



**T.C  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BURSA YÜKSEK İHTİSAS  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**OBEZ OLAN VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER  
SENDROMU TANILI HASTALARDA İL-17A DÜZEYİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Esen nlen**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**Bursa/2018**





**T.C  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BURSA YÜKSEK İHTİSAS  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**OBEZ OLAN VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER  
SENDROMU TANILI HASTALARDA İL-17A DÜZEYİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Esen nlen**

**Danışman: Prof. Dr. Gürcan Kısakol**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**Bursa/2018**

## 1. TEŞEKKÜR

Bu yüce sanatı bana öğreten, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Gürcan KISAKOL olmak üzere değerli hocalarım Doç. Dr. D. Sinem K. KIYICI, Doç. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU, Doç. Dr. Cuma Bülent GÜL, Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ, Yard. Doç. Dr. Nizamettin KOCA ve Uzm. Dr. Mustafa Ahmet HÜNÜK'e; asistanlığım süresince birlikte çalıştığım bütün uzmanlarıma, öğrenim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve tezimde emeği olan Doç. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ'a;

Eğitimime katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili kıdemlilerime ve zorlu asistanlık sürecini kolaylaştıran ve güzel anılar biriktirmemi sağlayan birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Bünyamin POLAT, Dr. Derya KOÇASLAN, Dr. Tufan TEKER, Dr. Ali Osman ÇELİK, Dr. Seren ŞEVİKER, Dr. Direnç ÇELİK, Dr. Gamze ORHAN, Dr. Cem KAYA, Dr. Sercan AVUL, Dr. Yasemin ÇALIŞKAN, Dr. Ebru DEMİR, Dr. Orhan ONART, Dr. Bilal ASLAN, Dr. Gamzegül TANDIRCI, Dr. Enes KOCAMAN, Dr. Şebnem NAK ve Dr. Barış AKKOÇ'a;

Birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Binbir emek ve fedakârlıkla beni bu günlere getiren, dualarını hiçbir zaman esirgemeyen en büyük destekçilerim canım annem ve babama;

Sahip olduğum için hergün şükrettiğim, varlığıyla bana güç veren, her günümü onu özleyerek geçirdiğim oğlum Ertuğrul'a;

Ve asistanlık eğitimim boyunca en az benim kadar çalışan, nöbet tutan, uykusuz kalan, hayat arkadaşı sözünü en çok hak eden eşim Mustafa' ya sonsuz teşekkür ederim...

## 2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	i
2. İÇİNDEKİLER .....	ii
3. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
4. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
5. 1. ÖZET .....	viii
5. 2. ABSTRACT .....	x
6. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
7. GENEL BİLGİLER.....	3
<i>POLİKİSTİK OVER SENDROMU</i> .....	3
Tanım.....	3
Patofizyoloji.....	4
1) Genetik faktörler: .....	4
2) Gonadotropin sekresyon defektleri: .....	4
3) Androjen biyosentezi ve etkisi: .....	4
4) Gen varyantları: .....	4
5) İnsülin sekresyonu ve etkisi:.....	5
6) Diyet ve obezite;.....	5
7) Antiepileptik kullanımı: .....	5
8) Endokrin bozucular: .....	6
Tanı.....	6
Ayırıcı tanılar.....	8
PKOS ile ilişkili Klinik Durumlar ve Uzun Dönem Risk Faktörleri.....	8
1) Obezite; .....	9
2) Glukoz İntoleransı ve Diyabet; .....	9
3) Hipertansiyon; .....	9
4) Koroner Arter Hastalığı;.....	10
5) Kanser;.....	10
6) Uyku Apnesi;.....	11

7) Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı; .....	11
8) Depresyon ve anksiyete bozuklukları .....	11
Tedavi .....	11
<i>İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE İL 17A</i> .....	13
<i>PKOS PATOGENEZİNDE İL 17A’NIN YERİ</i> .....	14
<b>8. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>15</b>
<i>KULLANILAN LABORATUAR YÖNTEMLERİ</i> .....	17
IL17 Düzeyinin Ölçülmesi.....	17
<i>KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER</i> .....	19
<b>9. BULGULAR</b> .....	<b>20</b>
<b>10. TARTIŞMA</b> .....	<b>35</b>
<b>11. KAYNAKLAR</b> .....	<b>43</b>
<b>12. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>49</b>

### 3. SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AES</b>	Androjen Excess Society
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BPA</b>	Bisfenol A
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein
<b>CTLA-8</b>	Cloned from an activated T cell
<b>DHEAS</b>	Dehidroepiandrosteron Sülfat
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
<b>ESC</b>	Endocrine Society Clinical
<b>FSH</b>	Folikül Stimulan Hormon
<b>GFR</b>	Glomerul Filtrasyon Hızı
<b>GnRH</b>	Gonadotropin salgılayıcı Hormon
<b>HbA1c</b>	Glikozile Hemoglobin
<b>HDL</b>	Kol. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>HOMAİR</b>	İnsülin Direnci
<b>İL 17A</b>	İnterlökin 17A
<b>İL 6</b>	İnterlökin 6

<b>KKH</b>	Koroner Kalp Hastalığı
<b>KOK</b>	Kombine Oral Kontraseptif
<b>LDL Kol.</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>LH</b>	Luteal Hormon
<b>MPV</b>	Ortalama Trombosit Hacmi
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>NLO</b>	Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>OGTT</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PKOM</b>	Polikistik Over Morfolojisi
<b>PKOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>SHBG</b>	Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
<b>VTE</b>	Venöz Tromboemboli
<b>VYO</b>	Vücut Yağ Oranı

## 4. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> PKOS tanısında kullanılan kriterler .....	6
<b>Tablo 2:</b> PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	20
<b>Tablo 3:</b> PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	21
<b>Tablo 4:</b> PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubunun hormonal verilerinin karşılaştırılması .....	22
<b>Tablo 5:</b> PKOS tanılı obez olan ve obez olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	23
<b>Tablo 6:</b> Kontrol grubundaki obez olan ve obez olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	24
<b>Tablo 7:</b> PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundaki obez olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	25
<b>Tablo 8:</b> PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundaki obez hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 9:</b> PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunda İL 17A düzeyinin karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 10:</b> PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunun obez olan ve olmayan hastalara göre İL 17A düzeyinin karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 11:</b> Obez olan ve obez olmayan hastalarda İL 17A düzeyinin karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 12:</b> Obez olan ve obez olmayan hastaların PKOS varlığı ve yokluğunda İL 17A düzeyinin karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 13:</b> PKOS tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 14:</b> PKOS tanılı obez olan ve obez olmayan hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile korelasyonu .....	31

**Tablo 15:** Kontrol grubundaki obez olan ve obez olmayan hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile korelasyonu ..... 32

**Tablo 16:** İL 17A düzeyine demografik ve laboratuvar verilerinin etkileri ..... 34

**Şekil 1:** Kontrol ve PKOS grubunda İL 17A düzeyi dağılımı ..... 40



## 5. 1. ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda polikistik over sendromu ve obezite ile İL 17A arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** PKOS tanısı olan 55 hasta (obez/obez olmayan:21/34, ortalama yaş: 24 (18-37) yıl) ve 29 sağlıklı kontrol (obez/obez olmayan:12/17, ortalama yaş: 32 (21-44) yıl) çalışmaya alındı. Tüm gönüllülerin fizik muayene ve antropometrik ölçümleri yapıldıktan sonra 8-10 saatlik açlığı takiben alınan serum örneklerinden İL 17A düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunun boy, kilo, BKİ, bel çevresi ve vücut yağ oranı benzerdi. Glukoz, BUN, kreatinin, serum total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, Trigliserid, lökosit, NLO, MPV, TSH, FSH, estradiol ve prolaktin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ALT, AST, LH, Total testosteron, DHEAS ve 17OH progesteron seviyeleri iste kontrol grubu ile kıyaslandığında PKOS tanılı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p= 0,017$ ,  $p= 0,005$ ,  $p= 0,045$ ,  $p= 0,003$ ,  $p<0,001$  ve  $p= 0,002$ ). HOMAIR ve insülin seviyeleri PKOS tanılı hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla;  $p= 0,216$  ve  $p= 0,174$  ). LDL kolesterol ve trombosit düzeyi ise PKOS tanılı hastalarla kıyaslandığında kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla  $p= 0,01$  ve  $p= 0,043$ ). PKOS tanılı hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında İL17A düzeyi daha yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,535$ ).

Hastalar PKOS'dan bağımsız olarak obez olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı grupta incelendiğinde ise obez olmayan PKOS tanılı hasta grubunda ALT, AST, total testosteron, DHEAS ve 17 OH progesteron düzeyleri daha yüksek idi (p değerleri sırasıyla 0,034; 0,003; 0,023; 0,027 ve 0,001). Obez olan PKOS tanılı hasta grubunda, obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HDL anlamlı olarak daha yüksek, LDL daha düşük saptandı (sırasıyla;  $p=0,036$  ve  $p=0,049$ ). Yine obezlerde PKOS grubunda insülin, LH ve DHEAS düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi (p değerleri sırasıyla 0,017; 0,024 ve 0,007). İL 17A düzeyi ise obez olan grupta obez olmayan grup ile

kıyaslandığında daha yüksekti ancak yine arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,715$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda PKOS tanılı hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında ve obez hastalarda obez olmayanlarla kıyaslandığında İL 17A düzeyi daha yüksek olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İL 17A ile PKOS'un ilişkilendirilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** PKOS, İL 17A, obezite



## 5. 2. ABSTRACT

**Aim:** In our study, it was aimed to evaluate the possible association between IL-17A and polycystic over syndrome and obesity.

**Material and Methods:** There were 55 patients with PCOS diagnosis (obese / non-obese: 21/34, mean age: 24 (18-37) years) and 29 healthy controls (obese / non-obese: 12/17, mean age: 32) were taken into trial. After physical examination and anthropometric measurements of all volunteers, IL-17A levels were studied from serum samples taken after 8-10 hours of fasting.

**Results:** The height, weight, BMI, waist circumference, and body fat percentage of the patient and control group were similar. There was no statistically significant difference in terms of glucose, BUN, creatinine, serum total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, VLDL cholesterol, triglyceride, leukocyte, NLO, MPV, TSH, FSH, estradiol and prolactin. The levels of ALT, AST, LH, total testosterone, DHEAS and 17OH progesterone levels were significantly higher in patients with PCOS compared with control group ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,005$ ,  $p = 0,045$ ,  $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$  and  $p = 0.002$  respectively). Although the HOMAIR and insulin levels were higher in patients with PCOS, the difference was not statistically significant ( $p = 0,216$  and  $p = 0,174$ , respectively). LDL cholesterol and thrombocyte levels were significantly higher in the control group compared to patients with PCOS ( $p = 0.01$  and  $p = 0.043$ , respectively). The level of IL17A was higher when compared with the control group of patients with PCOS, but the difference was not statistically significant ( $p = 0.535$ ).

The ALT, AST, total testosterone, DHEAS and 17 OH progesterone levels were higher in patients with non-obese PCOS when the patients were examined in two groups as obese and non-obese patients independently of PCOS ( $p$  values 0.034; 0.023, 0.027 and 0.001). HDL was significantly higher and LDL was lower in the obese group of patients with PCOS ( $p = 0.036$  and  $p = 0.049$ , respectively), compared with the obese control group. Also, insulin, LH and DHEAS levels were significantly higher in the obese PCOS group ( $p$  values 0.017, 0.024 and 0.007, respectively). The level of IL-17A was higher in the obese group compared to the non-obese group, but again there was no statistically significant difference ( $p = 0,715$ ).

**Conclusions:** Although, there was a higher level of IL-17A; in patients with PCOS compared to the control group and in obese patients compared to non-obese patients in our study. But, there was no statistically significant difference was found between groups. There is a need for more work in order to be able to relate the PCOS to the province 17A.

**Keywords:** PCOS, IL 17A, obesity



## 6. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık rastlanan endokrinopatilerden birisidir ve genel olarak kadınların yüzde 5 ile 12'sini etkilediği düşünülmektedir. Sendrom, oligomenore ve hiperandrojenizm ile klinik olarak karakterize edilmekle birlikte; obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer, obstrüktif uyku apnesi, kardiyovasküler hastalıklar, duygudurum bozuklukları ve yeme bozuklukları açısından da risk oluşturur. PKOS; hirsutizimli kadınların %90'dan fazlası, oligomenore yaşayan kadınların %90'ı, persistan aknesi bulunan kadınların %80'den fazlası ve kısırılığa yol açan anovulatuvar hastalıkların %75'i ile ilişkili olarak bulunmuştur (1).

Rotterdam kriterlerinden (oligo/anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları ve ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi) iki ve daha fazlasının bulunması ile polikistik over sendromu tanısı konulur (2). Oligo-anovulasyona ve/veya hiperandrojenizme neden olabilecek diğer durumlar (hipotiroidi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve androjen salgılayan tümörler gibi ) PKOS tanısını koyabilmek için dışlanmalıdır.

Çağımızın en büyük sağlık sorunlarından birisi de obezitedir. Dünya sağlık örgütü obezite sınıflamasına göre tanı beden kitle indeksinin (BKİ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması ile konulur. Obezite aynı zamanda belirgin bir mortalite artışı ve artmış tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı riski ile de ilişkilidir. PKOS tanılı kadınların yaklaşık % 40 ile 85'inin aynı yaş grubundaki kontrollerle kıyaslandığında aşırı kilolu veya obez olduğu saptanmıştır (3). Ancak obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı olur. Bu nedenlerle yaşam kalitesi ve refahı için PKOS'lu kadınlarda tanı ve tedavi önem arz etmektedir.

Son yıllarda, bağışıklık ile infertilite arasındaki ilişkinin keşfedilmesi araştırmaların odağı haline gelmiştir. Açıklanamayan infertilitenin % 30-40'ında sitokin dengesindeki değişikliklerin, bazı immünolojik infertilite koşullarının

oluşmasında bir neden veya temel faktör olabileceği düşünülmektedir. Aslında, üreme sıvılarında bağışıklık sisteminin önemini gösteren; sağlıklı erkek ve kadınların seminal plazma ve folliküler sıvısının, birçok immünolojik faktörü içerdiğini bildiren birçok çalışma vardır (4, 5). Üreme sistemi enflamasyonu ve enfeksiyonu, spermatozoanın sayı, motilite ve fertilizasyon kapasitesindeki azalmalara ve morfolojide değişikliğe neden olabilir (6). CTLA-8 olarak da bilinen İnterlökin 17A (İL 17A) yaklaşık 32 kDa'lık homodimerik proinflamatuvar bir sitokindir. İL-17A, inflamatuvar sitokinler, kemokinler, antimikrobiyal peptidleri ve matriks metaloproteinazları kodlayan genlerin ekspresyonunu indükleyerek güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur (7). Yapılan bazı çalışmalarda, çeşitli nedenlerle infertil olan hastalarda ve morbid obez hastaların yağ dokusunda da İL 17A'nın yeri olduğu gösterilmiştir (8, 9). Ancak ne yazık ki, İL-17A'nın rolünün yanı sıra bu ailenin diğer üyelerinin üreme bozuklukları ile ilişkisi hakkında bilgiler kısıtlıdır.

Kemirgen modellerinde ve insanlarda yapılan son araştırmalardan elde edilen verilerde, İL-17A'nın obezitede yağ dokusunda iltihabın indüksiyonunda da rol oynadığı görülmektedir. TNF- $\alpha$ , İL-6 ve C-reaktif protein gibi klasik pro-inflamatuvar mediatörlerin aksine, İL-17A gibi T-hücrelerinden türetilen sitokinler, obezitede yoğun şekilde araştırılmamıştır. Yakın zamanda, obezite, glikoz homeostazı ve adipogenez sırasında adipoz dokuda iltihaplanma indüksiyonunda İL-17A'nın rol oynadığı ileri sürülmüştür. İL-17A gibi inflamatuvar sitokinlerin adipositlerin farklılaşmasını ve bunların adipo / sitokin salgılama kapasitelerini düzenlediği bildirilmiş olmasına rağmen, İL-17A ile diğer adipo / sitokinler arasındaki ilişki hala bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda da, BKİ 30 kg/m<sup>2</sup> altında ve üzerinde olan PKOS tanılı hastalarda dolaşımdaki İL 17A düzeyinin karşılaştırılması ve bu sonuçların sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanması amaçlanmıştır. PKOS etyolojisinde İL 17A düzeyinin yer alıp almadığı, obezitenin PKOS ile ilişkisi ve İL 17A düzeyini etkileyip etkilemediği gibi sorulara cevap aranacaktır. İL 17A düzeyinin PKOS ile ilişkilendirilmesi durumunda ilerleyen zamanlarda İL 17A'yı inhibe eden monoklonal antikörlerin PKOS tedavisinde kullanılması düşünülebilir.

## 7. GENEL BİLGİLER

### POLİKİSTİK OVER SENDROMU

#### Tanım

Polikistik over sendromu ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (10). Etiyolojisi belirsiz, karmaşık bir genetik özelliği olan, çevresel faktörlerden etkilenen metabolik bir hastalıktır. Kadınların en yaygın endokrin metabolik bozukluklarından biri olarak kabul edilmektedir. Sendrom, oligomenore ve hiperandrojenizm ile klinik olarak karakterize edilmekle birlikte; obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer, obstrüktif uyku apnesi, kardiyovasküler hastalıklar, duygudurum bozuklukları ve yeme bozuklukları açısından da risk oluşturur.

Tanımda AES (Androjen Excess Society) tanımlaması, National Institutes of Health (NIH) kriterleri ve Rotterdam Kriterleri gibi çeşitli yöntemler belirlenmiştir. Kullanılan tanı kriterine göre prevalansı da farklılık göstermektedir. NIH kriterlerine göre kadınların % 4-7'sinde (11, 12), Rotterdam kriterlerine göre ise % 15-18'inde görüldüğü düşünülmektedir (12).

Bir dizi durum PKOS prevalansının artışıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek riskli olarak adlandırılacak bu gruplar; oligomenoreik infertilite öyküsü (13-15), obezite ve / veya insülin direnci öyküsü (16-19), tip 1 (20, 21), tip 2 (22, 23) veya gestasyonel diabetes mellitus öyküsü (24, 25), prematüre adrenarş öyküsü(26, 27), PKOS tanılı birinci derece akrabalar (28, 29), Kafkasya veya Afrikalı Amerikalı kadınlarla karşılaştırıldığında belirli etnik gruplar (ör. Meksika Amerikan, Avustralya aborijinleri) (30-32) ve anti epileptik ilaç kullanımını olarak özetlenebilir.

## **Patofizyoloji**

PKOS, oluşumunda genetik (multigenik) ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde genetik faktörler, hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, steroidogenez bozukluğu, intraovarian faktörler, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, obezite, anormal granüloza hücreleri ve enzimatik defektler yer almaktadır.

### **1) Genetik faktörler:**

Genetik faktörlerin PKOS patogenezinin % 70'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. PKOS tanılı kadınların annelerinde ve kız kardeşlerinde PKOS prevalansı % 20 ile 40 arasında değişmekte ve genel nüfusta görülen orandan daha yüksek olduğundan PKOS'da genetik faktörlerin etkisini kanıtlar niteliktedir (28, 29).

### **2) Gonadotropin sekresyon defektleri:**

PKOS tanılı hastalarda serum LH konsantrasyonları daha yüksektir (33, 34). Artmış LH/FSH oranları, over foliküllerinde teka hücrelerindeki androjenlerin hipersekresyonunu daha da arttırır. Foliküler androjenlerdeki artış folikül gelişimini bozmakta, progesteron ile gonadotropin salgılayıcı hormonun (GnRH) normal inhibisyonunu azaltmakta ve PKOS fenotipinin gelişimini daha da arttırmaktadır (35).

### **3) Androjen biyosentezi ve etkisi:**

PKOS'da aşırı intraovaryan androjen, anovulasyon ve polikistik over morfolojisinin (PKOM) altında yatan bir sebep olduğu düşünülen granüloza hücre işlev bozukluğuna neden olur. Androjenlerin fazla miktarı, anormal derecede küçük foliküllerin büyümek için uyarılmasını sağlar. Ayrıca follikülün prematüre luteinizasyonuna, yani orta foliküler fazda granüloza hücre luteinizasyonuna katkıda bulunur ve bu, oligo-anovulasyonlarda dominant follikülün oluşmasını engeller. Küçük folliküllerin artması ve androjen fazlalığından kaynaklanan dominant follikül gelişim evresindeki problemler, PKOM ve anovülasyonun temelini oluşturur (11).

### **4) Gen varyantları:**

Normal ve PKOS tanılı kadınların teka hücreleri üzerine yapılan bir çalışmada, DENND1A proteininin, sitoplazmada ve teka hücrelerinin çekirdeğinde bulunduğu ve gen düzenlenmesinde olası bir rolü olduğu düşünülmüştür. DENND1A varyant 2

(DENND1A.V2) protein ve mRNA düzeylerinin PKOS teka hücrelerinde arttığı, eksozomal DENND1A.V2 RNA'nın PKOS tanılı kadınların idrarında normal sikluslu kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (36).

##### **5) İnsülin sekresyonu ve etkisi:**

Hiperandrojenizm, PKOS 'un birçok formunun (fenotipi) oluşmasının temel nedenidir. Androjenler öncelikle yumurtalıklar tarafından ve ikinci olarak adrenaller tarafından salgılanır. Hiperinsülinizm PKOS'ta hiperandrojenizm ile ilişkili olmasına rağmen, tek başına insülin direnci PKOS gelişimi için yeterli değildir. Bu da hiperandrojenizm için altta yatan genetik bir yatkınlığın da bulunduğunu göstermektedir (17). PKOS tanılı hastaların, oral glikoz tolerans testine yanıt olarak hiperinsülinemik olduğu gözlenmiştir. İnsülin, androjenlerin salınımını uyarır (37, 38) ve hepatik seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini inhibe eder (39, 40), bu da serbest androjenlerde bir artışa neden olur. İnsülin rezistansı, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı oluşabilir. Başta metformin, tiyazolidinidion ve d-chiro-inositol olmak üzere insülin duyarlılaştırıcı ajanların insülin direncinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle insülin duyarlılığını arttıracak kilo kaybı veya insülin düzeyini düşüren herhangi bir tedavi, ovulasyonu ve gebeliği kolaylaştırabilir (11).

##### **6) Diyet ve obezite;**

Muhtemelen PKOS gelişimini en net etkileyen çevresel faktör diyet ve obezitedir. PKOS hastalarının birinci derece akrabalarında metabolik sendromun veya parametrelerinin prevalansı yüksektir ve bu faktörlerin PKOS patogenezi ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir (11). Obezite varlığı, insülin direncini, menstrüel disfonksiyonun ciddiyetini ve PKOS 'daki gebe kalma oranlarını azaltır ve metabolik sendrom, glukoz intoleransı, kardiyovasküler risk faktörleri ve uyku apnesinin prevalansını artırır (41-45).

##### **7) Antiepileptik kullanımı:**

Çevresel faktörler arasında antiepileptik ilaç kullanımı da sayılabilir. Antiepileptik ilaç alan epilepsili kadınlarda PKOS sıklığının arttığını gösteren bazı çalışmalar, ilişkinin antiepileptik ilaçtan bağımsız olduğunu ileri sürmektedir (46). Mevcut birçok veri ise şu anda bu kadınlarda artmış PKOS oranının antiepileptik ilaç

kullanımına, özellikle de valproata bağlı olduğunu bildirmektedir (47-49). Antiepileptik bir ilaç olan valproik asit, sitokrom P450c17'yi kodlayan ve hiperandrojenik anovulasyona ve polikistik over morfolojisine neden olabilen steroidojenik gen CYP17'nin transkripsiyonunu doğrudan artırır. Ayrıca valproik asitin, teka hücrelerinde androjen biyosentezini güçlendirdiği de bilinmektedir (50).

### 8) Endokrin bozucular:

Bisfenol A (BPA) gibi endokrin bozucuların da PKOS patogenezindeki yeri araştırılmıştır. PKOS tanılı bireylerde BPA düzeylerinin kontrollerle kıyaslandığında bir miktar daha yüksek olduğu saptanmış ancak arada nedensellik kurulacak sonuçlara ulaşılamamıştır (51, 52).

### Tanı

PKOS tanısı için AES (Androjen Excess Society) tanımlaması, National Institutes of Health (NIH) kriterleri ve Rotterdam Kriterleri gibi çeşitli yöntemler belirlenmiş ve tablo 1 'de özetlenmiştir. Ancak en çok kabul gören ve tarafımızca da kullanılan tanımlama 2003 yılında belirlenen Rotterdam kriterleridir (2, 53, 54).

**Tablo 1: PKOS tanısında kullanılan kriterler**

National Institutes of Health (NIH) kriterleri 1990	Rotterdam Kriterleri 2003	AES (Androjen Excess Society) tanımı 2006
İrregüler menstruasyon (oligo/amenore)	İrregüler menstruasyon (oligo/amenore)	Ovaryan disfonksiyon: oligo-amenore ve/veya USG polikistik over görünümü
Hiperandrojenizmin klinik/biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik/biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik/biyokimyasal belirtileri
Diğer tanıların dışlanması: KAH, androjen salgılayan tümör gibi	Ultrasonda polikistik over görünümü	Diğer tanıların dışlanması: KAH, androjen salgılayan tümör gibi

*Not:* Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı koymak için belirtilen üç kriterden ikisinin, NIH ve AES kriterlerine göre tanı koymak için ise tüm kriterlerin sağlanması gerekmektedir.

Menstruel düzensizlik tipik olarak peripubertal dönemde başlar ve menarş gecikebilir. Ancak geçmişte menstrüel siklusların düzenli olması PKOS tanısını ekarte ettirmemektedir. Adet düzeni tipik olarak oligomenore (1 yılda 9'dan az adet görme) ve daha az sıklıkla amenore (3 veya daha fazla ardışık ay boyunca adet görmeme) şeklindedir. Alternatif olarak, polimenore de nadir olarak görülebilir. Amenorenin nedeni kronik anovulasyon ve progesteronun olmaması nedeniyle progesteron çekilme kanamasının olmamasıdır.

Hiperandrojenizm tanısı ise klinik (akne, hirsütizm, erkek tipi saç dökülmesi) ve/veya biyokimyasal olarak serum androjen hormon konsantrasyonlarının ölçümü ile konulabilir. Klinik hiperandrojenizm tanısında en sık karşılaşılan belirti ve bulgu hirsütizmdir. Hirsütizm, kadınlarda androjen duyarlı bölgelerde (üst dudak, çene, periareolar alan, karın orta hat, ön kol, uyluk iç kısım ve sakral bölge) kalın ve pigmentli terminal kıllanma artışıdır. PKOS tanılı hastaların % 70'inde hirsütizm görülmektedir (55). Hirsütizm tanısında modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması kullanılmakta, androjene en duyarlı dokuz vücut alanının her birine 0 (kıllanma yok) ile 4 (ciddi kıllanma artışı) arasında bir puan verilmekte ve bunlar hormonal hirsütizm skoru sağlamak için toplanmaktadır. Tanı için 8 ve üzeri puan gerekmektedir (56). 1 ile 7 puan aralığındaki skor "fokal" hirsütizm olarak değerlendirilmektedir ve yaygın bir normal varyanttır. Akne PKOS tanılı hastaların yaklaşık 1/3'nde saptanabilir. Androjenler yağ üretimini artırarak bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlar ve akne oluşumuna neden olurlar. Ayrıca alopesi de PKOS'da sık görülen bulgulardan birisidir. PKOS tanılı hastalar tüm alopesili kadınların %10-40'nı oluşturur (53).

PKOS tanısını tek başına koyabilecek bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Androgen Excess Society 2006 raporunda serbest testosteron dahil androjenlerin hiperandrojenemi tanısı için tek kriter olmadığını, sadece yardımcı olduğunu ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığını belirtmiştir (57). PKOS tanılı kadınların % 60-80'inde dolaşımda testosteron düzeyleri, % 25'inde ise DHEA-S düzeyi yüksektir (58).

Ultrasonografik olarak polikistik over sendromu tanısı koyabilmek için en az bir over hacminin >10 ml olması ve/veya 2-9 mm'lik  $\geq 12$  adet antral folikül saptanması gerekmektedir. Ancak over volumü PKOS olsun ya da olmasın yaşla

birlikte azalmaktadır, bu yüzden 40 yaşın üstünde polikistik over USG görünümünü tanımlamak için yaş bazlı kriterlerin kullanılması önerilmiştir (59).

Hastalığın semptomlarına göre farklı PKOS fenotipleri tanımlanabilir (53). PKOS tanı kriterlerinden hiperandrojenemi, hirsutizm, oligo-anovulasyon ve polikistik over görünümü semptom ve bulgularının ikisi, üçü ya da dördü farklı kombinasyonlarda PKOS hastalarında bulunabilmekte ve farklı fenotiplere sebep olmaktadır. Günümüzde sıkça kullanılan Rotterdam kriterlerine göre 10 farklı PKOS fenotipi tanımlanabilir (53).

### **Ayırıcı tanıları**

PKOS tanısını koyabilmek için oligo-anovulasyonun asıl şikayet olduğu diğer durumlar dışlanmalı ve ayırıcı tanı olarak değerlendirilmelidir (60). Oligomenoreye sebep olabilecek diğer durumlar açısından gebeliği ekarte etmek için serum hcG düzeyi; hipotiroidi, hiperprolaktinemi, primer ovaryan yetmezlik ekartasyonu için ise serum TSH, PRL, FSH düzeyleri bakılmalıdır. Hiperandrojenizm nedenlerinden biri olan klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ekartasyonu için Serum 17-hidroksiprogesteron düzeyinin ölçümü ve ACTH stimülasyon testi yapılabilir (61). Cushing sendromlu bazı hastalar da PKOS hastalarına benzer özellikler gösterebilirler (oligomenore, hirsutizm, obezite). Buna rağmen hipertansiyon, mor strialar, proksimal kas güçsüzlüğü gibi bazı belirtiler ile PKOS'dan ayrılırlar. Ayrıca androjen salgılayan tümörler veya ovaryan hipertekozis durumlarında serum testosteron seviyesi genellikle 150 ng/dl'nin üzerindedir ve adrenal tümörlerde DHEA-S konsantrasyonları 800 mcg/dl'nin üzerindedir (62).

### **PKOS ile ilişkili Klinik Durumlar ve Uzun Dönem Risk Faktörleri**

PKOS tanılı hastalarda obezite ve insülin direnci prevalansı yüksektir (63). Bu hastalar tip 2 diabet, dislipidemi ve koroner vasküler hastalık açısından yüksek risklidir (64). Yapılan bazı çalışmalarda tanıda NIH kriterlerinin kullanımının Rotterdam kriterlerine göre metabolik risklerin tahmininde daha uygun olduğu gösterilmiştir (65, 66). PKOS tanısı konduktan sonra kardiyovasküler risk, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, duygudurum bozuklukları ve uyku apnesi ile ilgili ileri değerlendirme yapılmalı, kardiyometabolik riskler değerlendirilmelidir.

### 1) Obezite;

Fazla kilolu veya obez olmakla ilişkili morbidite ve mortalite, Hipokrat döneminden 2500 yıl öncesinden beri tıp mesleği tarafından bilinmektedir. Beden kitle indeksi (kilogram cinsinden ağırlığa, metre kare olarak bölünen boy) hesaplanarak belirlenir. Dünya sağlık örgütünün obezite sınıflamasına göre BKİ'nin 18,5 ile 24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olması normal kilo; 25 ile 29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olması fazla kilo;  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması obezite olarak tanımlanmıştır. Şiddetli obezite, BKİ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (veya komorbiditeler varsa  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) olarak tanımlanır. Obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır (12). PKOS'da android tipte obezite olur. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen yapım hızı da artmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda yüksek androjen düzeylerine sahip kadınların yağ oranı yüksek ve karbonhidrattan zengin besinlere karşı fazla istek duydukları (67) ve muhtemelen bu besinlerin alımının daha yüksek olduğu bulunmuştur (68). Peripubertal kız çocuklarında yapılan bir çalışmada artan vücut kitle indeksinin (BKİ) serum total testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S konsantrasyonlarında artışla ilişkili olması nedeniyle obesitenin hiperandrojenemiye katkısı olduğu gösterilmiştir (69).

### 2) Glukoz İntoleransı ve Diyabet;

PKOS'lu kadınlarda obezite ve insülin direnci prevalansı yüksektir. Bu hastalar tip 2 diabet, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı (KKH) için artmış risk altındadır. Yaş, BKİ, artmış bel çevresi ve birinci dereceden yakınlarında diabet öyküsü PKOS'da diabet risk faktörleri arasında sayılabilir. Bu nedenle tanı sonrası iki saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir. Eğer bu mümkün değilse, açlık glikozu, glikolize hemoglobin (A1C) konsantrasyonunun bir ölçümü ile birlikte değerlendirilmelidir (2, 54, 70).

### 3) Hipertansiyon;

Kan basıncı genetik faktörler, fiziksel aktivite, tuz alımı gibi birçok faktörden etkilenir. PKOS tanılı hastalarda, sağlıklı kişilere göre 2,5 kat daha fazla hipertansiyon görüldüğü saptanmıştır (71). PKOS tanılı kadınlarda oluşan hipertansiyonda endotelin-1 ve androjen düzeylerindeki yüksekliğin etkili olduğu düşünülmektedir (72).

#### **4) Koroner Arter Hastalığı;**

PKOS tanılı kadınlarda, hiperandrojenizm ve obezite nedeni ile dislipidemi gelişebilir ve bu nedenle koroner arter hastalığı riski artar. İnsülin rezistansı da dislipidemiye katkıda bulunur. HDL/LDL oranı azalır, trigliserit artar. Hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi adipositlerin katekolaminlerle indüklenmiş lipolizini artırır ve dolaşıma serbest yağ asidi salgılanmasını sağlar. Karaciğerde artan serbest yağ asitleri de VLDL sekresyonunu stimüle eder ve bu da hipertrigliseridemi ile sonuçlanır. PKOS tanılı kadınlarda hepatic lipaz aktivitesi de arttığından büyük lipoprotein partiküllerinin daha aterosjenik olan küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bu durum HDL'de azalma ve LDL'de artmayı açıklamaktadır. Bu nedenle; ilk teşhis ve sonrasında kan basıncı ve BKİ ölçümü yapılmalı, lipid profili istenmelidir. Bel çevresi, HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin PKOS tanılı kadınların metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede etkili kombine test olduğu düşünülmektedir (73).

Ayrıca hiperinsülinemi direkt olarak veya IGF-1 aracılığıyla vasküler düz kas hipertrofi ve hiperplazisini uyarak da ateroskleroza yol açabilir. PKOS tanılı kadınlarda ayrıca fibrinoliz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) konsantrasyonu da artmıştır. Bu da tromboz eğilimini artırır ve miyokard infarktüsü (MI) gelişimini kolaylaştırır.

#### **5) Kanser;**

Yapılan bir meta analizde PKOS tanılı kadınlarda endometriyum kanseri riskinin PKOS tanısı olmayan kadınlara göre 3 kat arttığı gösterilmiştir. Yaşam boyu %3 olan endometriyum kanseri riski %9'a çıkmaktadır. PKOS tanılı kadınların %91 gibi büyük bir kısmında endometriyum kanseri gelişmemesine rağmen PKOS'un endometriyum kanseri riskini arttırdığı görülmektedir (74, 75). Ancak endometrial hiperplazi ve kanser taraması için rutin USG kullanımını önerilmemektedir (51, 76).

Meme kanseri ile PKOS arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada PKOS'un meme kanseri riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (75, 77).

Epitelyal ovaryan kanser ile PKOS arasındaki ilişki üzerinde yapılan olgu kontrollü bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS tanılı kadınlarda ovaryan kanser riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (77, 78).

#### **6) Uyku Apnesi;**

Obstrüktif uyku apnesi PKOS tanılı kadınlarda sık görülür. Bu nedenle, PKOS tanılı kadınlar uyku apnesinin belirtileri ve semptomları hakkında (horlama, aşırı gündüz uykusu, sabah baş ağrısı) sorgulanmalıdır.

#### **7) Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı;**

PKOS tanılı kadınlar non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) için yüksek risk altında görülmesine rağmen, bu bozukluk için rutin tarama önerilmemektedir (79).

#### **8) Depresyon ve anksiyete bozuklukları**

PKOS tanılı kadınlarda, PKOS tanısı olmayan benzer BKI 'li kadınlara kıyasla duygudurum bozukluğu (depresyon ve anksiyete) daha olasıdır. Yapılan bir çalışmada PKOS tanılı kadınlar hızlı kilo alımı, menstrüel bozukluklar, istenmeyen kıllar nedeniyle özgüven eksikliği yaşadığını ve bunun sosyal izolasyona neden olduğu, infertilitenin eşlik etmesi halinde ise kendilerini daha az kadınsı hissettiklerini belirtmişlerdir (80). Hastalar yeme bozuklukları (aşırı yemek yeme) için de risk altındadırlar (81). Endokrinoloji ve PKOS Dernekleri PKOS tanılı tüm kadınların depresyon ve anksiyete için taranmalarını önermektedir (82, 83).

### **Tedavi**

PKOS hastasına yaklaşım 2013 ESC (Endocrine Society Clinical) tanı kılavuzunda tanımlanmıştır (57). Tedavinin temel hedefleri; hiperandrojenizm semptomlarının düzeltilmesi (hirsutizm, akne, saç dökülmesi), altta yatan metabolik anormalliklerin, tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin azaltılması, endometrium karsinomu gelişiminin engellenmesi, gebelik düşünmeyen kadınlarda kontrasepsiyon, gebelik düşünen kadınlarda ise ovulasyon indüksiyonun sağlanmasıdır.

Kilo vermek siklusların ovulatuar olmasını ve metabolik riskin azalmasını sağlayabilir (82, 84). Bu nedenle PKOS tanılı fazla kilolu ve obez kadınlarda tedaviye ilk olarak diyet ve egzersiz ile başlanmalıdır.

Menstrüel disfonksiyonun tedavisinde, endometrial hiperplazi ve karsinomdan korunmayı da hedefleyerek ilk basamak tedavi olarak kombine östrojen-progesteron içeren oral kontraseptifler önerilmektedir (76). Ancak oral kontraseptifler, özellikle obezite, yaş ve VTE ile ilgili aile hikayesi olanlarda venöz tromboemboli (VTE) riskini arttırmırlar (85). PKOS bulunmasının VTE için ilave bir risk oluşturup oluşturmadığı net olarak bilinmemektedir. Anovulatuar siklusların tedavisinde, oral kontraseptifler dışında metforminin hastaların %30-50 'sinde ovulatuar siklusları sağladığı saptanmıştır (86, 87).

Hirsutizm tedavisinde ilk seçenek ilaç kombine oral kontraseptiflerdir (KOK) (88). Eğer 6 ay tedavi sonrası yanıt yetersizse tedaviye bir antiandrojenik ilaç (spironolakton, finasterid, flutamid, siproteron asetat) eklenebilir. Ciddi hirsutizm vakalarında KOK + antiandrojen ilk tedavi olarak da başlanabilir (58). Hirsutizmi bazı kadınlarda KOK kontrendike ise spironolakton tek başına başlanabilir (günde 2 defa 50-100 mg) ancak tedavi esnasında kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Çünkü bu esnada gebe kalınırsa erkek fetusta normal genital gelişimi bozulabilir (58). Diğer ilaç seçenekleri; GnRH agonistleri + östrojen-progestin add back tedavisi, metformin ve laser epilasyon gibi mekanik yöntemlerdir.

Obezite ve dislipidemi varlığında ilk olarak diyet ve egzersiz önerilmelidir. Kilo kaybı metabolik sendrom riskini azalacak ve sağlıklı ovulasyonu sağlayacaktır (84). Eğer buna rağmen ovulasyon sağlanamıyorsa bir sonraki basamak ovulasyon indüksiyonu olmalıdır. Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat, metformin, aromataz inhibitörleri, GnRH analogları ve gonadotropinler kullanılabilir. Farmakolojik tedavi yöntemlerinin başarısız olması durumunda, bir sonraki basamak in vitro fertilizasyon uygulanmasıdır.

Metformin ve thiazolidinedion içeren ilaçların PKOS hastalarında insülin seviyesini azalttıkları, ovulasyonu düzelttikleri ve androjen seviyelerini azalttıkları gösterilmiştir (89).

Uyku apnesi varlığında CPAP tedavisi önerilir.

Non alkolik steatohepatit tedavisinde kilo kaybı ve metforminin metabolik ve hepatik fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir.

### **İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE İL 17A**

Akut yada kronik enflamatuvar durumlarda makrofaj ve monositlerden üretilen sitokinlerin etkisiyle bazı akut faz reaktanları artış yada düşüş gösterir. Artış yönünde değişim gösteren, pozitif akut faz reaktanları olarak anılan belirteçler: WBC, CRP, NLO, MPV, trombosit, ESR, serum amiloid A, fibrinojen, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, haptoglobulin, İL-1 reseptör antagonisti, hepsidin, ferritin ve prokalsitonindir. Negatif akut faz reaktanları ise albümin, transferrin ve transtiretindir. İL-6 çoğu akut faz reaktanının ana indükleyicisidir. Naif T lenfositleri ürettikleri sitokinlere göre Th1, Th2, Th9, Th17 ve Th22 hücrelerine dönüşür. CD4+ T hücre alt gruplarının otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli bir yeri olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Th17, İL-17 salgılayan ve inflamatuvar otoimmün hastalıklarda rol alan bir hücre grubudur ve TGF- $\beta$ , İL-1 $\beta$ , İL-6, İL-21, İL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerle farklılaşabilir. İL-23, T hücrelerinin yüzeyinde bulunan İL-23R'ye bağlanarak bu hücrelerden İL-17 salgılanmasını sağlar (90). İL-17 ailesi farklı bir ligand reseptör sinyalizasyon sistemi kullanır. İlk tanımlanan interlökin 17 üyesi IL 17A olup, sonrasında altı IL 17 üyesi daha tanımlanmıştır (IL 17 A-F). İL-17, inflamatuvar bir sitokin olup kemokinleri ve bazı proinflamatuvar sitokinleri uyararak nötrofil göçüne neden olur ve böylece bazı patolojik bozukluklar ortaya çıkar. Son zamanlarda, İL 17 ailesinin inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve malignitede aktif rol oynadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Artmış İL 17 seviyeleri havayolu inflamasyonu, romatoid artrit, intraperitoneal apse ve adezyonlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, allograft reddi, psöriazis, malignite ve multiple skleroz gibi çeşitli durumlar ile ilişkilendirilmiştir. İL-17A salgılayan hücrelerin yüzeyinde CD161 molekülü ya da CCR6 kemokin reseptörü bulunduğu bildirilmektedir. CCR6 bu hücreleri inflamasyon bölgesine çekme görevini yapar .

İL-17A, alerji ve otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynar. Aktif CD4+Th17 hücreleri tarafından yapılır. Fakat çeşitli çalışmalarda CD8+ T,  $\gamma\delta$  T lenfositler ve NK hücreler ile nötrofiller, epitelyal, vasküler endotelial,

miyelomonositik ve kemik iliği stromal hücreleri ile B lenfositler ve fibroblastlar tarafından da üretildiği saptanmıştır. İL-17A, akciğer, dalak, böbrek ve karaciğerde de üretilir.

İL-17B ve İL-17C'nin fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte İL-17C'nin proenflamatuvar sitokinleri ve metalloproteaz oluşumunu uyardığı düşünülmektedir. İL-17D, "İL-22" olarak da bilinmektedir. İskelet kaslarında, beyin, adipoz doku, kalp, akciğer ve pankreasta yüksek oranda; kemik iliği, fetal karaciğer, dalak, lenf düğümü, plasenta, böbrek, timus, tonsillerde ise daha düşük düzeylerde üretilmektedir. İL-17F, İL-17A ile en yüksek homolojiye sahip tip olup, protein düzeyinde %50 benzerlik gösterir. Benzer proenflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyarmakta ve mukozal immün yanıtta yer almaktadır.

### **PKOS PATOGENEZİNDE İL 17A'NIN YERİ**

Son yıllarda, açıklanamayan infertilitenin % 30-40'ında sitokin dengesindeki değişikliklerin, bazı immünojenik infertilite koşullarının oluşmasında bir neden veya temel faktör olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda PKOS patogenezinde İL 17A'nın yeri olduğu gösterilmiştir (91). Başka bir çalışmada çeşitli tanılar nedeniyle (varikosel, endometriozis, PKOS, tubal faktörler vb) infertil olan kadın ve erkek hastalarda da İL 17A düzeyinin arttığı gösterilmiştir (8). PKOS tanısı için baz alınan Rotterdam kriterleri içinde bulunan ve klinik hiperandrojenizm tanısında kullanılan Ferriman Gallwey skorunun yapılan çalışmalarda İL 17A ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (92). Ancak ne yazık ki, İL 17A'nın rolünün yanı sıra bu ailenin diğer üyelerinin üreme bozuklukları ile ilişkisi hakkında bilgiler kısıtlıdır.

Ayrıca kemirgen modellerinde ve insanlarda yapılan son araştırmalarda, İL-17A'nın obezitede yağ dokusunda iltihabın indüksiyonunda ve obezite, glikoz homeostazı ve adipogenez sırasında adipoz dokuda iltihaplanma indüksiyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak TNF- $\alpha$ , İL-6 ve C-reaktif protein gibi "klasik" pro-inflamatuvar mediatörlerin aksine, İL-17A gibi T-hücrelerinden türetilen sitokinler, obezitede yoğun şekilde araştırılmamıştır.

## 8. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 03.10.2017 tarih ve 2017-14/46 nolu kararı ile Ekim 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu, hastanemiz Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine PKOS takibi nedeniyle başvuran 18-55 yaş arası PKOS tanılı hastalardan seçildi. Çalışmaya hasta grubu ile yaş açısından benzer 29 sağlıklı gönüllüden oluşan bir kontrol grubu da dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden aydınlatılmış onam belgesi alındı.

### **Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

- 1-Roterdam tanı kriterlerinin 3'ünden en az 2'sinin karşılanmış olması
- 2-18-55 yaş arası olması

### **Gönüllülerin çalışmadan dışlanma kriterleri;**

- 1- Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamamak,
- 2- Gebelik ya da laktasyon durumu,
- 3- Çalışmaya katılmak istememek,
- 4- Çalışmayı anlayıp kabul edebilecek bilinç düzeyine sahip olmamak,
- 5- Akut veya kronik enfeksiyon hastalığı bulguları,
- 6- Malignite varlığı,
- 7- Otoimmün hastalık varlığı,
- 8-Kronik sistemik hastalık varlığı,
- 9- İnflamatuvar hastalık varlığı,
- 10- Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, primer ovaryan yetmezlik, hipotiroidi, artmış prolaktin seviyeleri,

11- Transaminaz düzeylerinin normalin üst sınırının >2,5 katı olması,

12- GFR<60 ml/dk olması,

13-Poliklinik muayenesi için geldiğinde 8-10 saatlik açlık hali koşulunu sağlamıyor olması.

14- Son 3 ay içinde oral kontraseptif, insulin sensitizör, statin vb. ilaç kullanımı olmasıdır.

**Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

1-Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımını olmaması

2-18-55 yaş arası olması

**Sağlıklı gönüllülerin çalışmadan dışlanma kriterleri;**

1- Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamamak,

2- Gebelik ya da laktasyon durumu,

3- Çalışmaya katılmak istememek,

4- Çalışmayı anlayıp kabul edebilecek bilinç düzeyine sahip olmamak,

5- Akut veya kronik enfeksiyon hastalığı bulguları,

6- Malignite varlığı,

7- Otoimmün hastalık varlığı,

8-Kronik sistemik hastalık varlığı,

9- İnflamatuvar hastalık varlığı,

10- Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, primer ovaryan yetmezlik, hipotiroidi, artmış prolaktin seviyeleri,

11- Transaminaz düzeylerinin normalin üst sınırının >2,5 katı olması,

12- GFR<60 ml/dk olması,

13-Poliklinik muayenesi için geldiğinde 8-10 saatlik açlık hali koşulunu sağlamıyor olması.

14- Son 3 ay içinde oral kontraseptif, insulin sensitizör, statin vb. ilaç kullanımı olmasındır.

### **Çalışmadan çıkarılma nedenleri;**

Gönüllünün çalışmadan çıkma talebi

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin poliklinikte ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Bel çevresi umblikus hizasından en yakın milimetre (0,1 cm duyarlılıkla) ölçümü alınarak ölçüldü. Kilo ölçümleri baskül ile yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ); kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Vücut yağ oranı biyoempedans analiz prensibi ile total beden analizi yapabilen Tanita® cihazı kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya katılan gönüllülerden menstruasyonun 2-5. günleri arası 8-10 saatlik açlığı takiben, sabah saat 08:00-11:00 arasında venöz kan örneği alındı ve 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri ependorflara konularak daha sonra serum İL 17A düzeyi çalışılmak üzere -80° C’de saklandı. Hasta grubun foliküler stimülan hormon, luteinizan hormon, estradiol, testosteron, tiroid stimülan hormon, serbest T4, açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, hemoglobin, lökosit, trombosit, insülin, C reaktif protein, trombosit, nötrofil lenfosit oranı, serum 17-hidroksi progesteron ve dehidroepiandosteronsülfat değerleri son 6 ay içinde çalışılan sonuçlardan kaydedildi.

### **KULLANILAN LABORATUAR YÖNTEMLERİ**

İL 17A ölçümleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında yapıldı.

### **İL17 Düzeyinin Ölçülmesi**

Deneylerimizdeki İL17 kitinde (Cloud clone Corp, Çin ) çift-antikor sandwich ELISA metodu kullanıldı. İnsan İL17 ifik antikor 96 kuyucuklu plaklara kaplandı.

ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve plazma örnekleri, çalışmaya aşlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklendi.

**Standart ve Örneklerin Hazırlanması:** Kite bulunan 2000 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilue edildi. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 1000 ng/ml, 500 ng/ml, 250 ng/ml, 125 ng/ml, 62,5 ng/ml, 31,2 ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlandı. -80°C' de saklanan serum örnekleri oda ısısında çözündü.

1- Standart ve örnekler 96 kuyucuklu antikorla kaplı kuyucuklara konuldu.

2- Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak 37 C'de 1 saat inkübe edildi.

3- Plaktaki sıvılar aspire edildi.

4- Daha sonra yine her bir kuyucuğa Detection reagent A ile pipetlendi ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak 37 C'de 1 saat inkübe edildi.

5- 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçildi. Plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa verilen yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.

6- Daha sonra yine her bir kuyucuğa Detection reagent B pipetlendi ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak 37 C'de yarım saat inkübe edildi.

7- 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçildi. Plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa verilen yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

8- Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa Substrat solüsyonu konuldu. Plağın yüzeyi şeffaf örtüyle kapatıldı ve 20 dakika 37 °C'de inkübe edildi.

9- Plaklara 50µl 0.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu.

**Plakların Okunması:** Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okundu. Ölçüm aralığı 15.6 pg/ml ile 1000 pg/ml, sensitivitesi 5.5 pg/ml idi.

## KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler SPSS for Windows 23.0 versiyonu ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı One-Sample Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (min-max) ile ifade edildi. İkili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Spearman Rho korelasyonu ile değerlendirildi; r değeri 0-0,3 zayıf, 0,3-0,7 orta ve 0,7-1 arası kuvvetli korelasyon olarak kabul edildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 9. BULGULAR

Çalışmaya PKOS tanılı obez olmayan 34 (% 61,8) , obez olan 21 (% 38,2) kadın toplam 55 hasta, kontrol grubu olarak obez olmayan 16 (% 55,2) , obez olan 13 (% 44,8) kadın toplam 29 sağlıklı gönüllü alındı.

PKOS tanılı hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 2’de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında boy, kilo, BKİ, bel çevresi ve VYO açısından anlamlı farklılık yoktu. PKOS tanılı hastaların VYO ve bel çevresi ortalaması sırasıyla 34 (3,2-50,1) ve 90 (60-125) iken kontrol grubunun 34,5 (18,9-49,1) ve 87 (64-119) olarak saptandı.

**Tablo 2: PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

	Hasta grubu		p
	Kontrol (n=29)	PKOS (n=55)	
Yaş (yıl)	32 (21-44)	24 (18-37)	<0,001
Boy (cm)	160 (152-176)	161 (140-175)	A.D
Kilo (kg)	72,9 (52,7-119,7)	71,2 (41,4-112,6)	A.D
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27 (19,2-42,9)	27,4 (15,6-47,8)	A.D
Bel çevresi (cm)	87 (64-119)	90 (60-125)	A.D
VYO (%)	34,5 (18,9-49,1)	34 (3,2-50,1)	A.D
Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı			

PKOS tanılı hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar verileri tablo 3’de özetlenmiştir. İki grup arasında glukoz, BUN, kreatinin, serum total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, Trigliserid açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PKOS tanılı hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT ve AST düzeyi PKOS tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla; p= 0,017 ve p= 0,005). Serum LDL düzeyi kontrol grubunda PKOS tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p= 0,01). HOMAIR ve insülin seviyeleri PKOS tanılı hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; p= 0,216 ve p= 0,174 ). İnflamasyon göstergelerinden lökosit, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit hacmi

(MPV) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Trombosit düzeyi ise kontrol grubunda PKOS tanılı hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek idi(p= 0,043)

**Tablo 3: PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	Hasta grubu		p
	Kontrol (n=29)	PKOS (n=55)	
Glukoz (mg/dL)	88 (69-103)	90 (74-116)	A.D
BUN (mg/dL)	10,6 (6,4-14,3)	10 (5,89-18)	A.D
Kreatinin (mg/dL)	0,71 (0,48-0,94)	0,72 (0,48-0,97)	A.D
ALT (U/L)	13 (5-49)	15 (7-49)	<b>0,017</b>
AST (U/L)	17 (11-50)	19 (13-34)	<b>0,005</b>
T. Kol. (mg/dL)	188 (112-253)	174 (112-241)	A.D
HDL Kol (mg/dL)	49 (5-74)	53 (32-79)	A.D
LDL Kol (mg/dL)	114 (57-175)	102,6 (32-143)	<b>0,010</b>
VLDL Kol (mg/dL)	15,6 (1,4-43,8)	16,4 (5,8-58)	A.D
TG (mg/dL)	78 (34-218,7)	82 (29-292)	A.D
CRP (mg/L)	3,13 (3,03-16,3)	3,03 (3-13,8)	A.D
Hemoglobin (gr/dL)	12,8 (10,4-14,3)	12,9 (11,5-16,4)	A.D
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	7,3 (4,1-13,1)	8,1 (4,9-12,5)	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	290 (152-400)	253 (150-391)	<b>0,043</b>
MPV (fl)	8,5 (7,1-10,4)	9 (6,8-10,9)	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	2 (1,17-8,3)	2 (1,08-8,8)	A.D
Insülin (U/L)	9,9 (4,81-21,1)	11,5 (2,93-35)	A.D
HOMAIR	2,09 (1,02-5,26)	2,51 (0,53-9,5)	A.D

Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci A.D: Anlamlı Değil

PKOS tanılı hastaların ve kontrol grubunun hormonal verileri tablo 4’de özetlenmiştir. İki grup arasında TSH, FSH, estradiol ve prolaktin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. LH, total testosteron, DHEAS ve 17 OH progesteron düzeyi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ve PKOS tanılı hastalarda daha yüksekti (sırasıyla; p= 0,045, p= 0,003, p<0,001 ve p= 0,002).

**Tablo 4: PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubunun hormonal verilerinin karşılaştırılması**

	Hasta grubu		P
	Kontrol (n=29)	PKOS (n=55)	
<b>TSH (uU/mL)</b>	1,61 (0,17-3,69)	1,82 (0,13-6,29)	A.D
<b>FSH (mIU/mL)</b>	6,42 (2,45-18,52)	6,5 (2,6-12,2)	A.D
<b>LH (mIU/mL)</b>	4,17 (2,22-10,27)	5,84 (1,31-48,2)	<b>0,045</b>
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	47,8 (20,35-159)	52 (20,33-334)	A.D
<b>T.Testosteron (ng/dL)</b>	38,72 (21,26-73,5)	55,84 (20,92-94,5)	<b>0,003</b>
<b>Prolaktin (ng/mL)</b>	9,2 (5,03-62,62)	10,7 (3,98-34)	A.D
<b>DHEAS (ug/dL)</b>	154 (65,9-402)	252 (42,5-564)	<b>&lt;0,001</b>
<b>17OH progesteron (ng/mL)</b>	0,27 (0,1-1,2)	0,6 (0,12-2,2)	<b>0,002</b>

Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamli değil

PKOS tanılı hastalar obez olanlar ve obez olmayanlar olarak 2 ayrı gruba ayrıldığında mevcut demografik ve laboratuvar veriler tablo 5’de özetlenmiştir. Obez hastaların beklendiği üzere yaşı, kilo, VKİ, bel çevresi ve yağ oranı obez olmayan gruba göre yüksek idi. Glukoz, BUN, kreatin, ALT, AST, Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, hemoglobin, lökosit, trombosit, MPV, NLO, TSH, FSH, LH, prolaktin, estradiol, total testeosteron, DHEAS ve 17 OH progesteron sonuçları benzerdi. Obez grupta CRP, insülin ve HOMAİR değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla;  $p=0,004$ ,  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ).

Kontrol grubundaki hastalar obez olanlar ve obez olmayanlar olarak 2 ayrı gruba ayrıldığında mevcut demografik ve laboratuvar veriler tablo 6’da özetlenmiştir. Kontrol grubundaki obez hastaların beklendiği üzere kilo, BKİ, bel çevresi ve yağ oranı obez olmayanlara kıyasla daha yüksekti. Ayrıca kontrol grubunda obez olan grupta obez olmayanlara göre glukoz, VLDL, TG, HOMAİR ve CRP anlamlı olarak daha yüksek, HDL ve estradiol daha düşük idi.

**Tablo 5: PKOS tanılı obez olan ve obez olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	PKOS		P
	BKİ<30 (n=34)	BKİ>30 (n=21)	
Yaş (yıl)	23 (18-34)	27 (18-37)	<b>0,029</b>
Boy (cm)	165 (140-175)	159 (150-175)	A.D
Kilo (kg)	61,6 (41,4-79)	88,4 (70,6-112,6)	<b>&lt;0,001</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 (15,6-29,5)	34,5 (30,08-47,8)	<b>&lt;0,001</b>
Bel çevresi (cm)	81 (60-115)	102 (75-125)	<b>&lt;0,001</b>
VYO (%)	27,4 (3,2-38,1)	41 (33,8-50,1)	<b>&lt;0,001</b>
Glukoz (mg/dL)	89,5 (74-109)	93 (76-116)	A.D
BUN (mg/dL)	10 (6-15,5)	9,53 (5,89-18)	A.D
Kreatinin (mg/dL)	0,73 (0,54-0,97)	0,72 (0,48-0,9)	A.D
ALT (U/L)	14 (7-44)	16 (9-49)	A.D
AST (U/L)	19 (13-31)	19 (14-34)	A.D
T. Kol. (mg/dL)	169,5 (117-241)	176 (112-234)	A.D
HDL Kol.(mg/dL)	53 (32-79)	54 (33-69)	A.D
LDL Kol. (mg/dL)	96 (52,2-143)	121,8 (32-143)	A.D
VLDL Kol. (mg/dL)	14,8 (8,2-52)	22,4 (5,8-58)	A.D
TG (mg/dL)	74 (41-227)	112 (29-292)	A.D
CRP (mg/L)	3,03 (3-12,2)	5,04 (3,03-13,8)	<b>0,004</b>
Hemoglobin (gr/dL)	12,6 (11,5-14,7)	13,2 (11,6-16,4)	A.D
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	7,85 (4,9-12,2)	8,4 (5-12,5)	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	241,5 (150-390)	265 (160-391)	A.D
MPV (fl)	8,8 (6,8-10,4)	9,1 (7,4-10,9)	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	2,02 (1,19-8,8)	1,85 (1,08-4,26)	A.D
İnsulin (U/L)	9,37 (2,93-24)	14,2 (10,53-35)	<b>&lt;0,001</b>
HOMAIR	2,17 (0,53-5,03)	3,24 (2,34-9,5)	<b>&lt;0,001</b>
TSH (uU/mL)	1,66 (0,58-3,9)	1,91 (0,13-6,29)	A.D
FSH (mIU/mL)	5,89 (2,6-12,2)	6,72 (3,27-9,42)	A.D
LH (mIU/mL)	6,06 (1,31-48,2)	5,25 (2,5-13,43)	A.D
Estradiol (pg/mL)	54,45 (20,33-334)	49,17 (28,41-203)	A.D
T.Testosteron (ng/dL)	49,9 (20,92-84)	58,65 (27,91-94,5)	A.D
Prolaktin (ng/mL)	11,68 (6,06-34)	10,34 (3,98-25,2)	A.D
DHEAS (ug/dL)	289 (42,5-564)	226 (114-398)	A.D
17OH progesteron (ng/mL)	0,7 (0,16-2,2)	0,48 (0,12-1,8)	A.D

Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci, TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamli değil

**Tablo 6: Kontrol grubundaki obez olan ve obez olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	Kontrol		P
	BKİ<30 (n=16)	BKİ>30 (n=13)	
Yaş (yıl)	28 (23-40)	37 (21-44)	<b>0,007</b>
Boy (cm)	162 (157-176)	155 (152-168)	<b>0,001</b>
Kilo (kg)	64,9 (52,7-77,7)	85,7 (70-119,7)	<b>&lt;0,001</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,35 (19,2-27,1)	35,1 (30,2-42,9)	<b>&lt;0,001</b>
Bel çevresi (cm)	76 (64-88)	102 (94-119)	<b>&lt;0,001</b>
VYO (%)	31,6 (18,9-35,6)	42,3 (36-49,1)	<b>&lt;0,001</b>
Glukoz (mg/dL)	87 (69-98)	93 (83-103)	<b>0,006</b>
BUN (mg/dL)	10,68 (6,4-14,3)	10,56 (8,18-13,94)	A.D
Kreatinin (mg/dL)	0,7 (0,48-0,9)	0,71 (0,65-0,94)	A.D
ALT (U/L)	12,5 (5-22)	14 (7-49)	A.D
AST (U/L)	16,5 (11-28)	19 (13-50)	A.D
T. Kol. (mg/dL)	178,5 (146-236)	200 (112-253)	A.D
HDL Kol. (mg/dL)	52 (5-74)	46 (35,2-63,1)	<b>0,028</b>
LDL Kol. (mg/dL)	104,5 (79-150)	135,4 (57-175)	A.D
VLDL Kol. (mg/dL)	13,2 (1,4-38)	26,4 (7,4-43,8)	<b>0,011</b>
TG (mg/dL)	72 (34-192)	132 (37-218,7)	<b>0,019</b>
CRP (mg/L)	3,03 (3,03-4,9)	3,13 (3,03-16,3)	<b>0,002</b>
Hemoglobin (gr/dL)	12,4 (10,4-14,3)	13,1 (11,3-13,9)	A.D
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	7,25 (4,1-13,1)	7,6 (5,4-9,6)	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	269,5 (152-397)	311 (189-400)	A.D
MPV (fl)	8,4 (7,4-10,4)	8,5 (7,1-9,9)	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	2,3 (1,32-8,3)	1,72 (1,17-3,5)	A.D
İnsulin (U/L)	9,24 (4,81-16,07)	10,12 (5,77-21,1)	A.D
HOMAIR	1,79 (1,02-3,37)	2,47 (1,18-5,26)	<b>0,019</b>
TSH (uU/mL)	1,48 (0,74-2,64)	1,76 (0,17-3,69)	A.D
FSH (mIU/mL)	6,5 (2,45-12,4)	6,2 (4,28-18,52)	A.D
LH (mIU/mL)	5,51 (2,22-10,27)	3,31 (2,43-8,55)	A.D
Estradiol (pg/mL)	60,66 (35-159)	44,04 (20,35-81,7)	<b>0,025</b>
T.Testosteron (ng/dL)	38,1 (22,8-69)	42,1 (21,26-73,5)	A.D
Prolaktin (ng/mL)	9,99 (5,03-21,8)	8,37 (5,72-62,62)	A.D
DHEAS (ug/dL)	168,5 (80,8-374)	131 (65,9-402)	A.D
17OH progesteron (ng/mL)	0,26 (0,14-1,2)	0,33 (0,1-0,82)	A.D

Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci, TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamlı değil

PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundaki obez olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 7'de özetlenmiştir. Obez olmayan PKOS tanılı hasta grubunda ALT ve AST değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0,034 ve 0,003). Yine obez olmayan PKOS grubunda testesteron, DHEAS ve 17 OH progesteron düzeyleri daha yüksek idi (p değerleri sırasıyla 0,023; 0,027 ve 0,001).

**Tablo 7: PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundaki obez olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	BKİ<30		P
	Hasta grubu		
	Kontrol (n=16)	PKOS (n=34)	
Yaş (yıl)	28 (23-40)	23 (18-34)	<0,001
ALT (U/L)	12,5 (5-22)	14 (7-44)	0,034
AST (U/L)	16,5 (11-28)	19 (13-31)	0,003
T. Kol. (mg/dL)	178,5 (146-236)	169,5 (117-241)	A.D
HDL Kol. (mg/dL)	52 (5-74)	53 (32-79)	A.D
LDL Kol. (mg/dL)	104,5 (79-150)	96 (52,2-143)	A.D
VLDL Kol. (mg/dL)	13,2 (1,4-38)	14,8 (8,2-52)	A.D
TG (mg/dL)	72 (34-192)	74 (41-227)	A.D
CRP (mg/L)	3,03 (3,03-4,9)	3,03 (3-12,2)	A.D
Hemoglobin (gr/dL)	12,4 (10,4-14,3)	12,6 (11,5-14,7)	A.D
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	7,25 (4,1-13,1)	7,85 (4,9-12,2)	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	269,5 (152-397)	241,5 (150-390)	A.D
MPV (fl)	8,4 (7,4-10,4)	8,8 (6,8-10,4)	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	2,3 (1,32-8,3)	2,02 (1,19-8,8)	A.D
Insulin (U/L)	9,24 (4,81-16,07)	9,37 (2,93-24)	A.D
HOMAIR	1,79 (1,02-3,37)	2,17 (0,53-5,03)	A.D
TSH (uU/mL)	1,48 (0,74-2,64)	1,66 (0,58-3,9)	A.D
FSH (mIU/mL)	6,5 (2,45-12,4)	5,89 (2,6-12,2)	A.D
LH (mIU/mL)	5,51 (2,22-10,27)	6,06 (1,31-48,2)	A.D
Estradiol (pg/mL)	60,66 (35-159)	54,45 (20,33-334)	A.D
T.Testosteron (ng/dL)	38,1 (22,8-69)	49,9 (20,92-84)	0,023
Prolaktin (ng/mL)	9,99 (5,03-21,8)	11,68 (6,06-34)	A.D
DHEAS (ug/dL)	168,5 (80,8-374)	289 (42,5-564)	0,027
17OH progesteron (ng/mL)	0,26 (0,14-1,2)	0,7 (0,16-2,2)	0,001
Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci, TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamlı değil			

PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundaki obez hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 8’de özetlenmiştir. Obezlerde PKOS grubunda HDL anlamlı olarak daha yüksek, LDL daha düşük saptandı (sırasıyla; p=0,036 ve p=0,049). Yine obezlerde PKOS grubunda insülin, LH ve DHEAS daha yüksek saptandı(p değerleri sırasıyla 0,017; 0,024 ve 0,007). Total testosteron ve 17 OH progesteron düzeyleri PKOS grubunda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi.

**Tablo 8: PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundaki obez hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	BKİ>30		p
	Hasta grubu		
	Kontrol (n=13)	PKOS (n=21)	
Yaş (yıl)	37 (21-44)	27 (18-37)	<b>0,001</b>
ALT (U/L)	14 (7-49)	16 (9-49)	A.D
AST (U/L)	19 (13-50)	19 (14-34)	A.D
T. Kol. (mg/dL)	200 (112-253)	176 (112-234)	A.D
HDL Kol. (mg/dL)	46 (35,2-63,1)	54 (33-69)	<b>0,036</b>
LDL Kol. (mg/dL)	135,4 (57-175)	121,8 (32-143)	<b>0,049</b>
VLDL Kol. (mg/dL)	26,4 (7,4-43,8)	22,4 (5,8-58)	A.D
TG (mg/dL)	132 (37-218,7)	112 (29-292)	A.D
CRP (mg/L)	3,13 (3,03-16,3)	5,04 (3,03-13,8)	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	311 (189-400)	265 (160-391)	<b>0,049</b>
MPV (fl)	8,5 (7,1-9,9)	9,1 (7,4-10,9)	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	1,72 (1,17-3,5)	1,85 (1,08-4,26)	A.D
Insulin (U/L)	10,12 (5,77-21,1)	14,2 (10,53-35)	<b>0,017</b>
HOMAIR	2,47 (1,18-5,26)	3,24 (2,34-9,5)	A.D
TSH (uU/mL)	1,76 (0,17-3,69)	1,91 (0,13-6,29)	A.D
FSH (mIU/mL)	6,2 (4,28-18,52)	6,72 (3,27-9,42)	A.D
LH (mIU/mL)	3,31 (2,43-8,55)	5,25 (2,5-13,43)	<b>0,024</b>
Estradiol (pg/mL)	44,04 (20,35-81,7)	49,17 (28,41-203)	A.D
T. Testosteron (ng/dL)	42,1 (21,26-73,5)	58,65 (27,91-94,5)	A.D
Prolaktin (ng/mL)	8,37 (5,72-62,62)	10,34 (3,98-25,2)	A.D
DHEAS (ug/dL)	131 (65,9-402)	226 (114-398)	<b>0,007</b>
17OH progesteron (ng/mL)	0,33 (0,1-0,82)	0,48 (0,12-1,8)	A.D

Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci, TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamlı değil

Çalışmamızın ana parametresi olan İL 17A düzeyinin PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundaki sonuçlarının karşılaştırılması tablo 9’da özetlenmiştir. Sonuçlarda İL 17A düzeyinin PKOS’da daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,535).

**Tablo 9: PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunda İL 17A düzeyinin karşılaştırılması**

İL 17A (pg/ml)	Hasta grubu		P
	Kontrol (n=29)	PKOS (n=55)	
Ortalama	10,57	17,49	0,535
Standart sapma	2,48	24,45	
Ortanca	10,21	10,14	
Minimum	6,55	7,33	
Maximum	16,18	161,63	

PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunun obez olan ve olmayan hastalara göre İL 17A düzeyinin karşılaştırılması tablo 10’da özetlenmiştir. PKOS tanılı hastaların da kontrol grubundaki hastaların da obez olanlarında İL17A düzeyi daha yüksekti ancak yine arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 10: PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunun obez olan ve olmayan hastalara göre İL 17A düzeyinin karşılaştırılması**

İL 17A (pg/ml)	Kontrol (n=29)		p	PKOS (n=55)		p
	VKİ<30 (n:16)	VKİ>30 (n=13)		VKİ<30 (n=34)	VKİ>30 (n=21)	
Ortalama	10,31	10,9	0,405	19,72	13,88	0,869
Standart sapma	2,53	2,49		29	14,3	
Ortanca	9,63	10,22		10,06	10,14	
Minimum	6,94	6,55		7,56	7,33	
Maximum	16,18	15,36		161,63	75,21	

Hastalar PKOS’dan bağımsız olarak obez olanlar ve olmayanlar olarak 2 ayrı grupta incelendiğinde ise obez olan grupta İL17A düzeyi daha yüksekti ancak yine arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

**Tablo 11: Obez olan ve obez olmayan hastalarda İL 17A düzeyinin karşılaştırılması**

İL 17A (pg/ml)	BKİ		p
	BKİ<30 (n=16)	BKİ>30 (n=34)	
Ortalama	16,71	12,74	0,715
Standart sapma	24,25	11,33	
Ortanca	10,06	10,18	
Minimum	6,94	6,55	
Maximum	161,63	75,21	

Obez olan ve obez olmayan hastaların PKOS varlığı ve yokluğunda İL 17A düzeyi karşılaştırıldığında ise obez olmayan grubun PKOS tanılı hastalarında, obez olan grubun ise kontrol grubunda İL 17A düzeyi daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

**Tablo 12: Obez olan ve obez olmayan hastaların PKOS varlığı ve yokluğunda İL 17A düzeyinin karşılaştırılması**

İL 17A (pg/ml)	VKİ<30 (n=50)		p	VKİ>30 (n=34)		p
	Kontrol (n=16)	PKOS (n=34)		Kontrol (n=13)	PKOS (n=21)	
Ortalama	10,31	19,72	0,303	10,9	13,88	0,859
Standart sapma	2,53	29		2,49	14,3	
Ortanca	9,63	10,06		10,22	10,14	
Minimum	6,94	7,56		6,55	7,33	
Maximum	16,18	161,63		15,36	75,21	

PKOS tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin çalışmamızın ana parametresi olan serum İL 17A ölçümü ile karşılaştırılması için korelasyon analizleri yapıldı. PKOS tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile karşılaştırılması için yapılan korelasyon analizi tablo 13’de özetlenmiştir.

PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunda İL 17A düzeyi ile boy, kilo, BKİ, VYO ve bel çevresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Açlık kan glukozu, ALT, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, insülin ve HOMAİR ile İL 17A arasında

anlamli korelasyon saptanmadı. İnflamatuar belirteçler (CRP, trombosit, MPV ve NLO) ile İL 17A arasında anlamli korelasyon saptanmadı. PKOS hastalarında İL 17A testosteron ile pozitif yönde orta derecede korelasyon gösteriyordu ( $p=0,020$ ,  $r=0,313$ ). Ancak LH, DHEAS, 17 OH progesteron ve estradiol ile İL 17A arasında anlamli korelasyon saptanmadı.

PKOS tanılı hastalar obez olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı grupta incelendiğinde yine İL 17A düzeyi ile boy, kilo, BKİ, VYO ve bel çevresi arasında anlamli korelasyon saptanmadı. Açlık kan glukozu, ALT, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, insülin ve HOMAİR ile İL 17A arasında anlamli korelasyon saptanmadı. Ancak obez olmayanlarda kreatinin düzeyi ile İL 17A düzeyi negatif yönde orta derecede korelasyon gösteriyordu ( $p=0,027$ ,  $r=-0,379$ ). İnflamatuar belirteçlerden CRP, MPV ve NLO ile İL 17A arasında anlamli korelasyon saptanmadı. Ancak obez olanlarda İL 17A düzeyi hemoglobin ile pozitif yönde ve orta düzeyde; trombosit ile negatif yönde orta derecede korelasyon gösteriyordu. LH, DHEAS, 17 OH progesteron ve estradiol ile İL 17A arasında anlamli korelasyon saptanmadı. Obez olmayanlarda İL 17A düzeyi testosteron ile pozitif yönde orta derecede korelasyon gösteriyordu ( $p=0,017$ ,  $r=0,406$ ). PKOS tanılı obez olan ve obez olmayan hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile karşılaştırılması için yapılan korelasyon analizi de tablo 14'de özetlenmiştir.

**Tablo 13: PKOS tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile karşılaştırılması**

İL 17A (pg/ml)	Hasta Grubu			
	Kontrol (n=29)		PKOS (n=55)	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,072	A.D	0,258	A.D
Boy (cm)	0,003	A.D	0,201	A.D
Kilo (kg)	0,140	A.D	0,028	A.D
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,208	A.D	-0,045	A.D
Bel çevresi (cm)	0,281	A.D	0,023	A.D
VYO (%)	0,268	A.D	0,047	A.D
Glukoz (mg/dL)	-0,039	A.D	0,163	A.D
BUN (mg/dL)	-0,283	A.D	0,038	A.D
Kreatinin (mg/dL)	-0,123	A.D	-0,130	A.D
ALT (U/L)	0,080	A.D	0,125	A.D
AST (U/L)	0,092	A.D	0,056	A.D
T. Kol. (mg/dL)	0,265	A.D	-0,012	A.D
HDL Kol. (mg/dL)	0,098	A.D	0,016	A.D
LDL Kol. (mg/dL)	0,255	A.D	0,009	A.D
VLDL Kol. (mg/dL)	0,145	A.D	-0,041	A.D
TG (mg/dL)	0,096	A.D	-0,032	A.D
CRP (mg/L)	-0,075	A.D	-0,231	A.D
Hemoglobin (gr/dL)	-0,201	A.D	0,145	A.D
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	-0,093	A.D	-0,086	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	0,149	A.D	-0,025	A.D
MPV (fl)	-0,190	A.D	0,076	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	-0,077	A.D	-0,084	A.D
Insulin (U/L)	0,046	A.D	-0,066	A.D
HOMAIR	-0,048	A.D	-0,031	A.D
TSH (uU/mL)	-0,079	A.D	0,195	A.D
FSH (mIU/mL)	0,094	A.D	0,042	A.D
LH (mIU/mL)	0,124	A.D	-0,158	A.D
Estradiol (pg/mL)	0,226	A.D	0,103	A.D
T. Testosteron (ng/dL)	0,087	A.D	<b>0,313</b>	<b>0,020</b>
Prolaktin (ng/mL)	0,005	A.D	0,103	A.D
DHEAS (ug/dL)	-0,064	A.D	0,086	A.D
17OH progesteron (ng/mL)	0,063	A.D	0,242	A.D

Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci, TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamli değil

**Tablo 14: PKOS tanılı obez olan ve obez olmayan hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile korelasyonu**

İL 17A (pg/ml)	PKOS			
	BKİ<30 (n=34)		BKİ>30 (n=21)	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	<b>0,346</b>	<b>0,045</b>	0,182	A.D
Boy (cm)	0,186	A.D	0,064	A.D
Kilo (kg)	0,143	A.D	-0,093	A.D
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,013	A.D	-0,093	A.D
Bel çevresi (cm)	0,085	A.D	0,029	A.D
VYO (%)	0,159	A.D	0,052	A.D
Glukoz (mg/dL)	0,109	A.D	0,238	A.D
BUN (mg/dL)	0,007	A.D	0,096	A.D
Kreatinin (mg/dL)	<b>-0,379</b>	<b>0,027</b>	0,240	A.D
ALT (U/L)	0,236	A.D	-0,051	A.D
AST (U/L)	0,235	A.D	-0,233	A.D
T. Kol. (mg/dL)	-0,058	A.D	0,035	A.D
HDL Kol. (mg/dL)	0,073	A.D	-0,201	A.D
LDL Kol. (mg/dL)	-0,119	A.D	0,129	A.D
VLDL Kol. (mg/dL)	0,020	A.D	-0,086	A.D
TG (mg/dL)	0,029	A.D	-0,086	A.D
CRP (mg/L)	-0,285	A.D	-0,175	A.D
Hemoglobin (gr/dL)	0,083	A.D	<b>0,523</b>	<b>0,015</b>
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	-0,181	A.D	0,177	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	0,183	A.D	<b>-0,513</b>	<b>0,017</b>
MPV (fl)	0,013	A.D	0,173	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	-0,012	A.D	-0,171	A.D
Insulin (U/L)	0,006	A.D	-0,279	A.D
HOMAIR	0,015	A.D	-0,130	A.D
TSH (uU/mL)	0,185	A.D	0,235	A.D
FSH (mIU/mL)	-0,137	A.D	0,405	A.D
LH (mIU/mL)	-0,207	A.D	-0,049	A.D
Estradiol (pg/mL)	0,106	A.D	0,112	A.D
T. Testosteron (ng/dL)	<b>0,406</b>	<b>0,017</b>	0,151	A.D
Prolaktin (ng/mL)	0,190	A.D	-0,083	A.D
DHEAS (ug/dL)	0,211	A.D	-0,250	A.D
17OH progesteron (ng/mL)	0,317	A.D	0,074	A.D

BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci, TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamli değil

Kontrol grubundaki hastalar obez olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı grupta incelendiğinde yine İL 17A düzeyi ile boy, kilo, BKİ, VYO, bel çevresi, açlık kan glukozu, ALT, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, insülin, HOMAİR, İnflamatuvar belirteçler (CRP, trombosit, MPV ve NLO), LH, DHEAS, 17 OH progesteron, estradiol ve total testosteron ile de İL 17A arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Obez grupta İL 17A ile prolaktin arasında ise pozitif yönde orta derecede korelasyon olduğu görüldü ( $p=0,025$ ,  $r=0,616$ ). Kontrol grubundaki obez olan ve obez olmayan hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile karşılaştırılması için yapılan korelasyon analizi tablo 15’de özetlenmiştir.

İL 17A düzeyine etki edebilecek hasta grubu, obezite, yaş, boy, kilo, BKİ, bel çevresi, VYO, ALT ve estradiol düzeylerinin regresyon analizi yapılarak beraber etkisine bakıldığında tümünün İL 17A düzeyini etkilediği görülmüştür ( $p<0,001$ ). Her bir değer bağımsız etkisine bakıldığında ise ALT ve estradiol düzeylerinin diğerlerinden bağımsız olarak İL 17A düzeyini etkilediği görülmüştür. ALT düzeyindeki her bir birim artış İL 17A düzeyini 0,792 birim ( $p=0,002$ ) ve estradiol düzeyinde her bir birim artış ise İL 17A düzeyini 0,172 birim artırmaktadır ( $p<0,001$ ). İL 17A düzeyine demografik ve laboratuvar verilerinin etkileri ise tablo 16’da özetlenmiştir.

**Tablo 15: Kontrol grubundaki obez olan ve obez olmayan hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve antropometrik ölçümlerinin serum İL 17A düzeyi ile korelasyonu**

İL 17A (pg/ml)	Kontrol			
	VKİ<30 (n=16)		VKİ>30 (n=13)	
	r	p	r	P
Yaş (yıl)	0,278	A.D	-0,149	A.D
Boy (cm)	0,003	A.D	0,134	A.D
Kilo (kg)	0,224	A.D	-0,193	A.D
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,337	A.D	-0,190	A.D
Bel çevresi (cm)	0,401	A.D	0,061	A.D
VYO (%)	0,376	A.D	-0,010	A.D
Glukoz (mg/dL)	-0,210	A.D	-0,138	A.D
BUN (mg/dL)	-0,165	A.D	-0,407	A.D
Kreatinin (mg/dL)	-0,375	A.D	0,210	A.D
ALT (U/L)	0,388	A.D	-0,329	A.D
AST (U/L)	0,113	A.D	0,051	A.D
T. Kol. (mg/dL)	0,299	A.D	0,081	A.D
HDL Kol. (mg/dL)	0,219	A.D	0,225	A.D
LDL Kol. (mg/dL)	0,225	A.D	0,256	A.D
VLDL Kol. (mg/dL)	0,309	A.D	-0,476	A.D
TG (mg/dL)	0,189	A.D	-0,476	A.D
CRP (mg/L)	-0,118	A.D	-0,268	A.D
Hemoglobin (gr/dL)	-0,116	A.D	-0,357	A.D
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	0,029	A.D	-0,399	A.D
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	0,132	A.D	0,083	A.D
MPV (fl)	-0,240	A.D	-0,069	A.D
NLO (10 <sup>3</sup> /mL)	-0,094	A.D	0,176	A.D
Insulin (U/L)	0,121	A.D	-0,256	A.D
HOMAIR	-0,135	A.D	-0,272	A.D
TSH (uU/mL)	0,093	A.D	-0,333	A.D
FSH (mIU/mL)	0,276	A.D	-0,206	A.D
LH (mIU/mL)	0,138	A.D	0,292	A.D
Estradiol (pg/mL)	0,344	A.D	0,261	A.D
T. Testosteron (ng/dL)	-0,147	A.D	0,435	A.D
Prolaktin (ng/mL)	-0,274	A.D	<b>0,616</b>	<b>0,025</b>
DHEAS (ug/dL)	-0,411	A.D	0,124	A.D
17OH progesteron (ng/mL)	-0,125	A.D	0,392	A.D

BKİ: Beden Kitle İndeksi, VYO: Vücut yağ oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T. Kol. : Total Kolesterol, HDL Kol. : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL Kol. : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, HOMAIR: İnsülin direnci, TSH: Tiroid stimulan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteal hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, A.D: Anlamli değil

**Tablo 16: İL 17A düzeyine demografik ve laboratuvar verilerinin etkileri**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	-143,706	74,994		-1,916	0,059
Hasta grubu	7,747	5,349	0,185	1,448	0,152
Yaş	0,374	0,405	0,123	0,923	0,359
Boy (cm)	0,821	0,439	0,311	1,873	0,065
Kilo (kg)	-0,587	0,522	-0,501	-1,124	0,265
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,381	0,868	-0,131	-0,439	0,662
Bel çevresi (cm)	0,08	0,251	0,065	0,319	0,75
Yağ oranı (%)	0,891	0,565	0,425	1,576	0,119
ALT (U/L)	0,792	0,244	0,322	3,24	<b>0,002</b>
Estradiol (pg/mL)	0,172	0,045	0,372	3,818	<b>&lt;0,001</b>

## 10. TARTIŞMA

PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen endokrinolojik bir patolojidir. Ancak obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer, obstrüktif uyku apnesi ve kardiyovasküler hastalıklar açısından da risk oluşturduğundan aynı zamanda metabolik de bir problemdir. Etiyolojisi belirsiz, karmaşık bir genetik özelliği olan, çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır. Çağımızın en büyük sağlık sorunlarından birisi de obezitedir. Obezite de belirgin bir mortalite artışı ve artmış tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilidir. PKOS tanılı kadınların yaklaşık % 40 ile 85'inin aynı yaş grubundaki kontrollerle kıyaslandığında aşırı kilolu veya obez olduğu saptanmıştır (3). Ancak obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır.

Son yıllarda, bağışıklık ile infertilite arasındaki ilişki araştırmaların odağı haline gelmiştir. Açıklanamayan infertilitenin % 30-40'ında sitokin dengesindeki değişikliklerin, bazı immünolojik infertilite koşullarının oluşmasında bir neden veya temel faktör olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda çeşitli nedenlerle infertil olan hastalarda ve PKOS patogenezinde İL 17A'nın yeri olduğu gösterilmiştir (8, 91). Yine İL-17A'nın obezitede yağ dokusunda iltihabın indüksiyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak klasik pro-inflamatuar mediatörlerin aksine, İL-17A gibi T-hücresinden türetilen sitokinler, obezitede yoğun şekilde araştırılmamıştır. Biz de çalışmamızda, obez olan ve obez olmayan PKOS tanılı hastalarda dolaşımdaki İL 17A düzeyini karşılaştırmayı ve bu sonuçları yine obez olan ve olmayan sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamayı amaçladık.

Çalışmamıza PKOS tanılı obez olmayan 34, obez olan 21 kadın toplam 55 hasta, kontrol grubu olarak obez olmayan 16, obez olan 13 kadın toplam 29 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grubu arasında boy, kilo, BKİ, bel çevresi ve VYO benzerdi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise PKOS tanılı hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Glukoz, BUN, kreatinin, serum total kolesterol, trigliserid, HDL

kolesterol, VLDL kolesterol, Trigliserid, lökosit, NLO, MPV, TSH, FSH, estradiol ve prolaktin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

ALT, AST, LH, Total testosteron, DHEAS ve 17OH progesteron seviyeleri iste kontrol grubu ile kıyaslandığında PKOS tanılı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p= 0,017$ ,  $p= 0,005$ ,  $p= 0,045$ ,  $p= 0,003$ ,  $p<0,001$  ve  $p= 0,002$ ).

Çalışmamızın ana parametresi olan İL 17A düzeyi ise hem kontrol grubu ile kıyaslandığında PKOS tanılı hastalarda, hem de PKOS tanısından bağımsız olarak obez olmayan hastalarla kıyaslandığında obez hastalarda daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızın alt gruplarına bakıldığında ise LH düzeyinin obez hastalarda zayıf hastalara kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Taylor ve ark.'nın (93) yaptığı bir çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde sonuçlar saptanmıştır. Bu veriler gonadotropin dinamiğinin obezite ile değiştiğini, ancak zayıf ve obez PKOS hastalarında farklı etiyoloji gösterdiğini düşündürmektedir.

Bel çevresi, vücuttaki yağın bölgesel dağılımının önemli bir göstergesi olup, diyetle bağlı kronik hastalıklar için önemli bir risk tanımlayıcıdır. DSÖ tarafından bel çevresi değerlerinin kadınlarda  $<80$  cm olması önerilmektedir. Kadınlarda 80-88 cm arasında olmasının önlem alınmasının gerekliliğinin,  $\geq 88$  cm olması ise yüksek risk olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızdaki PKOS tanılı hasta grubunun ortanca bel çevresi 90 (60-125) idi.

Adamska ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, bizim çalışmamızla paralel şekilde PKOS'lu kadınlarda testosteron konsantrasyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamıştır (94). Talaei ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada testosteron açısından anlamlı bir farka rastlamamış, ancak DHEA-S açısından anlamlı fark saptamıştır (95).

İnsülin direncinin PKOS'un etiyolojisinde de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin düzeyinin artışıyla birlikte yumurtalık teka hücrelerinde steroidogenez ve aşırı androjen üretiminin arttığı, bunun da foliküler atreziyi ve dominant folikül seçimini uyardığı düşünülmektedir. Deniz R. ve ark.'nın yaptığı bir

çalışmada PKOS hastalarında HOMA-IR indeksinin sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR ve insülin seviyeleri PKOS tanılı hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla;  $p=0,216$  ve  $p=0,174$ ). Bunun sebebi çalışmamızdaki PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunun boy, kilo, BKİ, VYO ve bel çevresinin benzer olması olabilir.

Literatürde, PKOS ve kan şekeri ilişkisini araştıran ve DM riskinin arttığını ispatlayan birçok çalışma vardır. Legro ve arkadaşları PKOS tanılı 254 hasta ile yaptıkları bir çalışmada PKOS ile glikoz intoleransı ilişkisini araştırmış, glikoz intoleransını %31, tanı konmamış diyabet sıklığını %7 bulmuşlardır (41). Yine Ehrmann ve arkadaşları 122 PKOS'lu hastada %45 glikoz intoleransı ve %10 tanı konmamış diyabet saptamışlardır (42). Bizim çalışmamızda da açlık kan şekeri düzeyi, PKOS tanılı hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha yüksekti. PKOS tanılı hastaların ortanca açlık kan şekeri 90 (74-116) idi.

PKOS'da T-hücrelerinin lokal patolojik mekanizmada önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu kadınlarda pelvisin enflamatuvar ortamında birçok sitokin arttığı gösterilmiştir. İL-17A'nın artmış seviyeleri bu enflamatuvar ortamla ilişkili olabilir veya bunun bir sonucu olarak veya bir kaynak olarak bu tür infertilitenin immünopatogenezinde kritik bir faktör olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda fertilizasyon ve oosit bölünme oranlarının daha önce IVF uygulanan endometriozisli kadınlarda kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu, muhtemelen, birçok sitokin yüksek konsantrasyonunun belgelendiği bu kadınların pelvisindeki inflamatuvar bir ortamdan dolayı bozulmuş oosit fonksiyonuna bağlı olabilir. Carlberg ve ark. (97), endometriozisli kadınlarda granülosa hücrelerinin, sağlıklı kadınların granülosa hücrelerine kıyasla inflamatuvar sitokinler olan interleukin-1beta, interleukin-6, interleukin-8 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) üretimine göre sapma gösterip göstermediğini araştırmıştır. Sonuçlarda dört sitokinin tümünün bazal üretiminin, kontrollerle karşılaştırıldığında endometriozisli kadınlarda daha yüksek olduğu, ancak artışın sadece TNF-alfa için anlamlı olduğu saptanmıştır.

MohammadA Sabbaghi ve ark. 'nın (8) yaptığı bir çalışmada, çeşitli nedenlerle infertil olan kadın ve erkek hastaların seminal plazma, foliküler sıvı ve kanlarında İL 17A düzeyi araştırılmıştır. Çalışmaya varikozel tanılı 10, azospermi tanılı 10, oligoazospermi tanılı 10 ve astenozospermi tanılı 10, toplam 40 erkek hasta ile 12 sağlıklı erkek gönüllü; endometriozis tanılı 10, PKOS tanılı 8 ve tubal faktörler nedeniyle infertil 8, toplam 26 kadın hasta ile 9 sağlıklı kadın gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmadan otoimmün, inflamatuvar hastalık ve genital enfeksiyonu olan hastalar dışlanmıştır. Sonuçlarda periferik kanda, seminal plazmada ve foliküler sıvıda varikozel, endometriozis, PKOS ve tubal faktörler nedeniyle infertil olan hastalarda İL 17A düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Azospermi, oligoazospermi ve astenozospermi nedeniyle infertil olanlarda ise anlamlı fark saptanmamıştır.

M.Karaköse ve ark. 'nın (91) bilinen kronik bir hastalık öyküsü olmayan 80 PKOS tanılı (ort. yaş  $23\pm 5,6$  yıl), 78 sağlıklı gönüllü (ort. yaş  $23,9\pm 4,6$  yıl) kadın hasta ile yaptıkları bir çalışmada PKOS tanılı hastalarda İL 17A, İL 23 ve İL 33 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada PKOS tanısında Rotterdam kriterleri baz alınmıştır. PKOS tanılı hasta grubun % 54'ü (ortalama BKİ:  $27,4\pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>), kontrol grubundandaki hastaların %31'i (ortalama BKİ:  $23,5\pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>) fazla kiloludur ( $p=0,003$ ). Açlık kan şekeri, insülin, total testosteron ve DHEAS düzeyi yine PKOS tanılı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). FSH düzeyi ise PKOS tanılı hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktür ( $p=0,011$ ). Ayrıca inflamatuvar belirteçlerden CRP, PKOS tanılı hasta grubunun %56'sında kontrol grubunun %44'ünde yüksek bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,18$ ). Lökosit sayısı ise PKOS tanılı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Yine aynı çalışmada LDL kolesterol düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS tanılı hastalarda daha yüksek olduğu, ayrıca LDL ile İL 17A'nın pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $r=0,280$ ,  $p=0,001$ ).

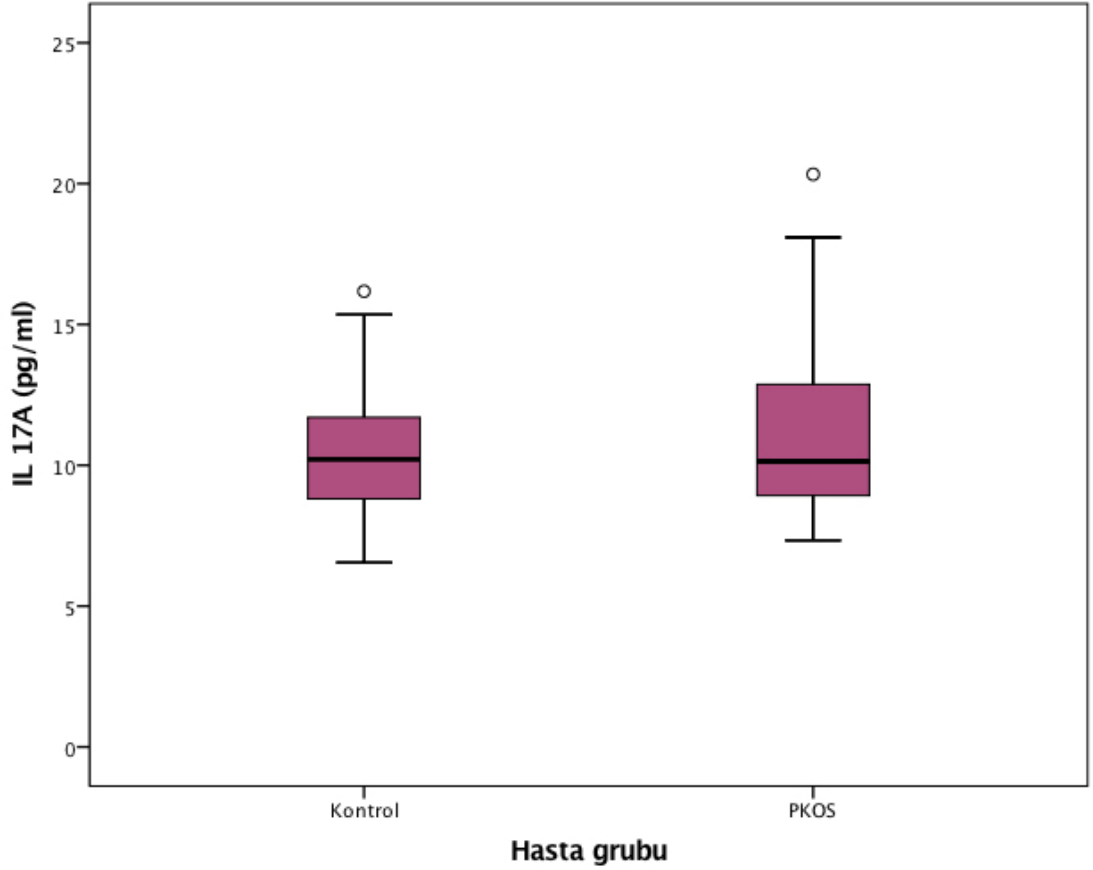
Wild ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diyabetik ve hipertansif olmayan PKOS hastaları ile sağlıklı kadınlar yaş olarak eşleştirildiğinde; PKOS olan grupta trigliserit düzeyi 2 kat daha fazla saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda da PKOS tanılı hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında trigliserid düzeyi PKOS tanılı

hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. LDL kolesterol düzeyi ise kontrol grubunda daha yüksek saptandı. Bunun sebebi kontrol grubunun yaş ortalamasının daha büyük olması, yine kontrol grubundaki obez hasta oranının daha fazla olması veya çalışmadaki toplam obez hasta sayısının az olması olabilir.

Yine Özçaka ve ark.'nın (92) yaptığı başka bir çalışmada PKOS ile gingival inflamasyon arasındaki ilişkide İL 17A'nın etkisi araştırılmıştır. Çalışmada yaşları 15-42 yıl arasında değişen PKOS tanısı ve gingiviti olan 30 kadın hasta, 16-36 yaşları arasında PKOS tanısı ve sağlıklı bir periodontiyumu olan 31 kadın hasta ile sistemik ve periodontolojik bir hastalığı olmayan 12 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. PKOS tanısında Rotterdam kriterleri baz alınmıştır. Obez, herhangi bir nedenle ilaç kullanan, sistemik bir inflamatuvar veya infektif hastalığı olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuçlarda proinflamatuvar İL-17A, İL-17F ve İL-17A/F ile anti-inflamatuvar İL-17E arasındaki dengenin PKOS'ta bozulduğu görülmüştür. İL-17A, İL-17F ve İL-17A/F konsantrasyonları, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında PKOS tanılı kadınlarda (gingivitis olan ve olmayan) daha yüksek saptanmıştır (tüm  $p < 0.005$ ). Serumda ortalama İL-17E konsantrasyonları PKOS tanılı kadınlarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve bu fark, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS + diş eti iltihabı olan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). PKOS + diş eti iltihabı olan kadınlarda, İL-17E'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ( $p < 0.001$ ). Gruplar arasında folikül uyarıcı hormon (FSH) veya lüteinizan hormon seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. PKOS tanılı hasta grubunda serum DHEAS, insülin ve kortizol düzeyleri ise sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Ayrıca, gingiviti olan PKOS grubunda, insülin ve kortizol düzeyleri gingiviti olmayan PKOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Serum prolaktin konsantrasyonunda ise fark saptanmamıştır. PKOS gruplarında 17-hidroksiprogesteron düzeyi ( $p < 0.05$ ), sağlıklı kadınlara göre daha yüksek iken, total testosterondaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine üç çalışma grubu arasında serum FSH ve tiroid stimüle edici hormon konsantrasyonlarında farklılık saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ). Çalışmada aynı zamanda ferriman Gallwey skoru ile İL 17A düzeyi ilişkisi de incelenmiş, pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. En yüksek FGS, PKOS + gingivitis grubunda tespit edilmiştir. Bu durum, diş etindeki

gingivitin, klinik olarak anlamlı bir PKOS indeksi olan FGS üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında PKOS tanılı hasta grubunda İL 17A düzeyi daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızdaki PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunun İL 17A sonuçları box blot grafisinde gösterilmiştir (şekil 1). Sonuçlarda aradaki farkın anlamlı çıkmamasının nedeni grafikten de daha net anlaşılacağı üzere PKOS grubunda çok uç değerlerin mevcut olması olabilir. Ortalama değerler arasında istatistiksel olarak fark mevcut ancak ortanca değerler benzer. Az sayıdaki hasta gruplarında ortanca değerler kullanıldığından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



**Şekil 1: Kontrol ve PKOS grubunda İL 17A düzeyi dağılımı**

Enflamasyon, obezite ve insülin direnci arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir, çünkü adipoz doku başlıca proinflamatuvar sitokin kaynağıdır. Bizim çalışmamızda da PKOS ve İL 17A ilişkisinin yanı sıra obezite ve İL 17A ilişkisi de

incelenmiştir. PKOS tanılı hastaların da kontrol grubundaki hastaların da obez olanlarında İL17A düzeyi daha yüksekti ancak yine arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalar PKOS'dan bağımsız olarak obez olanlar ve olmayanlar olarak 2 ayrı grupta incelendiğinde ise obez olan grupta İL17A düzeyi daha yüksekti ancak yine arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Obez olmayan PKOS tanılı hasta grubunda (n=) ALT, AST, testesteron, DHEAS ve 17 OH progesteron düzeyleri daha yüksek idi (p değerleri sırasıyla 0,034; 0,003; 0,023; 0,027 ve 0,001). Bu sonuçlar bize nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının PKOS da sık görülmesinin obeziteden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Obez olan PKOS tanılı hasta grubunda, obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HDL anlamlı olarak daha yüksek, LDL daha düşük saptandı (sırasıyla; p=0,036 ve p=0,049). Yine obezlerde PKOS grubunda insülin, LH ve DHEAS daha yüksek saptandı(p değerleri sırasıyla 0,017; 0,024 ve 0,007). Total testosteron ve 17 OH progesteron düzeyleri PKOS grubunda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi.

İL 17A düzeyinin obezite ile ilişkisinin araştırıldığı Fernando Zapata Gonzalez ve ark.'nın (9) yaptığı bir çalışmada morbid obez hastaların adipoz dokusunda İL-17A gen ekspresyonu değerlendirilmiştir. Çalışmaya 10 normal kilolu kontrol grubu (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) ve 30 morbid obez kadın ( BMI> 40 kg/m<sup>2</sup>) dahil edilmiştir. Visceral adipoz dokuda ve subkütan adipoz dokuda İL-17A ve birkaç adipo / sitokin ekspresyonunu değerlendirmek için RT-PCR yöntemi kullanılmıştır. Morbid obez ve normal kilolu kadınlarda serum İL-17A ve adipo / sitokin düzeyleri ölçülmüştür. İL-17A ekspresyonu, morbid obez hastalarda subkutan adipoz dokuya kıyasla visceral adipoz dokuda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.0127). Normal kilolu kontrol grubunun hem visceral hem de subkutan yağ dokusunda ise çok düşüktür. Morbid obez hastaların visceral adipoz dokusunda İL-17A ile IL-6, lipokalin-2 ve resistin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İL-17A'nın dolaşımdaki seviyesi ise normal kilolu grupta morbid obez hastalara göre daha yüksektir (p = 0.032) ve adiponektin ve TNFRII seviyeleri ile anlamlı derecede ilişkilidir. Sonuç olarak morbid obez kadınlarda visceral adipoz dokuda İL-17A ekspresyonunun arttığı saptanmış, bu da

morbid obez kadınlarda düşük dereceli kronik inflamasyonda obezite ile doğal bağıklık arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde İL 17A ile PKOS ilişkisini gösteren bu kadar farklı çalışma olmasına karşın kimi çalışmalarda ise arada ilişki saptanamamıştır. Knebel ve ark.'ı (99) tarafından yapılan bir çalışmada peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) gamma, adiposit farklılaşmasının yanı sıra insülin duyarlılığını da etkilediğinden, PKOS hastalarında proinflamatuvar faktörlerin düzeylerinin PPAR gamma geninin sekans varyasyonlarıyla ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Proinflamatuvar sitokin seviyeleri, yani İL-1 beta, İL-6, İL-7, İL-8, İL-17 ve TNF-alfa, obez PKOS hastalarında (n = 21) obez kontrollere (n = 120) kıyasla değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra, tüm probandları yeniden boyutlandırarak PPAR gamma geninin tam kodlama dizisi araştırılmıştır. Çalışmada PKOS tanısında NIH kriterleri baz alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce 3 ay içinde karbonhidrat metabolizmasını ve endokrin parametreleri etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Sitokin düzeylerinin ölçümünde bead-based multiplexing immunoassay BioPlex sistem kullanılmıştır. Sonuçlarda İL-8 ve İL-17 düzeylerinin değişmediği; İL-1 beta, İL-6 ve TNF-alfa düzeylerinin yüksek olduğu ve obez PKOS hastalarında obez kontrollere kıyasla İL-7 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. PPAR gamma geninin sekans analizleri ne ortak polimorfizmlerin, ne de yeni polimorfizmlerin veya benzersiz sekans varyasyonlarının olmadığını göstermiştir. Çalışmada aynı zamanda PKOS tanılı hasta ve sağlıklı gönüllü hastaların BKİ benzer olmasına rağmen total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi PKOS tanılı hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (p değerleri 0,003).

Bizim çalışmamızda da obez hastalarda serum İL 17A düzeyi daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçların anlamlı çıkmaması, çalışmamızda kullanılan İL-17A ELISA kit duyarlılığının düşük olmasından veya PKOS tanısında Rotterdam kriterlerinin baz alınmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü PKOS'da metabolik riskleri belirlemede NIH kriterlerinin daha uygun olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (65, 66).

## 11. KAYNAKLAR

1. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):261-74.
2. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
3. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812-41.
4. Boomsma CM, Kavelaars A, Eijkemans MJ, Amarouchi K, Teklenburg G, Gutknecht D, et al. Cytokine profiling in endometrial secretions: a non-invasive window on endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(1):85-94.
5. Politch JA, Tucker L, Bowman FP, Anderson DJ. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. *Hum Reprod.* 2007;22(11):2928-35.
6. Bukharin OV, Kuz'min MD, Ivanov lu B. [The role of the microbial factor in the pathogenesis of male infertility]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2000(2):106-10.
7. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011;34(2):149-62.
8. Sabbaghi M, Aram R, Roustaei H, Fadavi Islam M, Daneshvar M, Castano AR, et al. IL-17A concentration of seminal plasma and follicular fluid in infertile men and women with various clinical diagnoses. *Immunol Invest.* 2014;43(7):617-26.
9. Zapata-Gonzalez F, Auguet T, Aragonés G, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Martínez S, et al. Interleukin-17A Gene Expression in Morbidly Obese Women. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17469-81.
10. Evidence-based methodology workshop. National Institutes of Health. 2012(december 2012).
11. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9.
12. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):618-37.
13. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006;113(10):1210-7.
14. Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2720-3.
15. Allen SE, Potter HD, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia among nonhirsute oligo-ovulatory women. *Fertil Steril.* 1997;67(3):569-72.
16. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes.* 1979;3(1):57-73.
17. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(3):289-96.
18. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2081-6.
19. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):162-8.

20. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4182-7.
21. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2250-6.
22. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(1):81-6.
23. Peppard HR, Marfori J, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1050-2.
24. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1143-50.
25. Anttila L, Karjala K, Penttila RA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1998;92(1):13-6.
26. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21(6):671-96.
27. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):787-96.
28. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14956-60.
29. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53-8.
30. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JJ, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril.* 2005;84(3):766-9.
31. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1362-9.
32. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman RJ. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust.* 2012;196(1):62-6.
33. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1976;57(5):1320-9.
34. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1993;8 Suppl 2:123-8.
35. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG.* 2010;117(2):143-9.
36. McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(15):E1519-27.
37. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol.* 1984;64(3 Suppl):73S-80S.
38. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic

- ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2001-5.
39. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):460-4.
  40. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):83-9.
  41. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):165-9.
  42. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48-53.
  43. Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1702-9.
  44. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):137-45.
  45. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):673-83.
  46. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2950-6.
  47. Joffe H, Taylor AE, Hall JE. Polycystic ovarian syndrome--relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2946-9.
  48. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993;329(19):1383-8.
  49. Mikkonen K, Vainionpaa LK, Pakarinen AJ, Knip M, Jarvela IY, Tapanainen JS, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology.* 2004;62(3):445-50.
  50. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004;145(2):799-808.
  51. Villarreal C, Merino PM, Lopez P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iniguez G, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2861-8.
  52. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(5):375-94.
  53. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
  54. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4546-56.
  55. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(1):77-84.

56. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815-30.
57. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 1999;71(4):671-4.
58. Akın L. Hyperandrogenism in adolescents. *Turkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 2012(16 (Suppl 1)).
59. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4961-70.
60. Baysal B. Polikistik Over Sendromu ve Hirsutizm. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adölesan Sağlığı II, Sempozyum Dizisi. 2008(No:63 (Mart 2008)).
61. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(4):810-5.
62. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med.* 1994;331(15):968-73.
63. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165-74.
64. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1357-63.
65. Anaforoglu I, Algun E, Incecayir O, Ersoy K. Higher metabolic risk with National Institutes of Health versus Rotterdam diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome in Turkish women. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011;9(5):375-80.
66. Musmar S, Afaneh A, Mo'alla H. Epidemiology of polycystic ovary syndrome: a cross sectional study of university students at An-Najah national university-Palestine. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:47.
67. Lim SS, Norman RJ, Clifton PM, Noakes M. Hyperandrogenemia, psychological distress, and food cravings in young women. *Physiol Behav.* 2009;98(3):276-80.
68. Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertil Steril.* 2006;86(2):411-7.
69. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):235-44.
70. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing C. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract.* 2005;11(2):126-34.
71. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* 2001;16(3):556-60.
72. Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4395-400.
73. Espinos-Gomez JJ, Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Llanos J, Calaf-Alsina J. Metabolic syndrome in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(4):264-8.
74. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1327-31.
75. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78(8):782-5.

76. Robert B DE. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. uptodate. 2014.
77. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(3):398-405.
78. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996;88(4 Pt 1):554-9.
79. Makri E, Tziomalos K. Prevalence, etiology and management of non-alcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2017;42(2):122-31.
80. Snyder BS. The lived experience of women diagnosed with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006;35(3):385-92.
81. Kadioğlu M, Kızılkaya Beji, N. Polikistik Over Sendromu ve Hemşirelik Yaklaşımı. *FN Hem Derg*. 2013(21 (3)).
82. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.
83. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2038-49.
84. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):171-83.
85. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, Conard J, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(5):469-87.
86. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):139-46.
87. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(2):231-6.
88. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1105-20.
89. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3299-306.
90. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Hirahara K, O'Shea JJ. T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease. *Trends Immunol*. 2011;32(9):395-401.
91. Karakose M, Demircan K, Tural E, Demirci T, Arslan MS, Sahin M, et al. Clinical significance of ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 aggrecanases and IL-17A, IL-23, IL-33 cytokines in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(11):1269-75.
92. Ozcaka O, Ceyhan BO, Akcali A, Bicakci N, Lappin DF, Buduneli N. Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol*. 2012;83(12):1529-37.

93. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2248-56.
94. Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Nikolajuk A, Otziomek E, Gorska M, Kowalska I, et al. Normal metabolic flexibility despite insulin resistance women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2013;60(9):1107-13.
95. Talaei A, Adgi Z, Mohamadi Kelishadi M. Idiopathic hirsutism and insulin resistance. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:593197.
96. Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012;42(3):694-9.
97. Carlberg M, Nejaty J, Froya B, Guan Y, Soder O, Bergqvist A. Elevated expression of tumour necrosis factor alpha in cultured granulosa cells from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2000;15(6):1250-5.
98. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):946-51.
99. Knebel B, Janssen OE, Hahn S, Jacob S, Gleich J, Kotzka J, et al. Increased low grade inflammatory serum markers in patients with Polycystic ovary syndrome (PCOS) and their relationship to PPARgamma gene variants. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(8):481-6.

## 12. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Esen ÖNLEN

Doğum yeri ve tarihi: HORASAN 15.07.1988

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Millet mahallesi Derya caddesi Yüksekoba 8 sitesi  
YILDIRIM/BURSA, [esenonlen@gmail.com](mailto:esenonlen@gmail.com), 05544854963

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2013 yılında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları Kliniği

2006-2012 yılları arası Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2006 yılları arasında Bursa Karacabey Anadolu Lisesi

1997-2002 yılları arasında Karacabey Atatürk İlköğretim Okulu

1996-1997 yılları arasında Karacabey İstiklal İlköğretim Okulu

1995-1996 yılları arasında Horasan İnkılap İlköğretim Okulu

### III- Mesleki Deneyimi

Aralık 2013- Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

2012'de Van Muradiye Devlet Hastanesi'nde zorunlu hizmet