ) = $T(\text{nmol/l})/\text{SHBG} \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri; 19-40 yaş arasında olan, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğimize adet düzensizliği veya klinik hiperandrojenizm bulguları için başvuran ve ultrasonografide polikistik over görünümü olan, VKİ 19-24.9 kg/ m² arasında, TSH ve prolaktin düzeyi normal, 21 hidroksilaz enzim eksikliğinin göstergesi olan 17 hidroksiprogesteron düzeyi normal olan hastalar olarak belirlendi. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ise; 19 yaş altı ile 40 yaş üzerinde olan; VKİ 25 kg/ m² üstünde ile 19 kg/ m² altında olanlar; sigara içen hastalar; herhangi bir ilaç tedavisi alan hastalar; over foksiyonunu ve lipid düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar; konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar; over tümörü ve kronik herhangi bir hastalığı olan hastalar; çalışmaya başlamadan önce ki 3 aylık periyot içerisinde hormonal ilaç tedavisi alan hastalar; tekrarlayan düşük (≥ 3) öyküsü olan hastalar olarak belirlenerek, bu kişiler çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm sağlıklı ve hasta bireylerden mens döneminin 2-5. günleri arasında, 10-12 saatlik açlık sonrası FSH, LH, E2, PRL, TSH, progesteron, 17-OHPR, DHEA-SO₄, total testosteron, SHBG, lipid profili, APG, insulin, AMH ve kisspeptin düzey tespiti için kan alındı.

Hastalardan etik kurul onayını takiben çalışma için gerekli olan kan örnekleri serum separatör jelli tüplere alınarak 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri ependorflara bölünerek analize kadar -80 derecede saklanmıştır. Çalışma günü örnekler çözündürülmüş, serum kisspeptin 1 düzeylerinin ölçümü spesifik ELİSA test kitleriyle (Abbexa, Cambridge, catalog number:abx251409) üretici prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve örneklerle ait absorbans değerleri CLARIOstar microplate reader cihazında ölçülmüştür. Standartlardan hareketle hazırlanan kalibrasyon grafiği yardımıyla her bir örnekteki serum kisspeptin 1 konsantrasyonları hesaplanmıştır. Konsantrasyon değerleri ise pg/mL olarak ifade edilmiştir.

Serum AMH düzeyleri Beckman Coulter Access 2 - Immunoassay Analyzer ile serum testosteron düzeyleri ise Beckman Coulter UniCel DxI 800 Access Immunoassay System ile üreticiye ait ticari test kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

Serum testosteron, SHBG ticari kitlerle Advia Centaur (Siemens) cihazında ölçülürken serbest testosteron DRG marka (USA) ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Düzenli kimya laboratuvarı araştırmaları APG, total kolesterol, HDL, LDL ve TG dahil olmak üzere ticari olarak bulunan Abbott Diagnostics kitleri tarafından Mimar c16000 kimya oto analizatöründe (Abbott Diagnostics, USA). LH, FSH, E2, TSH, açlık insülini, DHEA-SO₄, T ve SHBG rutin hormonal analizi kemilüminesans yöntemleriyle yapıldı. ADVIA Centaur1 XP İmmunoassay sistemi (Siemens Diagnostics, Almanya) kullanılarak 17-OH-PR, Diametra ELISA kitleri (Viaapozaula, İtalya) ile ölçülmüştür.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veri setinin incelenmesi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corporation) paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Kolmogorov Smirnov testi için veri setinin normal dağılıma sahip olduğu sıfır hipotezi $p\text{-değeri}>0.05$ için kabul edildi. Ayrıca, Levene testi için veri seti varyanslarının homojen olduğu sıfır hipotezi $p\text{-değeri}>0.05$ için kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi.

Normal dağılımla uyumlu veri seti için gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Bağımsız Örneklem (Independent Sample) t testiyle; ikiden fazla grup arasında ki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılımla uyumlu olmayan veri seti için ise gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle; ikiden fazla grup arasında ki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde varyansları homojen olan veri seti için post hoc Tukey HSD veya Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. Varyansları homojen olmayan veri seti için ise Games-Howell çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi.

İzlem zamanları arasında klinik ölçümlere ilişkin ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı normal dağılım gösteren değişkenler için Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma varyans analizi ile araştırma yapıldı.

Sürekli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Aksi belirtilmedikçe $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

AMH ve kisppeptin düzeyleri yönünden kontrol ve PKOS grupları arasında ki farkın diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında da devam edip

etmediği Çoklu Deđiřkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Parametre tahminleri En Küçük Kareler (EKK) yöntemi ile elde edildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan tüm değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Parametre tahminlerinin istatistiki açıdan anlamlılıkları için ise $p\text{-değeri} < 0.05$ düzeyi göz önünde bulunduruldu. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t istatistikleri hesaplandı.



5. BULGULAR

Çalışmamızda 150 olgunun verileri değerlendirilerek, olguların ortalama yaşı $22,08 \pm 3,02$ olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen popülasyonun ortalama VKİ $21,78 \pm 2,08$ (kg/m²) olarak saptanmıştır.

Tablo 5.1' de kontrol grubu olan grup 1 ve PKOS'lu hastalardan oluşan grup 2, 3, 4 ve 5'in klinik, hormonal, biyokimyasal değerleri gösterilmiştir. PKOS ve kontrollerin ortalama yaş, VKİ ve BKO'da kontrol grubu ve tüm fenotipik gruplarda gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). mFG skor, grup 2, 3 ve 4'te kontrol grubuna göre ve grup 2, 3, 4' te grup 5'e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek düzeyde bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında fark bulunmamıştır.

AMH düzeyi kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde, düşük bulundu ($p < 0.05$); ancak fenotip grupları arasında fark bulunmamıştır.

Kispeptin düzeyi grup 2' de kontrol grubuna ve grup 3, 4 ve 5'e göre istatistiksel açıdan anlamlı, yüksek düzeyde bulundu ($p < 0.05$). Bunun yanında kontrol grubu ile diğer fenotip grupları olan grup 3, 4 ve 5'e kıyasla aralarında fark bulunmamıştır.

Total testosteron düzeyi grup 2'de en yüksek seviyede görülmüş olup grup 2 ve 3'de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak, yüksek düzeyde bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile diğer fenotipler arasında fark bulunmamıştır.

LH düzeyi grup 2, 3 ve 5'de kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak, yüksek düzeyde bulundu ($p < 0.05$).

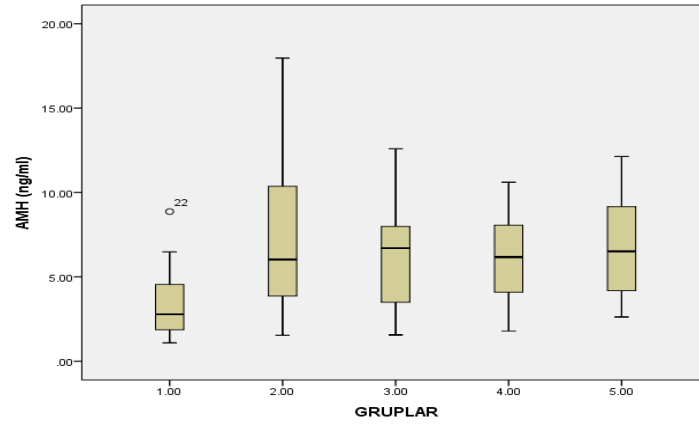
FAİ ortalama seviyesi en yüksek yine grup 2'de gözlenmiş olup; grup 2 ve 3'de kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. FSH, E2, PRL, TSH, DHEA-S, SHBG, 17-OHPR, açlık insülini, APG, HOMA-IR, HDL, LDL, TG ve total kolesterol değişkenlerinin gruplar arası anlamlı farklılığı bulunmamıştır.

Tablo:5.1 Kontrol Grubu ve PKOS olan hastaların demografik, biyokimyasal ve hormonal değerleri

	Grup 1 (Normal)	Grup 2 (OA+/HA+/PKO+)	Grup 3 (OA+/HA+/PKO-)	Grup 4 (HA+/PKO+/OA-)	Grup 5 (OA+/PKO+/HA-)
GÖZLEM	36	34	22	27	31
YAŞ (yıl)	22.66 [19-30]	22.67 [18-34]	21.70 [19-30]	21.65 [18-31]	21.28 [18-26]
BMI (kg/m2)	21.51 [19-24.80]	22.37 [19.10-24.77]	21.56 [19.02-24.84]	21.63 [19-24.91]	21.79 [19.05-24.97]
BELKALÇA	0.76 [0.64-0.89]	0.79 [0.70-0.98]	0.76 [0.65-0.88]	0.76 [0.67-0.85]	0.76 [0.64-0.85]
mFG	4.41 [3-5](b c d)	15.21 [9-28](a e)	14.81 [8-29](a)	14.40 [5-30](a)	4 [3-5](b)
KİSSPEPTİN (pg/ml)	185.40 ± 159.94(b)	592.72 ± 217.19(a c d e)	228.90 ± 168.00 (b)	192.59 ± 152.01(b)	208.39 ± 181.64(b)
AMH (ng/ml)	3.27 [1.09-8.87](b c d e)	7.67 [1.54-17.97](a)	5.81 [1.56-12.59](a)	6.21 [1.79-10.61](a)	6.72 [2.62-12.13](a)
TOTAL TEST. (ng/dl)	47.09 ± 17.21(b c)	70.70 ± 19.10(a)	69.40 ± 24.87(a)	58.93 ± 21.72	56.68 ± 19.53
FSH (mIU/ml)	7.29 [4.71-11.40]	6.37 [3.65-9.57]	6.65 [4.63-11.75]	6.90 [4.49-9.85]	6.29 [3.78-8.91]
LH (mIU/ml)	5.27 [2.16-11.59](b c e)	9.22 [2.78-27.48](a)	8.98 [2.26-17.96](a)	6.78 [2.73-31]	9.05 [3.08-23.15](a)
E2 (pg/ml)	43.38 [20-215.48]	46.22 [20-274.26]	30.69 [20-55.83]	30.55 [20-63.88]	37.55 [20-122.80]
PRL (µg/L)	16.92 [3.84-44.10]	14.25 [5.19-41.87]	17.21 [4.91-34.67]	16.49 [5.18-47.59]	15.55 [4.36-44.01]
TSH (mIU/L)	1.71 [0.75-3.46]	1.78 [0.80-4.02]	1.63 [0.52-3.09]	1.94 [0.83-5.49]	1.93 [1.02-3.40]
DHEA-S (µg/dl)	226.61 [46.90-540.70]	284.86 [115.60-520.40]	256.76 [78.70-471.10]	252.56 [86.80-556.80]	219.95 [108.90-442.90]
SHBG (nmol/L)	60.77 [13.70-147.40]	39.72 [8.3-95]	51.62 [9.90-98.70]	58.85 [8.40-310]	54.26 [10.50-134.40]
17-OHPR (ng/ml)	0.33 [0.11-1.21]	0.39 [0.1-1.65]	0.32 [0.11-1.13]	0.27 [0.09-0.70]	0.28 [0.09-1.65]
İNSÜLİN (mIU/L)	8.86 [1.91-33.74]	11.87 [3.08-52.23]	12.97 [3.16-46]	11.75 [1.77-35.80]	9.24 [1.92-33.94]
AGLUKOZ (mg/dl)	89.25 [75-113]	89.47 [77-118]	89.22 [72-108]	88.81 [66-113]	85.57 [68-97]
HDL (mg/dl)	56.30 [35-89]	53.32 [30-72]	55.29 [37-102]	54.78 [39-93]	56.90 [35-83]
LDL (mg/dl)	100.83 [43-176]	113.08 [58-178]	97.96 [54-133]	95.87 [33-166]	99.76 [61-178]
TG (mg/dl)	84.97 [35-328]	93.55 [44-302]	85.74 [31-217]	84.53 [34-320]	94.81 [43-354]
TOTAL KOLEST. (mg/dl)	174.30 ± 27.91	184.76 ± 39.95	167.81 ± 28.33	167.03 ± 28.14	175.66 ± 27.32
HOMA-IR	2.01 [0.40-9.41]	2.70 [0.61-12.90]	2.94 [0.67-10]	2.61 [0.36-9.99]	2.00 [0.38-7.29]
FAİ	3.39 [1.05-8.97](b c)	8.78 [2.14-41.50](a)	7.30 [1.28-30.90](a)	6.25 [0.11-27.85]	5.36 [1.36-20.85]
Değerler Ortalama ± SD ve Ortalama (minimum ve maksimum), VKİ, vücut kitle indeksi; BEL/KALÇA, bel-kalça oranı;FGS, ferriman Galwey Skoru; AMH, anti-Müllerian hormon; FSH, folikül stimulan hormon; LH, luteinizan hormon; E2, östradiol; total T, total testosteron;TSH, tiroid stimulan hormon; PRL, prolaktin; DHEA-S, dehidroepiandrosteron sulfat; 17-OHPR, 17- Hidroksiprogesteron; AKŞ, açlık kan şekeri; A.İnsülin, açlık insülin; HOMA-IR, insülin direnci indeksi için homeostaz modeli değerlendirilmesi; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein;TG, trigliserid;. İstatistiki anlamlılık: p< 0.05 Gruplar arası karşılaştırma; a 1, b 2, c 3, d 4, e 5.					

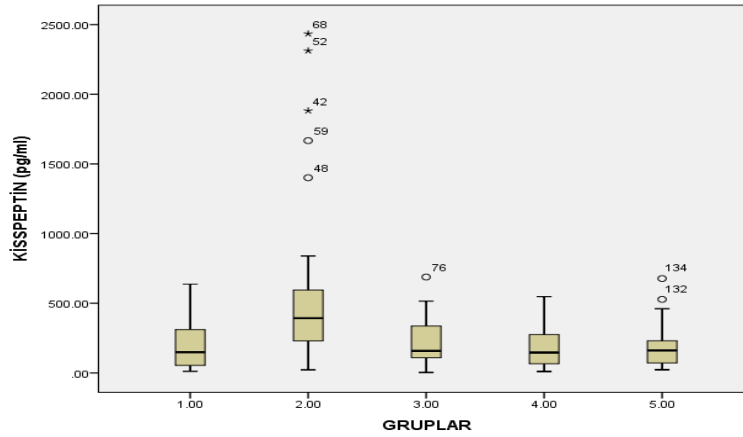
Grup 1: Kontrol; Grup 2: OA+/HA+/PKO+; Grup 3: OA+/HA+/PKO-; Grup 4: HA+/PKO+/OA- ve Grup 5: OA+/ PKO +/ HA-

Şekil 5.1’de farklı PKOS fenotip gruplarında ve kontrol grubunda serum AMH düzeyleri gösterilmiştir. Ortalama AMH düzeyi PKOS hastalarında kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek ($p<0.05$) ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen grup 2’de en yüksek ve grup 3’de diğer gruplara göre en düşük düzeydedir.



Şekil 5.1. Dört farklı PKOS fenotip gruplarında ve kontrol hastalarında serum AMH düzeyleri (ng/ml). Grup 1: Kontrol, Grup 2: OA+/HA+/PKO+, Grup 3: OA+/HA+/PKO-, Grup 4: HA+/PKO+/OA- ve Grup 5: OA+/ PKO +/ HA-

Şekil 5.2’de farklı PKOS fenotip gruplarında ve kontrol hasta grubunda serum kisspeptin düzeyleri gösterilmiştir. Ortalama kisspeptin seviyeleri şekil 5.2 de gösterildiği gibi PKOS'un grup 2’de en yüksek olup, kontrol grubu ve PKOS'un diğer fenotipik grupları olan grup 3, 4 ve 5’e kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.05$).



Şekil:5.2 Dört farklı PKOS fenotiplerinde ve kontrol hastalarında serum kisspeptin düzeyleri (pg/ml). Grup 1: Kontrol; Grup 2: OA+/HA+/PKO+; Grup 3: OA+/HA+/PKO-; Grup 4: HA+/PKO+/OA- ve Grup 5: OA+/ PKO +/ HA-

Tablo 5.2 de kisspeptin ile klinik, biyokimyasal ve hormonal değerler arasında ki korelasyon gösterilmiştir. AMH, açlık insülin, HOMA-IR, T ve LH

arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer parametreler ile korelasyon bulunmadı.

Tablo 5.2 Kisspeptin ile klinik, biyokimyasal ve hormonal değerler arasında ki korelasyon

	Korelasyon katsayısı	p-değeri
AMH (ng/ml)	.407**	.0000
YAŞ (yıl)	.0397	.6298
BOY (cm)	.1212	.1396
KİLO (kg)	.0890	.2788
BMI (kg/m2)	.0003	.9973
BEL (cm)	.0715	.3848
KALÇA (cm)	.0547	.5064
mFG	.1575	.0542
FSH (mIU/ml)	-.0987	.2294
E2 (pg/ml)	.1582	.0531
PRL (mIU/ml)	.1032	.2089
TSH (mU/L)	.0796	.3329
PROG (ng/ml)	-.0246	.7647
17-OHPR (ng/ml)	.0407	.6206
İNSÜLİN (mU/L)	.184*	.0239
GLUKOZ	-.0280	.7341
HDL (mg/dl)	-.0872	.2886
LDL (mg/dl)	.1310	.1044
TG (mg/dl)	-.0117	.8867
KOLEST (mg/dl)	.1572	.0547
HOMA-IR	.188*	.0211
TOTAL TEST.(ng/dl)	.309**	.0001
LH (mIU/ml)	.246**	.0024
DHEA-S (µg/dl)	.0602	.4646
SHBG (nmol/L)	-.0655	.4258
FAİ	.1130	.1684

Tablo 5.3 de AMH ile klinik, biyokimyasal ve hormonal değerler arasında ki korelasyon gösterilmiştir. Kisspeptin, total tetesteron, LH ve FAİ arasında pozitif korelasyon, FSH ile negatif korelasyon saptandı.

Tablo:5.3 AMH ile klinik, biyokimyasal ve hormonal değerler arasında ki korelasyon

	Korelasyon katsayısı	p-değeri
YAŞ (yıl)	.0381	.6434
BOY (cm)	-.1336	.1030
KİLO (kg)	-.0362	.6600
BMI (kg/m2)	.0315	.7016
BEL (cm)	.1160	.1576
KALÇA (cm)	.0240	.7705
mFG	.172*	.0352
KİSSPEPTİN (pg/ml)	.407**	.0000
TOTAL TEST. (ng/dl)	.293**	.0003
FSH (mIU/ml)	-.288**	.0003
LH (mIU/ml)	.376**	.0000
E2 (pg/ml)	.0473	.5657
PRL (mIU/ml)	.0888	.2799
TSH (mU/L)	.0880	.1213
PROG (ng/ml)	.0423	.6069
17-OHPR (ng/ml)	.1449	.0769
DHEA-S (µg/dl)	-.0487	.5543
SHBG (nmol/L)	-.1207	.1411
İNSÜLİN (mU/L)	.1121	.1719
GLUKOZ (mg/dl)	.0230	.7795
HDL (mg/dl)	-.0975	.2353
LDL (mg/dl)	.1410	.1029
TG (mg/dl)	.0040	.9611
TOTAL KOLEST (mg/dl)	.1582	.0532
HOMA-IR	.1007	.2203
FAİ	.253**	.0018

Tablo 5.4’de PKOS ve kontrol grubu olan tüm hastalarda çoklu regresyon analizi gösterilmiştir. AMH, LH ve mFG skor değerlerinde meydana gelen bir birimlik artış bu hastalığın tanısını sırası ile %3,75, %1,5 ve %3,3 oranında arttırmaktadır. Tablo 5.5’de çoklu regresyon analizine göre AMH’nin belirleyicilerine bakıldığında kisspeptin, LH ve total testosteron değişkenlerinde meydana gelen değişimlerin AMH değerini artırdığı, ancak FSH değişkeninde meydana gelen artışların AMH değerini düşürdüğü tespit edilmiştir.

Tablo: 5.4 PKOS olan ve kontrol tüm hastalarda çoklu regresyon analizi sonuçları

	Regresyon Katsayısı	95.0% Güven Sınırları (OR)		t -İstatistiği	p-değeri
	β	Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	0.1004	-0.0383	0.2391	1.4312	0.1545
LH	0.0147	0.0028	0.0267	2.4407	0.0158
mFG	0.0328	0.0246	0.0410	7.8939	<0.0001
AMH	0.0375	0.0198	0.0553	4.1833	<0.0001

Tablo:5.5 PKOS olan ve kontrol tüm hastalarda AMH için çoklu regresyon analizi sonuçları

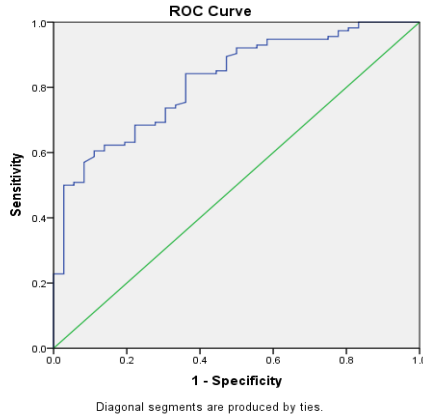
	Regresyon Katsayısı	95.0% Güven Sınırları		t -İstatistiği	p-değeri
	β	Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	2,3310	-0,8689	5,5309	1,4399	0,1521
LH	0,2049	0,1073	0,3026	4,1471	<0.0001
FSH	-0,5394	-0,8333	-0,2456	-3,6284	<0.0001
KİSPEPTİN	0,0020	0,0007	0,0034	2,9222	0,0040
TOTAL TESTOSTERON	0,0216	0,0000	0,0431	1,9794	0,0497

Tablo 5.6’da kisspeptinin belirleyicilerine bakıldığında AMH, HOMA-IR ve total testosteron değişkenlerinde meydana gelen değişimlerin kisspeptin değerini artırdığı tespit edilmiştir.

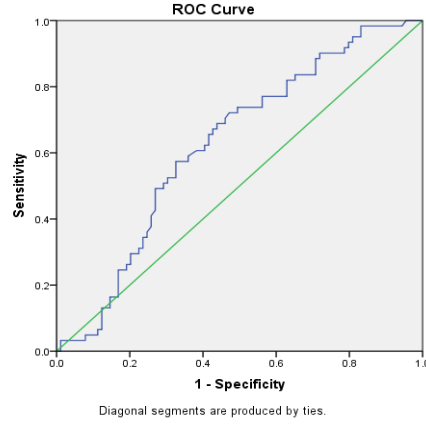
Tablo: 5.6 PKOS olan ve kontrol tüm hastalarda kisspeptin için çoklu regresyon analizi sonuçları

	Regresyon Katsayısı	95.0% Güven Sınırları		t -İstatistiği	p-değeri
	β	Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	-371.3676	-618.5989	-124.1362	-2.9689	0.0035
AMH	30.8853	14.7241	47.0464	3.7772	0.0002
TOTAL TESTESTERON	3.3944	0.9592	5.8296	2.7549	0.0066
HOMA-IR	27.6250	2.5538	52.6962	2.1778	0.0310

PKOS olan hastalar ve kontrol grubu arasında AMH düzeyinin ROC analizi şekil 5.2’de gösterilmiştir. Bu çalışma popülasyonunda ROC eğrisine göre belirlenen AMH cut off değeri 3.44 ng/ml olarak belirlenmiştir. Şekil 5.3’de ise insülin direnci olan çalışma grubu ve kontrol grubu arasında AMH düzeyinin ROC analizi gösterilmiştir. Belirlenen AMH cut off değerinin 3.95 ng/ml olduğu görülmüştür.

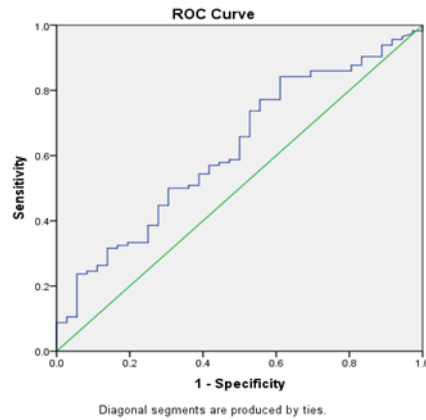


Şekil: 5.2 PKOS olan hastalar ve kontrol grubu arasında AMH düzeyinin ROC analizi

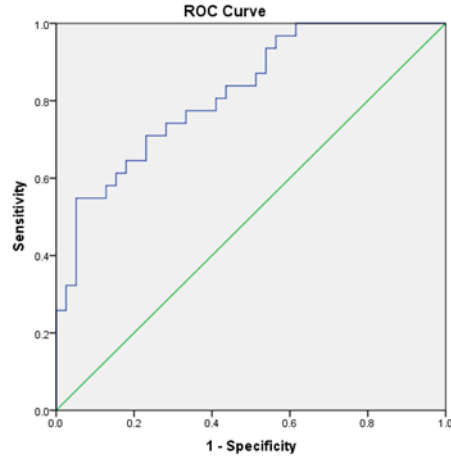


Şekil 5.3: İnsülin direnci olan çalışma grubu ve kontrol grubu arasında AMH düzeyinin ROC analizi

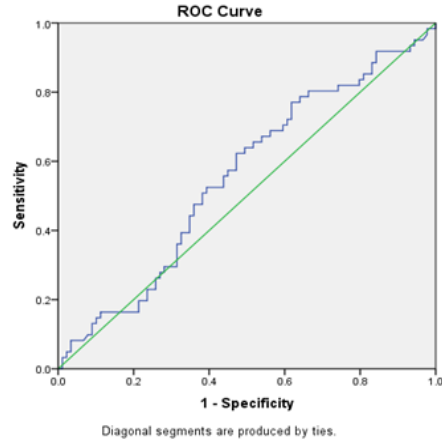
PKOS olan hastalar ve kontrol grubu arasında kisseptin düzeyinin ROC analizi şekil 5.4’de gösterilmiştir. Bu çalışma popülasyonunda, kisseptin için en iyi cut off değeri 94.97 pg/ml olarak belirlenmiştir. Grup 2 ve kontrol grubu arasında kisseptin düzeyinin ROC analizi şekil 5.4’de gösterilmiştir. Kisseptin için cut off değeri 214.24 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Şekil 5.5’de insülin direnci olan çalışma grubu ve kontrol hastaları arasında ROC analizi ile belirlenen kisseptin için cut off değeri 172.94 pg/ml olduğu görülmüştür.



Şekil 5.4: PKOS olan hastalar ve kontrol grubu arasında kisseptin düzeyinin ROC analizi



Şekil 5.5: Grup 2 ve kontrol grubu arasında kisspeptin düzeyinin ROC analizi



Şekil 5.6: İnsülin direnci olan çalışma grubu ve kontrol grubu arasında kisspeptin düzeyinin ROC analizi

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilk kez dört ana PKOS fenotipinde AMH ve kisspeptin seviyeleri, NIH ve Rotterdam (PKO, OA ve HA)' a göre üç kriter kullanılarak belirlenen Türk kadınları içinde değerlendirilmiştir.

PKOS'un kompleks patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda, serum AMH düzeylerinde gözlenen yükselmelerin granüloza hücrelerinde ki artmış üretimden kaynaklandığı ve PKOS'da granüloza hücre düzensizliğine işaret ettiği bildirilmiştir [26,27]. PKOS'da AMH, FSH ve androjen reseptörleri de daha fazla ifade edilir [289]. PKOS'da artmış serum AMH düzeylerinin, ultrasonografi muayenesinde görülen antral folikül sayısının fazlalığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [290]. Ayrıca ultrasonografide izlenmeyen daha küçük foliküller serum AMH seviyelerinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda AMH düzeyi PKOS'un tüm fenotiplerinde kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Obezitenin AMH düzeyini etkilediği ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda farklı VKİ grupları olmadığından daha ileri bir analiz yapılmamıştır. Fenotipler içerisinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup 2'de AMH düzeyi en yüksek; USG'de PKO morfolojisi olmayan grup 3'de en düşük bulunmuştur. Tian ve ark.'nın ortalama VKİ < 25 kg/m² olan PKOS hastaları üzerinde yaptığı çalışmada; OA/HA/PKO morfolojisi olan fenotip 1 grubunda, PKO morfolojisi olmayan fenotip 2 grubuna göre AMH düzeyi 3 kat yüksek bulunmuştur. Bu sonuç USG'de antral folikül sayısının AMH düzeyini etkileyen en önemli faktör olduğunu, ancak diğer fenotiplerde de yüksek olmasının PKO morfolojisinde tek belirleyici faktör olmadığını; oligoanovulasyon ve en az oranda hiperandrojenizmin de katkı gösterdiğini göstermektedir [291]. Bu çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da AMH ile total testosteron ve LH arasında pozitif korelasyon, FSH ile negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada AMH ve IR indeksleri arasında korelasyon gözlenmemiş olup, bizim çalışmamızda da HOMA-IR indeksinin ortalama seviyeleri gruplar arasında anlamlı şekilde farklı çıkmamıştır.

Çalışmamızda kisspeptin düzeyi, tüm PKOS olan hastarda, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. Fenotip grupları arasında grup 2 olan fenotip 1' de kontrol grubuna ve diğer fenotipik gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak

daha yüksek kisspeptin düzeyi bulunmuştur. Grup 3' de ise kontrol grubuna en yakın ortalama kisspeptin seviyeleri bulunmuştur. PKOS olan hastalarda kisspeptin düzeyini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen PKOS' un fenotipik gruplarında kisspeptin düzeyi değişiklikleri ile sendromun metabolik ve hormonal bozukluklarla olan ilişkisine ait literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce PKOS olan hastalarda yapılan çalışmalarda, özellikle obez olan hastalarda yapılan bir çalışma hariç, kisspeptin düzeyi yüksek olmasına rağmen [11,12,15]; obez olmayan hastalarda kisspeptin düzeyi yüksek heterojenite göstermektedir [10,285,292,293]. Obez olmayan hastalarda bu heterojenite PKOS fenotipleri arasında klinik, biyokimyasal ve USG özellikleri arasında ki farklılıklar ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda kisspeptin ile AMH, insülin, HOMA-IR, total testosteron ve LH arasında pozitif korelasyon saptandı. Görkem ve ark. tarafından yapılan çalışmada zayıf olan infertil, normal ve düşük over rezervi olan PKOS hastaların karşılaştırılmasında, PKOS olan hastalarda kisspeptin düzeyi yüksek, total testosteron ile DHEA-SO₄ arasında pozitif korelasyon ve FSH ile negatif korelasyon bulunmuştur; LH ile korelasyon bulunmamıştır [285]. Bizim çalışma ile uyumlu olarak Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise zayıf adolesan ve erişkin kadınlar zayıf adolesanlar ile karşılaştırılmış ve kisspeptin düzeyi PKOS olan hastalarda yüksek olarak rapor edilmiş ve LH ile pozitif korelasyon bildirilmiştir [10]. Yine ortalama BMI <25 kg/m²'nin altında olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada da kisspeptin ile AMH arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir [294]. Kisspeptin'in GnRH yoluyla LH sekresyonunu uyarması ve PKOS olan hastalarda LH'nin yüksek olması PKOS'un fizyopatolojisinin açıklanmasında önemlidir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak kisspeptin ile AMH arasında korelasyon bulunmuştur [285,294]. İnsülin rezistansı LH ile sinerjik etki ederek overyan androjen üzerimini artırır [98]. Diğer iki çalışma ile ters olarak kisspeptin ile HOMA-IR arasında bizim çalışmamızda pozitif korelasyon bulunmuştur [12,294].

Çalışmamızda total testosteron düzeyi grup 2'de en yüksek seviyede görülmüş olup, grup 2 ve 3'de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek düzeyde bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile diğer fenotip grupları arasında fark bulunmamıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında periferik olarak kisspeptin analogunun verilmesinin serumda testosteron düzeyini arttırdığı rapor

edilmiştir [295]. Bizim çalışmamızda da kisspeptin ile total testosteron arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Kisspeptin, GnRH salgılanmasını başlatmak ve GnRH kaynaklı LH salgılanmasını düzenlemek için önemli bir faktör olarak tanımlandığından; sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek LH düzeyleri ve androjenik profil gösteren PKOS'lu hastalarda daha yüksek kisspeptin düzeyleri bulmak mantıklıdır. Önce ki çalışmaların [10,11] aksine, bizim çalışmamızda da en yüksek ortalamaya sahip LH seviyesi olan grup 2 olan fenotip 1 grubunda aynı şekilde kisspeptin seviyeleri de diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Kisspeptin sinyalizasyonu ile PKOS arasında patofizyolojik bir ilişkinin kesin bir göstergesi hala mevcut olmadığından, PKOS ile ilişkili üreme sonuçlarını hedefleyen terapötik müdahaleleri tanımlamak için Kiss-1 sistemini ve ilgili biyokimyasal yolları araştıran daha kapsamlı çalışmalar gereklidir.

Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında AMH düzeyi, PKOS fenotipini ve metabolik bozuklukları predikte edememektedir. Kisspeptin ise şiddetli form olan Fenotip 1'i belirlemede daha duyarlı bir biyomarker olduğu düşünülmektedir.

7. SONUÇ

Bizim çalışmamızda PKOS tanısında biyokimyasal bir belirteç olarak önerilen AMH düzeyi PKOS olan hastaların tüm fenotiplerinde yüksek olmasına rağmen fenotiplerin tanımlanmasında bir rolü olmadığı bulunmuştur. AMH ile kisspeptin, total testosteron, LH ve FAİ arasında pozitif korelasyon, FSH ile negatif korelasyon saptandı. Kisspeptin düzeyi ise fenotip 1’de kontrol grubuna ve diğer fenotip gruplarına göre yüksektir; grup 3’de ise kontrol grubuna en yakındır. Kisspeptin ile AMH, insülin, HOMA-IR, total testosteron ve LH arasında pozitif korelasyon saptandı. Kisspeptin düzeyinin, şiddetli form olarak da adlandırılan fenotip 1 grubu için tanı değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ve obez olmayan hastalarda ki heterojeniteyi kısmen açıklamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Carmina, E. and R.A. Lobo, *Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1999. **84**(6): p. 1897-1899.
2. Johnson, T., et al., *Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome*. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 2012.
3. Ramezanali, F., et al., *Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone*. Reproductive biomedicine online, 2016. **32**(5): p. 503-512.
4. Ohtaki, T., et al., *Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor*. Nature, 2001. **411**(6837): p. 613.
5. Oakley, A.E., D.K. Clifton, and R.A. Steiner, *Kisspeptin signaling in the brain*. Endocrine reviews, 2009. **30**(6): p. 713-743.
6. Roa, J., et al., *New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function*. Frontiers in neuroendocrinology, 2008. **29**(1): p. 48-69.
7. d'Anglemont de Tassigny, X. and W.H. Colledge, *The role of kisspeptin signaling in reproduction*. Physiology, 2010. **25**(4): p. 207-217.
8. Popa, S.M., D.K. Clifton, and R.A. Steiner, *The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction*. Annu. Rev. Physiol., 2008. **70**: p. 213-238.
9. Trevisan, C.M., et al., *Kisspeptin/GPR54 System: What Do We Know About Its Role in Human Reproduction?* Cellular Physiology and Biochemistry, 2018. **49**(4): p. 1259-1276.
10. Chen, X., et al., *Increased plasma metastatin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2010. **149**(1): p. 72-76.
11. Jeon, Y.E., et al., *Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome*. Gynecologic and obstetric investigation, 2013. **75**(4): p. 268-274.
12. Yilmaz, S., et al., *Metastatin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. **180**: p. 56-60.
13. Dhillo, W.S., et al., *Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(12): p. 6609-6615.
14. Jayasena, C.N., et al., *Increasing LH pulsatility in women with hypothalamic amenorrhoea using intravenous infusion of Kisspeptin-54*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(6): p. E953-E961.
15. Panidis, D., et al., *Plasma metastatin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2006. **85**(6): p. 1778-1783.
16. Albalawi, F.S., et al., *rs4889 polymorphism in KISS1 gene, its effect on polycystic ovary syndrome development and anthropometric and hormonal*

- parameters in Saudi women.* Journal of biomedical science, 2018. **25**(1): p. 50.
17. Seifer, D.B., et al., *Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles.* Fertility and sterility, 2002. **77**(3): p. 468-471.
 18. Silberstein, T., et al., *Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology.* Human reproduction, 2005. **21**(1): p. 159-163.
 19. Pigny, P., et al., *Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(3): p. 941-945.
 20. Modi, D., D. Bhartiya, and C. Puri, *Developmental expression and cellular distribution of Mullerian inhibiting substance in the primate ovary.* Reproduction, 2006. **132**(3): p. 443-453.
 21. Fleming, R., et al., *Interpreting human follicular recruitment and antimüllerian hormone concentrations throughout life.* Fertility and sterility, 2012. **98**(5): p. 1097-1102.
 22. Grossman, M.P., et al., *Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture.* Fertility and sterility, 2008. **89**(5): p. 1364-1370.
 23. Broekmans, F.J., et al., *Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction.* Trends in Endocrinology & Metabolism, 2008. **19**(9): p. 340-347.
 24. Jonard, S. and D. Dewailly, *The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest.* Human reproduction update, 2004. **10**(2): p. 107-117.
 25. Dewailly, D., et al., *Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(9): p. 4399-4405.
 26. Pellatt, L., et al., *Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(1): p. 240-245.
 27. Das, M., et al., *Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome.* Human Reproduction, 2008. **23**(9): p. 2122-2126.
 28. Eldar-Geva, T., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism.* Human Reproduction, 2005. **20**(7): p. 1814-1819.
 29. Forgue, E. and G. Massabuau, *L'ovaire a petits kystes (cont.).* Rev Gynecol Chirurg Abdom, 1910. **14**: p. 209-284.
 30. Stein, I.F., *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.* Am J Obstet Gynecol, 1935. **29**: p. 181-191.
 31. Hughesdon, P., *Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis".* Obstetrical & gynecological survey, 1982. **37**(2): p. 59-77.
 32. McARTHUR, J.W., F.M. INGERSOLL, and J. Worcester, *The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1958. **18**(11): p. 1202-1215.

33. Yen, S., *The polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 1980. **12**(2): p. 177-208.
34. Adrenal, T. and G.H.Ç. Grubu, *Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017. **27**.
35. Zawadsky, J., et al., *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome* Polycystic ovary syndrome, in: 1992, Blackwell Scientific. p. 377-384.
36. Rotterdam, E. and A.-S.P.C.W. Group, *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2004. **81**(1): p. 19.
37. Group, R.E.A.S.P.C.W., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Human reproduction, 2004. **19**(1): p. 41-47.
38. Azziz, R., et al., *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report*. Fertility and sterility, 2009. **91**(2): p. 456-488.
39. Taylor, A.E., et al., *Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(7): p. 2248-56.
40. Rebar, R., et al., *Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome*. J Clin Invest, 1976. **57**(5): p. 1320-9.
41. Balen, A.H., *Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction, 1993. **8**(suppl_2): p. 123-128.
42. WALDSTREICHER, J., et al., *Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1988. **66**(1): p. 165-172.
43. Kazer, R., B. Kessel, and S. Yen, *Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **65**(2): p. 233-236.
44. Imse, V., et al., *Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **74**(5): p. 1053-1061.
45. Hayes, F.J., et al., *Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(7): p. 2343-2349.
46. Lockwood, G.M., et al., *Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(5): p. 1730-1735.
47. Laven, J.S., et al., *Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility*. Human reproduction, 2001. **16**(7): p. 1359-1364.
48. Wildt, L., et al., *Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey*. Endocrinology, 1981. **109**(2): p. 376-385.

49. GROSS, K.M., A.M. MATSUMOTO, and W.J. BREMNER, *Differential control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in man*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **64**(4): p. 675-680.
50. SPRATT, D.I., et al., *Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **64**(6): p. 1179-1186.
51. Taylor, A.E., et al., *Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1997. **82**(7): p. 2248-2256.
52. Arroyo, A., et al., *Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(11): p. 3728-3733.
53. Løbo, R.A., O.A. Kletzky, and J.D. Campeau, *Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome*. Fertility and Sterility, 1983. **39**(5): p. 674-678.
54. Mavroudis, K., et al., *Bioactive LH in women with polycystic ovaries and the effect of gonadotrophin suppression*. Clinical endocrinology, 1988. **29**(6): p. 633-641.
55. FAUSER, B.C., et al., *Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1991. **73**(4): p. 811-817.
56. CHANG, R.J., et al., *Enhanced Disparity of Gonadotropin Secretion by Estrone in Women with Polycystic Ovarian Disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1982. **54**(3): p. 490-494.
57. Dunaif, A., et al., *The Effects of the Aromatase Inhibitor A1-Testolactone on Gonadotropin Release and Steroid Metabolism in Polycystic Ovarian Disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1985. **60**(4): p. 773-780.
58. Berga, S., YEN, and SSC, *Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 1989. **30**(2): p. 177-184.
59. Chang, R.J., et al., *Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1983. **56**(5): p. 897-903.
60. STEINGOLD, K., et al., *Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **65**(4): p. 773-778.
61. Adams, J.M., et al., *Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(9): p. 4343-4350.
62. Kumar, A., et al., *Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Clinical endocrinology, 2005. **62**(6): p. 644-649.

63. Cedars, M.I., et al., *Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction*. Fertility and Sterility, 1992. **57**(3): p. 495-500.
64. Longcope, C., *1 Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females*. Clinics in endocrinology and metabolism, 1986. **15**(2): p. 213-228.
65. DeVane, G.W., et al., *Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease*. American journal of obstetrics and gynecology, 1975. **121**(4): p. 496-500.
66. Barnes, R.B., et al., *Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome*. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(9): p. 559-565.
67. Nelson, V.L., et al., *The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(12): p. 5925-5933.
68. Nahum, R., K. Thong, and S. Hillier, *Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro*. Human Reproduction, 1995. **10**(1): p. 75-81.
69. Crosignani, P. and A. Nicolosi, *Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity*. Human reproduction update, 2001. **7**(1): p. 3-7.
70. Azziz, R., et al., *Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(7): p. 2317-2323.
71. Carmina, E., et al., *Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?* American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **167**(6): p. 1807-1812.
72. Gilling-Smith, C., et al., *Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 1997. **47**(1): p. 93-99.
73. Ehrmann, D.A., et al., *Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess*. New England Journal of Medicine, 1992. **327**(3): p. 157-162.
74. Rosenfield, R.L. and V.S. Fang, *The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teen-agers*. The Journal of pediatrics, 1974. **85**(6): p. 830-837.
75. Anderson, D. and S. Yen, *Effects of estrogens on adrenal 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1976. **43**(3): p. 561-570.
76. Rose, D.P., et al., *Effect of treatment with estrogen conjugates on endogenous plasma steroids*. Obstetrics and gynecology, 1977. **49**(1): p. 80-82.
77. Tazuke, S., K.-T. Khaw, and E. Barrett-Connor, *Exogenous estrogen and endogenous sex hormones*. Medicine, 1992. **71**(1): p. 44-51.
78. Chang, R.J., et al., *Circulating levels of plasma adrenocorticotropin in polycystic ovary disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. **54**(6): p. 1265-7.
79. Stewart, P., et al., *The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 1993. **38**(4): p. 387-392.
80. Gonzalez, F., et al., *Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 1996. **66**(3): p. 354-361.

81. Zhang, L.-H., et al., *Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17, 20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995. **92**(23): p. 10619-10623.
82. Escobar-Morreale, H.F., et al., *Lack of an ovarian function influence on the increased adrenal androgen secretion present in women with functional ovarian hyperandrogenism*. Fertility and sterility, 1997. **67**(4): p. 654-662.
83. Azziz, R., et al., *Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17, 20-lyase dysregulation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995. **80**(2): p. 400-405.
84. Techatraisak, K., G. Conway, and G. Rumsby, *Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 α -hydroxylase-17, 20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states*. Clinical endocrinology, 1997. **46**(2): p. 131-134.
85. Moghetti, P., et al., *Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17, 20-lyase activity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(3): p. 881-886.
86. Kristiansen, S.B., et al., *Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells*. Steroids, 1997. **62**(2): p. 258-265.
87. Achard, C. and J. Thiers, *Le virilisme pileux et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe)*. Bull Acad Natl Med, 1921. **86**(29): p. 51-66.
88. BURGHEN, G.A., J.R. GIVENS, and A.E. KITABCHI, *Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1980. **50**(1): p. 113-116.
89. Dunaif, A., *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev, 1997. **18**(6): p. 774-800.
90. Legro, R.S., D. Finegood, and A. Dunaif, *A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(8): p. 2694-2698.
91. DeUgarte, C.M., A.A. Bartolucci, and R. Azziz, *Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment*. Fertility and sterility, 2005. **83**(5): p. 1454-1460.
92. Book, C.-B. and A. Dunaif, *Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(9): p. 3110-3116.
93. Ciaraldi, T.P., et al., *Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **75**(2): p. 577-583.
94. Dunaif, A., et al., *Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS)*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 2001. **281**(2): p. E392-E399.
95. Tok, E.C., et al., *The androgenic profile of women with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. The Journal of reproductive medicine, 2004. **49**(9): p. 746-752.
96. Baillargeon, J.-P., *Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro*, in *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*. 2007, Springer. p. 43-68.

97. Nelson-Degrave, V.L., et al., *Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome*. Molecular Endocrinology, 2005. **19**(2): p. 379-390.
98. Nestler, J.E., et al., *Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(6): p. 2001-2005.
99. Willis, D., et al., *Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(1): p. 302-309.
100. Barbieri, R.L., A. Makris, and K.J. Ryan, *Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca*. Obstetrics and gynecology, 1984. **64**(3 Suppl): p. 73S-80S.
101. ADASHI, E.Y., A.J. HSUEH, and S.S. YEN, *Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells*. Endocrinology, 1981. **108**(4): p. 1441-1449.
102. Korhonen, S., et al., *Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study*. American journal of obstetrics and gynecology, 2001. **184**(3): p. 289-296.
103. Gutt, M., et al., *Validation of the insulin sensitivity index (ISI0, 120): comparison with other measures*. Diabetes research and clinical practice, 2000. **47**(3): p. 177-184.
104. Speroff, L. and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2005: lippincott Williams & wilkins.
105. Carey, A., et al., *Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness*. Clinical endocrinology, 1993. **38**(6): p. 653-658.
106. Govind, A., M. Obhrai, and R. Clayton, *Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(1): p. 38-43.
107. Norman, R.J., S. Masters, and W. Hague, *Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 1996. **66**(6): p. 942-947.
108. HAGUE, W.M., et al., *Familial polycystic ovaries: a genetic disease?* Clinical endocrinology, 1988. **29**(6): p. 593-605.
109. Yilmaz, M., et al., *Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction, 2005. **20**(9): p. 2414-2420.
110. Kashar-Miller, M. and R. Azziz, *Heritability and the risk of developing androgen excess*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 1999. **69**(1-6): p. 261-268.
111. Kahsar-Miller, M.D., et al., *Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS*. Fertility and sterility, 2001. **75**(1): p. 53-58.
112. Yildiz, B.O., et al., *Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary*

- syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(5): p. 2031-2036.
113. Jahanfar, S., et al., *A twin study of polycystic ovary syndrome*. Fertility and Sterility, 1995. **63**(3): p. 478-486.
 114. Urbanek, M., *The genetics of the polycystic ovary syndrome*. Nature Reviews Endocrinology, 2007. **3**(2): p. 103.
 115. Escobar-Morreale, H.F., M. Luque-Ramírez, and J.L. San Millán, *The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome*. Endocrine reviews, 2005. **26**(2): p. 251-282.
 116. Unluturk, U., et al., *The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR-γ*. PPAR research, 2007. **2007**.
 117. Yildiz, B.O., E.S. Knochenhauer, and R. Azziz, *Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(1): p. 162-168.
 118. Lindholm, Å., et al., *Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Fertility and sterility, 2008. **89**(5): p. 1221-1228.
 119. Jayagopal, V., et al., *Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(2): p. 729-733.
 120. Kiddy, D.S., et al., *Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 1992. **36**(1): p. 105-111.
 121. Carmina, E., et al., *Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(1): p. 2-6.
 122. Azziz, R., et al., *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(6): p. 2745-2749.
 123. Azziz, R., et al., *Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(2): p. 453-462.
 124. Futterweit, W., *Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management*. Obstetrical & gynecological survey, 1999. **54**(6): p. 403-413.
 125. Chang, W.Y., et al., *Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups*. Fertility and sterility, 2005. **83**(6): p. 1717-1723.
 126. Carmina, E. and R.A. Lobo, *Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome?* Fertility and Sterility, 1999. **71**(2): p. 319-322.
 127. Carmina, E., *Prevalence of idiopathic hirsutism*. European journal of endocrinology, 1998. **139**(4): p. 421-423.
 128. Azziz, R., et al., *Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama*. Fertility and sterility, 1998. **70**(2): p. 274-278.
 129. Mirabolghasemi, G. and Z. Kamyab, *Changes of the uterine tissue in rats with polycystic ovary syndrome induced by estradiol valerate*. International journal of fertility & sterility, 2017. **11**(1): p. 47.
 130. Imani, B., et al., *Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic*

- oligoamenorrheic infertility*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(5): p. 1617-1622.
131. Yu, H.F., et al., *Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(51): p. e4863.
 132. Rosenfield, R.L., *Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia*. Journal of the American academy of Dermatology, 2001. **45**(3): p. S95-S104.
 133. Deplewski, D. and R.L. Rosenfield, *Role of hormones in pilosebaceous unit development*. Endocrine reviews, 2000. **21**(4): p. 363-392.
 134. Azziz, R., et al., *Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4237-4245.
 135. Yilmaz, M., et al., *Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2011. **37**(8): p. 1020-1026.
 136. Wijeyaratne, C.N., et al., *Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference?* Clinical endocrinology, 2002. **57**(3): p. 343-350.
 137. Falsetti, L., et al., *Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences*. Gynecological endocrinology, 2002. **16**(4): p. 275-284.
 138. Acien, P., et al., *Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders*. Fertility and sterility, 1999. **72**(1): p. 32-40.
 139. O'Meara, N., et al., *Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1993. **76**(5): p. 1241-1247.
 140. Ehrmann, D.A., et al., *Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus*. The Journal of clinical investigation, 1995. **96**(1): p. 520-527.
 141. Dunaif, A. and D.T. Finegood, *Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(3): p. 942-947.
 142. Wild, S., et al., *Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study*. Clinical endocrinology, 2000. **52**(5): p. 595-600.
 143. Legro, R.S., et al., *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1999. **84**(1): p. 165-169.
 144. Palmert, M.R., et al., *Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome*. The journal of clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(3): p. 1017-1023.
 145. Gambineri, A., et al., *Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors*. Diabetes, 2004. **53**(9): p. 2353-2358.

146. Yildizhan, R., et al., *Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2011. **96**(1): p. 246-250.
147. Yildiz, B.O. and O. Gedik, *Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome*. Reproductive biomedicine online, 2004. **8**(6): p. 649-656.
148. Futterweit, W., et al., *Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome*. Endocr Pract, 2005. **11**(2): p. 126-134.
149. Ford, E.S., W.H. Giles, and A.H. Mokdad, *Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults*. Diabetes care, 2004. **27**(10): p. 2444-2449.
150. Grubu, M.S.A., *METSAR sonuçları*. XX. Ulusal Kardioloji Kongresi. Antalya, 2004.
151. Paulina, A. and J. Nestler, *Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2006. **86**(Suppl 1): p. 18-19.
152. Dokras, A., et al., *Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome*. Obstetrics & Gynecology, 2005. **106**(1): p. 131-137.
153. Shroff, R., et al., *Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria*. Fertility and sterility, 2007. **88**(5): p. 1389-1395.
154. Alberti, K., P. Zimmet, and J. Shaw, *IDF epidemiology task force consensus group*. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059, 2005. **62**.
155. Alberti, K., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-1645.
156. Kelly, C.C., et al., *Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(6): p. 2453-2455.
157. Morin-Papunen, L., et al., *Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(10): p. 4649-4654.
158. Boulman, N., et al., *Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(5): p. 2160-2165.
159. Ibáñez, L. and F.d. Zegher, *Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of metformin at the start and after more than one year of therapy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(1): p. 39-43.
160. Orio Jr, F., et al., *The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(1): p. 2-5.

161. Tarkun, I.I., et al., *Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(11): p. 5592-5596.
162. González, F., et al., *Hyperglycemia alters tumor necrosis factor- α release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(9): p. 5336-5342.
163. Talbott, E., et al., *Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(11): p. 5454-5461.
164. Talbott, E., et al., *The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(12): p. 6061-6067.
165. Wild, R.A., et al., *Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(5): p. 2038-2049.
166. Kucur, S.K., et al., *Farklı Dört Polikistik Over Sendromu Fenotipinin Klinik Ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2016. **7**(26).
167. Zhang, H., et al., *Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. **116**(12): p. 1633-1639.
168. Goverde, A., et al., *Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria*. Human Reproduction, 2008. **24**(3): p. 710-717.
169. Pirwany, I., et al., *Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters*. Clinical endocrinology, 2001. **54**(4): p. 447-453.
170. Dunaif, A. and C.B. Book, *Insulin resistance in the polycystic ovary syndrome*, in *Clinical Research in Diabetes and Obesity*. 1997, Springer. p. 249-274.
171. Mather, K.J., F. Kwan, and B. Corenblum, *Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity*. Fertility and sterility, 2000. **73**(1): p. 150-156.
172. Furberg, A.S. and I. Thune, *Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort*. International journal of cancer, 2003. **104**(6): p. 669-676.
173. McGoldrick, I., *Stein-Leventhal syndrome complicated by endometrial carcinoma: a case report*. Papua and New Guinea medical journal, 1981. **24**(3): p. 195-197.
174. Konishi, I., et al., *Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women*. Gynecologic oncology, 1997. **65**(2): p. 273-280.

175. Hardiman, P., O.S. Pillay, and W. Atiomo, *Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma*. The lancet, 2003. **361**(9371): p. 1810-1812.
176. Pierpoint, T., et al., *Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up*. Journal of clinical epidemiology, 1998. **51**(7): p. 581-586.
177. Carmina, E., *Reproductive system outcome among patients with polycystic ovarian syndrome*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2015. **44**(4): p. 787-797.
178. Legro, R., *Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome (Clinical Obstetrics and Gynecology (2007) 50,(295-306)*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2008. **51**(2): p. 480.
179. GOLDZIEHER, J.W. and J.A. Green, *The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1962. **22**(3): p. 325-338.
180. Asunción, M., et al., *A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(7): p. 2434-2438.
181. Kiddy, D., et al., *Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases*. Clinical endocrinology, 1990. **32**(2): p. 213-220.
182. Wang, J.X., M.J. Davies, and R.J. Norman, *Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment*. Human Reproduction, 2001. **16**(12): p. 2606-2609.
183. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
184. DuRant, E.M., N.S. Leslie, and E.A. Critch, *Managing polycystic ovary syndrome: a cognitive behavioral strategy*. Nurs Womens Health, 2009. **13**(4): p. 292-300.
185. Nitsche, K. and D.A. Ehrmann, *Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **24**(5): p. 717-730.
186. Percy, C.A., et al., *Nurse-led peer support group: Experiences of women with polycystic ovary syndrome*. Journal of Advanced Nursing, 2009. **65**(10): p. 2046-2055.
187. Garad, R., H.J. Teede, and L. Moran, *An evidence-based guideline for Polycystic Ovary Syndrome*. Australian Nursing Journal: ANJ, The, 2011. **19**(4): p. 30.
188. Snyder, B.S., *The lived experience of women diagnosed with polycystic ovary syndrome*. Journal of obstetric, gynecologic & neonatal nursing, 2006. **35**(3): p. 385-392.
189. Trent, M.E., et al., *Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2002. **156**(6): p. 556-560.
190. Goldzieher, J.W. and L.R. Axelrod, *Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease*. Fertility and Sterility, 1963. **14**(6): p. 631-653.
191. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes care, 1999. **22**(9): p. 1462-1470.
192. Huber-Buchholz, M.-M., D. Carey, and R. Norman, *Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary*

- syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(4): p. 1470-1474.
193. Moran, L.J., et al., *Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome.* Reproductive biomedicine online, 2006. **12**(5): p. 569-578.
 194. Pasquali, R., et al., *Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(8): p. 2767-2774.
 195. Crosignani, P.G., et al., *Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet.* Human reproduction, 2003. **18**(9): p. 1928-1932.
 196. Moran, L.J., et al., *Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(2): p. 812-819.
 197. Knowler, W., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin* N Engl J Med 346: 393-403 doi: 10.1056. NEJMoA012512, 2002.
 198. Mathur, R., et al., *Use of metformin in polycystic ovary syndrome.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(6): p. 596-609.
 199. Bailey, C.J. and R.C. Turner, *Metformin.* New England Journal of Medicine, 1996. **334**(9): p. 574-579.
 200. Morin-Papunen, L.C., et al., *Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome.* Fertility and Sterility, 1998. **69**(4): p. 691-696.
 201. Neveu, N., et al., *Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome.* Fertility and sterility, 2007. **87**(1): p. 113-120.
 202. Azziz, R., et al., *Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(4): p. 1626-1632.
 203. Homburg, R., *Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome.* Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2004. **18**(5): p. 773-788.
 204. Cortínez, A., et al., *Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients.* Fertility and sterility, 2005. **83**(1): p. 110-115.
 205. Homburg, R., T. Levy, and Z. Ben-Rafael, *A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome.* Fertility and Sterility, 1995. **63**(4): p. 729-733.
 206. Sengoku, K., et al., *The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility.* Human Reproduction, 1999. **14**(2): p. 349-353.
 207. GIVENS, J.R., et al., *Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an*

- oral contraceptive. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1974. **38**(5): p. 727-735.
208. Givens, J.R., et al., *The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH, and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women.* *American journal of obstetrics and gynecology*, 1976. **124**(4): p. 333-339.
 209. Raj, S.G., et al., *Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome.* *Obstetrics and gynecology*, 1982. **60**(1): p. 15-19.
 210. Dewis, P., et al., *The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinyl oestradiol.* *Clinical endocrinology*, 1985. **22**(1): p. 29-36.
 211. Granger, L.R., S. Roy, and D.R. Mishell, *Changes in unbound sex steroids and sex hormone binding globulin-binding capacity during oral and vaginal progestogen administration.* *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1982. **144**(5): p. 578-584.
 212. Cullberg, G., et al., *Effects of a low-dose desogestrel-ethinylestradiol combination on hirsutism, androgens and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome.* *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1985. **64**(3): p. 195-202.
 213. Young, R.L., J.W. Goldzieher, and K. Elkind-Hirsch, *The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen.* *Fertility and sterility*, 1987. **48**(2): p. 223-228.
 214. Falsetti, L., A. Gambera, and G. Tisi, *Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome.* *Human Reproduction*, 2001. **16**(1): p. 36-42.
 215. Moghetti, P., et al., *Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. **85**(1): p. 89-94.
 216. Ron, E., et al., *Cancer incidence in a cohort of infertile women.* *Am J Epidemiol*, 1987. **125**(5): p. 780-90.
 217. Organization, W.H. and W.H.O.R. Health, *Medical eligibility criteria for contraceptive use.* 2010: World Health Organization.
 218. Paraskevaidis, E., et al., *Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding.* *Anticancer research*, 2002. **22**(3): p. 1829-1832.
 219. Cheung, A.P., *Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome.* *Obstetrics & Gynecology*, 2001. **98**(2): p. 325-331.
 220. Dueholm, M., et al., *Can the endometrial thickness as measured by transvaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding?* *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2001. **80**(7): p. 645-651.
 221. Amer, S., et al., *Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes.* *Human Reproduction*, 2002. **17**(11): p. 2851-2857.

222. Massague, J., L. Attisano, and J.L. Wrana, *The TGF- β family and its composite receptors*. Trends in cell biology, 1994. **4**(5): p. 172-178.
223. Josso, N., J. Picard, and R. Rey, *Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications*. Pediatric endocrinology reviews: PER, 2006. **3**(4): p. 347-358.
224. Lee, M.M., et al., *Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(2): p. 571-576.
225. Wilson, C.A., et al., *Mullerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily*. Molecular Endocrinology, 1993. **7**(2): p. 247-257.
226. La Marca, A. and A. Volpe, *Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool?* Clinical endocrinology, 2006. **64**(6): p. 603-610.
227. Wilson, J.D., F.W. George, and J.E. Griffin, *The hormonal control of sexual development*. Science, 1981: p. 1278-1284.
228. Rajpert-De Meyts, E., et al., *Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(10): p. 3836-3844.
229. Feyereisen, E., et al., *Anti-Müllerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status*. Reproductive biomedicine online, 2006. **12**(6): p. 695-703.
230. Weenen, C., et al., *Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment*. MHR: Basic science of reproductive medicine, 2004. **10**(2): p. 77-83.
231. La Marca, A., et al., *Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles*. Reproductive biomedicine online, 2010. **21**(4): p. 463-469.
232. Jeppesen, J., et al., *Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection*. MHR: Basic science of reproductive medicine, 2013. **19**(8): p. 519-527.
233. Seifer, D.B., V.L. Baker, and B. Leader, *Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States*. Fertility and sterility, 2011. **95**(2): p. 747-750.
234. La Marca, A. and S.K. Sunkara, *Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice*. Human reproduction update, 2013. **20**(1): p. 124-140.
235. Van Rooij, I., et al., *Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Human Reproduction, 2002. **17**(12): p. 3065-3071.
236. Muttukrishna, S., et al., *Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005. **112**(10): p. 1384-1390.
237. Jayaprakasan, K., et al., *A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation*. Fertility and sterility, 2010. **93**(3): p. 855-864.

238. Cook, C.L., et al., *Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles*. Fertility and Sterility, 2000. **73**(4): p. 859-861.
239. La Marca, A., et al., *Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation*. Human Reproduction, 2004. **19**(12): p. 2738-2741.
240. La Marca, A., et al., *Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy*. Human reproduction, 2005. **20**(6): p. 1569-1572.
241. Ledger, W.L., *Clinical utility of measurement of anti-mullerian hormone in reproductive endocrinology*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(12): p. 5144-5154.
242. Bentzen, J., et al., *Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception*. Reproductive biomedicine online, 2012. **25**(6): p. 612-619.
243. Kucera, R., Z. Ulcova-Gallova, and O. Topolcan, *Effect of long-term using of hormonal contraception on anti-müllerian hormone secretion*. Gynecological Endocrinology, 2016. **32**(5): p. 383-385.
244. Iliodromiti, S., et al., *Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(8): p. 3332-3340.
245. Iglesias, C., et al., *Ethnicity as a determinant of ovarian reserve: differences in ovarian aging between Spanish and Indian women*. Fertility and sterility, 2014. **102**(1): p. 244-249.
246. Scheffer, G.J., et al., *Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility*. Fertility and Sterility, 1999. **72**(5): p. 845-851.
247. van Disseldorp, J., et al., *Comparison of inter-and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts*. Human reproduction, 2009. **25**(1): p. 221-227.
248. Tsepelidis, S., et al., *Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women*. Human reproduction, 2007. **22**(7): p. 1837-1840.
249. Visser, J.A., et al., *Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function*. Reproduction, 2006. **131**(1): p. 1-9.
250. Durlinger, A.L., et al., *Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary*. Endocrinology, 2002. **143**(3): p. 1076-1084.
251. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. Human Reproduction, 2003. **18**(2): p. 323-327.
252. Neagu, M. and C. Cristescu, *Anti-Müllerian hormone—a prognostic marker for metformin therapy efficiency in the treatment of women with infertility and polycystic ovary syndrome*. Journal of medicine and life, 2012. **5**(4): p. 462.
253. La Marca, A., et al., *Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics*. Fertility and Sterility, 2004. **82**(4): p. 970-972.
254. Pigny, P., et al., *Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2016. **105**(4): p. 1063-1069. e3.

255. Do Kyeong Song, J.-Y.O., H. Lee, and Y.-A. Sung, *Differentiation between polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology by means of an anti-Müllerian hormone cutoff value*. The Korean journal of internal medicine, 2017. **32**(4): p. 690.
256. Matsuzaki, T., et al., *Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome*. Endocrine journal, 2017: p. EJ16-0501.
257. Merhi, Z., et al., *Leptin suppresses anti-Mullerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF*. Human Reproduction, 2013. **28**(6): p. 1661-1669.
258. Dennis, N.A., et al., *The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(7): p. 2450-2455.
259. Dolleman, M., et al., *Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(5): p. 2106-2115.
260. Tal, R., et al., *Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes*. American journal of obstetrics and gynecology, 2014. **211**(1): p. 59. e1-59. e8.
261. Sahmay, S., et al., *Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: assessment of the clinical pregnancy rates in in vitro fertilization patients*. Gynecological Endocrinology, 2013. **29**(5): p. 440-443.
262. Casadei, L., et al., *The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome*. Gynecological Endocrinology, 2013. **29**(6): p. 545-550.
263. Eilertsen, T.B., E. Vanky, and S.M. Carlsen, *Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced?* Human reproduction, 2012. **27**(8): p. 2494-2502.
264. Ringel, M.D., et al., *Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(5): p. 2399-2402.
265. Lee, J.-H., et al., *KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1996. **88**(23): p. 1731-1737.
266. Tanco, V.M., et al., *Distribution and regulation of gonadotropin-releasing hormone, kisspeptin, RF-amide related peptide-3, and dynorphin in the bovine hypothalamus*. PeerJ, 2016. **4**: p. e1833.
267. Lee, D.K., et al., *Discovery of a receptor related to the galanin receptors*. FEBS letters, 1999. **446**(1): p. 103-107.
268. Kotani, M., et al., *The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(37): p. 34631-34636.
269. Muir, A.I., et al., *AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(31): p. 28969-28975.
270. Roa, J., V.M. Navarro, and M. Tena-Sempere, *Kisspeptins in reproductive biology: consensus knowledge and recent developments*. Biology of reproduction, 2011. **85**(4): p. 650-660.

271. Terasaka, T., et al., *Mutual interaction of kisspeptin, estrogen and bone morphogenetic protein-4 activity in GnRH regulation by GT1-7 cells*. Molecular and cellular endocrinology, 2013. **381**(1-2): p. 8-15.
272. Lee, J.-H. and D.R. Welch, *Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1*. Cancer research, 1997. **57**(12): p. 2384-2387.
273. Ikeguchi, M., K.-i. Yamaguchi, and N. Kaibara, *Clinical Significance of the Loss of KiSS-1 and orphan G-Protein–Coupled receptor (hOT7T175) gene expression in esophageal squamous cell carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2004. **10**(4): p. 1379-1383.
274. Sanchez-Carbayo, M., P. Capodieci, and C. Cordon-Cardo, *Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome*. The American journal of pathology, 2003. **162**(2): p. 609-617.
275. Bilban, M., et al., *Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts*. Journal of cell science, 2004. **117**(8): p. 1319-1328.
276. Cheng, G., et al., *The kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cell population of the arcuate nucleus: sex differences and effects of prenatal testosterone in sheep*. Endocrinology, 2010. **151**(1): p. 301-311.
277. de Roux, N., et al., *Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(19): p. 10972-10976.
278. Seminara, S.B., et al., *The GPR54 gene as a regulator of puberty*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(17): p. 1614-1627.
279. Clarke, I. and J. Cummins, *GnRH pulse frequency determines LH pulse amplitude by altering the amount of releasable LH in the pituitary glands of ewes*. Reproduction, 1985. **73**(2): p. 425-431.
280. Richard, N., et al., *KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated in vivo by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone*. Journal of neuroendocrinology, 2008. **20**(3): p. 381-393.
281. Hrabovszky, E., et al., *The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons*. European Journal of Neuroscience, 2010. **31**(11): p. 1984-1998.
282. Kauffman, A.S., et al., *Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat*. Endocrinology, 2007. **148**(4): p. 1774-1783.
283. Navarro, V., et al., *Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54*. The Journal of physiology, 2004. **561**(2): p. 379-386.
284. Witchel, S.F. and M. Tena-Sempere, *The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic implications*. Fertility and sterility, 2013. **100**(1): p. 12-22.
285. Gorkem, U., et al., *Is there a role for kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome?* Gynecological Endocrinology, 2018. **34**(2): p. 157-160.
286. Kondo, M., et al., *Increase of kisspeptin-positive cells in the hypothalamus of a rat model of polycystic ovary syndrome*. Metabolic brain disease, 2016. **31**(3): p. 673-681.

287. Matsuzaki, T., et al., *Kisspeptin mRNA expression is increased in the posterior hypothalamus in the rat model of polycystic ovary syndrome.* Endocrine journal, 2016: p. EJ16-0282.
288. Osuka, S., et al., *Kisspeptin in the hypothalamus of 2 rat models of polycystic ovary syndrome.* Endocrinology, 2016. **158**(2): p. 367-377.
289. Hwang, Yu Im, et al. *"Can high serum anti-Müllerian hormone levels predict the phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic disturbances in PCOS patients?."* Clinical and experimental reproductive medicine 40.3 (2013): 135-140.
290. Tian, Xuanxuan, et al. *"Serum anti-Müllerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China."* Gynecological Endocrinology 30.11 (2014): 836-839.
291. Tian X, Ruan X, Mueck AO, et al. *Anti-Müllerian hormone levels in women with polycystic ovarian syndrome compared with normal women of reproductive age in China.* Gynecol Endocrinol 2014;30:126–9.
292. Emekci Ozay, Ozlen, et al. *"Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS)."* Gynecological Endocrinology 32.9 (2016): 718-722.
293. Daghestani, Maha H. *"Evaluation of biochemical, endocrine, and metabolic biomarkers for the early diagnosis of polycystic ovary syndrome among non-obese Saudi women."* International Journal of Gynecology & Obstetrics 142.2 (2018): 162-169.
294. El-Shehawy, Yasser M., and Manal A. Safan. *"Evaluation of Serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) and Plasma Metastin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)."* Med. J. Cairo Univ 83 (2015): 399-406.
295. Panidis, Dimitrios, et al. *"Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome."* Fertility and sterility 81.2 (2004): 361-366.

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA SERUM

SIVISINDA AMH VE KİSSPEPTİN DÜZEYİ

Dr.Aybike KAYA

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Danışman

Doç.Dr. Setenay Arzu YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA-2020

Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda hormonal ve metabolik profil ile ilişkili olarak serumda AMH ve kisspeptin konsantrasyonlarını değerlendirmektir. 36 sağlıklı kontrol, 114 yeni tanı konulmuş PKOS'lu hasta olmak üzere yaş aralığı 18-34 ve VKİ'i 19-24.9 kg/m² arasında değişen toplam 150 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. PKOS tanısı konulan 114 hasta, 2012 yılında NIH tarafından düzenlenen çalışmaya göre belirlenen kriterlere göre fenotipik gruplara ayrıldı. 36 hastadan oluşan grup 1:kontrol; 34 hastadan oluşan grup 2: OA+/HA+/PKO+, 27 hastadan oluşan grup 3: OA+/HA+/PKO- ve 32

hastadan oluşan grup 4: HA+/PKO+/OA- ve 21 hastadan oluşan grup 5: OA+/ PKO +/ HA- olmak üzere beş ayrı hasta grubu oluşturduk.

Kan örnekleri erken foliküler fazda (adet döngüsünün 2.- 5. günü arasında) 12 saat açlık sonrası toplandı. Dolaşımda ki LH, FSH, PRL, TSH, total testosteron, DHEA-SO₄, 17-OHPR, progesteron, SHBG, insülin, glukoz, lipid profili, HOMA-IR, AMH ve kisspeptin ölçüldü. Gruplar arasında kisspeptin'in ortalama seviyesi en yüksek grup 2 'de, en düşük ise kontrol grubu olan grup 1'de görülmüştür. AMH düzeyi tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir ve fenotipler arasında fark bulunmamıştır. Kisspeptin ile AMH, Ainsülin, HOMA-IR, total tetosteron ve LH arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. AMH ile kisspeptin, total testosteron, LH ve FAİ arasında pozitif korelasyon, FSH ile negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda PKOS tanısında biyokimyasal bir belirteç olarak önerilen AMH düzeyinin PKOS olan hastaların tüm fenotiplerinde yüksek olmasına rağmen, fenotiplerin tanımlanmasında bir rolü olmadığı bulunmuştur. Kisspeptin düzeyinin, şiddetli form olarak da adlandırılan fenotip 1 grubu için tanı değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ve obez olmayan hastalarda ki heterojeniteyi kısmen açıklamaktadır.

Anahtar Kelimeler: PKOS; AMH; Kisspeptin

SUMMARY

AMH AND KISSPEPTIN LEVEL IN SERUM FLUID IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVER SYNDROME

The aim of this study is to evaluate the serum concentrations of AMH and kisspeptin in relation to hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). A total of 150 patients, including 36 healthy controls and 114 diagnosed PCOS patients, ranging in age from 18 to 34 and BMI between 19-24.9 kg / m². 114 patients diagnosed with PCOS were divided into phenotypic groups according to the criteria determined according to the Workshop organized by NIH in 2012. Group of 36 patients 1: control; Group 2 of 34 patients 2: OA + / HA + / PKO +, group of 27 patients 3: OA + / HA + / PKO- and group of 32 patients 4: HA + / PKO + / OA- and group of 21 patients 5: OA + / PKO + / HA- , we divided five separate patient groups.

Blood samples were collected in the early follicular phase (2nd to 5th day of the menstrual cycle) after 12 hours of fasting. LH, FSH, PRL, TSH, total testosterone, DHEA-SO₄, 17-OHPR, progesterone, SHBG, insulin, glucose, lipid profile, HOMA-IR, AMH and kisspeptin were measured in the circulation. The average level of kisspeptin among the groups was highest in group 2 and the lowest was in group 1 the control group. The average level of kisspeptin among the groups was highest in group 2, and the lowest was in group 1 which is the control group. The level of AMH was statistically significantly higher in all groups compared to the control group, and there was no difference between the phenotypes. Positive correlation was detected among the variable kisspeptin and AMH, insulin, HOMA-IR, total testosterone and LH. A positive correlation was determined among the variable AMH and kisspeptin, total testosterone, LH and FAI, and negative correlation with FSH.

In our study, although the AMH level recommended as a biochemical marker in the diagnosis of PCOS was high in all phenotypes of patients with PCOS, it was found that it did not play a role in the definition of phenotypes. The level of

kisspeptin was found to be higher for the phenotype 1 group, also called the severe form, and partially explains the heterogeneity in non-obese patients.

Keywords: PCOS; AMH; Kisspeptin



ÖZGEÇMİŞ

Aybike KAYA, 02.11.1988 tarihinde Konya’da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Konya’da tamamladıktan sonra 2015 yılında üniversite eğitimini Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tamamladı. Ardından 25 Ocak 2016 tarihinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimi almaya başlamıştır.



UZMANLIK TEZİ ETİK KURUL KARARI



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2019/12

Toplantı Tarihi : 16.10.2019

Karar Sayısı 2019/271 S.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Setenay Arzu YILMAZ'ın "Polikistik over sendromlu hastalarda serum sıvısında AMH ve Kisspeptin düzeyi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 20.09.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Setenay Arzu YILMAZ'ın "Polikistik over sendromlu hastalarda serum sıvısında AMH ve Kisspeptin düzeyi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacı: Aybike KAYA.

