



T. C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SERUM MYOSTATİN DÜZEYLERİNİN POLİKİSTİK OVER
SENDROMU TANISI OLMAYAN HASTALARLA
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Burcu TEKİRĐİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025



T. C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SERUM MYOSTATİN DÜZEYLERİNİN POLİKİSTİK OVER
SENDROMU TANISI OLMAYAN HASTALARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Burcu TEKİRGÖL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Işık KABAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLOLAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2. 2. MYOSTATİN.....	26
2. 3. İNFERTİLİTE	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3. 1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	42
3. 2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	42
3. 3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ	42
3. 4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	43
3. 5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI.....	44
3. 6. VERİLERİN ANALİZİ	44
3. 7. ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ	45
3. 8. ETİK KURUL İZNİ	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKÇA	77

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden beri bu süreçte bana rehberlik eden, sabrı ve hoşgörüsüyle daima yol gösteren, her zaman yanımda olduğunu ve olacağını bildiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Işık KABAN'a;

Bizlere huzurlu bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, her üzüntü ve sevincimizde yanımızda olan, iyi birer uzman olarak yetişmemiz için büyük emek gösteren Klinik Eğitim Sorumlumuz Doç. Dr. Nil ATAĞUL ve Klinik İdari Sorumlumuz Op. Dr. Mehmet Murat ÇAKIR'a; bu eğitim süreci boyunca birlikte çalıştığımız ve bana katkısı olan eğitim kadrosundaki tüm hoca ve uzmanlarımıza,

Bu zorlu sürece beraber başladığımız, hep yanyana dayanışma içinde olduğumuz, bu zamanları güzelleştiren eşkıdemlerime ve bu süreçte birlikte çalışarak beraberce öğrendiğimiz, her zaman desteklerini hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

İş hayatında ekip çalışmasının önemini bilen beraber çalıştığımız tüm mesai arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde benim yanımda olan, zorluklar karşısında mücadele etmeyi öğrendiğim, güvenlerini ve sevgilerini hep hissettiğim, en büyük destekçilerim olan aileme,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu TEKİRGÖL
İstanbul, 2025

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ActRIIA-B	: Aktivin reseptör tip IIA-B
AE-PCOS	: Androgen Excess & PCOS Society
ALK 4-5	: Aktivin Reseptör Benzeri Kinaz 4 ve 5
AMH	: Anti-Müllerian hormon
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMP-1	: Kemik Morfogenetik Proteini-1
CC	: Klomifen sitrat
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP	: C-Reaktif Protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	: Embriyo Transferi
E2	: Estradiol
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
FDA	: Food and Drug Administration
Fox O	: Forkhead box O
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GDF-8	: Growth Differentiation Factor 8
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLP-1	: Glukagon Like Peptid-1
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GSK-3β	: Glikojen sentaz kinaz-3β
HAIR-AN	: Hiperandrojenik İnsüline Rezistans Akantozis Nigrikans Sendromu
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
hGL	: Human Granuloza-Lutein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HSG	: Histerosalpingografi
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IGF-1	: Insulin Like Growth Factor 1
IPL	: Intense Pulsed Light
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KOK	: Kombine Oral Kontraseptif
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
LMC	: Latent Myostatin Kompleksi
LOD	: Laparoskopik Ovarian Drilling
LOX	: Lizil Oksidaz
mFG	: Modifiye Ferriman Gallwey skoru
mTORC1	: Mammalian Target of Rapamycin Complex 1
MyoD	: Miyojenik Diferansiyasyon 1
Myf5	: Miyojenik Faktör
MSTN	: Myostatin Geni
NGF	: Nerve Growth Factor
NIH	: National Institutes of Health
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	: Oosit Pick Up (Oosit Toplama)
PCOS	: Polycyclic Over Sendrome
PCSK5-7	: Proprotein Konvertaz Subtilizin/Keksin Tip 5 Ve 7
PRL	: Prolaktin
PKOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PI3K	: Fosfoinozotid 3-Kinaz
PIP2	: Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat
PIP3	: Fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat

SAİ	: Serbest Androjen İndeksi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
StAR	: Steroidojenik akut düzenleyici protein
TGF-β	: Transforming Growth Factor-β
TLL-1/2	: Tolloid Benzeri 1 ve 2
TT	: Total Testosteron
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VTE	: Venöz Tromboembolizm
YÜT	: Yardımcı Üreme Tekniği
17-OHP	: 17-Hidroksiprogesteron
3β-HSD	: 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. PKOS etiolojisinde iki vuruş hipotezi.....	5
Tablo 2. PKOS Tanısında Kullanılan Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 3. PKOS Ayırıcı Tanısındaki Hastalıklar ve Tanı Yöntemleri	20
Tablo 4. Obezite sınıflaması	24
Tablo 5. Myostatin Proteolitik Aşamaları.....	27
Tablo 6. Myostatinin Metabolik Etkilerinin Özeti	31
Tablo 7. Myostatinin PKOS ile İlişkisindeki İlgili Yolaklar ve Mekanizmalar	34
Tablo 8. 2021 DSÖ Verilerine Göre Semen Analizi Referans Değerleri.....	36
Tablo 9. Kadın İnfertilitesinde Etiyoloji ve Değerlendirme	36
Tablo 10. FIGO HyPO-P Sınıflaması.....	37
Tablo 11. Çalışma Grupları.....	46
Tablo 12. Demografik Özellikler	46
Tablo 13. Myostatin.....	47
Tablo 14. PKOS Tanı Kriterleri	47
Tablo 15. İnfertile Süresi	47
Tablo 16. Gravida, Parite ve Abortus	48
Tablo 17. Laboratuvar Değerleri.....	48
Tablo 18. Çalışma Gruplarına Göre Biyolojik Özellikler.....	49
Tablo 19. Çalışma Gruplarına Göre Myostatin.....	49
Tablo 20. Çalışma Gruplarına Göre Gravida, Parite ve Abortus	50
Tablo 21. Çalışma Gruplarına Göre Laboratuvar Değerleri	51
Tablo 22. PKOS Alt Gruplarına Göre Demografik Özellikler	51
Tablo 23. PKOS Alt Gruplarına Göre Myostatin.....	52
Tablo 24. PKOS Alt Gruplarına Göre Laboratuvar Değerleri	53
Tablo 25. Myostatin İçin Cut-Off Değerleri	54
Tablo 26. PKOS Tanılı Hastalarda İnfertil PKOS’u Ayırt Etmede Myostatin İçin Cut-Off Değeri	55
Tablo 27. Fertil PKOS Alt Grubunda VKİ Gruplarına Göre Myostatin	56
Tablo 28. İnfertil PKOS Alt Grubunda VKİ Gruplarına Göre Myostatin.....	56
Tablo 29. PKOS Hastalarında VKİ Gruplarına Göre Myostatin	56
Tablo 30. Kontrol Grubunda VKİ Gruplarına Göre Myostatin	56

Tablo 31. Normal Kilolu Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin	58
Tablo 32. Kilolu Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin.....	58
Tablo 33. Sınıf 1 Obez Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin	58
Tablo 34. Normal Kilolu Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin	59
Tablo 35. Kilolu Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin.....	59
Tablo 36. Sınıf 1 Obez Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin	59
Tablo 37. Vücut Kitle İndeksi Gruplarına Göre PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon	61
Tablo 38. Myostatin ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon	63



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. LH'ın Normal ve PKOS'ta ki Salınımı	6
Şekil 2. PKOS'ta İnsulin Direnci.....	7
Şekil 3. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması.....	12
Şekil 4. Ludwig Kadın Tipi Alopesi Sınıflaması.....	12
Şekil 5. Over Kesitindeki Polikistik Over Görünümü	14



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Çalışma Gruplarına Göre Yaş.....	49
Grafik 2. Çalışma Gruplarına Göre Myostatin	50
Grafik 3. Çalışma Gruplarına Göre Abortus	50
Grafik 4. PKOS Alt Gruplarına Göre Yaş.....	52
Grafik 5. PKOS Alt Gruplarına Göre Myostatin	52
Grafik 6. PKOS Alt Gruplarına Göre TSH, AMH, TT ve LH/FSH	53
Grafik 7. Myostatin İçin ROC Eğrileri.....	54
Grafik 8. PKOS Hastalarında İnfertil PKOS’u Ayırt Etmede Myostatin İçin ROC Eğrisi.....	55
Grafik 9. VKİ Gruplarına Göre Myostatin	57
Grafik 10. Normal Kilolu Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin.....	58
Grafik 11. Kilolu ve Sınıf 1 Obez Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin	59
Grafik 12. Normal Kilolu PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Eğrileri	61
Grafik 13. Kilolu PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Eğrileri	61
Grafik 14. Sınıf 1 Obez PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Eğrileri	62
Grafik 15. PKOS Hastalarında Myostatin ile PRL, DHEAS ve TT Arasındaki Korelasyon Eğrileri.....	63
Grafik 16. Tüm Katılımcılarda Myostatin ile PRL, AMH ve LH/FSH Arasındaki Korelasyon Eğrileri.....	64

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınları etkileyen nedeni kesin olarak ortaya konamamış, en yaygın endokrin ve metabolik hastalıklardan biridir. Kadınların reproduktif, metabolik ve kardiyovasküler sağlığı üzerinde yaşam boyu önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Myostatin, iskelet kasında myeloblastların proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe eden, iskelet kasının büyümesi üzerinde negatif yönde düzenleyici bir protein olup, transforming growth factor- β (TGF- β) ailesinin bir üyesidir. Myostatinin yağ doku, kalp ve metabolizma üzerine olan etkilerinin yanında son yıllarda over, uterus, plasenta dokularında da eksprese edildiği gösterilmiştir. PKOS tanısı alan hastalarda serum myostatin düzeyleri ile klinik, biyokimyasal ve hormonal parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak, fertil ve infertil PKOS hastalarında myostatin seviyelerini değerlendirmek, molekülün PKOS ve infertilite üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak, gerek myostatinin PKOS tanısında biyobelirteç olarak gerekse de terapötik amaçlı kullanılıp kullanılamayacağına dair araştırma yapmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Yöntem: Prospektif olarak tasarlanan bu çalışma, 15 Mart 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji Poliklinikleri'ne kontrol amaçlı başvuran PKOS tanılı 76 fertil hasta ve 150 sağlıklı kadın birey ile beraber İnfertilite Bölümü'ne başvuran intrauterin inseminasyon (IUI) ve in vitro fertilizasyon (IVF) için tedavi planlanmış PKOS tanılı infertilite olgularındaki 132 infertil hasta olmak üzere toplam 358 kişiyi kapsamaktadır. Onamları olan katılımcılardan alınan serum örneklerinde myostatin çalışıldı. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi, önceki gebelik öyküleri, infertilite süreleri, bazal hormon seviyeleri ve myostatin düzeyleri analiz edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: PKOS tanılı hastaların myostatin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). İnfertil PKOS grubundaki myostatin değeri de fertil gruba göre anlamlı şekilde yüksek düzeyde bulundu ($p<0,001$). Myostatinin PKOS için cut-off değeri, %40,9 sensitivite (duyarlılık) ve %86 spesifite (seçicilik) ile 1172,994 ng/L olarak belirlendi. Ayrıca PKOS tanısı koyulan hastalarda %64,4 sensitivite ve %63,2 spesifite ile serum myostatin değeri 812,85 ng/L üzerinde saptandığında infertilite görülme ihtimalinin arttığı saptandı. PKOS tanılı hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile myostatin değeri arasında pozitif korelasyon saptandı. Normal kilolu infertil PKOS hastalarında myostatin değeri, bu kilo grubundaki fertil PKOS hastalarına göre anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda, serum myostatin düzeylerinin hem PKOS’lu hastalarda hem de infertil PKOS hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Literatüre eklenecek olan çalışmalar ışığında, serum myostatin düzeyi PKOS tanısında ve bu tanıyı alan hastaların infertilite değerlendirmesinde önemli bir biyobelirteç görevi görebilir ve terapötik müdahaleler için hedef sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Myostatin, Polikistik Over Sendromu, PKOS, İnfertilite, GDF-8.



ABSTRACT

Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most prevalent endocrine and metabolic disorders affecting women of reproductive age, with an etiology that has not yet been fully elucidated. It is well-established that PCOS has significant lifelong effects on reproductive, metabolic, and cardiovascular health. Myostatin, a member of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily, is a protein that negatively regulates skeletal muscle growth by inhibiting the proliferation and differentiation of myoblasts. In addition to its known effects on adipose tissue, the cardiovascular system, and metabolism, recent studies have demonstrated its expression in ovarian, uterine, and placental tissues. This study aims to investigate the potential relationship between serum myostatin levels and clinical, biochemical, and hormonal parameters in patients diagnosed with PCOS. Furthermore, it aims to investigate myostatin levels in fertile and infertile PCOS patients to better understand its involvement in PCOS and infertility. Ultimately, the study intends to explore whether myostatin could serve as a biomarker for PCOS diagnosis and assess its potential for therapeutic applications in this condition.

Methods: This prospective study included a total of 358 participants and was conducted between March 15, 2024, and December 15, 2024, at the Gynecology Outpatient Clinics of the Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Turkey. The study population consisted of 76 fertile women diagnosed with PCOS and 150 healthy women who presented for routine check-ups, as well as 132 infertile women diagnosed with PCOS who were referred to the Infertility Department for intrauterine insemination (IUI) or in vitro fertilization (IVF) treatment. Serum myostatin levels were measured in blood samples collected from participants who provided informed consent. Age, body mass index (BMI), previous pregnancy history, duration of infertility, baseline hormone levels, and serum myostatin levels of the patients were analyzed and compared.

Results: Statistical analysis demonstrated that serum myostatin concentrations were significantly elevated in the PCOS group compared to the control group ($p < 0.001$). In subgroup analysis, infertile women with PCOS exhibited significantly higher myostatin levels than fertile women with PCOS ($p < 0.001$). The cut-off value of serum myostatin for predicting PCOS was determined as 1172.994 ng/L, with a sensitivity of 40.9% and a specificity of 86%. Furthermore, in patients diagnosed with PCOS, it was determined that the likelihood of

infertility increased when the serum myostatin level was above 812.85 ng/L, with a sensitivity of 64.4% and a specificity of 63.2%. A positive correlation was identified between body mass index and serum myostatin levels in patients with PCOS. Among normal-weight PCOS patients, those who were infertile had significantly higher myostatin levels compared to fertile individuals in the same weight category ($p<0.001$).

Conclusion: In our study, serum myostatin levels were found to be significantly elevated in patients with PCOS and infertile PCOS patients. In light of future studies to be added to the literature, serum myostatin may serve as a valuable biomarker both in the diagnosis of PCOS and in the assessment of infertility among patients diagnosed with this condition and may provide a potential therapeutic target for future interventions.

Key Words: Myostatin, Polycystic Ovary Syndrome, PCOS, Infertility, GDF-8.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınları etkileyen en yaygın endokrin ve metabolik hastalıklardan biridir. Kadınların reproduktif, metabolik ve kardiyovasküler sağlığı üzerinde yaşam boyu önemli etkileri olduğu bilinmektedir (1). Reproduktif çağıdaki kadınların %12-18'ini etkilemektedir (2). PKOS oligo-anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirtileri ve polikistik over morfolojisi (PKOM) ve/veya AMH düzeyi ile karakterize edilen, hipotalamohipofizer sistem, adrenal bez, overler ve adipoz doku gibi birçok sistemi etkileyen kompleks bir endokrin bozukluktur. Multisistemik bir yapıya sahip olan PKOS, hormonal dengesizlikler, insülin direnci ve kronik inflamasyon gibi mekanizmalarla ilişkilidir. Bu sendromun etiyolojisi tam olarak netleşmemiş olsa da genetik yatkınlık, insülin direnci, obezite ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

Yapılan araştırmalar, ailesel geçişin önemli bir rol oynadığını ve özellikle insülin metabolizması ile ilgili genetik varyasyonların PKOS riskini artırabileceğini göstermektedir. Ayrıca, obezitenin ve insülin direncinin hiperandrojenizmi tetikleyerek ovaryan disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. Çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı gibi unsurlar da sendromun ortaya çıkışını ve şiddetini etkileyebilir. Bu çok faktörlü etiyolojik yapı, PKOS'un bireyler arasındaki klinik farklılıklarını açıklamaya yardımcı olmaktadır.

PKOS tanısı alanlarda uzun dönemde bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık gibi durumlar oluşabilmektedir. PKOS aynı zamanda anovulasyona sekonder fertilizasyon problemleri, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri için de artmış risk teşkil etmektedir. Yine altta yatan kronik inflamasyon, hormonal dengesizlikler ve metabolik bozukluklar bu süreçlere katkıda bulunur. PKOS hastalarında, yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kası gibi metabolik olarak aktif dokulardan salınan hormon seviyelerinde ve çeşitli biyomolekül düzeylerinde düzensizlikler gözlemlenmektedir. Bu değişimler, insülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik inflamasyon gibi PKOS'un temel patofizyolojik bileşenleriyle ilişkilidir. Bu biyokimyasal değişimler, PKOS hastalarında görülen metabolik ve endokrin dengesizliklerin anlaşılmasına katkıda bulunmakta ve potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Myostatin, iskelet kasında myeloblastların proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe eden, iskelet kasının büyümesi üzerinde negatif yönde düzenleyici bir protein olup TGF- β ailesinin bir üyesidir. Myostatinin yağ doku, kalp ve metabolizma üzerine olan

etkilerinin yanında son yıllarda over, uterus, plasenta dokularında da eksprese edildiği gösterilmiştir. Myostatinin, PKOS patogenezinde ve dolayısıyla infertilitede önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, PKOS'lu kadınların serumlarında ve granüloza hücrelerinde myostatin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu artışın, folikül gelişimi, granüloza hücre proliferasyonu ve steroidogenez üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir.

PKOS ve myostatin arasındaki ilişki son dönemde dikkat çeken bir araştırma konusudur. PKOS'ta gözlenen hiperandrojenizm ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar ile myostatinin bilinen metabolik etkileri arasındaki potansiyel bağlantı, myostatinin PKOS patofizyolojisindeki rolünün incelenmesine yol açmıştır. Çalışmamızda myostatinin biyolojik fonksiyonları ve reproduksiyondaki rolü, PKOS'un patogenezi ve infertilite ile ilişkisi, myostatin PKOS etkileşimine dair güncel araştırma bulguları ve PKOS'un infertilite üzerindeki etkileri derlenmiştir.

PKOS'ta tanı ve tedavinin iyileştirilmesi, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve bütüncül bakım modellerinin geliştirilmesi PKOS için henüz tam karşılanmamış ihtiyaçlar arasında yer alırken, PKOS'un etiyolojisi ve fizyopatolojisi de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'un patogenezinin ve etiyolojisinde yer alan nedenlerin daha iyi anlaşılması, gelecekte sendroma yönelik yeni ve etkin tedavilerin geliştirilmesine imkan sağlayabilir.

Bu çalışmada iskelet kası gelişiminde düzenleyici olarak literatürde önemi yeni keşfedilmeye başlayan myostatinin PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre dolaşımdaki düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğini ve kompleks bir hastalık olan PKOS ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Literatürde geniş bir grupta PKOS'lu kadınlar ve sağlıklı kontrollerdeki serum myostatin konsantrasyonlarını karşılaştıran pek çalışma bulunmamaktadır. Ek olarak, fertil ve infertil PKOS hastalarında serum myostatin seviyelerini karşılaştırmalı olarak değerlendirerek, molekülün PKOS ve infertilite üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak, gerek myostatinin PKOS tanısında biyobelirteç olarak gerekse de terapötik amaçlı kullanılıp kullanılamayacağına dair araştırma yapmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2. 1. 1. Tanım

Polikistik over sendromu, hiperandrojenizm (biyokimyasal ve/veya klinik), ovulasyon disfonksiyonu, PKOM ve/veya AMH düzeyi ile karakterize olan reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen en yaygın endokrin ve metabolik hastalıklardan biridir. Nedeni kesin olarak bilinmeyen, etiyolojisinde muhtemelen birden fazla faktörün etkili olduğu bir hastalıktır. Kadınların reproduktif, metabolik ve kardiyovasküler sağlığı üzerinde yaşam boyu önemli etkileri olduğu bilinmektedir (3).

2. 1. 2. Tarihçe

PKOS, 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hiperandrojenizm, obezite ve her iki overde görülen büyümüş polikistik yapılarla tanımlanmıştır. O dönemde gerçekleştirilen laparotomi işlemlerinde, kalınlaşmış tunika yapısına sahip overler ve birden fazla kist tespit edilmiştir. Overlerin wedge rezeksiyonu sonrası menstrüel fonksiyonların düzelmesi hatta bazı hastalarda gebelik oluşması sonucunda, Stein ve Leventhal bu semptomların korteksteki değişikliklerle ilişkili olduğunu, kalınlaşan over kapsülü sebebiyle foliküllerin over yüzeyine ulaşamayarak atılamadığını öne sürmüştür (4).

Histolojik çalışmalar devam ettikçe bu overlerin tunika tabaklarının normale göre kalınlaşmış olduğu, kollejen içeriğinin arttığı, subkortikal stromal dokuda beş kat kalınlaşma olduğu, primordial folikül sayılarının benzer olduğu ancak gelişmekte olan ve atrezik foliküllerin sayısının normale göre iki kat artış gösterdiğinin tespit edilmesi ile hipertekozis ifadesi gündeme gelmiştir (5).

PKOS için uluslararası tanı kriterleri ilk kez Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 1990'da belirlendi. Bu kriterler klinik ve/veya biyokimyasal olarak saptanan hiperandrojenizm bulgularını ve menstruasyon işlev bozukluklarını içermektedir (6).

Avrupa Üreme Endokrinolojisi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ile Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından 2003 yılında Rotterdam kriterleri oluşturulmuş ve ultrasonografide polikistik over görünümünün de tanı kriterlerine eklenmesi sağlanmıştır (6).

Androjen Fazlalığı Topluluğu (AES) tarafından 2006 yılında yayınlanan bildiride, hiperandrojenizmin PKOS tanısında vazgeçilmez bir ölçüt olması gerektiği vurgulanmıştır (7).

Son olarak, 2023 yılında Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi'nin desteğiyle, ESHRE ile ASRM gibi kuruluşların katkılarıyla 'Uluslararası Kanıta Dayalı Polikistik Over Sendromu Değerlendirme ve Yönetim Rehberi' yayımlanmıştır (1).

PKOS, 1990 yılına kadar hastalıkların sınıflandırmasında kullanılan "Uluslararası Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının İstatistiksel Sınıflandırması" (ICD) sistemi kapsamında yer almamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1990 yılında ICD'nin onuncu revizyonunu yaparak, "E28.2 Polikistik Over Sendromu" başlığını ilave etmiştir (8).

Bununla birlikte, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), PKOS tedavisinde kullanılan ilaçların çoğuna hala bu hastalık için endikasyon vermemektedir. Bu nedenle, PKOS'ta yaygın olarak kullanılan ilaçlar genellikle etiket dışı (off-label) kullanılmaktadır (9). PKOS'un karmaşık yapısı, etiyojisi ile patofizyolojisine dair belirsizlikler, sağlık otoritelerinin ve ilaç sektörünün bu hastalığa yönelik ilgisini sınırlı tutmaktadır. Araştırma ve geliştirme çalışmalarına ayrılan kaynakların artırılması gerektiği düşünülmektedir (10).

2. 1. 3. Epidemiyoloji

PKOS, kadınlarda en sık görülen endokrin/metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmekle beraber bildirilen prevalansı NIH, Rotterdam veya Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği (AE-PCOS Society) kriterlerine göre sırasıyla; %6, %10 ve %10 olarak değişiklik gösterir (2).

"Global Burden of Disease" çalışmasında, 1990-2019 yılları arasında 204 ülke ve bölgedeki PKOS ile ilgili veriler incelenmiştir. Yapılan analizlere göre, bu 29 yıllık süreçte PKOS'un en yüksek prevalans ve vaka sayıları genellikle 25-29 ile 40-44 yaş aralıklarında tespit edilmiştir (11).

PKOS prevalansını gösteren 2020 yılında yapılan bir sistematik derlemede prevalansların Güney Çin, İran ve ABD'de sırasıyla %2,2, %3 ve %4 oranında olduğu bildirildi. Pekin, Filistin, Brezilya, Sri Lanka, İngiltere, Yunanistan ve İspanya'da %5-%10 aralığında bir oran bulundu. Avustralya, Türkiye ve Danimarka da ise %15-%20 şeklinde daha yüksek prevalans bildirilmiştir (12).

Son olarak, 2023 yılında ESHRE ve ASRM'nin katkılarıyla hazırlanan kılavuzda prevalans %10-13 olarak belirtilmiştir (1).

2. 1. 4. Etiyoloji

PKOS genetik olarak incelendiğinde genetik varyantlar;

- gonadotropin sekresyonu,
- folikülogenez,
- insülin sekresyonu ve etkisi,
- vücut enerji ve yağ dağılımı metabolizması,
- androjen sentezi ve etkisi gibi farklı kompartman ve mekanizmaları hedef alırlar (10).

PKOS fenotiplerinin gelişimi Tablo 1 ile gösterilen "iki vuruş" hipotezi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. "İlk vuruş" kalıtsal yatkınlık durumunu belirtirken, "ikinci vuruş" çocukluk, ergenlik ve yetişkinlikteki yaşam tarzı ve çevresel etkilerle aktive olan bir neden ile ortaya çıkmaktadır (13,14).

Tablo 1. PKOS etiyojisinde iki vuruş hipotezi

Konjenital Predispozisyon
• Kalıtsal
○ DENND varyantları
○ AMH varyantları
• İntrauterin hayattaki çevresel etmenler
○ Konjenital virilizasyon
○ Fetal hayattaki yetersiz ya da aşırı beslenme
Postnatal Aktivasyon
• İnsulin Direnci
○ Obezite
○ Tip 2 Diabetes Mellitus ilişkili genler
○ Çocukluktaki İnsulin Direnci Sendromları

2. 1. 5. Patofizyoloji

PKOS, hipotalamo-hipofizer sistem, overler, adrenaller ve yağ doku gibi birden fazla sistemde anormalliklerin görüldüğü kompleks bir endokrin hastalıktır (14).

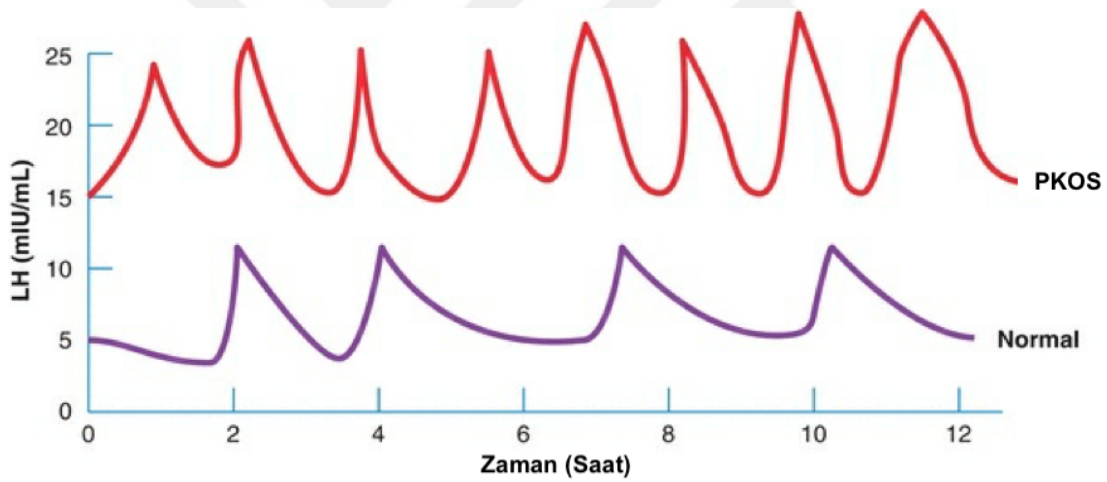
2. 1. 5. 1. Gonadotropinlerin Salınımı

PKOS'lu hastalarda normale göre luteinizan hormon (LH) konsantrasyonları artmıştır, LH sekresyonunun amplitüdünden ziyade frekansındaki artış belirgindir. Folikül stimulan hormon (FSH) seviyeleri normal ya da düşük olarak tespit edilmekte ve FSH/LH oranı

değişiklik göstermektedir. Gonadotropin releasing hormonun (GnRH) salınım pulsatilitesindeki artışın ve anovulasyona bağlı olarak progesteronun feedback mekanizmasındaki azalmanın LH salınım frekansının artmasında etkili olduğu gösterilmiştir. FSH düzeyindeki değişikliklerin de; GnRH'ın pulsatil salınımındaki artış, artan androjenlerin periferik dokudaki aromatisasyonu sonucu östrojenin FSH üzerine feedback etkisi ve küçük boyutlu foliküllerden salınan inhibin B düzeyindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir.

Artmış androjenler, GnRH salınımındaki değişikliklerle beraber östrojen ve progesteronun feedback mekanizmalarına etki ederek de yüksek LH salınımının devam etmesine sebep olmaktadır.

Hayvan ve insan deneylerinden elde edilen veriler prenatal dönemdeki yüksek miktardaki androjen maruziyetinde GnRH ve LH salınımının etkilendiğini göstermektedir. Artan LH salınımı ile overlerden androjen salgılanan bir döngü oluşmaktadır. Şekil 1'de LH'nin normaldeki ve PKOS'taki salınımı gösterilmiştir (15).



Şekil 1. LH'nin Normal ve PKOS'taki Salınımı

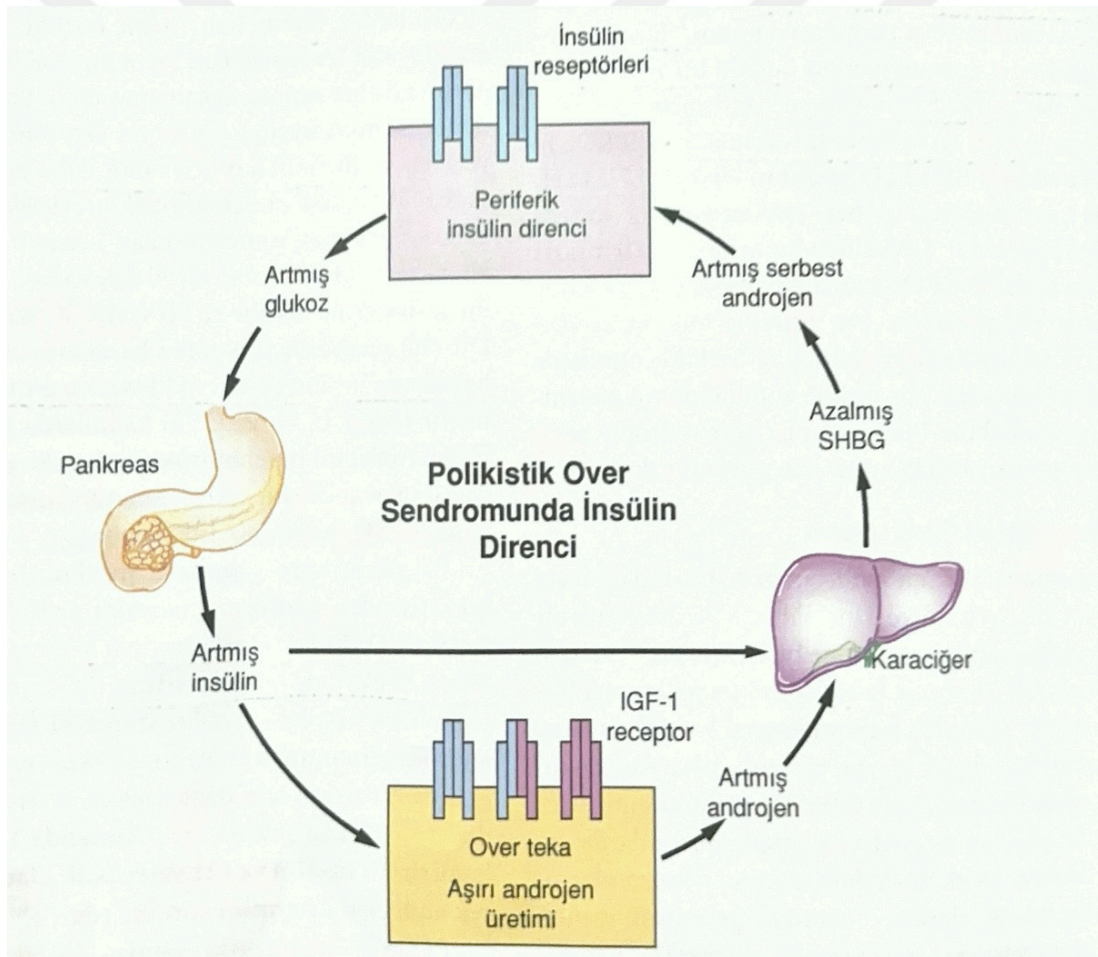
2. 1. 5. 2. İnsulin Salınımı ve İnsulin Direnci

Endojen ya da ekzojen kaynaklı insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkisinin azalması insülin direnci olarak bilinmektedir. PKOS'taki insülin direncinin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Sıklıkla obez PKOS hastalarında, daha seyrek olarak da zayıf olan PKOS'lularda insülin direnci görülmektedir. Prevelansı %50-75 arasındadır. PKOS'lu hastaların insüline duyarlılığı normal popülasyona göre %35-40 oranında azalmış olup, insüline bağımlı diyabet hastalarının oranlarına yakındır. PKOS tanılı obez hastalarda %70-80 oranında insüline direnç saptanırken, zayıf olan hastalarda insüline direnç %20-25

seviyelerindedir. PKOS tanısı olan kadınların %7-10'u kadarı tip 2 diyabet kriterlerine uymaktadır (16–19).

İnsulin artışı PKOS'lu kadınlarda overlerdeki teka hücrelerinden salgılanan androjeni artırarak ve karaciğerdeki seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini azaltarak hiperandrojenemiye sebep olur (20–23).

PKOS tanılı hastaların teka hücrelerinde insulin reseptörlerinde insüline duyarlılık artmıştır. Şekil 2'de de gösterildiği gibi insulin kendi reseptörleri aracılığıyla overlerdeki androjen üretiminde LH ile sinerjistik etki gösterir. Artmış insülin ayrıca insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) reseptörlerine de bağlanarak benzer yollarla androjen üretimini uyarmaktadır (15,22,23).



Şekil 2. PKOS'ta İnsülin Direnci

2. 1. 5. 3. Obezite

Artan obezite ile beraber PKOS benzeri tablo gelişiminde de artış olmaktadır (24). PKOS'lu kadınlarda genellikle santral obezite mevcuttur. Subkutan yağ dokusuna kıyasla

visseral yağda daha belirgin bir artış görülür. Zayıf olan PKOS'lu kadınlarda bile vücuttaki yağ oranı daha yüksektir, bel-kalça oranı daha fazladır ve intra-abdominal yağ miktarı artmıştır (25). Metabolik olarak visseral yağ, subkutan yağdan daha aktiftir, lipolize olan duyarlılığı daha fazla serbest yağ oluşmasını sağlar. Dokularda biriken yağ asitleri de lipotoksiste ve insülin direncine neden olur (26,27). Obezite nedeniyle hipotalamo-hipofizer aksta bozukluk ve karaciğerde SHBG üretiminin baskılanması sonucu serbest testosteron seviyelerinin artışına bağlı hiperandrojenizm oluşmaktadır. Artmış androjen seviyeleri ve yağ dokudaki androjenlerin aromatisasyonu sonucu üretilen östrojen seviyeleri, LH pulsatilitesini ve amplitüdünü artırarak aynı zamanda FSH sekresyonunu baskılayarak anormal bir gonadotropin salınımına neden olur. PKOS'lu obez kadınlarda, menstrual düzensizlik, anovulatuvar kanama, hirsutizm ve infertilite görülme sıklığı zayıf PKOS'lu kadınlara kıyasla daha yüksektir (28,29).

2. 1. 5. 4. Androjen Salınımı ve Overin Fonksiyonel Hiperandrojenizmi

PKOS'ta overlerdeki androjen sekresyonunun artışı primer olarak LH sekresyonunun artışı, LH biyoaktivitesi ve insülin direncine bağlı hiperinsulinemiye bağlıdır (23). Aşırı androjen üretimine katkıda bulunan diğer mekanizmalar arasında, ovaryan sitokrom-17 enziminde meydana gelen düzensizlikler, overdeki granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesinin azalması ve teka hücrelerinin yüksek düzeyde IGF-1 ile uyarılması yer almaktadır. PKOS hastalarında aşırı adrenokortikal dehidroepiandrosteron (DHEA) sekresyonu gözlemlenmiştir. Periferik dokularda 5-alfa redüktaz aktivitesinin artmasıyla birlikte, androjenlerin östrojenlere dönüşümü (aromatizasyon) hızlanır. Bunun sonucunda estron/estradiol oranı tersine döner ve kronik hiperöstrojenik bir durum ortaya çıkar (17,23,30).

Ovaryan teka hücreleri, hiperinsülinemi tarafından uyarılarak aşırı androjen üretimine sebep olur. Hiperandrojenemi, hiperinsülinemi ve IGF-1 seviyelerinin yükselmesi, SHBG sekresyonunu baskılayarak biyoaktif androjen seviyelerinin artmasına neden olur. Bu durum, PKOS hastalarında androjen fazlalığına bağlı klinik belirtilerin daha da şiddetlenmesine yol açar (31).

2. 1. 5. 5. Genetik

PKOS çok çeşitli genomik varyantların etkileşimini ve çevresel faktörleri de içeren poligenetik bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir (32). PKOS'un kalıtsal yapısı, ikizlerde yapılan çalışmalar ve PKOS tanılı kadınların birinci derece kadın akrabalarında PKOS

prevalansının arttığını gösteren çalışma sonuçlarıyla ortaya konmuştur (33). Vink JM ve arkadaşları tarafından yürütülen kapsamlı bir çalışmada, dizigotik ikizlerde PKOS için orta dereceli bir korelasyon bulunurken, monozigotik ikizlerde ise yüksek korelasyon bulunmuştur. Ayrıca, PKOS kalıtımının %70'in üzerinde olduğu belirtilmiştir (34). Androjenler, X'e bağlı androjen reseptörü aracılığıyla etki gösterirler. Androjen reseptörünü kodlayan gende CAG tekrarlarının mevcut olduğu ve bu tekrar sayısının az olması durumunda androjen reseptörünün daha aktif olduğunu bilinmektedir. PKOS'lu hastalarda CAG tekrarlarının az olduğu dolayısıyla androjen reseptör geninin transkripsiyonel aktivitesinin fazla olduğu ortaya konmuştur (35,36). Daha güncel çalışmalarda PKOS'lu kadınların teka hücrelerinde DENND1A'nın V2 izoform seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (37).

2. 1. 5. 6. Sempatik Aktivasyon

PKOS tanısı alan kadınlarda sempatik aktivitenin daha fazla vagal aktivitenin ise daha az olduğu ortaya konmuştur. Kardiyak morbidite ve bozulmuş otonomik fonksiyon arasındaki bağlantı göz önüne alınırsa, PKOS'lu kadınların metabolik bozukluklarının erken dönemde taranması ve tedavi edilmesinin önemi de anlaşılmaktadır (38,39).

Sinir büyüme faktörü (NGF), periferik sempatik nöronların gelişimi ve devamlılığında için kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda overin sempatik innervasyonu ve folikülogenezde de rol oynamaktadır. PKOS'lu hastalarda sempatik aktivite artışıyla birlikte NGF düzeyinin de arttığı ortaya konmuş, yapılan hayvan deneylerinde NGF'in fazla ekspresyonunda folikül gelişiminin arrest olduğu, polikistik morfolojinin oluştuğu ve dişi fetüslerde büyüme geriliği olduğu görülmüştür (40).

2. 1. 6. PKOS Tanı Kriterleri ve Fenotipleri

Dünya genelinde PKOS tanısında kullanılan farklı tanı kriterleri mevcut olmakla beraber klinik uygulamada PKOS tanısı için en sık kullanılan ve kullanılması önerilen 2003 Rotterdam Tanı Kriterleridir (41–43).

2023 yılında ESHRE ve ASRM'nin ortak olarak yayınladığı, güncelleme olarak Rotterdam Kriterlerindeki PKOM'un belirlenebilmesi için anti-müllerian hormon (AMH) değerinin eklendiği “Uluslararası Kanıta Dayalı Polikistik Over Sendromu Değerlendirme ve Yönetim Rehberi” yeni çalışmalarda kullanılmaktadır (1).

Tablo 2. PKOS Tanısında Kullanılan Tanı Kriterleri

1990 NIH Kriterleri	Her iki koşul sağlanmalı: • Oligo-anovülasyon • Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulguları
2003 Rotterdam Kriterleri (ESHRE/ASRM)	Herhangi ikisi sağlanmalı: • Oligo-anovülasyon • Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulguları • PKOM varlığı
2006 AE-PCOS	Tüm koşullar sağlanmalı: • Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulguları • Oligo-anovülasyon ve/veya PKOM ile karakterize ovulatuvar disfonksiyon • Androjen fazlalığı ile seyreden hastalıkların dışlanması
2023 Uluslararası Kanıta Dayalı Polikistik Over Sendromu Değerlendirme ve Yönetim Rehberi (ESHRE/ASRM)	Herhangi ikisi sağlanmalı: • Oligo-anovülasyon • Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulguları • PKOM varlığı ve/veya AMH düzeyi

PKOS için dört farklı fenotip tanımlanmıştır (44).

- Fenotip A: Ovulatuvar disfonksiyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinin bir arada bulunduğu durumdur.
- Fenotip B: Ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmin birlikte görüldüğü fenotiptir.
- Fenotip C: Hiperandrojenizm ile polikistik over morfolojisinin eşlik ettiği durumdur (“ovulatuvar PKOS”).
- Fenotip D: Ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisinin birlikte bulunduğu fenotiptir (“hiperandrojenik olmayan PKOS”).

2. 1. 7. PKOS Klinik/Laboratuvar Bulgular

2. 1. 7. 1. Biyokimyasal ve Klinik Hiperandrojenizm

a. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenizm bulgularının saptanmadığı hastalarda biyokimyasal testler hiperandrojenizmin değerlendirilmesini sağlarlar. Overlerde üretilen en önemli androjen testosteron olup, ölçülen toplam ve/veya serbest testosteron seviyelerinin normal değerlerin üzerinde olması hiperandrojenemiye göstermektedir. Kadınlardaki androjen düzeyi ölçümleri, kitlerin büyük çoğunluğunun kalibrasyonu erkeklere göre olduğu için, çoğunlukla sorun

oluşturmaktadır. Androjen ölçümünde en iyi metod likit kromatografi-mass spektrometridir (1,44,45).

Çalışmalarda, biyokimyasal hiperandrojenizmi göstermek için, serbest androjen indeksinin (SAİ) kullanılmasının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Total testosteronun SHBG'e olan oranının 100 ile çarpılmasıyla elde edilir. Bu şekilde serbest testosteron daha iyi tahmin edilebilir (1,46,47). $[SAİ = 100 \times (\text{Total testosteron} / \text{SHBG})]$

Serumdaki dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyi, adrenal bezlerden salgılanması menstrual siklus süresince ve gün içerisinde hem yüksek hem de stabil seviyede olması sebebiyle hiperandrojenizmi göstermede etkilidir. Genel olarak, PKOS'lu kadınların %50'sinden fazlasında serum DHEAS seviyeleri orta derecede yükselmiş olarak tespit edilmektedir. DHEAS seviyesinin yaşa bağlı azaldığı da göz önüne alınmalıdır (1,48–51). Serum androstenedion düzeyi, hiperandrojenemiyi gösterebilir; ancak PKOS'lu kadınların %20'sinden daha azında yükseldiği bilinmektedir (52). Serum DHEAS düzeyi, strese duyarlı olması, kişiler arasında çok farklı değerlerde tespit edilmesi ve gün içerisinde seviyesinde değişkenlik olması sebebiyle tanısız fayda sağlamaz (44,53).

Kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kadınlarda biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi için ilaç 3 ay önce kesilmelidir (1).

PKOS'ta androjenlerin primer kaynağı overler olup, adrenal kaynaklı androjenik etki gösteren 19 karbonlu 11-oksiandrojen değerlerinin serumda yüksek olduğu ve bunların hirsutizmde etkili oldukları bulunmuştur. Hirsutizm, akne ve diğer metabolik etkilerden sorumlu oldukları yönünde yeni çalışmalar da yapılmaktadır (54).

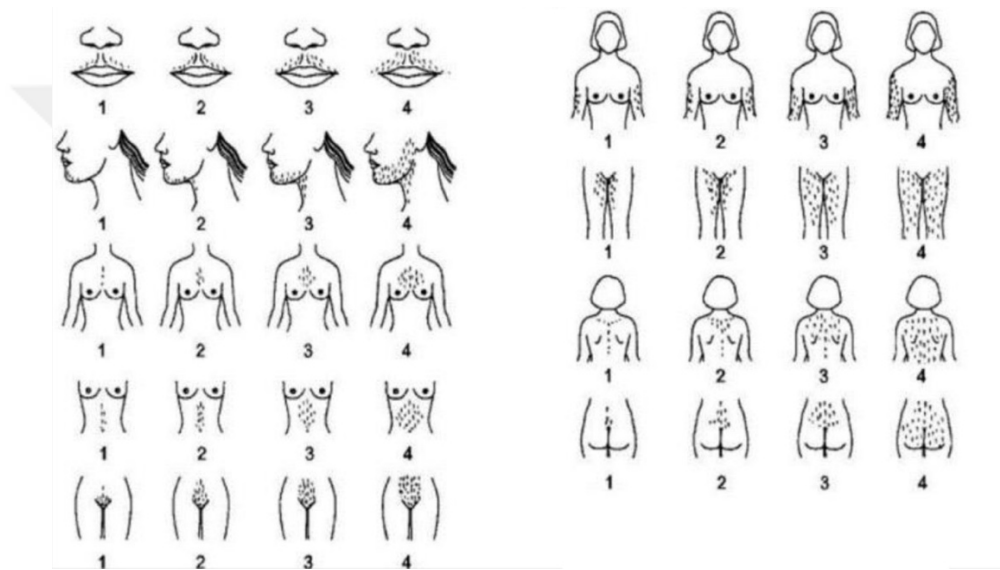
b. Klinik Hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenizmin semptom ve bulguları için kapsamlı bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Bunlara akne, kadınlarda saç dökülmesi ve yetişkinlerde hirsutizm, ergenlerde ise şiddetli akne ve hirsutizm dahildir. Klinik hiperandrojenizmin semptom ve bulgularını değerlendirmek için kapsamlı bir öykü alınıp fizik muayene yapılmalıdır. Bu değerlendirmede hirsutizm, akne, kadın tipi saç dökülmesi yer almalıdır. Hirsutizmin değerlendirilmesinde Şekil 3'teki Modifiye Ferriman Gallwey skoru kullanılır. Skorun 8 ve üzerinde olması hirsutizm tanısı koydururken, ESHRE/ASRM tarafından 2023 yılında yayınlanan Uluslararası Kanıta Dayalı Polikistik Over Sendromu Değerlendirme ve Yönetim Rehberi'nde hirsutizmi tespit etmek için etnik kökene bağlı olarak 4-6 arasında modifiye edilmiş bir Ferriman Gallwey skoru (mFG) kullanılması belirtilmiştir. Ek olarak kozmetik

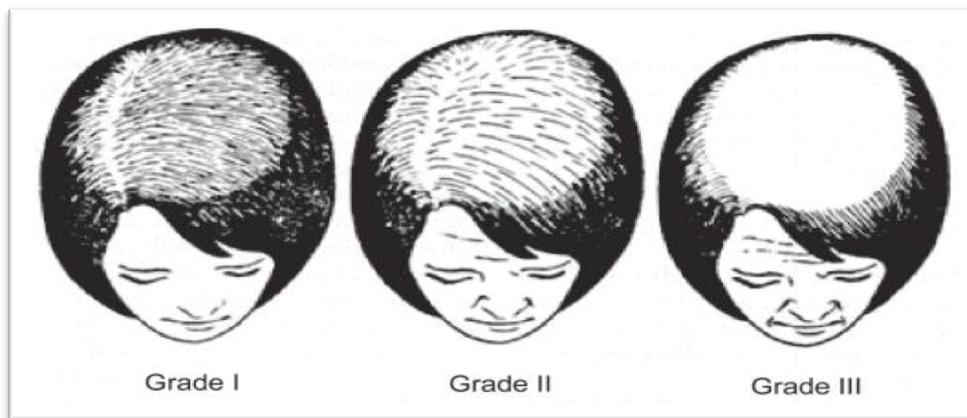
tedavinin yaygın olduğu ve klinik değerlendirmeyi sınırlayabileceğinden bahsedilmiştir (1,55,56).

2025 yılında Bizuneh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, 2023 kılavuzundaki hirsutizmin, birkaç istisnai etnik köken hariç çoğu popülasyon için mFG skorunun 4-6 arasında olması şeklinde tanımlanmasını doğrulamaktadır. Aynı çalışmada ülkemizdeki veriler doğrultusunda Türk ırkı için cut-off değeri 5 olarak bulunmuştur (57).

Kadın tipi saç dökülmesini değerlendirmek için Şekil 4'teki Ludwig görsel ölçeğinin kullanılması tavsiye edilmiş, akne varlığını değerlendirmek için görsel bir döküman olmadığı belirtilmiştir (1,58).



Şekil 3. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması



Şekil 4. Ludwig Kadın Tipi Alopesi Sınıflaması

c. Menstrual Düzensizlik

2023 yılında güncellenen kılavuza göre menstrüel düzensizlik tanımları şu şekildedir:

- Menarş sonrasındaki ilk yıl pubertal geçişin bir parçası olarak değerlendirildiği için düzensiz döngüler normal kabul edilmektedir.
- Menarş sonrası 1-3 yıl arasında döngülerin 21 günden kısa ya da 45 günden uzun olması düzensizlik olarak kabul edilmektedir.
- Menarş sonrası 3 yıldan perimenapozal döneme kadarki süre zarfında döngülerin 21 günden kısa ya da 35 günden uzun olması veya bir yıldaki döngü sayısının 8'den az olması düzensiz kabul edilmektedir.
- Menarştan 1 yıl sonra herhangi bir döngünün 90 günden uzun sürmesi düzensiz kabul edilmektedir.
- 15 yaşına kadar veya telarş sonrası sürenin 3 yıldan uzun olmasına rağmen primer amenore varlığı düzensizlik olarak kabul edilmektedir.

Düzenli döngülerde serum progesteron seviyeleri ölçülerek anovülasyon doğrulanabilir (1).

d. Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)

Yetişkinlerde over başına folikül sayısı, kesit başına folikül sayısı ve over volümü PKOM tanısında kullanılabilir. Over başına folikül sayısının ≥ 20 olması şayet eski teknoloji kullanılıyorsa veya görüntü kalitesi tüm overdeki folikül sayılarının doğru değerlendirilmesine olanak vermiyorsa over kesitindeki folikül sayısının ≥ 10 olması veya over volümünün ≥ 10 ml olması da PKOM kabul edilmelidir. Over kesitindeki polikistik over görünümü Şekil 5'te gösterilmiştir (59). Adölesanlarda PKOM'u tanımlamak için kesin kriterler bulunmaması sebebiyle ultrason ile değerlendirme önerilmemektedir. PKOM tanısında en doğru yöntemin transvajinal ultrason olduğu kabul edilmektedir.

- Overlerdeki foliküllerin 2-9 mm boyutunda olması,
- Over volümünün üç boyutlu ölçülmesi,
- Değerlendirme esnasında corpus luteum, over kisti veya dominant folikül olmaması,
- Transduser bant genişliği ve frekansının ölçüm standartizasyonunda önemli olduğu belirtilmiştir (1).



Şekil 5. Over Kesitindeki Polikistik Over Görünümü

e. Anti-Müllerian Hormon Artışı

AMH, 8 mm'den küçük preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Serum AMH düzeyi primordial folikül havuzunu yansıtır (60). Güncel kılavuzda PKOM tanısında serum AMH düzeyinin de kullanılabileceği belirtilmiştir. Tanıda ultrason görüntüsü ya da AMH düzeyine bakılması önerilmekte, her iki testin beraber yapılmasına gerek olmadığı belirtilmektedir. Serum AMH düzeyinin menstrual siklus boyunca değişebileceği, yakın zamanda KOK kullanımının AMH değerlerini baskılayabileceği, genel popülasyonda vücut kitle indeksi (VKİ) değeri yüksek olanların AMH değerlerinin daha düşük olduğu ve 20-25 yaş aralığında serum AMH değerinin en yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir. Ek olarak, adolesan popülasyonda tanıda kullanılmaması gerekmektedir (1).

2. 1. 8. Eşlik Eden Yaygın Durumlar ve Uzun Dönem Sonuçları

2. 1. 8. 1. İnsulin Direnci

PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin prevalansı yüzde 30 ile 35 arasında değişmektedir ve obez PKOS'lu bireylerde, zayıf PKOS'lu bireylere kıyasla daha yaygın görülmektedir. Klinik değerlendirmede açlık glikoz ve insülin seviyeleri, oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonuçları gibi rutin testlerin yanı sıra, akantozis nigrikans ve merkezi obezitenin varlığı insülin direnci hakkında önemli bilgiler sağlayabilir (61). Akantozis nigrikans, öncelikli olarak koltuk altı, boyun, fleksör yüzeyleri, inguinal ve perineal bölgeler ile göbek çevresini etkileyen, kadifemsi hiperpigmente deri kalınlaşması ile karakterize bir lezyon olup, insülin direncinin göstergesidir. Glikoz ve lipid metabolizmasındaki düzensizlikler,

epidermisteki keratinositlerde ve dermis tabakasında bulunan fibroblastlarda aşırı proliferasyona neden olarak akantozis nigrikans gelişimine yol açabilir (62).

2. 1. 8. 2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diyabet Riski

PKOS'lu kadınlarda, yaş ve VKİ'nden bağımsız olarak, bozulmuş glikoz toleransı, açlık glukoz değerlerinde ve tip 2 diyabet riskinde artış olduğu bilinmeli ve bu doğrultuda tanı anında glisemik durum değerlendirilmelidir. Son kılavuzda 75 gr OGTT'nin yapılması önerilmekle beraber OGTT yapılmıyorsa, açlık kan glikozu ve/veya glikozile hemoglobin (HbA1c) testinin yapılabileceği bildirilmiştir. Diyabet için bireysel ek risk faktörleri dikkate alınarak, glisemik durum her bir ila üç yıl arasında yeniden değerlendirilmelidir (1,63).

2. 1. 8. 3. Lipid Profilineki Bozukluklar

Dislipidemi, PKOS'lu kadınlarda en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardandır. “Ulusal Kolesterol Eğitim Programı” kılavuzlarına göre, PKOS'lu kadınların yaklaşık yüzde yetmişinde en az bir lipid seviyesinin sınırdan veya yüksek olduğu belirlenmiştir. Bazı PKOS'lu kadınlar tamamen normal lipid profillerine de sahip olabilir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinde düşüşe, trigliserid seviyelerinde ise artışa neden olmaktadır. İnsülin direnci ile direkt ilişki olmasa da bazı araştırmalar düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerinin arttığını bunun hiperandrojenizm, genetik yatkınlık veya beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerden kaynaklanabileceğini ortaya koymuştur. Hem zayıf hem de obez PKOS'lu kadınların lipid profillerinde bozukluklar görülebilmesine rağmen, yağ dokusu fazla olanlarda daha yaygın olarak gözlemlenmektedir (64–67).

2. 1. 8. 4. İnflamasyon

PKOS, proinflamatuvar bir süreç olup, makrofajların aktive olmasına ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olur. İncelemeler, C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. CRP, kronik inflamasyonun bir göstergesi olup, insülin direnci, vücut ağırlığı ve yağ dokusu kütlesi ile ilişkilidir. Metformin tedavisi ile CRP seviyeleri düşürülerek inflamatuvar yanıt hafifletilebilir (68,69).

2. 1. 8. 5. Malignite Riski

Kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riskini yükseltebilir. Sürekli östrojen maruziyeti ve insülinin anabolik etkilerinin bu

durumlara zemin hazırladığı bilinmektedir. PKOS'lu premenopozal kadınların endometrial hiperplazi ve endometrial kanser gelişme riskinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiş ancak genel olarak endometrial kanser gelişme olasılığının düşük olması dolayısıyla rutin tarama önerilmemektedir. Aşırı endometrial kalınlık artışında biyopsi ile örnek alınması tavsiye edilmektedir (1,70).

2. 1. 8. 6. Kardiyovasküler Risk

PKOS'lu kadınlar, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler mortalite açısından artmış riske sahiptir, mutlaka kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Tanı esnasında yaştan ve VKİ'nden bağımsız olarak lipid profili değerlendirmesi (kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid seviyeleri) yapılmalıdır. Sonraki kontrollerin sıklığı, ek risk faktörlerinin varlığı, hiperlipidemi bulguları ve kişinin genel kardiyovasküler risk durumuna göre belirlenmelidir. Ancak, premenopozal dönemde genel kardiyovasküler hastalık riskinin düşük olduğu da göz önüne alınmalıdır. PKOS tanılı kadınlarda yüksek tansiyon riski ve gebelikte ortaya çıkabilecek hipertansif hastalıklarla ilişkili sıkıntılar göz önünde bulundurularak, kan basıncı düzenli olarak ölçülmelidir (1,71,72).

2. 1. 8. 7. Obstrüktif Uyku Apnesi

PKOS'lu kadınlarda VKİ'den bağımsız olarak obstrüktif uyku apnesi görülme oranının, normal popülasyondaki kadınlara kıyasla belirgin şekilde arttığı bilinmektedir. Hastalar horlama, uykudan dinlenmemiş şekilde uyanma, gündüz aşırı uyku hali veya yorgunluk gibi obstrüktif uyku apnesi belirtileri açısından değerlendirilmelidir (1,73).

2. 1. 8. 8. Depresyon ve Anksiyete

Orta ile şiddetli depresyon ve anksiyete bozukluğunun yaygın olduğu bilinmelidir (1).

2. 1. 8. 9. Yeme Bozuklukları

Yeme bozuklukları ve düzensiz beslenme kilodan bağımsız olarak değerlendirilmeli, özellikle kilo kontrolü ve yaşam tarzı değişiklikleri bağlamında dikkate alınmalıdır (1).

2. 1. 8. 10. Seksüel Fonksiyon Bozuklukları

Artmış vücut ağırlığı, hirsütizm, duygudurum bozuklukları, infertilite ve PKOS tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar psikoseksüel fonksiyonu etkileyebilmektedir (1).

2. 1. 8. 11. İnfertilite

PKOS'un uzun dönem sonuçlarından olan infertilite, "2.3. İnfertilite" isimli bölümde açıklanmıştır.

2. 1. 9. PKOS Ayırıcı Tanı

2. 1. 9. 1. Tiroid Metabolizması Bozuklukları

Amenore şikayeti ile başvuran tüm hastalarda altta yatan sebebin hipotiroidizm, hipertiroidizm gibi tiroid fonksiyon bozukluğu olmadığını göstermek için ilk basamakta tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesini görmek gerekmektedir (41,74,75).

2. 1. 9. 2. Hiperprolaktinemi

Menstrual düzensizlik yaşayan kadınlarda sekonder amenorenin en yaygın sebeplerinden biridir. Prevelansının yüksek olması sebebiyle hiperprolaktinemiye ekarte etmek amacıyla ilk basamakta serum prolaktin (PRL) değeri görülmelidir (75,76).

2. 1. 9. 3. Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), otozomal resesif kalıtım ile aktarılan, adrenal steroid üretiminde rol oynayan enzimlerin eksikliğinden kaynaklı, aşırı adrenal androjen üretimine yol açan bir hastalıktır. En yaygın olan 21-hidroksilaz eksikliğidir, ancak 11 β -hidroksilaz ve 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz gibi diğer enzim eksiklikleri de nadiren görülür. Kortizol üretimindeki azalma, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonundaki artışa yol açarak adrenal hiperplazi tablosunu ortaya çıkarır. Enzim eksikliği nedeniyle sentez yolunda biriken steroid hormonları alternatif metabolik yollar üzerinden işlenerek androjen üretiminin artmasına sebep olur (77–82).

Klasik konjenital adrenal hiperplaziye sahip kadınlar genellikle doğumda ambigüus genitalya yapısıyla erken dönemde tanı alır (77,78). Klasik olmayan (geç başlangıçlı) KAH çocukluk veya erken puberte döneminde puberte prekoks ile, genç yetişkinlikte hiperandrojenizm belirtileri ile ortaya çıkabilir ki bu yönüyle PKOS'a benzemektedir. Geç başlangıçlı KAH hastalarında yapılan ultrason incelemelerinde PKOM görülme sıklığı yaklaşık %80 civarındadır (83).

Kronik anovulasyonu olan ve hiperandrojenizm belirtileri gösteren kadınlarda, foliküler fazda sabah ölçülen serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) seviyesi 200 ng/dL'nin altında ise geç başlangıçlı KAH dışlanabilir. Değerin 800 ng/dL'nin üzerinde olması ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı geç başlangıçlı KAH tanısını büyük ölçüde doğrular. İki değer arasındaki durumlarda, kesin tanı için ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. Klasik olmayan KAH hastalarında ACTH stimülasyonu sonrası 17-OHP seviyesi 1.500 ng/dL'nin üzerine çıkar (81,84).

2. 1. 9. 4. Androjen Salgılayan Tümörler

Over ve adrenallerin virilizan tümörleri, hiperandrojenizmin nadir görülen sebebidir. Fakat %50'den fazlası maligndir. Hirsutizm de dahil olmak üzere yeni ve ani başlayan şiddetli özellikteki veya kötüleşen hiperandrojenizmde veya virilizasyon belirtileri olması durumunda (sesin kalınlaşması, temporal veya erkek tipi kellik, meme atrofisi, artmış kas kütlesi ve klitoromegali) androjen salgılayan tümörleri ve yumurtalık hipertekozunu ekarte etmek gerektiği belirtilmektedir. Laboratuvarında total testosteron düzeyinin 150 ng/dl (5.2 nmol/L), DHEAS düzeyinin ise 800 mcg/dL (21.6 micromol/L) üzeri olması durumunda adrenal tümörler araştırılmalıdır (1,85–87).

2. 1. 9. 5. Cushing Sendromu

Glukokortikoidlerin fazla miktarda üretilmesine bağlı ortaya çıkan bir durumdur. ACTH salgılayan hipofiz tümörlerine, ektopik ACTH salgılayan nöroendokrin tümörlere, adrenal kaynaklı adenomlara ve ekzojen glukortikoid kullanımına sekonder görülebilir. Menstrual siklus düzensizliği, hirsutizm, santral obezite, akne gibi semptomlarıyla PKOS ile benzerlik göstermekte bu sebeple ayırıcı tanıda ele alınmaktadır (88–90).

Menstrual düzensizlik şikayeti olan ya da anovulatuvar bir kadında ciddi yorgunluk, kaslarda güçsüzlük, göbek çevresi ve yan bölgelerde mor stria oluşumu, diz, dirsek, parmak eklemleri ve omuz gibi travmaya açık ya da güneş ışığına maruziyeti olan bölgelerde hiperpigmentasyon, diyabet, hipertansiyon ve kognitif işlev bozukluğu olması halinde Cushing sendromu akla gelmelidir. Ayırıcı tanıda deksametazon supresyon testi kullanılır (91–93).

2. 1. 9. 6. İdiopatik Hirşutizm

Menstrüel fonksiyonun, ovulasyonun ve androjen seviyelerinin normal olduğu hirşutizm olarak tanımlanır. Hirşutizm tanılı kadınlarda idiyopatik hirsutizmin sıklığı yaklaşık %5-7 olarak bildirilmiştir (94).

Periferik 5 α -redüktaz enzim aktivitesinin artması sonucuyla geliştiği düşünülmektedir. Bu da hücre içinde testosteronu çok daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürmektedir (95).

2. 1. 9. 7. Şiddetli İnsulin Direnci Sendromları

Şiddetli insülin direnci sendromlarından hiperandrojenik insüline dirençli akantozis nigrikans sendromu (HAIR-AN), ağır insülin direnci ile seyrederek PKOS'a benzer bir tablo oluşturabilir. Ancak, insülin direncinin daha belirgin olması ve buna bağlı gelişen metabolik bozukluklar, HAIR-AN sendromunu PKOS'tan ayırmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde glukoz seviyeleri genellikle normalken ilerleyen dönemlerde bu bireyler pankreatik β -hücre yetmezliği, diyabet ve dislipidemi gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar (96,97).

Over hipertekozu, over stromasında yayılmış luteinize teka hücre kümeleri ile karakterize olup, genellikle şiddetli hiperandrojenizm ile birlikte görülür. Bu durum ağır insülin direnci sendromlarına sahip kadınlarda sıkça rastlanmaktadır (44,98). Bu durumlar için spesifik tanı kriterleri henüz olmasa da açlık insülin seviyesinin 80 mU/mL'nin üzerinde veya oral glukoz yüklemesinden 2 saat sonraki insülin seviyesinin 300 mU/mL'den fazla olması tanıyı destekleyebilir (44).

2. 1. 9. 8. Diğer Olası Sebepler

Akromegali, büyüme hormonu fazlalığına bağlı gelişen, ekstremitelerde ve çenede büyüme ile seyreden, anormal glukoz ve lipid metabolizması ile gonadal fonksiyon bozukluklarına yol açan bir hastalıktır. Çalışmalar, reproduktif çağıdaki akromegali hastası kadınlarda PKOS belirtilerinin ve semptomlarının yaygın olduğunu ve PKOS klinik kriterlerini karşılayan kadınlarda akromegali tanısının geciktiğini göstermektedir. Akromegali taraması, rastgele alınan açlık gerektirmeyen IGF-1 seviyesinin ölçülmesiyle ve menstrüel döngünün herhangi bir zamanında yapılabilmesiyle oldukça basit bir işlemdir (99,100).

Prematür ovaryan yetmezlik, genç reproduktif çağda PKOS'taki gibi menstrüel düzensizlik ile başvurabilir ancak bu hastalarda FSH düzeyleri yüksektir ve hiperandrojenizm yoktur (101).

Valproik asit, steroidojenik CYP17 geninin (sitokrom P450c17'yi kodlayan gen) transkripsiyonunu artırarak serum testosteron seviyelerinde yükselmeye neden olabilmektedir (102).

PKOS ayırıcı tanısında değerlendirilecek durumlar ve tanı yöntemleri Tablo 3'te özetlenmiştir (85,90,93,100,101,103).

Tablo 3. PKOS Ayırıcı Tanısındaki Hastalıklar ve Tanı Yöntemleri

Klinik Durum	Tanı Yöntemi
Tiroid Metabolizması Bozuklukları	Serum TSH düzeyi
Hiperprolaktinemi	Serum PRL düzeyi
Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi	Erken foliküler fazda sabah bazal serum 17-hidroksiprogesteron düzeyi ve ACTH ile uyarılmış serum 17-hidroksiprogesteron düzeyi
Androjen Salgılayan Tümörler	Over/adrenal görüntüleme
Cushing Sendromu	Düşük doz deksametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi
Akromegali	Serum IGF-1 düzeyi ve growth hormon supresyon testi
İdiopatik Hirsütizm	Serum DHT düzeyi
HAIR-AN Sendromu	Serum insülin düzeyi
Prematür Ovaryan Yetmezlik	Artmış FSH düzeyi ile beraber normal/hafif düşük estradiol düzeyi

2. 1. 10. PKOS Klinik Yönetimi

Genel olarak tedavi hedefleri aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Hiperandrojenizm bulgularının iyileştirilmesi
- Altta yatan metabolik bozuklukların düzeltilerek tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması
- Kronik anovulasyona bağlı endometrial hiperplazi ve malignite riskinin önlenmesi
- Gebelik planlamayan kadınlarda kontrasepsiyon sağlanması
- Gebelik planlayan kadınlara ovülasyon indüksiyonu ya da IVF uygulanması

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Sağlıklı beslenme ve/veya fiziksel aktiviteyi kapsayan yaşam tarzı davranışları PKOS'lu tüm kadınlara önerilmelidir. Yaşam tarzı yönetiminin PKOS tedavisindeki temel bir yaklaşım olduğu gözardı edilmemeli, fazla kilolu olmayanlarda da sağlıklı yaşam tarzını sürdürmek ve kilo alımını önlemenin önemi unutulmamalıdır.

Belli bir diyet türünün diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. Kişinin tercihlerine ve hedeflerine uygun, sürdürülebilir, katı ve besin açısından dengesiz diyetlerden kaçınarak sağlıklı beslenme alışkanlıkları teşvik edilmelidir.

Yetişkinler popülasyonda kilo alımını önlemek ve sağlığın koruması için, haftada en az 150-300 dakika orta yoğunlukta veya 75-150 dakika yüksek yoğunlukta aerobik aktivite veya ikisinin dengeli kombinasyonu, ek olarak haftada 2 gün direnç veya esneklik çalışmaları gibi kas egzersizleri önerilmektedir. Hafif düzeyde kilo kaybı sağlamak ve daha fazla sağlık yararı için ise haftada en az 250 dakika orta yoğunlukta veya haftada 150 dakika yüksek yoğunlukta aerobik aktivite veya her ikisinin dengeli kombinasyonu ile haftada 2 gün kas güçlendirme egzersizleri önerilmektedir.

Yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz) kilo kaybı sağlamada, insülin direncini azaltmada ve hiperandrojenizmi iyileştirmede etkili olup, üreme sağlığı üzerinde de olumlu sonuçlar sağlamaktadır (1).

2. 1. 10. 1. Gebelik Planlamayan Hastalara Yaklaşım

a. Menstrual düzensizlik

Menstrüel düzensizlikte ve dolayısıyla kronik anovulasyona bağlı endometrial patolojileri önlemede birinci basamak tedavinin KOK olması önerilmektedir. KOK'lar günlük progestin maruziyeti ile östrojenin endometriyal hücreler üzerindeki proliferatif etkisini dengeleyerek endometriyal hiperplazi riskini azaltırken, düzensiz ovulasyon yaşayan kadınları istenmeyen gebeliklerden korur ayrıca hiperandrojenizme bağlı akne, hirsütizm gibi problemlere de etkisi mevcuttur. PKOS'lu kadınların KOK kullanımına bağlı olarak metabolik yan etkiler veya kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olacıklarına yönelik bir veri mevcut değildir. KOK öncesi obezite, hasta yaşı ve venöz tromboembolizm (VTE) gibi risk faktörleri değerlendirilmeli, yüksek riskli gruptaki VKİ ≥ 30 kg/m² olan ve 40 yaş üstü kadınlara KOK reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

KOK'a alternatif tedavi seçenekleri ise siklik veya sürekli progestinlerin kullanımıdır. Siklik tedavide, 5- 10 mg medroksiprogesteron asetat ya da doğal mikronize progesteron (200 mg) 1-2 ayda bir, 10 ila 14 gün kullanılabilir. Siklik progestin tedavisi tercih edilen hastalara yalnızca progestin tedavisinin akne veya hirsutizm gibi hiperandrojenik belirtileri azaltmayacağı ve kontrasepsiyon sağlamayacağı bilgisi verilmelidir. "Mini hap" olarak da bilinen noretindron (0,35 mg/gün) içeren sürekli progestin tedavisi ve levonorgestrel salgılayan rahim içi araç kontrasepsiyon sağlarken endometrial korunma açısından da etkilidir (1,104,105).

Metformin de PKOS'lu kadınların menstrual düzenini sağlamak için bir alternatif olarak düşünülebilir. PKOS'lu kadınların yaklaşık olarak %30-50'si kadarında ovulatuvar döngüler metformin ile düzelebilmektedir (106,107).

b. Hirsutizm Tedavisi

İlk basamak farmakolojik tedavi de KOK kullanılması önerilmektedir (1,105,108). 6 ay sonunda kozmetik açıdan yeterli yanıt alınamaması durumunda tedaviye antiandrojen eklenmesinin uygun olacağı belirtilmektedir (1,109,110). KOK kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalarda tek başına spironolakton kullanılabilir. Spironolakton gibi antiandrojenik ilaçlar gebelik oluşması durumunda erkek fetüste dış genital organların normal gelişimini engelleyebileceği için, tedaviye mutlaka alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi eklenmelidir. Spironolakton menstrual siklusu düzenlemeyeceği gibi bazen düzensizliklere de neden olabilmektedir (1).

KOK ile tedaviye başlarken 20 mcg etinil estradiol (E2) ve progestin olarak noretindron veya noretindron asetat içeren bir preparat seçilmesi önerilmektedir. Bu progestinler, levonorgestrel içeren KOK'larla benzer venöz tromboembolizm (VTE) riski taşıırken, daha düşük androjenik etkiye sahiptir. Desogestrel, siproteron asetat drospirenon ve norgestimat daha yüksek anti androjenik etkiye sahip diğer progestinlerdir. Ancak, bu progestinlerin VTE riskini artırabileceği düşünülmektedir.

Yine güncel veriler doğrultusunda, menenjioma riski nedeniyle ≥ 10 mg dozlarında siproteron asetat kullanımı önerilmemektedir. Bazı hastalarda yeterli kozmetik sonuç alınamazsa ovaryan androjen üretimini baskılamak açısından daha yüksek dozda etinil estradiol (30-35 mcg) kullanılması gerekebilir (1).

KOK kullanımında 6 ay olmasına rağmen kozmetik sonuçlar açısından tatmin olmamışsa, tedaviye 25-100 mg/gün spironolakton eklenmesi önerilmektedir. Spironolakton

aldosteron antagonisti olup androjen reseptörlerini bloke eder, 5 alfa redüktaz enzimini inhibe ederek DHT oluşumunu engeller ve SHBG düzeyini artırarak dolaşımdaki testosteron düzeyinde azalmaya neden olur. Finasterid, 5-alfa redüktaz tip 2 enzimini inhibe ederek testosteronun DHT dönüşümünü engelleyerek antiandrojenik etki göstermektedir. Flutamid de antiandrojenik etkili bir ilaçtır, ancak finasterid, flutamid ve bicalutamidin ciddi hepatotoksisite riski mevcuttur (1).

GnRH agonistleri, ovaryan androjen üretimini baskılamak amacıyla kullanılabilir ancak östrojen eksikliği belirtilerini ve kemik kaybını önlemek için "geri ekleme (add-back)" östrojen-progestin tedavisi gereklidir. Etkili bir yöntem olup, karmaşıklığı ve yüksek maliyeti nedeniyle pratikte tercih edilmemektedir (111–114).

Metforminin, hirsutizmde çok az etkisi olduğu veya hiç etkili olmadığı belirtilmektedir (83).

Hirsutizm kozmetik olarak, ağda, tıraş, tüy dökücü kremler, lazer ve yoğun atımlı ışık (IPL) gibi mekanik yöntemlerle de tedavi edilebilir (1). %13,9'lük Eflornitin hidroklorür içeren krem, ornitin dekarboksilaz denen enzimi bloke ederek, kılın aktivitesini azaltırken büyümesini ve yeniden tüy oluşunu engellemektedir (115).

c. Metabolik Bozuklukların Yönetimi

Obezite Yönetimi

Tedavide diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ilk basamakta olup, PKOS tanısı alan kadınların %5-10 oranında kilo kaybı, ovulatuvar düzenli siklusları sağlayabilmekte ve gebelik oranlarının artırmaktadır (116–119).

Liraglutid ve semaglutid gibi glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri ile orlistat gibi farmakolojik ajanlar aşırı kilolu ya da obez PKOS'lu hastalarda yaşam tarzı müdahalelerine ek olarak düşünülebilir. GLP-1 reseptör agonistleriyle tedavinin kesilmesinden sonra kilo alma riskinin yüksek olması ve uzun vadeli güvenlik verilerinin eksikliği göz ardı edilmemelidir (1,120–123).

Bariatrik/metabolik cerrahi de VKİ 30 kg/m² üzerinde olan PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı için alternatif bir yöntemdir. İşlem sonrası 1 yıl boyunca kontrasepsiyona devam etmesi önerilmektedir (124).

Çalışmamızdaki obezite sınıflaması DSÖ kriterlerine göre yapılmış olup, sınıflama Tablo 4'te gösterilmiştir (125).

Tablo 4. Obezite Sınıflaması

SINIF	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.99
Kilolu	25-29,99
Sınıf 1 Obez	30-34,99
Sınıf 2 Obez	35-39,99
Sınıf 3 Obez	≥40

İnsulin Direnci ve Tip 2 DM

Metformin, PKOS ve VKİ ≥ 25 kg/m² olan kadınlarda insülin direnci, glikoz ve lipid metabolizma bozuklukları ve metabolik sonuçları için düşünülmelidir. Gastrointestinal yan etkileri sebebiyle düşük dozda başlanması, haftada 1-2 kez 500 mg'lık artışlarla devam edilmesi, uzun süreli salınım yapan preparatlarla yan etkilerin azalabileceği ve hastanın daha rahat uyum sağlayabileceği belirtilmektedir. Düşük B12 seviyeleriyle ilişkili olabileceği sebebiyle özellikle risk faktörü mevcudiyetinde (diyabet, bariatrik/metabolik cerrahi sonrası, pernisiyöz anemi, vegan diyet vb.) kullanımına dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (1).

Tiyazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon) ile ilgili çalışmalar çok daha az olsa da sınırlı klinik veri doğrultusunda olası kilo alımı ve kardiyovasküler yan etkilerle ilişkili olabilecekleri endişeleri sebebiyle, diyabet tanısı olmayan PKOS'lu kadınlarda kullanımları önerilmemektedir (126–128).

Dislipidemi

Egzersiz ve kilo kaybı tedavide ilk yaklaşım olmakla beraber ihtiyaç halinde farmakoterapide statinler tercih edilmektedir. Statin (simvastatin veya atorvastatin) ile plasebo karşılaştırılan 244 kadın üzerinde yapılan dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, 6 ay ile 1 sene süren tedaviyle LDL ve trigliserit seviyelerinin azaldığı ancak HDL, açlık insülini veya CRP seviyelerine etki etmediği bulunmuştur. Ek olarak, statin kullanımıyla serum testosteron

seviyelerinde minimal azalma olduğu, ancak menstrual siklus düzeninde, hiperandrojenizm belirtilerinde ve VKİ’nde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gözlemlenmiştir (129).

d. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apnesi tanısı olan PKOS’lu kadınları kapsayan bir çalışmada, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinin insülin direncini azalttığı ve diyastolik kan basıncını düşürdüğü belirtilmiştir (130).

e. Depresyon ve Anksiyete

PKOS tanısı alan hastaların yaşam kalitelerinin düştüğü ve depresyon ile anksiyete oranlarının normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir. Depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları ve cinsel fonksiyon bozukluklarının tedavisinde ilk basamakta psikolojik terapi önerilmekte olup gerektiğinde antidepresan ve anksiyolitik farmakolojik ajanlarla desteklenmesi belirtilmektedir (1,131).

f. İnositol

İnositol ile ilgili veriler kısıtlı olup, düşük zarar potansiyeli ve metabolik ölçümlerde iyileşme sağlayabilme olasılığı göz önünde bulundurularak, bireysel tercihler doğrultusunda PKOS’lu kadınlarda düşünülebilir ancak ovulasyon, hirsutizm veya kilo kaybı gibi klinik faydalarının sınırlı olduğu bilinmelidir. Hirsutizm ve santral obezite yönetiminde inositole kıyasla metformin tercih edilmesi tavsiye edilmektedir (1,132,133).

2. 1. 10. 2. Gebelik planlayan hastalara yaklaşım

Gebelik planlayan hastalara yaklaşım “2. 3. 4. PKOS’ta İnfertilite Tedavisi” isimli bölümde detaylı açıklanmıştır.

2. 2. MYOSTATİN

2. 2. 1. Tanım

Büyüme farklılaşma faktörü-8 (Growth Differentiation Factor-8, GDF-8) olarak da adlandırılan myostatin, iskelet kasının büyümesi üzerinde negatif yönde düzenleyici bir protein olup TGF- β süper ailesinin bir üyesidir. Myostatin (MSTN) geni tarafından kodlanır. Myostatin, ilk defa 1997’de Mc Pherron ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup kas büyümesini baskılayıcı etkisi gösterilmiştir. Miyoblastların çoğalmasına, miyofiberlerin hipertrofisine ve satellit hücrelerinin çoğalıp farklılaşmasına inhibitör etkisi olan myostatin iskelet kasının büyüme ve gelişiminde negatif düzenleyici olarak görev alan bir miyokindir (134).

2. 2. 2. Myostatinin Moleküler Yapısı

Myostatin primer olarak iskelet kasında eksprese edilir. Araştırmalar sonucunda yağ doku, kalp kası, over, plasenta ve meme dokusundan da az miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir (134–139). Başlangıçta 375 amino asitten oluşan prepro-myostatin olarak sentezlenir. Prepro-myostatin, N-terminal sinyal peptidi, propeptid bölgesi ve C-terminal bölgesi olmak üzere 3 ana kısımdan oluşan öncül bir proteindir. Sentezlendikten sonra endoplazmik retikulum (ER) giren prepro-myostatinin sinyal proteazları ile N-terminal sinyal peptidi kesilerek pro-myostatin formuna dönüştürülür. Hala inaktif formda bulunan pro-myostatin, golgi aygıtındaki furin ve proprotein konvertaz subtilizin/keksin Tip 5 ve 7 (PCSK5, PCSK7) gibi proprotein konvertaz enzimleri C-terminal bölgesinden keserek olgun/latent formdaki myostatine dönüştürür. Kalan propeptid bölgesiyle non-kovalent olarak bağlı bulunan myostatin, latent myostatin kompleksi (LMC) olarak da adlandırılır ve inaktif formdadır. Myostatin golgide işlenirken dimerizasyon da başlar. C-terminal bölgesindeki sistein kalıntıları arasında disülfid bağları (S-S köprüleri) oluşur. Disülfid bağları, myostatinin yapısal stabilitesini sağlar. Bu aşamadan sonra, hücre dışında kemik morfogenetik proteini-1 (BMP-1) ve diğer tolloid ailesi metalloproteazları olan tolloid benzeri 1 ve 2 (TLL-1 ve TLL-2) enzimleri propeptid bölgesini keserek olgun myostatini serbest ve aktif formuna dönüştürür. Serbest kalan iki myostatin molekülü (monomeri) disülfid bağları (S-S köprüleri) ile bağlanarak homodimer oluşturur. Bu homodimerik yapı, myostatinin biyolojik olarak aktif formudur (140–154). Myostatinin proteolitik aşamaları Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Myostatin Proteolitik Aşamaları

Aşama	Enzim	Kesim Noktası	Durum
1. aşama (ER)	Sinyal peptidaz	N-terminal sinyal peptidi	prepro-myostatin → pro-myostatin
2. aşama (Golgi)	Furin / PCSK5 / PCSK7	C-terminal propeptid bölgesi (kısmi kesim)	pro-myostatin → olgun myostatin (LMC)
3. aşama (Hücre dışı)	BMP-1 / Tolloid ailesi metalloproteazları (TLL-1 ve TLL-2)	Propeptid bölgesinin tamamen ayrılması	olgun myostatin (LMC) → aktif myostatin

2. 2. 3. Myostatinin Reseptör ve Hücrel Sinyal Yolakları

- **Smad-Aracılı Klasik TGF-β Sinyal Yolağı**

Myostatinin en iyi bilinen sinyal iletim mekanizmasıdır. Myostatin, TGF-β reseptör ailesine ait aktivin reseptör tip IIA (ActRIIA) ve daha yüksek afinite ile aktivin reseptör tip IIB (ActRIIB)'e bağlanır. Bu bağlanma, tip I reseptörleri olarak bilinen aktivin reseptör benzeri kinaz 4 ve 5 (ActRI-A ve ActRI-B, ALK4 ve ALK5)'i fosforilasyon ile aktive ederek Smad aracılı sinyal yolağını başlatır. ALK4 ve ALK5 reseptörleri, Smad2/3 proteinlerini fosforile eder. Fosforile Smad2/3, Smad4 ile kompleks oluşturarak nükleusa taşınır ve nükleusta kas büyümesini baskılayan genlerin ekspresyonu artar. Myostatin, miyojenik diferansiyasyon 1 (MyoD) ve miyojenik faktör 5 (Myf5)'in gen ekspresyonunu baskılayarak kas büyümesini sınırlar (151,152,154–156).

- **Akt/mTOR Sinyal Yolağının İnhibisyonu**

Myostatin, Smad aracılı yolağın yanı sıra Akt/mTOR sinyalini inhibe ederek protein sentezini azaltır. Bu mekanizma, Smad yolu dışında kas gelişimi üzerinde ek bir negatif kontrol sağlar.

Normalde insülin, IGF-1 ve diğer büyüme faktörleri, PI3K/Akt/mTOR yolunu aktive ederek protein sentezini ve kas büyümesini teşvik eder. Büyüme faktörleri, fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K)'yi aktive eder. PI3K, fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PIP2)'yi fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP3)'e dönüştürerek protein kinaz B (Akt)'nin membrana yerleşmesini sağlar. Akt aktive olunca Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) üzerinden protein sentezini artırır. Forkhead box O (FoxO) transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek kas

yıkımını önler. Glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β)'yi inhibe ederek kas büyümesini teşvik eder.

Myostatin bu yolağı inhibe ederek Akt fosforilasyonunu azaltır. Akt'ın inhibisyonu, mTORC1 aktivitesini düşürerek FoxO üzerindeki inhibitör etkinin kalkmasına neden olur. FoxO transkripsiyon faktörleri aktive olur ve Atrogin-1 ve MuRF1 gibi kas yıkımına neden olan genleri aktive eder. Sonuç olarak protein sentezi azalır, kas yıkımı artar ve atrofi olur (152,154–156).

2. 2. 4. Myostatin Metabolik Etkileri

Myostatin, sadece iskelet kasının büyümesinde değil, aynı zamanda metabolizma üzerinde de etkilidir; lipid sentezi, obezite ve insülin direnci gibi metabolik süreçlerde rol aldığı bildirilmektedir. Dolayısıyla, myostatin vücudun yağ-kas dengesi ve insülin duyarlılığı üzerinde önemli bir düzenleyici olarak kabul edilir. Myostatinin farklı organ ve sistemlerde çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere dahil olduğu giderek daha fazla kanıtla desteklenmektedir (157).

Genetik olarak MSTN genine sahip olmayan hayvanların kas kütlesinin kayda değer miktarda fazla olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. MSTN geninde mutasyon saptanmış olan bazı farelerde, koyunlarda, köpeklerde, insanlarda ve bazı sığır ırklarında hipermusküler bir fenotip gösterilmiştir. MSTN genindeki delesyon ya da fonksiyon kaybı kasta aşırı büyümeye sebep olurken, molekülün aşırı ekspresyonuysa kas atrofisiyle sonuçlanmaktadır.

MSTN geni inaktive edilerek (MSTN nakavt) sıçanlar üzerinde yapılan araştırma, yağ içeriğinin azaldığını, kas kütlesinin arttığını ve bunun da vücut ağırlığında ve vücut çevresinde artışlara yol açtığını göstermektedir (152).

Güncel bir çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda MSTN^{-/-} (myostatin nakavt) farelerden elde edilen kas liflerinin, daha fazla kuvvet üretme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu farkın, kas liflerinin daha büyük kesit alanına sahip olmasıyla açıklanabileceği belirtilmiştir. Veriler, MSTN^{-/-} farelerden elde edilen kas liflerinin niceliksel olarak farklı olduğunu ancak niteliksel olarak MSTN^{+/+} (normal miyostatin seviyesine sahip) farelerden farklı olmadığını göstermektedir. Myostatin inhibisyonunun, kas zayıflığı ile seyreden durumlarda kas kalitesini olumsuz yönde etkilemeden kas kütlesini artırmaya yardımcı olabileceği ancak sistemik yan etkilerin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir(158).

Yapılan farklı bir araştırmada 1 ay süresince anti-myostatin antikoru verilen genç ve yaşlı farelerde kas gücünde ve kütlesinde artış olduğu bunun yanısıra yaşlı farelerin iskelet kası glikoz alımına bağlı glikoz metabolizmasının da arttığı gösterilmiştir (159).

Schuelke ve ark. kas hipertrofisi belirgin olan bir çocuk hastada MSTN gen mutasyonu bildirmişlerdir (160). Myostatinin kalp kasından da eksprese edildiği, myokard infarktüsü sonrası kardiyomyositlerde düzeyinin arttığı gösterilmiştir (138). Dekompanse kalp yetmezliği ve konjenital kalp hastalığı olan bireylerde myostatin ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (161–163).

Son zamanlarda araştırmacılar, myostatinin kemik oluşumu ve metabolizmasının negatif bir düzenleyicisi olduğunu da ileri sürmüşlerdir. Myostatin kırık bölgesinde yüksek oranda eksprese edilerek iyileşmesinin erken evrelerinde endokondral ossifikasyon sürecini etkilediğini, romatoid artritli hastaların sinovyumunda da yüksek oranda bulunduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, myostatin güçlü bir anti-osteojenik faktördür ve osteoklast farklılaşmasının doğrudan bir modülatörüdür. Myostatinin inhibisyonu ile kas ve iskelet sistemini ilgilendiren hastalıklar için fayda sağlayabileceği düşünülmekte ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir (164).

Myostatin ekspresyonun prenatal dönemde pik yaptığı bu yüksek seviyelere çıkmasının da düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir (137,165).

Primer doku örnekleri ile yapılan bir çalışmada myostatin düzeyinin pretermilere nazaran term bebeklerin plasentalarında belirgin oranda düşük olduğu, dolayısı ile plasental myostatin düzeyi ile gebelik yaşı arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. İnsan plasental dokularında yapılan çalışmalar, myostatin ile tedavi edilen örneklerde deoksiglikoz alımının arttığını göstermektedir. İnsülin ile birlikte uyarımın glikoz alımını daha da artırdığı, ancak myostatin inhibitör proteinleri (follistatin ve myostatin pro-peptidi) ile yapılan tedavinin glikoz alımını baskıladığı gözlemlenmiştir. 10 haftalık plasental villus dokularında ve term plasenta kesitlerinde yapılan immunohistokimyasal incelemelerde myostatinin şekilde sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinde lokalize olduğu dolayısıyla myostatinin plasentada sentez edilip salındığı ve plasental glikoz homeostazında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlarla myostatinin plasental yetmezlik ve gestasyonel diyabet için tedavide etkin olabileceği belirtilmiştir (135,137).

Myostatinin, glikoz ve yağ metabolizmasını düzenleyen önemli bir faktör olduğu, aynı zamanda obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetin gelişimiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Obezlerde, insülin direnci olan bireylerde ve tip 2 diyabet hastalarında, kas dokusunda

myostatin mRNA ve protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Obez bireylerin myostatin plazma seviyelerinin insülin direnci ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

2016 yılında yapılan bir araştırmada 16 hafta boyunca yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelere son 4 hafta anti-myostatin antikör tedavisi uygulanmıştır. Myostatin inhibisyon ile kasların büyümesini sağlanmış, insülin direncini azalmış, glikoz ve insülin toleransı artmıştır. Yağ asidi oksidasyonunun arttığı ve beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştüğü gösterilmiştir (166).

2024 yılında yapılan bir çalışmada, aşırı kilolu ve obezlerdeki yüksek myostatin seviyeleri daha düşük insülin duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (167).

Çalışmalarda, myostatinin normal plasantasyon ve preeklampsi gelişiminde rol oynayabileceğini gösterilmiştir. Preeklampsi gelişen kadınlarda, maternal serumda ve plasentada myostatin seviyeleri belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (168,169).

Bir başka çalışmada, erken dönemde preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği olan gebeliklerde plazmada myostatin konsantrasyonunda değişikliklerinin tespit edilebildiği ve preeklampsi belirtileri ortaya çıkmadan önce myostatin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (170).

Myostatinin plasental glukoz homeostazı ile ilişkili olduğu ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gelişimini de etkileyebileceği düşünülmektedir (168,171,172).

GDM'li gebeliklerde myostatin seviyesinin (prekürsör ve dimer formu) normal glukoz toleransı olan gebeliklere kıyasla anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, insülin tedavisinin GDM'li gebelerde aktif myostatin formunun seviyesini artırdığı ve plasental ekspresyonun normal gebeliklerdeki seviyeye ulaşmasını sağladığı gösterilmiştir (173).

Myostatinin metabolik etkileri Tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Myostatinin Metabolik Etkilerinin Özeti

Etkilenen Sistem	Sinyal Yolağı	Mekanizma	Metabolik Sonuç
İskelet Kası	Smad2/3 yolağının aktivasyonu	Nüklesta MyoD, Myf5 baskılanır.	Kas büyümesi engellenir, atrofi gelişir.
	Akt/mTOR yolağının inhibisyonu	Akt inhibisyonu → FoxO aktivasyonu aktive olur → Atrogin-1, MuRF1 ekspresyonu artar.	Protein sentezi azalır, kas gelişimi durur, kas yıkımı hızlanır, kas kaybı başlar.
Glikoz Metabolizması	Smad2/3 yolağının aktivasyonu	Nüklesta GLUT4 gen ekspresyonu baskılanır.	Kas hücreleri glikozu daha az alır → Kan şekeri yükselir, insülin direnci artar. Tip 2 DM riski artar.
	Akt/mTOR yolağının inhibisyonu	Hücre membranına GLUT4'un translokasyonunu azaltır.	
		GSK-3β aktivasyonu → Protein sentezi baskılanır.	İnsülin sinyal iletimi zayıflar → Kas hücreleri insüline yanıt vermez → İnsülin direnci gelişir. Tip 2 DM riski artar.
İnsülin Üzerine Etkisi	Akt/mTOR inhibisyonu	İnsülin sinyal iletimi bozulur.	İnsülin direnci gelişir.
		FoxO aktivasyonu → Lipid metabolizması ve glukoz homeostazı bozulur.	Obezite ve metabolik disfonksiyon riski artar.
Büyüme Hormonu & IGF-1 Salgılanması Üzerine Etkisi	Smad2/3 Yolağı aktivasyonu	IGF-1 gen ekspresyonunu baskılar.	IGF-1 üretimi azalır. Protein sentezi yavaşlar. Kas büyümesi azalır.
	Hipotalamus-Hipofiz-GH/IGF-1 Ekseni	GnRH baskılanır, GH üretimi azalır.	Büyüme hormonu seviyesi düşer, kas ve karaciğerde IGF-1 üretimi azalır. Büyüme ve kas gelişimi azalır.
Yağ Doku	Smad2/3 Yolağı aktivasyonu	Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör γ (PPARγ) gen ekspresyonunu baskılar.	Adipojenез azalır, yağ hücrelerinin oluşumu ve depolanması azalır.
		Lipoliz aktive olabilir.	Vücut yağ oranı azalır.
	Akt/mTOR inhibisyonu	FoxO aktivasyonu, metabolizma yavaşlar, lipoliz azalır.	Yağ depolanması artabilir.
Fertilizasyon	Smad2/3 Yolağı aktivasyonu	FSH/LH düzenleyici genleri baskılar.	Ovulasyon ve spermatogenez azalır. Menstrual düzensizlik gelişir.
	HHG Ekseni	GnRH ve gonadotropin üretimini azaltır.	Ovulasyon ve spermatogenez bozulur. Üreme hormonlarının seviyesi düşer.
Mitokondriyal Fonksiyonlar	Smad2/3 yolağının aktivasyonu	Mitokondriyal komplekslerin ekspresyonu baskılanır.	Enerji üretimi azalır, oksidatif stres artar.
Karaciğer Metabolizması	Akt/mTOR yolağının inhibisyonu	Karaciğer glukoneogenezi artar.	Kan şekeri yükselir, karaciğer yağlanma riski artar.
Nörotransmitter Dengesi	FoxO Aktivasyonu	Dopamin, serotonin ve GABA seviyeleri değişebilir.	Bilişsel fonksiyonlar etkilenebilir, ruh hali değişiklikleri görülebilir.
Hipotalamus-Pankreas İlişkisi	HHG Ekseni	Leptin ve ghrelin sekresyonu değişir → Açlık-tokluk dengesi bozulur.	İştah artışı veya kaybı, obezite veya malnütrisyon riski artar.
Adipoz Doku & Leptin Dengesi		Leptin sinyali bozulur.	İştah kontrolü düzensizleşir.
Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma	Akt/mTOR yolağının inhibisyonu	Serbest radikallerin birikimi artar.	Oksidatif stres artar, hücresel yaşlanma hızlanır.
Kemik Metabolizması	Smad2/3 yolağının aktivasyonu	Osteoblast aktivitesi baskılanır.	Kemik mineral yoğunluğu azalır, osteoporoz riski artar.
İmmun Sistem ve İnflamasyon	Akt/mTOR yolağının inhibisyonu	Anti-inflamatuvar sitokinler azalır. TNF-α ve diğer inflamatuvar sitokinleri artırarak katabolik etki gösterebilir.	Bağışıklık yanıtı bozulur, inflamasyon artabilir.

2. 2. 5. Myostatinin Over Fonksiyonlarına Etkisi

Araştırmalar kapsamında myostatinin over fonksiyonlarının düzenlenmesindeki rolünü 6 başlık halinde özetleyebiliriz:

- **Estradiol ve progesteron üzerine etkisi**

Estradiol, dominant folikül gelişimini ve oosit olgunlaşmasını destekleyen temel over steroidlerinden biridir ve granüloza hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder. Overde granüloza hücrelerinde androjenlerin aromataz enzimi tarafından estradiole dönüştürülmesi ile sentezlenir (174–176). Myostatinin, primer insan granüloza-lutein (hGL) hücrelerinde aromataz ekspresyonunu artırarak ve estradiol üretimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Progesteron, hGL hücrelerince salgılanan önemli bir diğer steroid hormondur. Overde anormal progesteron sekresyonu, luteal faz yetmezliği ve erken luteinizasyona yol açmaktadır. Ovulasyon öncesinde progesteron seviyesinin erken yükselmesi, endometriumun olgunlaşmasını olumsuz etkileyerek, embriyonun gelişimi ile endometrial reseptivite arasındaki senkronizasyonu bozabilir. Ovulasyon sonrasında ise progesteron seviyelerinin yüksek tutulması, embriyonun implantasyonu için kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla, overdeki progesteron salgısının hassas bir şekilde düzenlenmesi, normal üreme fonksiyonlarının korunması ve gebelik şansının artırılması açısından gereklidir.

Progesteron sentezi üç adımda gerçekleşmektedir;

1. Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR), kolesterolü dış mitokondriyal zardan iç mitokondriyal zara taşır.
2. Kolesterol, P450scc enzimi tarafından pregnenolona dönüştürülür.
3. 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD), pregnenolonu progesterona çevirir.

StAR, kolesterol transferini düzenleyen anahtar bir protein olup, kolesterolün progesterona metabolize edilmesini hızlandırmaktadır (177–180). Myostatinin StAR ekspresyonunu down regüle ederek progesteron üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, myostatinin progesteron üretimini azaltarak üreme fonksiyonları üzerinde önemli bir düzenleyici role sahip olabileceğini ve bu mekanizmanın özellikle infertilite tedavilerinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (181).

Folikül gelişimi, oosit olgunlaşması, ovulasyon ve embriyo implantasyonu gibi süreçler bu hormonların düzenli işleyişine bağlıdır. Hormon dengesizliği, östrojen eksikliği,

ovulasyon bozuklukları, prematür over yetmezliği ve infertilite gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Myostatin estradiol üretimini arttırıp, progesteron üretimini azaltmaktadır (174–176).

- **Myostatinin gonadotropinler üzerine etkisi**

Yapılan in vitro bir deneyde, hGL hücrelerini myostatin ile muamele ettiklerinde, myostatinin FSH reseptör ekspresyonunu up regüle ettiğini ve granüloza hücrelerinin FSH'ya olan duyarlılığını artırdığını; buna karşılık LH reseptör ekspresyonunu down regüle ettiğini ve LH'ye karşı duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir. Bu durumda, myostatin granüloza hücrelerinde FSH sinyalini güçlendirirken, LH sinyalini ise baskılayarak gonadotropin yanıtının seçici bir şekilde düzenlenmesinde rol oynayabilir (182).

- **Myostatinin kumulus ooforus ekspansiyonuna etkisi**

Myostatinin insan granüloza hücrelerinde PTX3 ekspresyonunu baskılayarak cumulus oophorus'un ekspansiyonunu düzenleyebileceği ve dolayısıyla folikül gelişimi, oosit olgunlaşması ve ovulasyon süreçlerini etkileyebileceğini düşünülmektedir (168,183)

- **Myostatinin granüloza hücre proliferasyonu üzerine etkisi**

Myostatinin granüloza hücre proliferasyonunu baskılayarak foliküler gelişim sürecini etkileyebileceği de gösterilmiştir. Bu hücrelerde meydana gelen değişikliklerin, oositin ve dolayısıyla embriyonun kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

- **Myostatinin hücre dışı matriks (ECM) oluşumuna katkısı**

Folikül içindeki ECM, yapısal destek sağlamanın yanı sıra oositin olgunlaşmasını destekleme, büyüme faktörleri ve hormonların foliküle erişimini sınırlama gibi kritik işlevlere sahiptir. Ayrıca, hücre morfolojisi, iletişimi, proliferasyonu, agregasyonu, hayatta kalması ve steroidogenez gibi birçok süreci de etkiler. Lizil oksidaz (LOX), ECM stabilizasyonu için gerekli olan bir hücre dışı enzimdir. Bu enzim, kolajen ve elastinin çapraz bağlanmasının son aşamasını katalizleyerek olgun ve fonksiyonel bir ECM oluşumunu sağlar. Myostatinin hGL hücrelerinde LOX ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (183–186).

- **Myostatinin glikoz metabolizmasına etkisi**

Çalışmalar, insülin tarafından uyarılan glikoz alımının myostatin tarafından inhibe edildiğini göstermiştir. Myostatin, ALK5 reseptörüne bağlanarak serin proteaz inhibitörü E1

(SERPINE1) üretimini artırır ve böylece granüloza hücrelerinin glikoz metabolizmasını olumsuz etkiler. Glikoz metabolizmasının bozulması, granüloza hücreleri ve oositlere enerji arzının azalmasına neden olarak hücre proliferasyonunu ve oosit gelişiminde sorunlara yol açabileceği düşünülmektedir (187,188).

2. 2. 6. Myostatin PKOS İlişkisi

Yapılan araştırmalarda, PKOS hastalarında myostatin seviyeleri yüksek olduğu ve bu durumun ovulasyonu baskılayabileceği düşünülmektedir. Myostatin, overde granüloza hücreleri aracılığıyla folikül gelişimini etkileyebilmektedir. IVF hastalarında foliküler sıvıda yüksek myostatin düzeyleri düşük gebelik oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, hiperandrojenizme de katkıda bulunarak PKOS semptomlarını (kılınma, adet düzensizliği, akne) artırabilmektedir. Bu durum Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Myostatinin PKOS ile İlişkisindeki ilgili Yolak ve Mekanizmalar

Etkisi	Sinyal Yolağı	Mekanizma	Metabolik Sonuç
Menstrual düzen Fertilite	Smad2/3 yolağının aktivasyonu	FSH/LH düzenleyici genleri baskılar.	Ovulasyon baskılanır. Follikül gelişimini ve oosit olgunlaşmasını baskılar. Fertilite etkilenir.
Menstrual düzen Fertilite	HHG aksının baskılanması	GnRH ve gonadotropin üretimini azaltır.	Ovulasyon baskılanır. Fertilite etkilenir.
İnsülin direnci Obezite	Akt/mTOR yolağının inhibisyonu	İnsülin direncini artırır, hiperinsülinemi oluşturur.	Metabolik bozukluklar ve kilo alımı ile PKOS’un metabolik semptomlarını kötüleştirir.
Hiperandrojenizme etkisi	Smad2/3 yolağının aktivasyonu	Myostatin, FSH’yi baskılayıp LH seviyesini artırabilir.	LH aracılığıyla teka hücreleri daha fazla androjen üretmeye başlar. Hiperandrojenizm (hirsutizm, akne) bulguları şiddetlenir.
	Akt/mTOR yolağının inhibisyonu	İnsülin direnci nedeniyle hiperinsülinemi oluşur.	İnsülin, overlerde androjen üretimini artırır. Hiperandrojenizm (hirsutizm, akne) bulguları şiddetlenir.

2. 3. İNFERTİLİTE

2. 3. 1. Tanım

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen başarılı bir gebelik elde edilememesi veya bireysel ya da partnerle birlikte üreme kapasitesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Aciliyet gerektirecek bir tıbbi durum veya fiziksel bulgunun olmaması halinde;

- 35 yaş altı kadınlarda 12 ay sonra, 35 yaş üstü kadınlarda ise 6 ay sonra değerlendirme ve gerektiğinde tedavi başlatılmalıdır.
- 40 yaş üstü kadınlarda beklemeden daha hızlı tanı ve tedavi sürecine geçilmelidir.

2023 yılında ASRM komite görüşü bildirerek infertilite tanımını genişletmiştir. Bu kapsamda;

- Hastanın tıbbi geçmişiyle beraber cinsel ve üreme sağlığı anamnezi de göz önüne alındığında, yaşına, fiziksel bulgularına ve yapılan tanı testlerine dayanarak başarılı bir gebelik elde edememesi,
- Bireyin bireysel veya partneri ile birlikte başarılı bir gebelik sağlayabilmek amacıyla tıbbi müdahale ihtiyacı (donör gamet/embriyo dahil) duyması,
- Partnerlerin her ikisinde de bilinen üreme fonksiyon bozukluğu olmadığında, düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 35 yaş altı kadın partnerde 1 sene, 35 yaş üstü kadın partnerde 6 ay içinde gebeliğin oluşmaması durumunda, değerlendirme sürecinin başlatılması konusunda görüşlerini bildirmektedirler (189,190).

2. 3. 2. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenleri incelendiğinde; kadın ve erkek faktörünün beraberliği (%40), erkek faktör (%26-30), ovulatuvar disfonksiyon (%21-25), tubal faktörler (%14-20), servikal, peritoneal ve uterin faktörler (%10-13) ve açıklanamayan infertilite (%25-28) olarak sınıflandırılmaktadır (191–194). Çeşitli çalışmalara göre farklı oranlar mevcut ise de 2023 yılında ESHRE tarafından Açıklanamayan İnfertilite Kılavuzu'na göre infertil çiftlerin %30 kadarı açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilmektedir (189). Kadın infertilitesine bakıldığında ise ovulatuvar disfonksiyon (%25), endometriozis (%15), pelvik adezyonlar

(%12), tubal oklüzyonlar (%11), diğer tubal patolojiler (%11), hiperprolaktinemi (%7) olarak sınıflandırılmaktadır (195).

2. 3. 3. İnfertilitenin Değerlendirilmesi

Her iki partnerin infertilite açısından değerlendirilmesine eş zamanlı olarak başlanmalıdır. Erkek partnerin üreme ve tıbbi anamnezi alınmalı ve en az bir semen analizi yapılmalıdır. 2021 DSÖ verilerine göre semen analizinin referans değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir (196,197). Kadın infertilitesinin etiyojisi ve değerlendirme basamakları Tablo 9’de özetlenmiştir (189,191,193,194,198–200)

Tablo 8. 2021 DSÖ Verilerine Göre Semen Analizi Referans Değerleri

Semen volümü (ml)	1,4 (1,3-1,5)
Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	16 (15-18)
Total sperm sayısı (milyon/ejekülat)	39 (35-40)
Total motilite (%)	42 (40-43)
Progresif motile (%)	30 (29-31)
Non-progresif motilite (%)	1 (1-1)
İmmotil sperm (%)	20 (19-20)
Vitalite (%)	54 (50-56)
Normal morfoloji (%)	4 (3,9-4)

Tablo 9. Kadın İnfertilitesinde Etiyoloji ve Değerlendirme

Patoloji	Anamnez ve Fizik Muayene	Laboratuvar ve Görüntüleme	Açıklama
Endometriozis / Pelvik Adezyonlar	Endometriozis öyküsü; geçirilmiş abdominal-pelvik cerrahi	Nadiren	Genellikle laparoskopi ile tanı almaktadır; açıklanamayan infertilite tanılı kadınlarda değerlendirilebilir.
Hipotalamik Amenore	Amenore-oligomenore; düşük VKİ	FSH azalmış veya normal; E2 azalmış	Kilo alımı fayda sağlayabilir.
Prematür Over Yetmezliği	Amenore-oligomenore; menapozal semptomlar; ailede erken menapoz öyküsü; tek over varlığı; kemo-radyo terapi öyküsü; geçirilmiş over cerrahisi; otoimmün hastalık öyküsü	FSH artmış; E2 azalmış	Over rezervini gösteren testler yapılabilir; (Antral folikül sayısı, AMH değeri, klomifen challenge test)
Ovulatuvar Disfonksiyon	Düzensiz menstruasyon; hirsutizm; obezite (PKOS); galaktore (hiperprolaktinemi); yorgunluk; saç kaybı (hipotiroidizm)	Progesteron < 3 ng/ml; PRL yüksek; TSH yüksek	Klinik semptomlara göre TSH ve PRL değerlerine bakılmalıdır.
Tubal Blokaj	Pelvik enfeksiyon veya endometriozis öyküsü	Anormal histerosalpingografi (HSG) sonucu; klamidya antikor testi pozitifliği	Genellikle tedavi için bu konuda spesifikleşmiş uzmana refere edilmesi önerilir.
Uterin Anomaliler	Disparoni; dismenore; anatomik gelişme anomali öyküsü; ailede myom öyküsü; palpasyon ve inspeksiyonda anormal bulgu	Anormal HSG sonucu veya ultrason (tercihen 3D) bulgusu	Tedavi için bu konuda spesifikleşmiş uzmana refere edilmesi gerekebilir.

PKOS’unda temelini oluşturan ovulatuvar disfonksiyon durumları

DSÖ ovulatuvar bozuklukları 3 ayrı kategoride incelemektedir.

- Sınıf 1: Hipogonadotropik hipogonadizm kaynaklı anovülasyon en az görülen (%5-10) durumdur. Aşırı egzersiz veya düşük VKİ gibi fonksiyonel sebeplerden kaynaklanan hipotalamik amenore eşlik etmektedir.
- Sınıf 2: Normogonadotropik normoestrojenik anovülasyon en yaygın (%70-85) olarak görülen durum olup PKOS bu kategoride incelenmektedir.
- Sınıf 3: Hipergonadotropik hipogonadizm kaynaklı anovülasyon %10-30 oranında görülür. Prematür over yetmezliği veya gonadal disgenezisi olan hastalar bu kategoridedir.

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO), 2022 yılında yeni bir sınıflama (HyPO-P) ile ovulatuvar disfonksiyonları Tablo 10’daki gibi sınıflanmıştır.

Tablo 10. FIGO HyPO-P Sınıflaması

Tip 1 Hipotalamik	Genetik
Tip 2 Hipofizer	Otoimmün
Tip 3 Ovulatuvar	İatrojenik
	Neoplazm
	Fonksiyonel
	Enfeksiyon/Enflamasyon
	Travma/Vasküler
	Fiziksel nedenler
	İdiopatik
	Endokrin nedenler
Tip 4 PKOS	

Ovulasyonun Değerlendirilmesi

Yaklaşık 28 günde bir menstrual kanaması ve premenstrual molimina semptomları (memede hassasiyet, şişkinlik, yorgunluk, baş ağrısı, uyku sorunları gibi) olan kadınlar genellikle ovulatuvar olarak kabul edilmektedir. Menstrual siklusu düzenli olmayan kadınların ovulasyon açısından değerlendirilmesi gerekebilmektedir. Ovulasyonu değerlendirirken en kolay yöntem midluteal fazda progesteron ölçümü olup, progesteron değerinin ≥ 3 ng/ml olması ovulasyon göstergesidir. Evde uygulanabilen üriner ovülasyon kitleri diğer bir yöntem olup ovulasyondan önceki LH pikini yüksek sensitivite ile gösterebilmektedir.

Dominant folikülün oluşmaya başlamasından itibaren düzenli olarak ultrason yapılarak folikülün kaybolduğunun görülmesi daha kesin bir ovulasyon göstergesidir. Bazal vücut sıcaklığı ölçümü güvenilir bir yöntem olmadığı için, endometrial örnekleme ile progesteron etkisindeki sekretuar endometriumun gösterilmesi ise invaziv bir girişim olduğu için artık kullanılmamaktadır (1,201,202).

2. 3. 4. PKOS'ta İnfertilite Tedavisi

2. 3. 4. 1. Kilo Yönetimi

PKOS'lu anovulatuvar ve fazla kilolu kadınlarda, ovulasyon indüksiyonu öncesinde yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı önerilmektedir. Vücut ağırlığındaki %5-10 oranında bir azalmanın ovulasyona, andojen seviyelerinde azalmaya ve metabolik sürecin iyileşmesine katkısı gösterilmiştir. Ancak kadınlar aynı oranlarda kilo kaybetse bile aynı sonuçları elde edilememektedir. Gebelik oranları ve canlı doğum sonuçlarına etkisi konusundaki veriler yeterli değildir. 37 yaş ve üzeri veya over rezervi azalmış PKOS'lu kadınlarda ya 3 aylık kısa süreli kilo kaybı önerisinde bulunulmalı ya da hemen ovulasyon indüksiyonuna başlanmalıdır (1).

2. 3. 4. 2. Ekspektan Yaklaşım

Kısa süreli infertilite öyküsüne sahip genç yaştaki kadınlar yüksek prognostik indeksli olarak değerlendirilirken, bu hastalarda over stimülasyonu ve IUI ile ekspektan yaklaşımı karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada canlı doğum oranları arasında fark bulunamamıştır (189,203).

İnfertilite süresinin uzaması ve yaştan ilerlemesi ile prognostik indeksin düşeceği kötü prognositik özelliklere sahip hastalarda, aynı karşılaştırmayı yapan bir başka randomize kontrollü çalışma, over stimülasyonu ve IUI tedavisinin ekspektan yaklaşıma kıyasla belirgin bir avantaj sağladığını ortaya koymuştur. Bu sebeple kötü prognositik özelliklere sahip kadınlarda aktif tedavinin faydalı olabileceği belirtilmektedir (189,204).

2. 3. 4. 3. Farmakolojik ve Cerrahi Tedaviler

a. Ovulasyon İndüksiyonu

- Letrozol: Aromataz inhibitörü olup, altta yatan farklı infertilite sebebi bulunamayan, anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak tercih edilmelidir. Canlı doğum oranlarına bakıldığında klomifen sitrat ve metforminden daha etkili olduğu görülmüştür.
- Klomifen Sitrat (CC): Selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, hipotalamustaki östrojen reseptörlerini kompetitif olarak antagonize eder. Hipotalamus seviyesinde östrojenin negatif feed back etkisini ortadan kaldırarak hipofiz bezinden FSH üretim ve sekresyonunu artırır. Tek başına veya metformin ile birlikte kullanılması çoğul gebelik riskini artırmaktadır. Siklusların ultrason ile takip edilmesi önerilmektedir.
- Metformin: Tek başına veya CC ile kombinasyon halinde ovulasyonu desteklemek amacıyla kullanılabilir. Ancak, metformin monoterapisinin canlı doğum oranları açısından klomifen veya letrozol kadar etkili değildir.
- Gonadotropinler: Oral ovulasyon indüksiyon tedavisine yanıt alınamaz ise ikinci basamak tedavi kullanılabilir ancak çoğul gebelik ve over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski yüksektir. 14 mm'den büyük ikiden fazla folikül gelişirse siklus iptal edilmeli ve korunmasız cinsel ilişki önerilmemelidir(1,205,206).

b. IUI

Öncelikle ovulasyon indüksiyonu ile ovulasyon sağlandıktan sonra cinsel ilişki önerilmekte ancak başarısızlık durumunda IUI seçeneği gündeme gelmektedir. IUI özellikle ovulasyon indüksiyonu ile beraber uygulandığında başarı şansını artırabilmektedir. Ovulatuvar disfonksiyon dışında infertilite etkeni olmayan PKOS hastalarında over stimülasyonu ile beraber IUI tedavisi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (189,207–210).

Çoğul gebeliklerin ve OHSS'nin önlenmesi için, enjektabl gonadotropin tedavisinin yalnızca düşük doz protokolleri kullanılarak ve yakın izlem yapılarak uygulanması önerilmektedir (189).

c. IVF / ICSI

Ovulatuvar disfonksiyon dışında infertilite etkeni olmayan PKOS hastalarında, over stimülasyonu ve IUI tedavisine kıyasla öncelikli olarak IVF tedavisinin önerilmesinin gerekliliğine dair kanıt mevcut değildir (189,209,211). Diğer tedavilerle başarı sağlanamaması durumunda IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisine geçilmesi önerilmektedir. IVF kararının, hastanın yaşı, infertilite süresi, daha önceki tedavileri ve önceki gebelik öyküsü doğrultusunda bireysel faktörlere göre klinisyen tarafından şekillendirilmesi önerilmektedir (189). PKOS'lu kadınlar çoğul gebelik ve OHSS açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar. GnRH agonisti ile trigger yapmak ve taze embriyo yerine dondurulmuş embriyonun transfer edilmesi OHSS riskini azaltmaktadır. GnRH agonisti ile uzun IVF protokolü kullanılıyorsa metformin eklenmesi OHSS riskini azaltabilmektedir. OHSS oranı birçok IVF merkezinde %1'e kadar düşmüştür (1). Yine bu gruptaki hastalarda IVF yerine öncelikli olarak ICSI tercih edilmesi önerilmemektedir (189,212).

d. Mekanik / Cerrahi Prosedürler

Açıklanamayan infertilite olgularında ve PKOS gibi durumlarda tespit edilmemiş intrauterin anormallikleri araştırmak amacıyla rutin olarak histeroskopi yapılması önerilmemektedir (189,213,214).

HSG rutin olarak önerilmemekte ancak yapılması halinde tüplerin değerlendirilmesinde kullanılacak olan kontrast maddenin yağ bazlı tercih edilmesi önerilmektedir ancak uygulamanın faydaları ve tubal flushing riskleri için hastalar bilgilendirilmelidir (189,215).

Endometrial scratching uygulamasının da bu gruptaki hastalarda herhangi bir fayda sağladığına yönelik kanıt mevcut değildir (189,216–221).

e. Laparoskopik Cerrahi Teknikleri

Laparoskopik over drilling (LOD, diatermi veya elektrokoagülasyon), cerrahi bir yöntem olması, sonrasında over rezervinin azalması, batin içi yapışıklık yapabilmesi aynı zamanda uygulamada bir standart bulunmaması nedeniyle dezavantajlı bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Her bir over için 40 W modüle edilmiş koagülasyon akımı ile 4 saniye boyunca 3 ila 6 delik açılması makul bir uygulama olarak değerlendirilmektedir. Bu işlem ile overlerdeki androjen ve protein üretimi azalarak LH ve FSH sekresyonunun artabileceği, overin endojen gonadotropinlere daha duyarlı hale geleceği ve dominant folikül gelişimi ile

ovulasyon gerekleŖebileceęi belirtilmektedir. İŖlem sonrası yaklaşık olarak %70-80 hastada ovulatuvar sikluslar baŖlamakta ve uzun yıllar devam edebilmektedir. Her ne kadar letrozol veya klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamazsa ikinci basamak tedavi seçeneęi LOD'un dűŖűnűleebileceęi belirtilmekteyse de gűnűműzde PKOS yűnetimi için mevcut tedavi seçenekleri arasında genellikle en son tercih edilen yűntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (1,222–224).

f. Alternatif Tedavi YaklaŖımları

PKOS tanılı hastaların yaŖam kalitesinin dięer infertilite sebeplerine sahip olanlara gűre daha dűŖűk olabileceęi gűz űnűne alınarak ihtiyaç duyulması durumunda psikoterapi dahil psikolojik destek seçeneklerinin űnerilmesi belirtilmektedir (1,189,225–227). Bunun dıŖında, akupunktur, antioksidan ve inositol kullanımının kanıtlanmış bir faydası gűsterilmedięi için infertilite tedavisinde űnerilmemektedir (1,228–230).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışmamız, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji Poliklinikleri ve İnfertilite Bölümü'ne 15 Mart 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında başvuran hastaların verilerinin, etik kurul ve gerekli kurum izinleri alınarak, prospektif olarak incelenmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir.

3. 2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız, 15 Mart 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji Poliklinikleri'ne kontrol amaçlı başvuran PKOS tanılı 76 fertil hasta ve 150 sağlıklı kadın birey ile beraber İnfertilite Bölümü'ne başvuran IUI ve IVF için tedavi planlanmış PKOS tanılı 132 infertilite hastası olmak üzere toplam 358 gönüllü katılımcıdan oluşmaktadır.

3. 3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışmamız, prospektif vaka-kontrol çalışması olup, araştırmanın birincil sonuç değişkeni; PKOS'lu hastalarda serum myostatin düzeylerinin PKOS tanısı olmayan bireylere göre artıp artmadığının değerlendirilmesi olarak tasarlanmış, ikincil sonuç değişkeni ise infertil PKOS'lu hastalarda serum myostatin düzeylerinin değişip değişmediğinin araştırılması olmuştur. Belirlediğimiz kriterlere uygun gönüllü katılımcıların anamnezleri, jinekolojik muayeneleri, laboratuvar verileri raporlanmış ve venöz kan örneklerinde myostatin değeri çalışılarak veriler toplanmış ve analiz edilmiştir. Hasta anamnezinde yaş, boy, kilo, gravida, parite, abortus öyküsü, infertil hastaların infertilite süreleri baz alınmıştır. Laboratuvar parametreleri olarak FSH, LH, E2, PRL, AMH, DHEAS, total testosteron (TT) ve alınan serum örneklerinden çalışılan myostatin düzeyleri değerlendirilmiştir. Araştırmamızın bağımsız değişkenleri; PKOS (var/yok), Fertilité (fertil/infertil), VKİ (normal kilolu, kilolu, sınıf 1 obez) iken, bağımlı değişkenler ise; serum myostatin düzeyi, hormon seviyeleridir (FSH, LH, E2, PRL, AMH, DHEAS, TT).

3. 4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

PKOS tanısı olan hasta grubu dahil edilme kriterleri:

- 18- 45 yaş aralığında olmak
- VKİ'nin 18,5 – 35 kg/m² aralığında olması
- Revize konsensus Rotterdam kriterlerinden en az 2'sini barındırıyor olmak (Herhangi ikisi sağlanmalı: oligo-anovülasyon, hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulguları PKOM varlığı ve/veya AMH düzeyi)
- İnfertil alt grubu için 1 yıldan fazla süredir düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan, infertilite açısından başka sebep bulunamayan PKOS tanılı infertil hasta olmak

Sağlıklı kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- 18- 45 yaş aralığında olmak
- VKİ'nin 18,5 – 35 kg/m² aralığında olması
- Revize konsensus Rotterdam kriterlerinin bulunmaması

Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük ya da 45 yaşından büyük olmak
- VKİ'nin 18,5 kg/ m²'den küçük ya da 35 kg/ m²'den büyük olması
- Sistemik ve endokrin hastalık öyküsü
- Gebelik
- Gebelik sürecinde preeklampsi öyküsü olanlar
- Konjenital uterin anomaliler
- Jinekolojik tümörler
- Over cerrahisi geçiren hastalar
- Endometriozis, adenomyozis ve uterin myom öyküsü olanlar
- Son 6 ayda %10'dan fazla kilo değişimi
- Sigara kullanımı olanlar
- Ağır egzersiz yapanlar
- Son 3 aydır herhangi bir ilaç kullanımı (oral kontraseptif, metformin vb.) olanlar
- Erkek ve tubal faktör gibi diğer infertilite sebepleri olanlar
- İnfertil grupta OHSS öyküsü olanlar

3. 5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışma kriterlerine uygun olan ve onam veren toplam 358 katılımcının menstrüel siklusun 3. günü 10-12 saat açlık halinde sabah saat 08-10:00 arasında antekübital venden kanları alındı. Venöz kandan FSH, LH, E2, PRL, AMH, DHEAS, TT hormonları çalışıldı. Katılımcılardan myostatin değeri için alınan kan örneği sarı kapaklı jelli kan alma tüpüne alındıktan sonra oda sıcaklığında 10-20 dakika pıhtılaşması beklenmiş, daha sonra 2000-3000 devirde/RPM'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra elde edilen çöktisiz süpernatantlardan 1,5 cc'lik eppendorf tüpüne örnek alınmıştır. Alınan örnekler analiz gününe kadar -80°C'de (Nüve DF 490) saklanmıştır. Toplanan hasta sayısı bittikten sonra numuneler soğuk zincir kurallarına uyularak numunelerin çalışılacağı laboratuvara ulaştırılmıştır.

Toplanan serum örneklerindeki myostatin seviyesi, Bioassay Technology Laboratory marka E0403Hu katalog numaralı Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Human Myostatin Elisa Kiti kullanılarak çalışılmıştır. Kullanılan kitlerin sensitivitesi 2 ng/L olup 5-20000 ng/L saptama aralığındadır. (Coefficient of variation is <10% , intra-assay precision (CV) <10%).

3. 6. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9 (G*Power, Universität Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak hesaplanmıştır. Öncül hipotezler doğrultusunda araştırmada tip I hata miktarı $\alpha=0,05$ olarak alınmış, testin hedeflenen gücü $1 - \beta=0,90$ ve “Myostatin and its association with abdominal obesity, androgen and follistatin levels in women with polycystic ovary syndrome. Mei-Jou Chen, Der-Sheng Han, Jehn-Hsiahn Yang, Yu-Shih Yang, Hong-Nerng Ho, Wei-Shiung Yang Human Reproduction, Volume 27, Issue 8, August 2012, Pages 2476-2483” makalesi referans olarak alındığında etki büyüklüğü 0,351 olarak ele alındığında istatistiksel analizler için gerekli olan toplam örneklem büyüklüğü bir grup için $n=129$ olarak belirlendi. Kayıp ve aşırı veriler olabileceği dikkate alınarak çalışmanın 140 hasta ile gerçekleştirilmesi planlandı. 2 grup olarak eşit sayıda 280 kişi ile çalışma tamamlanacaktır. (Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. 2009. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. Behavior Res Met, 41: 1149-1160)

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve

minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup analizlerinde, verinin normal dağılım sergilemediği durumlarda Mann Whitney U testi, verinin normal dağılım sergilediği durumlarda ise Independent-Sample T Testi kullanılmıştır. Bağımsız üç grup analizinde ise, veri yine normal dağılım sergilemediğinden, non-parametrik bir test olan Kruskal-Wallis H Testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis H Testi sonucuna göre Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Testi ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan korelasyon analizinde, parametreler normal dağılım göstermediğinden Spearman Rho Korelasyon analizi kullanılmıştır. Myostatin parametresi için cut-off belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), cut-off noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal cut-off noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3. 7. ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ

Araştırma tez danışmanı öğretim üyesi ve araştırmacı ile beraber planlanmış, hasta verilerine etik kurul onayının ardından erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Myostatin düzeyinin çalışılması için araştırma bütçesi TUEK tarafından onaylanmıştır. Araştırmada oluşan ek kırtasiye giderleri ise ilgili tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır.

3. 8. ETİK KURUL İZNİ

Araştırma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 12.05.2023 tarih ve 124 numaralı kararı ile etik onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmıştır. Hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmadaki katılımcılar iki ana gruptan oluşmaktadır. PKOS grubunda yer alan hastaların oranı %58,1 iken, %41,9'u ise kontrol grubudur. PKOS grubunda yer alan hastalar iki alt grupta toplanmıştır. Buna göre, fertil alt grubunda olan hastaların oranı %36,5 ve infertil grupta yer alan hastaların oranı %63,5'tir (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma Grupları

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Çalışma Grupları	358		
PKOS		208	58,1
Kontrol		150	41,9
PKOS Alt Grupları	208		
Fertil		76	36,5
İnfertil		132	63,5

Çalışmaya dahil edilen kadınlar 18-44 yaş arasında, yaş ortalaması 29 ± 5 'dir. Boy ortalamaları $162,46\pm6,21$ cm, ağırlık ortalamaları $69,22\pm9,54$ kg olan katılımcıların vücut kitle indeksi ortalamaları ise $26,25\pm3,51$ kg/m²'dir. Katılımcılar VKİ değerlerine göre gruplandırıldıklarında, %52 oranında kilolu katılımcının, %36,2 oranında ise normal kilolu katılımcının olduğu görülmüştür. Sınıf 1 obez grubunda yer alan katılımcıların oranı ise %11,2 olmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Demografik Özellikler

Değişkenler (n=358)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	29 $\pm$ 5	28(25-33)	18-44
Boy (cm)	162,46 $\pm$ 6,21	162(158-167)	148-181
Ağırlık (kg)	69,22 $\pm$ 9,54	70(63-75)	45-98
VKİ (kg/m ²)	26,25 $\pm$ 3,51	26,37(23,5-29,05)	18,49-35,61
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
VKİ Grupları			
Normal (18,5-24,99 kg/m ²)	132	36,9	
Kilolu (25-29,99 kg/m ²)	186	52,0	
Sınıf 1 Obez (30-34,99 kg/m ²)	40	11,2	

Katılımcıların myostatin değerleri 218,53 ng/L ile 5541,04 ng/L arasında değişmektedir. Ortalama myostatin değeri 1016,74±762,07 ng/L'dir (Tablo 13).

Tablo 13. Myostatin

Değişkenler (n=358)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Myostatin (ng/L)	1016,74±762,07	774,4(510,4-1329,15)	218,53-5541,04

Tablo 14'te PKOS tanı kriterlerine ilişkin bilgiler yer almaktadır. Buna göre, PKOS grubunda yer alan katılımcıların %83,7'sinde hiperandrojenizm, %77,4'ünde oligo-anovulasyon ve %84,1'inde polikistik over morfolojisi saptanmıştır.

Tablo 14. PKOS Tanı Kriterleri

Değişkenler (n=208)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hiperandrojenizm		
Yok	34	16,3
Var	174	83,7
Oligo-Anovulasyon		
Yok	47	22,6
Var	161	77,4
Polikistik Over Morfolojisi		
Yok	33	15,9
Var	175	84,1

İnfertil PKOS alt grubundaki katılımcıların infertile süreleri ölçülmüştür. 1 ile 8 yıl arasında değişen infertile süresi ortalaması 3,01±1,78 yıldır (Tablo 15).

Tablo 15. İnfertile Süresi

Değişkenler (n=132)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
İnfertile Süresi (Yıl)	3,01±1,78	2,75(2-4)	1-8

Fertil PKOS alt grubu hastalarda ve kontrol grubu katılımcılarında ölçülen gravida, parite ve abortus bilgileri Tablo 16'dadır. Buna göre, maksimum görülme sayısı 9 olan gravida ortalaması 1,94±1,45'tir. En fazla 7 olarak ölçülen parite ortalaması 1,55±1,29 ve 0 ile 5 arasında değişen değerler alan abortus ortalaması 0,28±0,73'tür.

Tablo 16. Gravida, Parite ve Abortus

Değişkenler (n=226)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Gravida	1,94±1,45	2(1-3)	0-9
Parite	1,55±1,29	1(1-2)	0-7
Abortus	0,28±0,73	0(0-0)	0-5

Çalışmada ölçümü yapılan laboratuvar değerlerine ilişkin istatistiki bilgiler Tablo 17'dedir. Tabloda yer alan DHEAS ve TT parametreleri yalnızca PKOS grubu için ölçülmüştür.

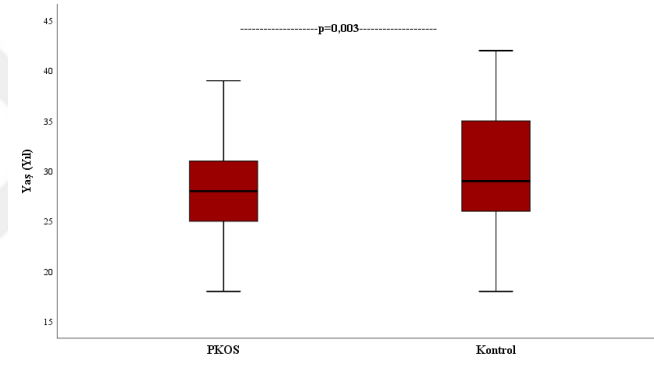
Tablo 17. Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
TSH (mIU/L)	358	2,16±1,05	1,94(1,37-2,81)	0,21-6,2
FSH (U/L)	358	6,93±3,97	6(4,9-7,55)	2,09-35,6
LH (U/L)	358	8,28±6,82	6,39(4,61-9,98)	1,02-67,2
E2 (ng/L)	358	51,16±41,64	39,1(30,4-60,2)	8,25-423,6
PRL (µg /L)	358	18,8±78,05	13,24(9,53-18,38)	1,05-1485
AMH (µg /L)	358	4,23±3,59	3,3(1,65-5,88)	0,02-21,6
DHEAS (µg /dl)	208	266,85±135,76	228,2(151,97-405,83)	59,33-562
TT (ng/dl)	208	64,87±27,51	60,66(42,2-83,28)	18,35-139,6

Çalışmada öncelikle PKOS grubu hastalar ve kontrol grubu katılımcılar arasında karşılaştırmalı analizlere yer verilmiştir. Tablo 18'de bu iki grupta demografik özelliklere ilişkin yapılan analiz sonuçları yer almaktadır. İki grupta istatistiki açıdan anlamlı şekilde farklılaşan tek demografik özellik yaş ($p=0,003$) olmuştur. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların, PKOS grubu hastalara göre yaşları daha yüksek bulunmuştur (Grafik 1). Bu bulgu PKOS tanılı hastaların endokrin problemler ve infertilite nedeni ile jinekolojik muayene başvurusunun daha erken yaşlarda başlamasıyla açıklanabilir.

Tablo 18. Çalışma Gruplarına Göre Demografik Özellikler

Değişkenler (n=358)	PKOS (n=208)	Kontrol Grubu (n=150)	p
Yaş (Yıl)	28(25-31)	29(26-35)	0,003^µ
Boy (cm)	162(158-166)	163(158-167)	0,367 ^µ
Ağırlık (kg)	70(62-76)	69(63-74)	0,884 ^µ
VKİ (kg/m ²)	26,38(23,41-29,17)	26,23(23,59-28,4)	0,693 ^µ
VKİ Grupları			0,915*
Normal (18,5-24,99 kg/m ²)	75(36,1)	57(38)	
Kilolu (25-29,99 kg/m ²)	110(52,9)	76(50,7)	
Sınıf 1 Obez (30-34,99 kg/m ²)	23(11,1)	17(11,3)	

Mann Whitney U test, *Med(IQR)**Pearson Ki-Kare Testi, *n(%)***Grafik 1.** Çalışma Gruplarına Göre Yaş

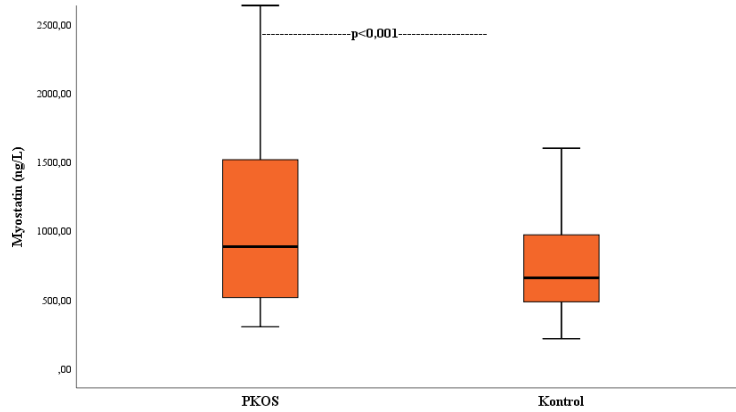
PKOS grubunda yer alan hastaların myostatin değerleri, kontrol grubundakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$; Tablo 19; Grafik 2).

Tablo 19. Çalışma Gruplarına Göre Myostatin

Değişkenler (n=358)	PKOS (n=208)	Kontrol Grubu (n=150)	p ^µ
Myostatin (ng/L)	886,85(517,66-1518,55)	660,88(486,44-972,9)	<0,001

^µMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Grafik 2. Çalışma Gruplarına Göre Myostatin



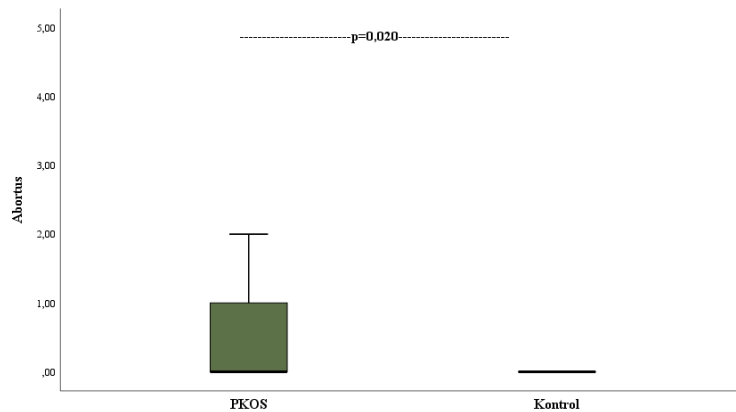
Gravida ($p=0,071$) ve parite ($p=0,378$) PKOS ve kontrol gruplarında istatistiki açıdan benzer değerler almışken, abortus iki grupta anlamlı şekilde farklılaştığı anlaşılmıştır ($p=0,020$; Tablo 20; Grafik 3).

Tablo 20. Çalışma Gruplarına Göre Gravida, Parite ve Abortus

Değişkenler (n=226)	PKOS (n=76)	Kontrol Grubu (n=150)	p ^u
Gravida	2(1-3)	2(1-3)	0,071
Parite	1,5(1-2)	1(0-2)	0,378
Abortus	0(0-1)	0(0-0)	0,020

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Grafik 3. Çalışma Gruplarına Göre Abortus



PKOS ve kontrol gruplarında anlamlı olarak farklılaştığı saptanan laboratuvar parametreleri FSH ($p<0,001$), LH ($p<0,001$), E2 ($p=0,009$), PRL ($p=0,011$), AMH ($p<0,001$) ve LH/FSH ($p<0,001$) olmuştur (Tablo 21). FSH parametresi kontrol grubunda; E2, LH, PRL, AMH ve LH/FSH parametreleri ise PKOS grubunda daha yüksek değerler almıştır.

Tablo 21. Çalışma Gruplarına Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler (n=358)	PKOS (n=208)	Kontrol Grubu (n=150)	p ^u
TSH (mIU/L)	1,88(1,34-2,66)	2(1,45-2,96)	0,253
FSH (U/L)	5,71(4,76-7,01)	6,63(5,15-9,27)	<0,001
LH (U/L)	7,49(5,08-11,8)	5,69(3,61-7,32)	<0,001
E2 (ng/L)	44,64(30,4-70,9)	37,85(30,5-50,85)	0,009
PRL (µg /L)	13,65(10,05-18,8)	12,22(8,26-17,43)	0,011
AMH (µg /L)	5,12(3,27-7,59)	1,44(0,73-2,79)	<0,001
LH/FSH	1,32(0,95-2,15)	0,75(0,52-0,99)	<0,001

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Çalışmada benzer analizler bu kez PKOS alt grupları için tekrarlanmıştır. PKOS alt grupları arasında da anlamlı farklılık gösteren tek parametre yaş olmuştur ($p=0,0003$; Tablo 22). Fertil PKOS grubunda yer alan hastaların yaşlarının ortanca değeri [29(26-34)], infertil PKOS grubuna [27(25-30)] göre anlamlı şekilde yüksektir (Grafik 4). Bu bulgu da fertilité arzusu ile hastaların daha erken yaşlarda doktora başvurusu ile açıklanabilir.

Tablo 22. PKOS Alt Gruplarına Göre Demografik Özellikler

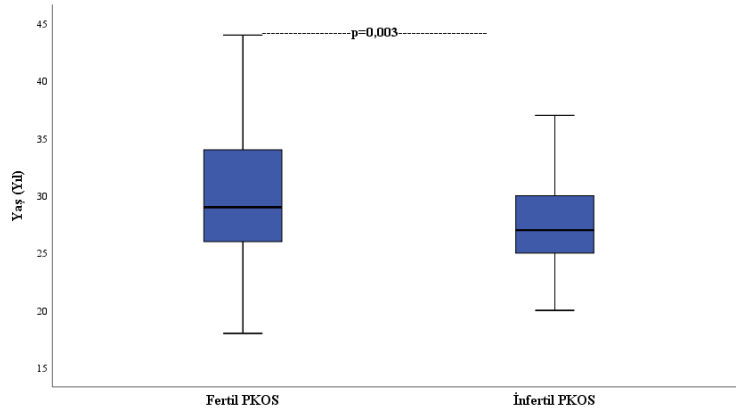
Değişkenler (n=208)	Fertil (n=76)	İnfertil (n=132)	p
Yaş (Yıl)	29(26-34)	27(25-30)	0,003 ^u
Boy (cm)	162,14±6,49	162,19±5,97	0,960 ⁱ
Ağırlık (kg)	69(62,5-76)	70(62-75,5)	0,747 ^u
VKİ (kg/m ²)	26,38(23,02-29,05)	26,49(23,65-29,32)	0,730 ^u
VKİ Grupları			0,380*
Normal (18,5-24,99 kg/m ²)	32(42,1)	43(32,6)	
Kilolu (25-29,99 kg/m ²)	36(47,4)	74(56,1)	
Sınıf 1 Obez (30-34,99 kg/m ²)	8(10,5)	15(11,4)	

ⁱIndependent Samples T test, *Ort±SD*

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Testi, *n(%)*

Grafik 4. PKOS Alt Gruplarına Göre Yaş



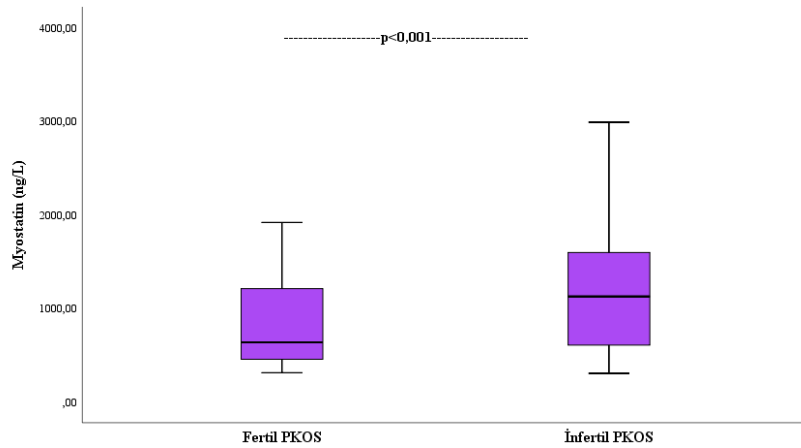
Myostatin parametresi PKOS alt gruplarında anlamlı şekilde farklı değerler almıştır ($p<0,001$; Tablo 23). İnfertil PKOS grubu hastalarda myostatin değeri, fertil PKOS grubuna göre daha yüksektir (Grafik 5).

Tablo 23. PKOS Alt Gruplarına Göre Myostatin

Değişkenler (n=208)	Fertil (n=76)	İnfertil (n=132)	p ^u
Myostatin (ng/L)	637,8(456,15-1211,14)	1126,4(607,62-1597,33)	<0,001

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

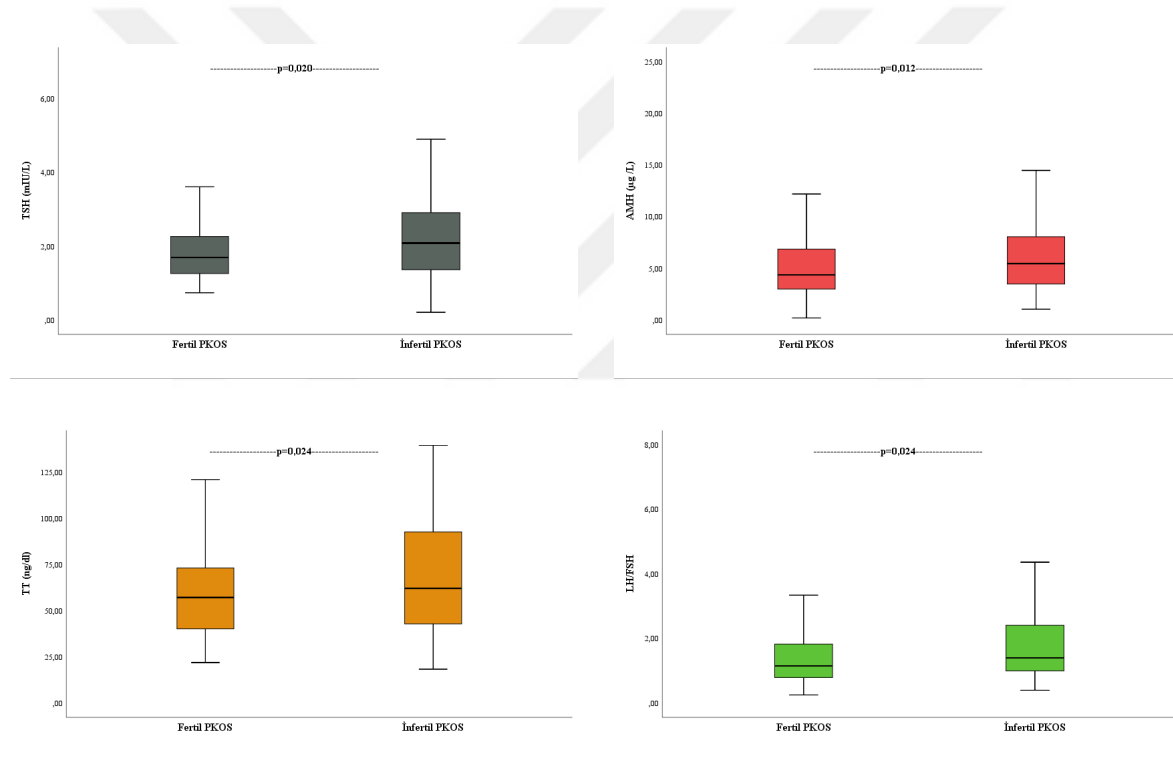
Grafik 5. PKOS Alt Gruplarına Göre Myostatin



PKOS alt gruplarında TSH ($p=0,020$), AMH ($p=0,012$), TT ($p=0,024$) ve LH/FSH ($p=0,024$) parametreleri anlamlı olarak farklılaşmıştır (Tablo 24). Anlamlı farklılığın görüldüğü bu parametrelerin tamamı infertil PKOS grubu hastalarında daha yüksek değerler almıştır (Grafik 6).

Tablo 24. PKOS Alt Gruplarına Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler (n=208)	Fertil (n=76)	İnfertil (n=132)	p ^a
TSH (mIU/L)	1,69(1,26-2,26)	2,09(1,37-2,91)	0,020
FSH (U/L)	5,87(4,88-7,1)	5,48(4,76-6,89)	0,212
LH (U/L)	6,88(4,57-10,84)	7,98(5,23-12,78)	0,073
E2 (ng/L)	38,05(30,87-49,15)	37,4(29,8-53,84)	0,916
PRL (µg /L)	13,2(9-18,05)	14,75(10,64-19,01)	0,106
AMH (µg /L)	4,37(3-6,87)	5,47(3,49-8,07)	0,012
DHEAS (µg /dl)	209(163,56-406,82)	240,08(149,58-405,83)	0,490
TT (ng/dl)	57,23(40,22-73,18)	62,17(42,95-92,72)	0,024
LH/FSH	1,15(0,79-1,83)	1,4(1-2,41)	0,024

^aMann Whitney U test, *Med(IQR)***Grafik 6.** PKOS Alt Gruplarına Göre TSH, AMH, TT ve LH/FSH

PKOS hastalarında, fertil ve infertil PKOS alt gruplarında myostatin parametresi için cut-off değerlerini belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonuçları Tablo 25’da yer almaktadır. Tabloda yer alan sensitivite, bir testin gerçek hastaları bulma yeteneğidir. Başka bir ifadeyle gerçek pozitif oranıdır. Spesifite ise, gerçek hasta olmayanları (sağlıklıları) bulma yeteneği (gerçek negatif oran) olarak kabul edilmektedir. Pozitif prediktif değer (PPV), bir testin pozitif sonuç verdiğinde, hastalığın veya durumun gerçekten var olma olasılığını ölçer.

Negatif prediktif değer (NPV) ise, bir testin negatif sonuç vermesi durumunda, kişinin gerçekten hastalığı taşıyama olasılığını ifade eder.

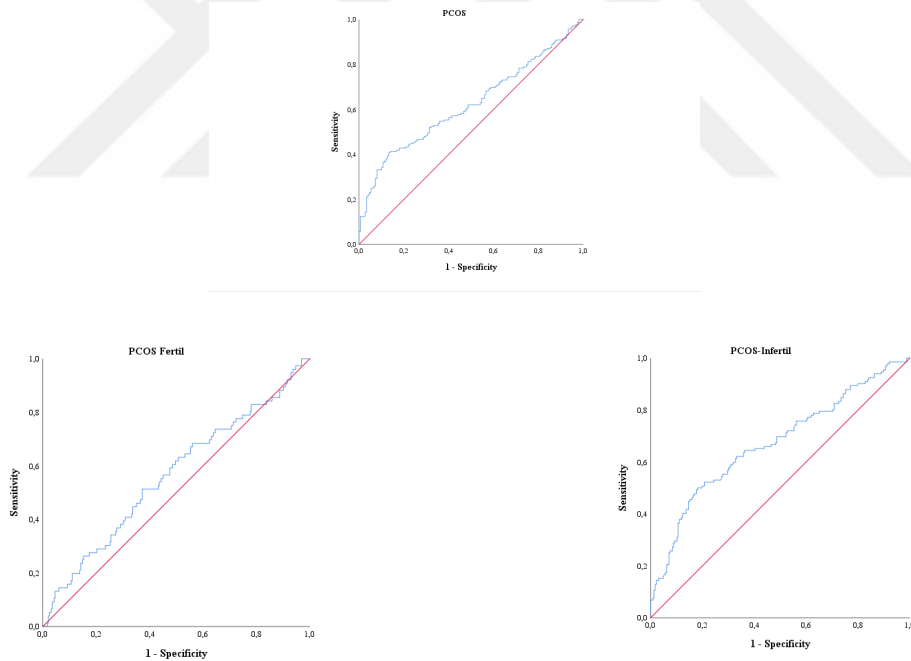
Myostatin PKOS ve infertil PKOS için ayırt edici faktör olarak belirlenmiştir ($p<0,001$). Myostatin değeri 1172,994 ng/L'nin üzerine çıktığında PKOS görülme ihtimali artmaktadır. Tüm popülasyona bakıldığında infertil PKOS görülme ihtimalinin arttığı eşik ise 1141,106 ng/L olmuştur (Grafik 7). Tüm popülasyonda fertil PKOS için ise myostatin ayırt edici bir faktör olarak görülmemiştir ($p=0,093$).

Tablo 25. Myostatin İçin Cut-Off Değerleri

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p^R	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV	NPV
PKOS	0,621(0,563-0,678)	<0,001	$\geq 1172,994$	40,9	86,0	80,2	51,2
PKOS-Fertil	0,563(0,488-0,638)	0,093	$<639,172$	37,2	62,8	72,9	82,7
PKOS-İnfertil	0,671(0,612-0,731)	<0,001	$\geq 1141,106$	50,0	81,9	61,7	73,7

^RRoc Analizi

Grafik 7. Myostatin İçin ROC Eğrileri



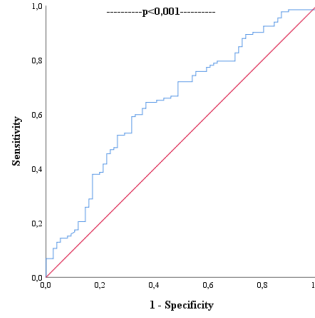
Tablo 26'de ise, PKOS tanısı alan hastalarda infertil olan PKOS'luları ayırt etmede myostatin parametresinin ayırt edici bir faktör olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçlarına yer verilmiştir. Anlamlı bir ayırt edici faktör olarak görülen myostatin ($p<0,001$) 812,85 ng/L'nin üzerine çıktığında infertil PKOS görülme ihtimali artmaktadır (Grafik 8).

Tablo 26. PKOS Tanılı Hastalarda İnfertil PKOS’u Ayırt Etmede Myostatin İçin Cut-Off Değeri

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p ^R	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV	NPV
PKOS-İnfertil	0,648(0,570-0,725)	<0,001	≥812,85	64,4	63,2	50,5	75,2

^RRoc Analizi

Grafik 8. PKOS Hastalarında İnfertil PKOS’u Ayırt Etmede Myostatin İçin ROC Eğrisi



VKİ kategorilerinde katılımcıların myostatin değerleri fertil PKOS (Tablo 27), infertil PKOS (Tablo 28), PKOS (Tablo 29) ve kontrol gruplarında (Tablo 30) ayrı ayrı analiz edilmiştir.

Fertil PKOS grubunda vücut kitle indeksi kategorilerine göre myostatin değerinin anlamlı olarak farklılaştığı görülmektedir ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi VKİ grupları arasında olduğunu belirlemek amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Buna göre, VKİ grupları normal kilolu, kilolu ve sınıf 1 obez olarak ilerledikçe myostatin değerinin de anlamlı olarak yükseldiği anlaşılmıştır (Tablo 27; Grafik 9).

Myostatin değeri, infertil PKOS alt grubunda da VKİ kategorilerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermektedir ($p=0,004$). Sınıf 1 obez infertil PKOS hastalarının myostatin değerleri, kilolu ve normal kilolu infertil PKOS hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Normal kilolu infertil PKOS hastaları ile kilolu infertil PKOS hastalarının myostatin değerleri ise istatistiki açıdan benzerdir (Tablo 28; Grafik 9).

Benzer durum PKOS hastalarının tamamı dikkate alınarak yapılan analiz için de geçerlidir. Fertil ve infertil PKOS hastaları birlikte değerlendirildiğinde, kilolu ve sınıf 1 obez olan hastaların, normal kilolu PKOS hastalarına göre daha yüksek myostatin değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 29; Grafik 9).

Kontrol grubunda ise, vücut kitle indeksi kategorilerinde myostatin istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,103$; Tablo 30).

Tablo 27. Fertil PKOS Alt Grubunda VKİ Gruplarına Göre Myostatin

Değişkenler	Vücut Kitle İndeksi			p^k	Post-Hoc Analiz Sonuçları		
	Normal (n=32)	Kilolu (n=36)	Sınıf 1 Obez (n=8)		p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
Myostatin (ng/L)	548,74(428,83-708,82)	728,09(492,47-1467,09)	1540,59(1342,93-2136,24)	<0,001	0,034	<0,001	0,027

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Normal (18,5-24,99 kg/m²)

2: Kilolu (25-29,99 kg/m²)

3: Sınıf 1 Obez (30-34,99 kg/m²)

Tablo 28. İnfertil PKOS Alt Grubunda VKİ Gruplarına Göre Myostatin

Değişkenler	Vücut Kitle İndeksi			p^k	Post-Hoc Analiz Sonuçları		
	Normal (n=43)	Kilolu (n=74)	Sınıf 1 Obez (n=15)		p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
Myostatin (ng/L)	942,12(619,26-1501,6)	1105,58(512,84-1537,61)	2336,93(1359,63-3593,05)	0,004	>0,999	0,008	0,004

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Normal (18,5-24,99 kg/m²)

2: Kilolu (25-29,99 kg/m²)

3: Sınıf 1 Obez (30-34,99 kg/m²)

Tablo 29. PKOS Hastalarında VKİ Gruplarına Göre Myostatin

Değişkenler	Vücut Kitle İndeksi			p^k	Post-Hoc Analiz Sonuçları		
	Normal (n=75)	Kilolu (n=110)	Sınıf 1 Obez (n=23)		p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
Myostatin (ng/L)	706,69(468,72-1256,36)	944,17(510,42-1525,59)	1824,42(1359,63-2634,97)	<0,001	0,182	<0,001	<0,001

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Normal (18,5-24,99 kg/m²)

2: Kilolu (25-29,99 kg/m²)

3: Sınıf 1 Obez (30-34,99 kg/m²)

Tablo 30. Kontrol Grubunda VKİ Gruplarına Göre Myostatin

Değişkenler	Vücut Kitle İndeksi			p^k
	Normal (n=55)	Kilolu (n=76)	Sınıf 1 Obez (n=17)	
Myostatin (ng/L)	601,98(494,49-841,46)	732,12(473,97-1138,39)	682,98(443,45-785,34)	0,103

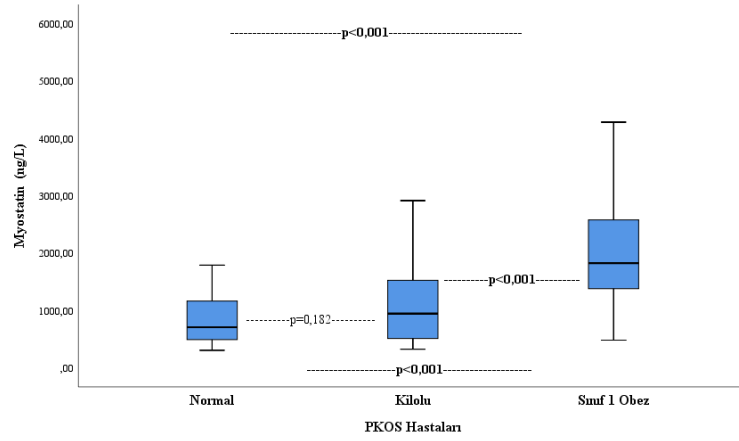
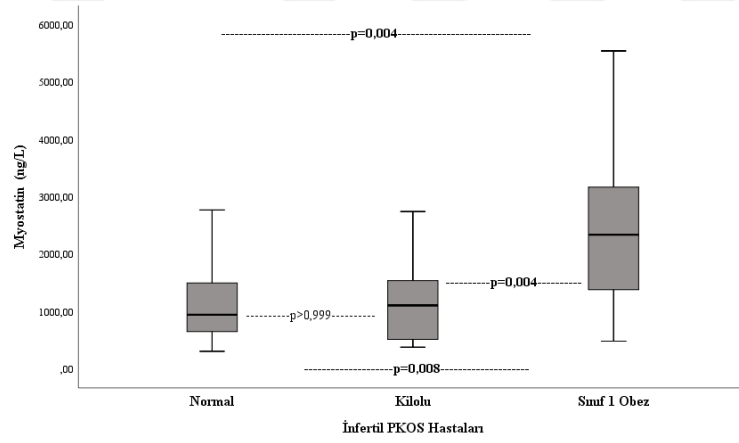
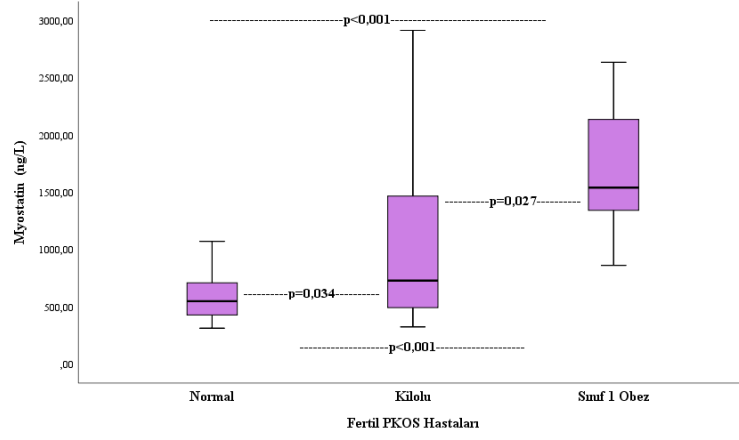
^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

1: Normal (18,5-24,99 kg/m²)

2: Kilolu (25-29,99 kg/m²)

3: Sınıf 1 Obez (30-34,99 kg/m²)

Grafik 9. VKİ Gruplarına Göre Myostatin



VKİ kategorilerinde hastalar ayrı ayrı ele alınmış ve bu hastalarda PKOS alt gruplarına göre myostatin değerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin analizler yapılmıştır. Buna göre, normal kilolu hastalarda myostatin değeri PKOS alt gruplarına göre anlamlı şekilde farklılaşırken ($p<0,001$; Tablo 31), kilolu hastalarda ($p=0,222$; Tablo 32) ve sınıf 1 obez hastalarda ($p=0,366$; Tablo 33) myostatin değerlerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu anlaşılmıştır. Normal kilolu hastalarda infertil PKOS hastası olanların myostatin değeri, bu kilo grubundaki fertil PKOS hastalarına göre anlamlı şekilde yüksektir (Grafik 10).

Tablo 31. Normal Kilolu Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin

Değişkenler (n=208)	Fertil (n=32)	İnfertil (n=43)	p ^u
Myostatin (ng/L)	548,74(428,83-708,82)	942,12(619,26-1501,6)	<0,001

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Tablo 32. Kilolu Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin

Değişkenler (n=208)	Fertil (n=36)	İnfertil (n=74)	p ^u
Myostatin (ng/L)	728,09(492,47-1467,09)	1105,58(512,84-1537,61)	0,222

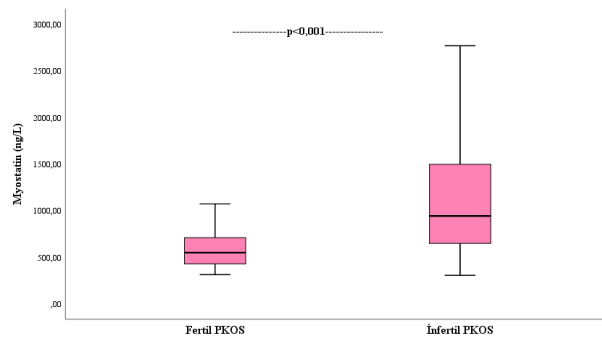
^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Tablo 33. Sınıf 1 Obez Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin

Değişkenler (n=208)	Fertil (n=8)	İnfertil (n=15)	p ^u
Myostatin (ng/L)	1540,59(1342,93-2136,24)	2336,93(1359,63-3593,05)	0,366

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Grafik 10. Normal Kilolu Hastalarda PKOS Alt Grubuna Göre Myostatin



Yukarıdaki analizler, PKOS ve kontrol grubu dikkate alınarak tekrarlanmıştır. PKOS grubunda yer alan normal kilolu hastaların myostatin değerleri ile kontrol grubunda yer alan normal kilolu kişilerin myostatin değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,120$; Tablo 34). Ancak kilolu hastalarda, PKOS ve kontrol grubu arasında myostatin değerlerinin anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$; Tablo 35; Grafik 11). PKOS grubunda sınıf 1 obez hastaların da myostatin değerleri, kontrol grubunda yer alan sınıf 1 obez kişilerin myostatin değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0,001$; Tablo 36; Grafik 11).

Tablo 34. Normal Kilolu Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin

Değişkenler	PKOS (n=75)	Kontrol Grubu (n=57)	p^u
Myostatin (ng/L)	706,69(468,72-1256,36)	601,98(494,49-841,46)	0,120

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Tablo 35. Kilolu Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin

Değişkenler	PKOS (n=110)	Kontrol Grubu (n=76)	p^u
Myostatin (ng/L)	944,17(510,42-1525,59)	732,12(473,97-1138,39)	0,048

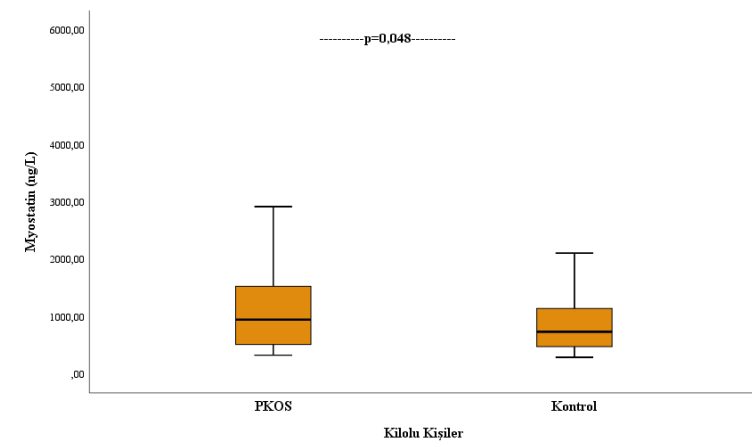
^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

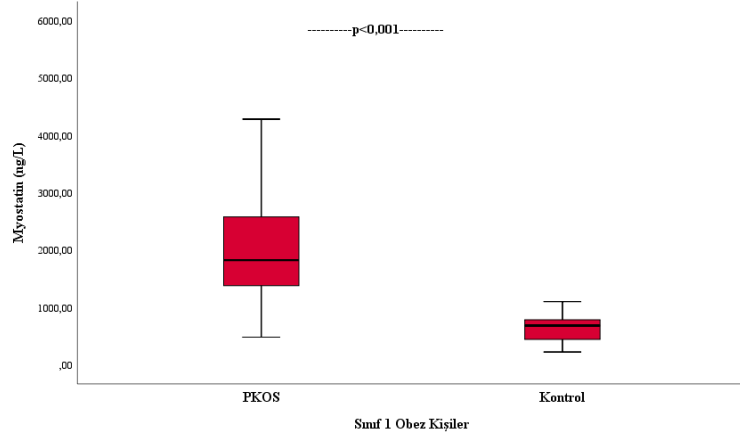
Tablo 36. Sınıf 1 Obez Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin

Değişkenler	PKOS (n=23)	Kontrol Grubu (n=17)	p^u
Myostatin (ng/L)	1824,42(1359,63-2634,97)	682,98(443,45-785,34)	<0,001

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Grafik 11. Kilolu ve Sınıf 1 Obez Hastalarda PKOS ve Kontrol Gruplarında Myostatin





Tablo 37’de VKİ gruplarına göre PKOS hastalarında myostatin ile bazı parametreler arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. Korelasyon katsayısı sıfıra yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinin zayıf olduğu, -1 veya +1’e yaklaştığında ise ilişkinin kuvvetlendiği bilinmektedir. Buna göre $r=0,00$ “ilişki yok”, $r=0,01-0,29$ “düşük düzeyde ilişki”, $r=0,30-0,70$ “orta düzeyde ilişki”, $r=0,71-0,99$ “yüksek düzeyde ilişki” ve $r=1,00$ “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. Burada bahsedilen pozitif yönlü ilişki, ilişkinin direkt ve doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle değişkenler birlikte artıyor veya azalıyorsa, burada pozitif yönlü bir ilişkiden bahsetmek mümkündür. İlişkinin negatif yönde olması ise, ters yönlü bir ilişkiyi ifade etmektedir. Aralarındaki hareket farklı yönlerde olan değişkenlerden birisinin değeri artarken, diğerinin değeri düşmektedir.

Normal kilolu PKOS hastalarında myostatin ile AMH ($r=0,231$; $p=0,046$) ve TT ($r=0,287$; $p=0,012$) parametreleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkiler pozitif yönlü ve düşük kuvvetlidir. Başka bir ifadeyle, bu kilo grubunda myostatin değeri yükseldikçe, AMH ve TT parametrelerinin değerleri de yükselmektedir (Grafik 12).

Kilolu PKOS hastalarında myostatin ile anlamlı ilişkileri olan parametreler DHEAS ($r=-0,245$; $p=0,010$) ve TT ($r=0,337$; $p<0,001$) parametreleridir. DHEAS ile myostatin arasındaki ilişki negatif yönlü ve zayıf kuvvetli iken, TT ile myostatin arasındaki ilişki pozitif yönlü ve orta kuvvetlidir (Grafik 13).

Son olarak, sınıf 1 obez PKOS hastalarında myostatin ile DHEAS arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,422$; $p=0,045$; Grafik 14).

Tablo 37. Vücut Kitle İndeksi Gruplarına Göre PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon

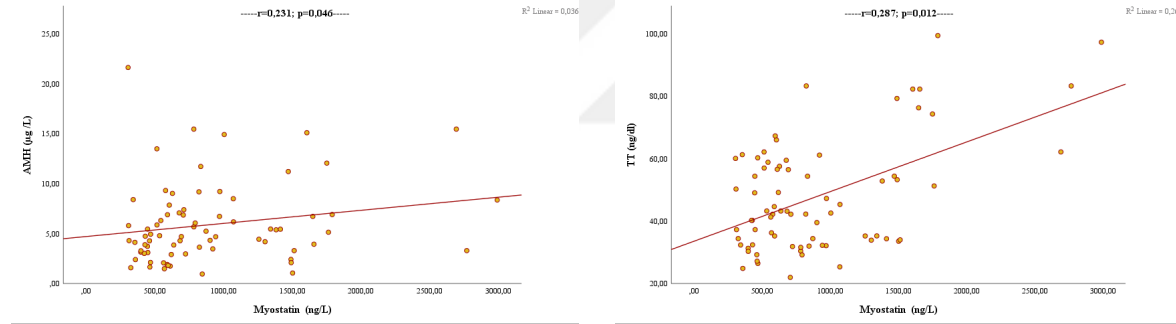
			AMH	DHEAS	TT
Normal Kilolular (18,5-24,99 kg/m ²)	Myostatin (ng/L)	r	0,231*	-0,181	0,287*
		p	0,046	0,121	0,012
Kilolular (≥25 kg/m ²)	Myostatin (ng/L)	r	-0,039	-0,245*	0,338**
		p	0,685	0,01	<0,001
Sınıf 1 Obezler (≥30 kg/m ²)	Myostatin (ng/L)	r	0,102	-0,422*	0,26
		p	0,642	0,045	0,231

^SSpearman Rho Korelasyon Analizi

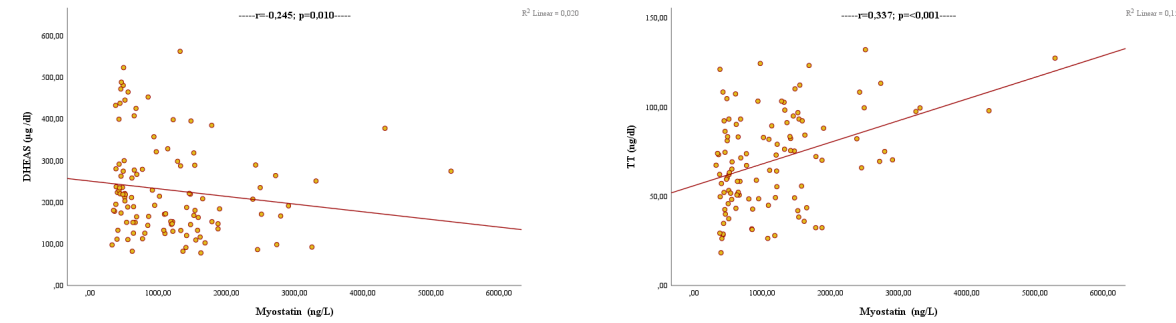
*Korelasyon 0,05 Düzeyinde Anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 Düzeyinde Anlamlıdır.

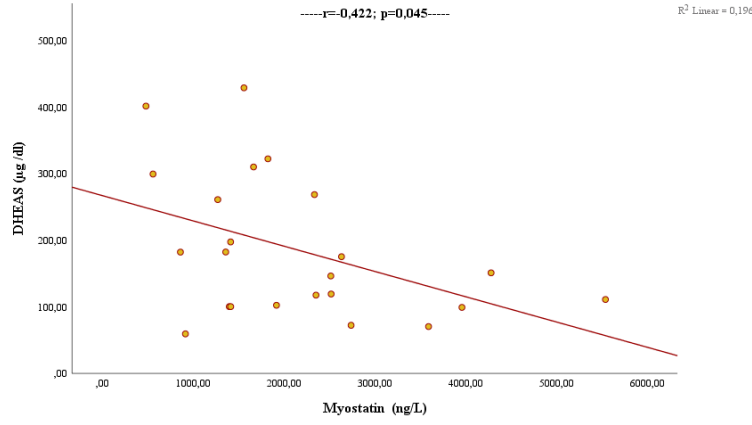
Grafik 12. Normal Kilolu PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Eğrileri



Grafik 13. Kilolu PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Eğrileri



Grafik 14. Sınıf 1 Obez PKOS Hastalarında Myostatin ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Eğrileri



Çalışmada son olarak, PKOS hastaları, kontrol grubu katılımcıları ve tüm katılımcılar ayrı ayrı ele alınarak, myostatin ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analiz edilmiştir. Tablo 38’de yer alan analiz sonuçları, kontrol grubu katılımcılarında myostatin ile hiçbir laboratuvar parametreleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunmadığını göstermektedir ($p>0,05$).

PKOS grubu hastalarında ise myostatin ile PRL arasında pozitif yönlü ve zayıf kuvvetli ($r=0,196$; $p=0,005$), myostatin ile DHEAS arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli ($r=-0,336$; $p<0,001$) ve myostatin ile TT arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli ($r=0,438$; $p<0,001$) ilişkiler bulunmuştur (Grafik 15).

Tüm katılımcılar birlikte ele alındığında, myostatin ile anlamlı ilişkiler saptanan laboratuvar parametreleri PRL ($r=0,149$; $p=0,005$), AMH ($r=0,206$; $p<0,001$) ve LH/FSH ($r=0,123$; $p=0,020$) parametreleridir. Bu ilişkilerin tamamı pozitif yönlü ve düşük kuvvetlidir (Grafik 16).

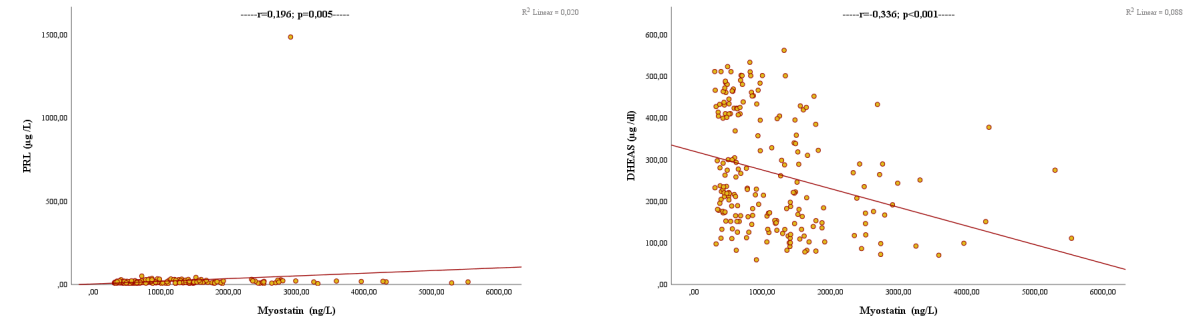
Tablo 38. Myostatin ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon

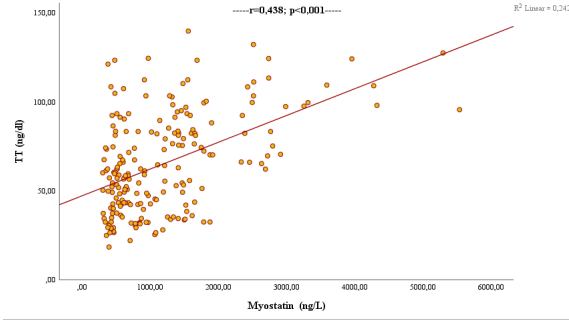
		PKOS Hastaları	Kontrol Grubu	Tüm Katılımcılar
TSH (mIU/L)	r	0,078	-0,032	0,023
	p	0,262	0,696	0,666
FSH (U/L)	r	-0,076	-0,014	-0,092
	p	0,274	0,864	0,081
LH (U/L)	r	0,009	-0,013	0,062
	p	0,895	0,872	0,243
E2 (ng/L)	r	-0,045	-0,027	-0,062
	p	0,52	0,747	0,238
PRL (µg /L)	r	0,196**	0,019	0,149**
	p	0,005	0,817	0,005
AMH (µg /L)	r	0,126	0,095	0,206**
	p	0,071	0,248	<0,001
DHEAS (µg /dl)	r	-0,336**	-	-
	p	<0,001	-	-
TT (ng/dl)	r	0,438**	-	-
	p	<0,001	-	-
LH/FSH	r	0,039	0,01	0,123*
	p	0,576	0,904	0,02

^sSpearman Rho Korelasyon Analizi

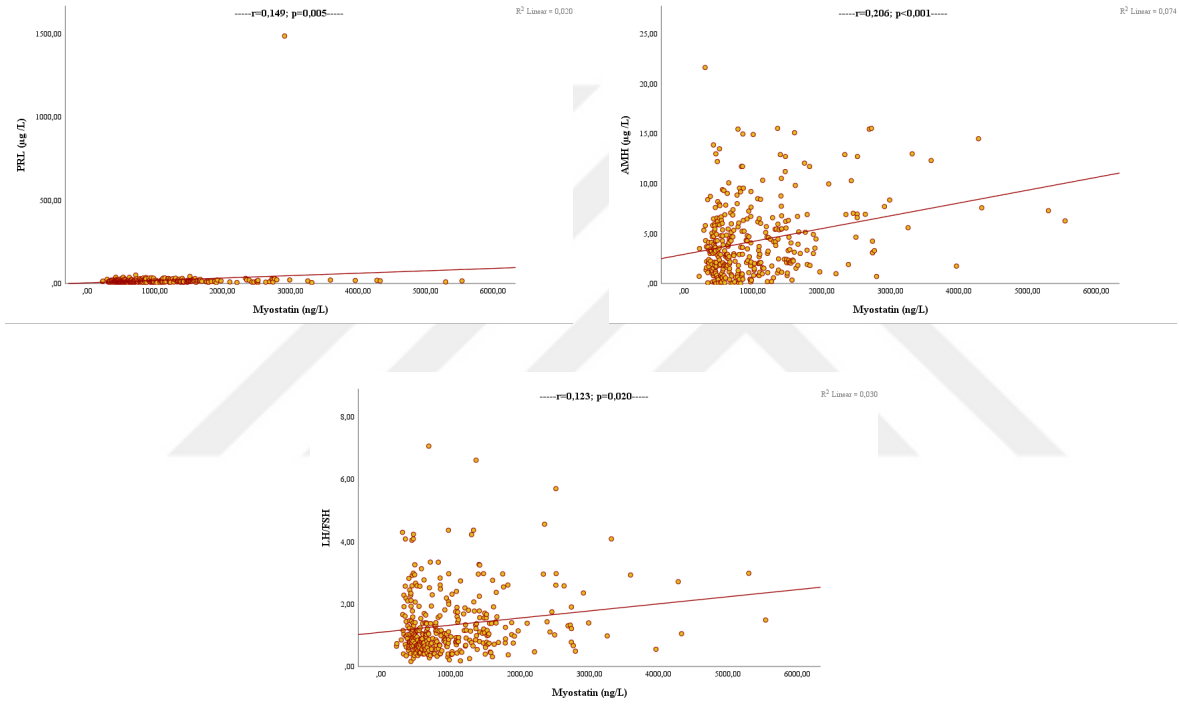
*Korelasyon 0,05 Düzeyinde Anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 Düzeyinde Anlamlıdır.

Grafik 15. PKOS Hastalarında Myostatin ile PRL, DHEAS ve TT Arasındaki Korelasyon Eğrileri



Grafik 16. Tüm Katılımcılarda Myostatin ile PRL, AMH ve LH/FSH Arasındaki Korelasyon Eğrileri



5. TARTIŞMA

Myostatin kas büyümesini baskılayıcı etkisi ile bilinen ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. Son araştırmalar myostatinin over, uterus ve plasenta dokularında da eksprese edildiğini ortaya koymaktadır. Son yıllarda myostatinin reproduktif organlar üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmaktadır. Son birkaç yılda yayınlanan çalışmalar, myostatin ve reseptörlerinin overde hem granüloza hem de teka hücrelerinde eksprese edildiği, folikülogenez, ovaryan steroidogenez, oosit matürasyon regülasyonunu ve ovulasyonu içeren reproduktif sistem ve fertilité üzerine kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Ayrıca klinik çalışmalar uterin myoma, preeklampsi, OHSS ve PKOS gibi birçok reproduktif hastalık patogeneğinde rol aldığını ortaya koymuştur (168).

Chen ve arkadaşlarının PKOS'lu hastalarda myostatinin abdominal obezite, androjen ve follistatin düzeyleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, PKOS'lu hastalarla sağlıklı kadınların serum myostatin değerleri karşılaştırılmıştır. PKOS'lu gruptaki myostatin değerinin PKOS'lu olmayan gruba göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (231).

Üstünyurt ve arkadaşları da PKOS'un erken tespitinde myostatin düzeyleri ve mekanizmanın değerlendirilmesini amaçlayan çalışmalarında benzer şekilde PKOS'lu kadınlarda serum myostatin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu raporlamışlardır (232).

Biz de çalışmamızda PKOS tanısı olan hastalarda myostatin düzeyini, kontrol grubundakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulduk ($p<0,001$). Günümüzde PKOS'un metabolik bir hastalık olduğu aşıkardır ve myostatin düzeylerinin PKOS tanılı hasta grubunda yüksek çıkması bunu destekler niteliktedir.

Guo ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, myostatin düzeylerinin artmasının insülin duyarlılığını azalttığı ve adipoz doku fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, myostatinin yalnızca kas dokusu ile sınırlı bir etkiye sahip olmadığını, aynı zamanda metabolik ve hormonal dengesizliklerle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, literatürle uyumlu olup, myostatinin PKOS'un metabolik disfonksiyonunda rol alabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, hormonal ve inflamatuvar sinyallerin myostatin ekspresyonunu etkileyebileceği göz önünde bulundurulduğunda, bu artışın PKOS'taki bozulmuş endokrin ortamın bir yansıması ya da ona karşı gelişen kompensatuvar bir yanıt olabileceği düşünülmektedir (233).

Güncel araştırmalar myostatinin PKOS ve fertilité açısından ele almaya başlamışlardır. Zheng ve arkadaşlarının myostatinin overin reproduktif fonksiyonlarındaki düzenleyici rolü

ve potansiyel önemini araştıran hem in vitro hem de in vivo çalışmasında, myostatinin foliküler gelişimin düzenlenmesi, steroidogenez, granüloza hücre proliferasyonu ve oosit olgunlaşması dahil olmak üzere çeşitli basamaklarda kritik bir rol oynadığı, Smad sinyal yolları aracılığıyla bu basamakları düzenlediği gösterilmiş olup bunların sonucunda fertiliteye etkisi olabileceği belirtilmiştir (183). Çalışmamızda da infertil PKOS grubu hastalardaki myostatin düzeyi, fertil PKOS grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$). Bu bulgu, myostatinin yalnızca PKOS'un metabolik yönüyle değil, aynı zamanda reproduktif fonksiyonlarıyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bilindiği üzere myostatin, follikül gelişimi, oosit kalitesi ve ovulasyon gibi üreme ile ilişkili süreçlerde görev alan çeşitli sinyal yolları üzerinde düzenleyici etki gösterebilmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda infertil PKOS hastalarında saptanan belirgin myostatin artışı, bu hastalarda hem endokrin hem de ovaryan düzeyde bir disfonksiyonun göstergesi olabilir. Ayrıca bu bulgu, myostatinin sadece tanısal değil, aynı zamanda infertilite riskini öngörebilecek bir biyobelirteç olabileceğini de düşündürmektedir.

Üstünyurt ve arkadaşları PKOS'un erken tespitinde myostatin düzeyleri ve mekanizmanın değerlendirildiği çalışmalarında çalışmamızla benzer şekilde PKOS'lu kadınlarda serum myostatin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve ROC analizinde tanısal ayırt edicilik taşıdığını bildirmiştir. ROC analizi, PKOS'u tespit etmek için myostatin için cut off değerinin ≥ 318 ng/L olduğunu tespit etmiş; bu değer sensitivitesini %58,1, spesifitesi ise %62,2 olarak hesaplanmıştır (232). Bizim çalışmamızda da myostatinin PKOS için cut-off değeri, %40,9 sensitivite (duyarlılık) ve %86 spesifite (seçicilik) ile 1172,994 ng/L olarak belirlendi. PKOS tanısı koyulan hastalarda %64,4 sensitivite ve %63,2 spesifite ile serum myostatin değeri 812,85 ng/L üzerinde saptandığında infertilite görülme ihtimalinin arttığı saptandı. Bu sonuçlar, myostatin düzeyinin yalnızca PKOS tanısı açısından değil, aynı zamanda üreme potansiyeli açısından da prediktif bir değer taşıyabileceğini düşündürmektedir. Özellikle klinik pratikte infertilite riski taşıyan PKOS fenotiplerinin erken dönemde belirlenebilmesi açısından, serum myostatin düzeyinin tarama veya risk sınıflandırmasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda AMH düzeyinin infertil PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunması ($p=0,012$), bu hastalarda küçük antral folikül birikiminin daha belirgin olduğunu ve ovaryan disfonksiyonun daha şiddetli seyredebildiğini göstermektedir. La Marca ve ark. YÜT için prediktif bir belirteç olan AMH çalışmalarında, yüksek AMH düzeyinin

gelişemeyen folikül havuzunun genişliğini yansıtmakta olduğunu ve bu durumun oosit maturasyonu ve ovulasyon kapasitesinin azalmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir (234).

Öte yandan, TT düzeyinin infertil PKOS grubunda daha yüksek olması ($p=0,024$), hiperandrojenizmin bu alt grupta daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek androjen düzeylerinin ovaryan mikroçevreyi bozarak granüloza hücre fonksiyonlarını ve folikül maturasyonunu etkileyebileceğine, hem AMH hem de myostatin düzeylerinin infertil PKOS grubunda artmış olması, ovaryan folikül gelişiminde baskılayıcı etkilerin bir arada bulunabileceğine işaret etmektedir. Chen ve ark. tarafından 239 tedavi almamış PKOS tanılı hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, TT artışının myostatin düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (231). Bu durum, çalışmamızdaki infertil PKOS grubunda saptanan hem TT hem de myostatin artışlarını destekler niteliktedir.

Myostatin, iskelet kası büyümesini baskılamasının yanında enerji metabolizmasını düzenleyen bir miyokin olarak da tanımlanır. Burmitskaya ve ark., adölesanlardaki adipomyokinlerle ilgili yaptıkları bir araştırmada myostatin konsantrasyonlarının obezite derecesi ile beraber arttığını göstermişlerdir (235). Hittel ve ark., obez kadınlardaki myostatin düzeyleri hakkında yaptıkları araştırmada myostatinin aynı zamanda enerji metabolizmasında da rol oynayabileceğini, obezite ve insülin direncine sahip hastalarda iskelet kasında artan myostatin ekspresyonunun, dolaşımdaki myostatin düzeylerinin yükselmesine neden olduğunu göstermektedir (236). Guo ve ark. fareler üzerindeki deneysel çalışmasında myostatin düzeylerinin artmasının insülin direncini artırdığı ve adipoz doku fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. Bu da dolaşımda artan myostatin düzeyinin obezite ile ilişkisini desteklemektedir (233). Ayrıca Huang ve ark. myostatin ile ilgili derlemesinde de insülin sinyal yollarını olumsuz etkileyerek glukoz metabolizmasını bozduğunu, bu mekanizmanın özellikle PKOS'ta sık görülen insülin direnci ve hiperglisemi ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuşlardır (149).

Chen ve ark. yaptığı 239 PKOS'lu hasta ve 38 sağlıklı bireyi karşılaştıran çalışmada, myostatin değerleri yüksek olan PKOS'luların VKİ'lerinin de yüksek olması buna karşın obez olmayan PKOS'lu hastalarla kontrol grubu arasındaysa anlamlı bir fark saptanmaması, elde edilen myostatin yüksekliğinin PKOS'tan ziyade obezite ile ilişkili olduğu yönünde yorumlanmıştır (231).

Çalışmamızda, fertil ve infertil PKOS hastaları birlikte değerlendirildiğinde de kilolu ve sınıf 1 obez olan hastaların, normal kilolu PKOS hastalarına göre daha yüksek myostatin değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Yine çalışmamızda tüm örneklem grubuna

baktığımızda, Chen ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde PKOS grubunda yer alan VKİ'ine göre normal kilolu hastaların myostatin değerleri ile kontrol grubunda yer alan normal kilolu kişilerin myostatin değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,120$). Ancak kilolu hastalarda, PKOS ve kontrol grubu arasında myostatin değerlerinin anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Yine PKOS grubunda sınıf 1 obez hastaların da myostatin değerleri, kontrol grubunda yer alan sınıf 1 obez kişilerin myostatin değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Bu bulgular, myostatin düzeylerinin PKOS ile ilişkisinin yanında obezite ile de anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermektedir.

Arpacı tarafından yapılmış olan farklı bir çalışmada ise VKİ normal olan PKOS'lu ve sağlıklı kontrol grubunda serum myostatin düzeylerini karşılaştırılmıştır. Değerler arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ve daha önceki Chen ve ark. yaptığı çalışmadaki gibi obeziteye bağlı olarak yorumlanan yüksek myostatin değerlerini destekleyen bir sonuç elde etmişlerdir (237). Bu çalışmadaki PKOS'lu hasta sayısının 46 ve sağlıklı bireyleri 42 olduğu göz önüne alınırsa, hasta sayısının az olması analizlerinin istatistiksel gücünü sınırlamış ve bazı korelasyonların istatistiksel anlamlılık eşiğinin altında kalmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda tüm örneklem grubuna baktığımızda PKOS grubunda yer alan VKİ'ine göre normal kilolu hastaların myostatin değerleri ile kontrol grubunda yer alan normal kilolu kişilerin myostatin değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamışken ($p=0,120$), buna karşın PKOS alt gruplarına baktığımızda normal kilolu hastalarda myostatin değeri anlamlı şekilde farklılaşmıştır. Normal kilolu hastalarda infertil PKOS hastası olanların myostatin değeri, bu kilo grubundaki fertil PKOS hastalarına göre anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). Bu sonuç, normal VKİ'ne sahip hastalarda myostatinin PKOS için öngörücü bir değer olmayıp, aynı VKİ'ne sahip PKOS tanısı alan hastalar da ise infertilite açısından prediktif bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca myostatin düzeylerindeki artışın yalnızca obezite ya da VKİ ile açıklanamayacağını, infertiliteyle ilişkili daha özgül mekanizmaların da devreye girdiğini göstermektedir. Bu bulgular, myostatinin kas ve yağ dokusu aracılığıyla değil, doğrudan ovaryan mikroçevre ve üreme fizyolojisi üzerindeki etkileri nedeniyle de yükselebileceğini düşündürmektedir.

StAR, kolesterol transferini düzenleyen anahtar bir protein olup, kolesterolün progesterona metabolize edilmesini hızlandırmaktadır (177–180). Myostatinin StAR ekspresyonunu down regüle ederek progesteron üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, myostatinin progesteron üretimini azaltarak üreme fonksiyonları üzerinde önemli bir

düzenleyici role sahip olabileceğini ve bu mekanizmanın özellikle infertilite tedavilerinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (181).

Folikül gelişimi, oosit olgunlaşması, ovulasyon ve embriyo implantasyonu gibi süreçler bu hormonların düzenli işleyişine bağlıdır. Hormon dengesizliği, östrojen eksikliği, ovulasyon bozuklukları, prematür over yetmezliği ve infertilite gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Myostatin estradiol üretimini artırır, progesteron üretimini azaltmaktadır (174–176).

Chang ve arkadaşları tarafından hGL hücrelerinde steroidogenezin düzenlenmesinde myostatinin rolünü araştırmak için yapılan in vitro bir deneyde, hGL hücrelerini myostatin ile muamele ettiklerinde, myostatinin FSH reseptör ekspresyonunu up regüle ettiğini ve granüloza hücrelerinin FSH'ya olan duyarlılığını artırdığını; buna karşılık LH reseptör ekspresyonunu down regüle ettiğini ve LH'ye karşı duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir. Bu durumda, myostatin granüloza hücrelerinde FSH sinyalini güçlendirirken, LH sinyalini ise baskılayarak gonadotropin yanıtının seçici bir şekilde düzenlenmesinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (182).

Fang ve ark. tarafından IVF/ICSI-ET uygulanan hastalarda kontrollü over hiperstimülasyonu sırasında serum myostatin düzeylerinin dinamik olarak değiştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, kontrollü over stimülasyonu uygulanan ve PKOS'lu olmayan hastaların human koryonik gonadotropin (hCG) günü ve embriyo transferi sonrası 14. günde bakılan serum myostatin sonuçlarında gebelik elde edilen grup ile edilmeyen grup arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Myostatin düzeyi, hCG günü gebe olan grupta belirgin şekilde daha yüksekken, hCG günü ile oosit pick up (OPU) günü arasındaki zaman diliminde belirgin bir azalma görülmüştür. OPU günü follikül sıvısında bakılan myostatinin gebe olan grupta daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgular, myostatinin gebelik sonuçlarını öngörmede önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. hCG günü serum myostatin düzeyiyle ve hCG günü ile OPU günü arasındaki myostatin düşüşü, gebelik sonucunu öngörmede kritik faktörler olarak belirlenmiştir (238). Yapılan çalışmalar, myostatinin gebelik başarısı için de önemli bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur. IVF uygulamalarında hCG uygulamasından önce yüksek myostatin ekspresyonu, serum progesteron seviyesinin düşük tutulmasını sağlayarak gebeliği destekleyebilir. hCG uygulandıktan sonra ise düşük myostatin seviyeleri, progesteron seviyesinin artmasını sağlayarak embriyonun erken implantasyon aşamasında için kritik olabilir.

Yine Fang ve ark. tarafından yapılan OPU günü foliküler sıvıda bakılan myostatin değerlerinin gebelik oranlarıyla ilişkisini değerlendiren çalışmalarında, gebelik elde eden

PKOS'lu hastalarda serum myostatin seviyesi gebelik elde edemeyenlere kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. OPU günü follikül sıvısında bakılan myostatin seviyesi de gebe PKOS hastalarında daha düşük ölçülmüştür. Bu sonuçlar, yüksek myostatin ekspresyonunun PKOS hastalarında gebelik sonucunu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir (181,183).

Dolayısıyla, bu molekülün yalnızca metabolik bir gösterge değil, aynı zamanda doğrudan over fonksiyonunu bozan bir faktör olabileceği yönündeki görüşler, çalışmamızdaki bu normal kilolu hastalardaki infertil hastalarda myostatin düzeyinin yüksek ölçülmesi sonucuyla da desteklenmektedir. Ek olarak, bu bulgu, klinik uygulamada VKİ'si normal olan PKOS hastalarında da myostatin düzeylerinin değerlendirilmesinin, üreme sağlığı açısından önem taşıyabileceğini göstermektedir. VKİ'nin normal olması infertilite riskinin düşük olduğu anlamına gelmeyebilir; bu nedenle myostatin gibi moleküler belirteçler, üreme potansiyelinin belirlenmesinde ek bilgi sağlayabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunda VKİ kategorilerinde myostatin istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,103$). Normal, kilolu ve sınıf 1 obez bireylerde benzer değerlerde tespit edilmiştir. Bu sonuç, PKOS varlığı olmadığında obeziteye rağmen myostatin düzeylerinde belirgin bir artışın olmayabileceğini düşündürmektedir. Başka bir deyişle, myostatindeki artış yalnızca kilo fazlalığına bağlı olmayıp, PKOS'un metabolik-endokrin zeminiyle etkileşen bir süreçle ilişkilendirilebilir. Bu bulgular, myostatinin PKOS'lu bireylerde obezite ile sinerjik biçimde artabileceğini, ancak tek başına VKİ artışının myostatin düzeyini her durumda anlamlı düzeyde yükseltmeyebileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, myostatinin PKOS'a özgü bir metabolik yanıt molekülü olabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Çalışmamızda normal kilolu PKOS hastalarında myostatin ile AMH ($r=0,231$; $p=0,046$) ve TT ($r=0,287$; $p=0,012$) parametreleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkiler pozitif yönlü ve düşük kuvvetlidir. Bu kilo grubunda myostatin değeri yükseldikçe, AMH ve TT parametrelerinin değerleri de yükselmektedir. AMH, over rezervini ve küçük antral folikül sayısını yansıtan bir belirteçtir. Artan myostatin düzeylerinin AMH ile birlikte yükselmesi, foliküler gelişimde birikimin artmasına ancak yeterli maturasyonun sağlanamamasına işaret edebilir. Bu durum, La Marca ve ark. çalışmasında da gösterdiği PKOS'taki anovulatuvar döngülerin patofizyolojisiyle uyumludur (234). Diğer yandan TT düzeyindeki paralel artış, myostatinin hiperandrojenik ortamla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Böylece, myostatinin yalnızca metabolik süreçlerle değil, üreme

fonksiyonlarıyla ilişkili hormonal belirteçlerle de etkileşim içinde olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuçlar, myostatinin yalnızca enerji homeostazı ve kas metabolizmasıyla değil, aynı zamanda ovaryan steroidogenez ve folikülogenez gibi süreçlerde de dolaylı etkiler gösterebileceğini desteklemektedir. Özellikle VKİ'si normal olan hastalarda dahi bu ilişkilerin gözlemlenmesi, myostatinin biyolojik aktivitesinin sadece obeziteyle tetiklenmediğini, PKOS'a özgü hormonal dengesizliklerle de bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Kilolu PKOS hastalarında myostatin ile anlamlı ilişkileri olan parametreler DHEAS ($r=-0,245$; $p=0,010$) ve TT ($r=0,337$; $p<0,001$) parametreleridir. DHEAS ile myostatin arasındaki ilişki negatif yönlü ve zayıf kuvvetli iken, TT ile myostatin arasındaki ilişki pozitif yönlü ve orta kuvvetlidir. Bu bulgular, myostatinin PKOS'ta androjen metabolizmasıyla etkileşen bir biyolojik düzenleyici olabileceğini desteklemektedir. DHEAS, adrenal kaynaklı zayıf bir androjen olup, PKOS hastalarının yaklaşık %20–30'unda yükselmiş düzeylerde bulunabilir. DHEAS'ın myostatin ile negatif korelasyon göstermesi, bu iki parametrenin farklı regülasyon mekanizmalarına bağlı olarak çalıştığını düşündürmektedir. Literatürde de Labrie ve ark. yaptıkları araştırmada DHEAS'ın anabolik ve anti-inflamatuvar etkiler gösterebildiği (239), bu yönüyle myostatinin katabolik etkilerinin tersine bir biyolojik profil çizebileceği öne sürülmüştür. Bu durum, özellikle insülin direnci ve viseral yağlanma ile karakterize metabolik PKOS fenotipinde dikkat çekici olabilir.

Öte yandan, TT ile myostatin arasındaki anlamlı ve orta kuvvette pozitif korelasyon, daha önce de belirtildiği gibi myostatinin hiperandrojenik ortamda artış gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu ilişki, ovaryan kaynaklı androjen üretimi ile myostatin salınımı arasında karşılıklı bir etkileşim olabileceğini düşündürmektedir.

Bu bağlamda değerlendirildiğinde, kilolu PKOS hastalarında myostatin düzeyinin hem androjenik profilin bir yansıması hem de olası bir modülatörü olabileceği düşünülmektedir. Myostatinin hem üreme hem de metabolik sistem üzerindeki çok yönlü etkileri, bu molekülün PKOS'un farklı fenotiplerinde neden farklı düzeylerde görüldüğünü açıklayabilecek önemli bir parametre haline gelmektedir.

Çalışmamızda, sınıf 1 obez PKOS hastalarında myostatin ile DHEAS arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,422$; $p=0,045$). Bu bulgu, obezite arttıkça myostatin ile adrenal androjenler arasındaki dengeleyici ilişkinin daha da belirginleştiğini düşündürmektedir. DHEAS, adrenal kökenli zayıf bir androjen olup, PKOS'ta hiperandrojenizmin sadece over kaynaklı olmadığını gösteren önemli bir parametredir. DHEAS'ın myostatin ile ters yönde korelasyon göstermesi, özellikle

myostatinin artış gösterdiği obez bireylerde, adrenal androjen üretiminin baskılanabileceği olasılığını gündeme getirmektedir. Bu ilişki, myostatinin inflamatuvar ve katabolik etkilerinin, DHEAS'ın anabolik etkileriyle biyolojik bir denge oluşturduğunu düşündürmektedir.

Artan obezite düzeyiyle birlikte myostatinin yükselmesi ve DHEAS'ın azalması, bu bireylerde hem metabolik bozulmanın hem de infertilite riskinin daha fazla olabileceğini akla getirmektedir. Goodarzi ve ark. tarafından yapılan çalışmada DHEAS düzeylerinin insülin metabolizmasını olumlu yönde etkileyebileceği yönündeki bulgularla uyumlu olarak (240), obez PKOS grubunda gözlenen myostatin ile DHEAS arasındaki ters yönlü ilişki, reproduktif aks ve metabolik sistemler arasındaki karmaşık biyokimyasal etkileşimleri yansıttığı düşünülmektedir.

PKOS grubu hastalarda myostatin ile PRL arasında pozitif yönlü ve zayıf kuvvetli ($r=0,196$; $p=0,005$), myostatin ile DHEAS arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli ($r=-0,336$; $p<0,001$) ve myostatin ile TT arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli ($r=0,438$; $p<0,001$) ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgular, myostatinin PKOS'ta yalnızca metabolik değil, aynı zamanda endokrin ve androjenik profiliyle de bağlantılı olduğunu göstermektedir. Özellikle TT ile olan orta kuvvetli pozitif ilişki, ovaryan kaynaklı hiperandrojenizmin myostatin düzeylerini doğrudan etkileyebileceği fikrini desteklemektedir. Literatürdeki Iancu ve ark., PRL'in fertilite ilişkisi ve IVF sonuçları hakkındaki literatür derlemesinde (241) ve Polisseni ve ark., ratlarda PRL'in oosit üzerine etkisini araştıran çalışmaları doğrultusunda, PRL düzeylerinin artışı da gonadotropin salınımı ve oosit maturasyonu üzerinde baskılayıcı etki oluşturabileceği için, bu iki parametrenin eşzamanlı yükselmesi PKOS'taki ovulatuvar disfonksiyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Tüm katılımcılar birlikte ele alındığında, myostatin ile anlamlı ilişkiler saptanan laboratuvar parametreleri PRL ($r=0,149$; $p=0,005$), AMH ($r=0,206$; $p<0,001$) ve LH/FSH ($r=0,123$; $p=0,020$) parametreleridir. Bu ilişkilerin tamamı pozitif yönlü ve düşük kuvvetlidir. Bu bulgular, myostatinin hem folikül havuzu büyüklüğü (AMH) hem de gonadotropin dengesi (LH/FSH) ile hafif düzeyde bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Bu korelasyonlar düşük kuvvette olsa da myostatinin PKOS'un multisistemik hormonal profili ile etkileşim içinde olduğunu, yalnızca tek bir yol üzerinden değil, birden fazla biyolojik eksenle etkilenebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Sınıf 1 obez fertil PKOS (n=8) ve sınıf 1 obez infertil PKOS (n=15) alt gruplarındaki hasta sayısı nispeten azdır. Bu durum özellikle alt grup analizlerinin istatistiksel gücünü sınırlamış ve bazı korelasyonların istatistiksel anlamlılık eşiğinin altında kalmasına neden olmuştur. Ayrıca kullanılan test yöntemi olan ELISA kit özelliği de sonuçların standardizasyonunu etkileyebilir. Myostatin'in biyolojik etkilerini doğrudan yansıtabilecek follistatin, aktivin, GDF-11 gibi antagonist veya benzer işlevli proteinlerin değerlendirilememiş olması, myostatinin etkilerinin hangi biyolojik mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini net olarak ortaya koyulmasını sınırlandırmıştır.

Çalışmanın Güçlü Yönleri

Serum myostatin düzeylerinin hem PKOS hem de infertilite ile birlikte değerlendirilmiş olması, literatürde sınırlı sayıda ele alınan bir veri olup çalışmanın özgünlüğünü artırmaktadır. Bu sayede myostatinin sadece tanısal değil, aynı zamanda prognostik bir biyobelirteç olabileceği yönünde önemli veriler elde edilmiştir. Çalışmaya toplam 358 bireyin dahil edilmesi, özellikle PKOS grubunda 208 hasta ile geniş bir örneklem sağlanması, istatistiksel analizlerin güvenilirliğini artıran önemli bir güçlü yön olmuştur. PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'ye göre yapılan dağılımlar da anlamlı alt grupların oluşmasına olanak tanımıştır. PKOS grubunda fertil (n=76) ve infertil (n=132) alt grupların oluşturulmuş olması, sendromun reproduktif etkilerini daha net ortaya koyabilmeye olanak sağlamış, bu bağlamda literatürdeki pek çok çalışmadan farklılaşarak üreme sonuçlarına odaklanma açısından özgünlük kazandırmıştır. Çalışmada katılımcılar VKİ'ye göre normal kilolu, kilolu ve sınıf 1 obez olarak detaylı şekilde sınıflandırılmış; bu sayede myostatinin yalnızca PKOS veya infertilite ile değil, VKİ ile olan etkileşimi de incelenebilmiştir. Myostatin düzeylerinin hormonal profillerle (AMH, TT, PRL, DHEAS, LH/FSH) ilişkilendirilerek korelasyon analizleri yapılmış olması, çalışmanın patofizyolojik açıdan bütüncül bir bakış sunmasına olanak sağlamıştır. Bu sayede myostatinin yalnızca metabolik değil, aynı zamanda endokrin ve reproduktif sistemle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Myostatin için ROC analizi yapılarak cut-off değeri belirlenmiş ve bu değer infertilite ile ilişkilendirilmiştir. Bu yönüyle çalışma, myostatin'in hem tanı hem de infertilite açısından biyobelirteç potansiyelini ortaya koyan az sayıda çalışmadan biridir. İstatistiksel analizlerin (ROC eğrisi, korelasyon testleri, alt grup karşılaştırmaları) sistematik biçimde yürütülmüş olması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini ve yorum gücünü artırmaktadır. PKOS'un kompleks patofizyolojisinin yalnızca klasik

hormon parametreleriyle değil, yeni bir biyobelirteç olan myostatin üzerinden ele alınmış olması literatüre katkı sağlamaktadır. Çalışma, myostatin düzeyinin PKOS ve PKOS zemininde fertilite ilişkisini araştıran nc nitelikteki az sayıdaki çalışmadan biri olup, literatüre yeni bir bakış açısı kazandırma potansiyeli taşıdığını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda PKOS tanılı ve PKOS tanılı olmayan hastaların myostatin düzeyini ve bu düzeyin bazı parametreler ile korelasyonunu karşılaştırdık. Yine PKOS subgrupları olan fertil ve infertil PKOS'lu hastaların serum myostatin düzeylerini ve bu düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyonunu analiz ettik. Buna analizlerimize göre;

- PKOS grubunda yer alan hastaların myostatin değerleri, kontrol grubundakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
- PKOS alt gruplarını değerlendirdiğimizde, infertil PKOS grubu hastalardaki myostatin değeri, fertil PKOS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).
- PKOS hastalarında, fertil ve infertil PKOS alt gruplarında myostatin parametresi için cut-off değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmış olup, myostatin PKOS ve infertil PKOS için ayırt edici faktör olarak belirlenmiştir ($p<0,001$). Myostatinin PKOS için cut-off değeri, %40,9 sensitivite (duyarlılık) ve %86 spesifite (seçicilik) ile 1172,994 ng/L olarak belirlendi. Pozitif prediktif değer 80,2 iken negatif prediktif değer 51,2 olarak analiz edilmiştir. PKOS tanısı koyulan hastalarda %64,4 sensitivite ve %63,2 spesifite ile serum myostatin değeri 812,85 ng/L üzerinde saptandığında infertilite görülme ihtimalinin arttığı saptandı.
- Fertil PKOS grubunda VKİ kategorilerine göre myostatin değerinin anlamlı olarak farklılaştığı görülmektedir ($p<0,001$). VKİ grupları normal kilolu, kilolu ve sınıf 1 obez olarak ilerledikçe myostatin değerinin de anlamlı olarak yükseldiği anlaşılmıştır.
- VKİ kategorilerine göre hastalar incelendiğinde normal kilolu infertil PKOS hastalarındaki myostatin değeri, bu kilo grubundaki fertil PKOS hastalarına göre anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$).
- Normal kilolu PKOS hastalarında myostatin ile AMH ($r=0,231$; $p=0,046$) ve TT ($r=0,287$; $p=0,012$) parametreleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkiler pozitif yönlü ve düşük kuvvetlidir. Bu kilo grubunda myostatin değeri yükseldikçe, AMH ve TT parametrelerinin değerleri de yükselmektedir.
- Kilolu PKOS hastalarında myostatin ile anlamlı ilişkileri olan parametreler DHEAS ($r=-0,245$; $p=0,010$) ve TT ($r=0,337$; $p<0,001$) parametreleridir. DHEAS ile myostatin arasındaki ilişki negatif yönlü ve zayıf kuvvetli iken, TT ile myostatin arasındaki ilişki pozitif yönlü ve orta kuvvetlidir.

- Sınıf 1 obez PKOS hastalarında myostatin ile DHEAS arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,422$; $p=0,045$).
- PKOS grubu hastalarda myostatin ile PRL arasında pozitif yönlü ve zayıf kuvvetli ($r=0,196$; $p=0,005$), myostatin ile DHEAS arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli ($r=-0,336$; $p<0,001$) ve myostatin ile TT arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli ($r=0,438$; $p<0,001$) ilişkiler bulunmuştur.

Çalışmamız örneklem genişliği olarak PKOS'lu hastalarda serum myostatin seviyesini değerlendiren ender çalışmalardan biridir. Ayrıca çalışmamız; yapılan literatür taramalarından yola çıkarak PKOS tanılı fertil ve infertil hastaların serum myostatin değerini analiz eden, PKOS tanısı alan hastalarda infertilite açısından myostatin düzeyi için cut-off değeri verme açısından ilk olma özelliğini taşımaktadır.

PKOS, myostatin ve infertilite arasındaki ilişki hala netliğe kavuşmuş durumda değildir. Myostatin seviyesinin infertilite ve tedavi başarısı üzerine etkisini göstermek için çok daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*. 2023 Sep 5;38(9):1655–79. doi: 10.1093/humrep/dead156
2. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016 Dec 1;31(12):2841–55. doi: 10.1093/humrep/dew218
3. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 24;352(12):1223–36. doi: 10.1056/nejmra041536
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181–91. doi: 10.1016/s0002-9378(15)30642-6
5. HUGHESDON PE. Morphology and Morphogenesis of the Stein-Leventhal Ovary and of So-called “Hyperthecosis.” *Obstet Gynecol Surv*. 1982 Feb;37(2):59–77. doi: 10.1097/00006254-198202000-00001
6. Havelock J. Polycystic ovary syndrome. *bc medical journal*. 2018;60(4).
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237–45. doi: 10.1210/jc.2006-0178
8. Health Organization W. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992;
9. RADOSH L. Drug Treatments for Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2009 Apr 15;79(8):671–6.
10. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May 1;14(5):270–84. doi: 10.1038/nrendo.2018.24
11. Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Carson-Chahhoud K, Sullman MJM, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990-2019. *Hum Reprod*. 2022 Aug 1;37(8):1919–31. doi: 10.1093/humrep/deac091
12. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*. 2020 Oct 1;13(4):261–71. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_95_18
13. Parker J, O'Brien C, Hawrelak J, Gersh FL. Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 25;19(3):1336. doi: 10.3390/ijerph19031336
14. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome pathogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Oct 1;32(5):698–706. doi: 10.1097/mop.0000000000000945
15. 'Taylor HS', 'Pal, L 'Seli, E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Ninth Edition. Wolters Kluwer, Lippincott; 2019. 953–1049 p.
16. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1807–12. doi: 10.1016/0002-9378(92)91779-a
17. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997 Dec 1;18(6):774–800. doi: 10.1210/edrv.18.6.0318

18. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2694–8. doi: 10.1210/jcem.83.8.5054
19. Legro RS, Kunselman 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 Jan;84(1):165–9. doi: 10.1210/jcem.84.1.5393
20. 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. doi: 10.1210/jcem-67-3-460
21. 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. doi: 10.1210/jcem-72-1-83
22. D W, H M, C GS, S F. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;81(1):302–9. doi: 10.1210/jcem.81.1.8550768
23. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod.* 1997;12 Suppl 1:53–62. doi: 10.1093/humrep/12.suppl_1.53
24. Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and Characteristics of the Polycystic Ovary Syndrome in Overweight and Obese Women. *Arch Intern Med.* 2006 Oct 23;166(19):2081. doi: 10.1001/archinte.166.19.2081
25. Goyal M, Dawood A. Debates Regarding Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *J Hum Reprod Sci.* 2017 Jul 1;10(3):154–61. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_77_17
26. Carpentier AC. Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008 Apr;34(2):97–107. doi: 10.1016/j.diabet.2007.10.009
27. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20(4):535–82. doi: 10.1210/edrv.20.4.0374
28. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG.* 2006 Oct;113(10):1148–59. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x
29. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health (Lond).* 2009;5(5):529–42. doi: 10.2217/whe.09.39
30. Zeng X, Xie Y jie, Liu Y ting, Long S lian, Mo Z cheng. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar 1;502:214–21. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003
31. Wang HS, Wang TH. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Insulin Resistance and Insulin-Like Growth Factors (IGFs)/IGF-Binding Proteins (IGFBPs).
32. Kaushal R, Parchure N, Bano G, Kaski JC, Nussey SS. Insulin resistance and endothelial dysfunction in the brothers of Indian subcontinent Asian women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Mar;60(3):322–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01981.x
33. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Dec 8;95(25):14956–60. doi: 10.1073/pnas.95.25.14956

34. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2100–4. doi: 10.1210/jc.2005-1494
35. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3484–8. doi: 10.1210/jcem.85.9.6832
36. Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Taylor KD, Azziz R, Goodarzi MO. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1939–45. doi: 10.1210/jc.2008-0038
37. 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 Apr 15;111(15). doi: 10.1073/pnas.1400574111
38. Lambert EA, Teede H, Sari CI, Jona E, Shorakae S, Woodington K, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec 1;83(6):812–9. doi: 10.1111/cen.12803
39. Ollila MM, Kiviniemi A, Stener-Victorin E, Tulppo M, Puukka K, Tapanainen J, et al. Effect of polycystic ovary syndrome on cardiac autonomic function at a late fertile age: a prospective Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *BMJ Open.* 2019 Dec 15;9(12). doi: 10.1136/bmjopen-2019-033780
40. Manti M, Pui HP, Edström S, Risal S, Lu H, Lindgren E, et al. Excess of ovarian nerve growth factor impairs embryonic development and causes reproductive and metabolic dysfunction in adult female mice. *FASEB J.* 2020 Nov 1;34(11):14440–57. doi: 10.1096/fj.202001060r
41. Fauser BCJM, Tarlatzis, Fauser, Chang, Aziz, Legro, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41–7. doi: 10.1093/humrep/deh098
42. Hoyt KL, Schmidt MC. Polycystic Ovary (Stein-Leventhal) Syndrome: Etiology, Complications, and Treatment. *American Society for Clinical Laboratory Science.* 2004 Jul 1;17(3):155–63. doi: 10.29074/ascls.17.3.155
43. Abbott DH, Bacha F. Ontogeny of Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance In Utero and Early Childhood. *Fertil Steril.* 2013;100(1):2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.023
44. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456–88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
45. Van Uytanghe K, Stöckl D, Kaufman JM, Fiers T, Ross HA, De Leenheer AP, et al. Evaluation of a candidate reference measurement procedure for serum free testosterone based on ultrafiltration and isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem.* 2004 Nov;50(11):2101–10. doi: 10.1373/clinchem.2004.037358
46. Wang L, Li J. The value of serum-free androgen index in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Apr 1;47(4):1221–31. doi: 10.1111/jog.14681
47. Al Kindi MK, Al Essry FS, Al Essry FS, Mula-Abed WAS. Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism. *Oman Med J.* 2012;27(6):471–4. doi: 10.5001/omj.2012.112

48. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul 1;83(7):2317–23. doi: 10.1210/jcem.83.7.4948
49. Abraham GE, Chakmakjian ZH. Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;37(4):581–7. doi: 10.1210/jcem-37-4-581
50. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(2):340–6. doi: 10.1210/jcem-39-2-340
51. Lobo R, Paul W, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone Sulfate as an Indicator of Adrenal Androgen Function. *Obstetrics and Gynecology.* 1981;
52. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3078–82. doi: 10.1210/jcem.83.9.5090
53. Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker CR, Boots LR. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2513–7. doi: 10.1210/jcem.86.6.7587
54. O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, Taylor AE, Quanson JL, Storbeck KH, et al. 11-Oxygenated C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):840–8. doi: 10.1210/jc.2016-3285
55. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 1;140(7):815–30. doi: 10.1016/0002-9378(81)90746-8
56. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440–7. doi: 10.1210/jcem-21-11-1440
57. Demis Bizuneh A, Joham AE, Tay CT, Kiconco S, Earnest A, Dhungana RR, et al. The PCOS Phenotype in Unselected Populations study: ethnic variation in population-based normative cut-offs for defining hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 2025;192:228–39. doi: 10.1093/ajendo/lvaf030
58. LUDWIG E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977;97(3):247–54. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb15179.x
59. Neeharika C, Ravindran C. Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging Correlation of Adnexal Lesions. *Journal of Research in Medical and Dental Science |.* 2021;9(5).
60. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jun;64(6):603–10. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02533.x
61. S. J, P. S, Ajjammanavar V. Insulin resistance in obese and lean women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2018 Dec 26;8(1):63. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20185150
62. Radu AM, Carsote M, Dumitrascu MC, Sandru F. Acanthosis Nigricans: Pointer of Endocrine Entities. *Diagnostics (Basel).* 2022 Oct 1;12(10). doi: 10.3390/diagnostics12102519
63. Agrawal A, Dave A, Jaiswal A. Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2023 Oct 11;15(10). doi: 10.7759/cureus.46859

64. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001 Dec 1;111(8):607–13. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00948-2
65. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018 Sep 1;86:33–43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.016
66. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshetian AG, O’Keefe M, Ghazzi MN. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5137–44. doi: 10.1210/jc.2003-030044
67. Robinson S, Henderson AD, Gelding S V., Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(3):277–84. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.674495.x
68. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3). doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036
69. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Dec;28(12):974–8. doi: 10.3109/09513590.2012.683082
70. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1810–2. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13409-5
71. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct 1;30(7):399–404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010
72. Wekker V, Van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Nov 1;26(6):942–60. doi: 10.1093/humupd/dmaa029
73. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2008 Mar;3(1):37–46. doi: 10.1016/j.jsmc.2007.11.001
74. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocr J.* 2010;57(12):1017–22. doi: 10.1507/endocrj.k10e-216
75. Shrestha S, Neupane S, Gautam N, Dubey RK, Jha AC, Doshi NR, et al. Association of Thyroid Profile and Prolactin Level in Patient with Secondary Amenorrhea. *Malays J Med Sci.* 2016 Sep 1;23(5):51–6. doi: 10.21315/mjms2016.23.5.7
76. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019 Jan;13:117955811987192. doi: 10.1177/1179558119871921
77. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. (1). *N Engl J Med.* 1987 Jun 11;316(24):1519–24. doi: 10.1056/nejm198706113162406
78. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia (2). *N Engl J Med.* 1987 Jun 18;316(25):1580–6. doi: 10.1056/nejm198706183162506
79. Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med.* 2003 Aug;21(3):295–300. doi: 10.1055/s-2003-43307
80. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Aug 21;349(8):776–88. doi: 10.1056/nejmra021561
81. R A, D D, D O. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Apr;78(4):810–5. doi: 10.1210/jcem.78.4.8157702

82. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017 Sep 1;23(5):580–99. doi: 10.1093/humupd/dmx014
83. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 14;8(8). doi: 10.1002/14651858.cd005552.pub3
84. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(6):1468–74. doi: 10.1067/mob.2000.108020
85. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde C. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med*. 1994 Oct 13;331(15):968–73. doi: 10.1056/nejm199410133311502
86. Cordera F, Grant C, Van Heerden J, Thompson G, Young W, Mack EA, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery*. 2003;134(6):874–80. doi: 10.1016/s0039-6060(03)00410-0
87. Rojewska P, Meczekalski B, Bala G, Luisi S, Podfigurna A. From diagnosis to treatment of androgen-secreting ovarian tumors: a practical approach. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(7):537–42. doi: 10.1080/09513590.2022.2083104
88. Alhajeri A, Hajji S, Aljenaee K. Amenorrhea as a presentation of Cushing’s syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2024 Jul 1;2024(3):23–0152. doi: 10.1530/edm-23-0152
89. Sheely D, Pujare D. Endocrinopathies. *Med Clin North Am*. 2022 May 1;106(3):495–507. doi: 10.1016/j.mena.2021.12.010
90. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing’s syndrome. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):913–27. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61375-1
91. Yesiladali M, Yazici MGK, Attar E, Kelestimur F. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 1;12(9). doi: 10.3390/diagnostics12092045
92. Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(4):205–9. doi: 10.1055/s-0031-1299765
93. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125
94. Amiri M, Fallahzadeh A, Sheidaei A, Mahboobifard F, Ramezani Tehrani F. Prevalence of idiopathic hirsutism: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Apr 1;21(4):1419–27. doi: 10.1111/jocd.14313
95. R A, E C, ME S. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev*. 2000 Jun 15;21(4):447–51. doi: 10.1210/edrv.21.4.0401
96. Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest*. 2021 Feb 15;131(4):e142245. doi: 10.1172/jci142245
97. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Sep 1;147(1):90–101. doi: 10.1016/0002-9378(83)90091-1
98. Nagamani M, Dinh T Van, Kolver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(2):384–9. doi: 10.1016/0002-9378(86)90676-9

99. Khiyami AM, Jokar TO, Abdallah HM, Gardner PA, Zenonos GA, Styer AK, et al. Polycystic ovary syndrome preceding the diagnosis of acromegaly: a retrospective study in 97 reproductive-aged women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Dec 1;21(1). doi: 10.1186/s12958-023-01057-x
100. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov 1;99(11):3933–51. doi: 10.1210/jc.2014-2700
101. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):606–14. doi: 10.1056/nejmcp0808697
102. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology*. 2004 Feb;145(2):799–808. doi: 10.1210/en.2003-0940
103. Fujieda K, Mukai T. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21(3):361–7. doi: 10.1210/edrv.21.3.0398
104. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013 Aug 1;78(8):782–5. doi: 10.1016/j.steroids.2013.04.004
105. 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 Dec;98(12):4565–92. doi: 10.1210/jc.2013-2350
106. 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 Jan;85(1):139–46. doi: 10.1210/jcem.85.1.6293
107. Ünlühizarci K, Keleştimur F, Bayram F, Şahin Y, Tutuş 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. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00786.x
108. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, Ehrmann DA, Lobo RA, Hassan Murad M, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1233–57. doi: 10.1210/jc.2018-00241
109. Ezech U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Jul 1;27(7):892–902. doi: 10.1089/jwh.2017.6833
110. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, Ehrmann DA, Lobo RA, Hassan Murad M, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1233–57. doi: 10.1210/jc.2018-00241
111. Gelety TJ, Pearlstone AC, Surrey ES. Short-term endocrine response to gonadotropin-releasing hormone agonist initiated in the early follicular, midluteal, or late luteal phase in normally cycling women. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1074–80. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57963-1
112. Andreyko JL, Monroe SE, Jaffe RB. Treatment of hirsutism with a gonadotropin-releasing hormone agonist (nafarelin). *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):854–9. doi: 10.1210/jcem-63-4-854
113. Steingold K, De Ziegler D, Cedars M, Meldrum DR, Lu JKH, Judd HL, et al. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in

- polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(4):773–8. doi: 10.1210/jcem-65-4-773
114. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, Defazio J, Lu JKH, Vale WW, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(5):897–903. doi: 10.1210/jcem-56-5-897
 115. Wolf JE, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM, et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol.* 2007 Jan;46(1):94–8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03079.x
 116. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod.* 2003 Sep 1;18(9):1928–32. doi: 10.1093/humrep/deg367
 117. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Apr 1;84(4):1470–4. doi: 10.1210/jcem.84.4.5596
 118. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(1):105–11. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02909.x
 119. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(1):173–9. doi: 10.1210/jcem-68-1-173
 120. Carmina E, Longo RA. Semaglutide Treatment of Excessive Body Weight in Obese PCOS Patients Unresponsive to Lifestyle Programs. *J Clin Med.* 2023 Sep 1;12(18). doi: 10.3390/jcm12185921
 121. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8). doi: 10.1210/clinem/dgaa285
 122. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Apr 3;10(4):401–8. doi: 10.1080/17512433.2017.1292125
 123. Nylander M, Frøssing S, Clausen H V., Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online.* 2017 Jul 1;35(1):121–7. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.023
 124. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Álvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6364–9. doi: 10.1210/jc.2005-1490
 125. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation [Internet].
 126. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2108–16. doi: 10.1210/jcem.82.7.4069

127. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):60–5. doi: 10.1210/jc.2004-1376
128. 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 Sep 1;81(9):3299–306. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784087
129. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2). doi: 10.1002/14651858.cd007506.pub2
130. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):365–74. doi: 10.1210/jc.2010-1187
131. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Legro RS, Huddleston HG. Association among depression, symptom experience, and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep 1;219(3):279.e1-279.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.017
132. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29;340(17):1314–20. doi: 10.1056/nejm199904293401703
133. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S, Liu J, Lai L, Butt A, et al. Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 1;109(6):1630–55. doi: 10.1210/clinem/dgad762
134. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*. 1997 May;387(6628):83–90. doi: 10.1038/387083a0
135. Mitchell MD, Osepchuk CC, Leung KC, McMahon CD, Bass JJ. Myostatin is a human placental product that regulates glucose uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1434–7. doi: 10.1210/jc.2005-2361
136. Knapp M, Supruniuk E, Górski J. Myostatin and the Heart. *Biomolecules*. 2023 Dec 1;13(12). doi: 10.3390/biom13121777
137. Peiris HN, Mitchell MD. The expression and potential functions of placental myostatin. *Placenta*. 2012 Nov;33(11):902–7. doi: 10.1016/j.placenta.2012.06.021
138. Sharma M, Kambadur R, Matthews KG, Somers WG, Devlin GP, Conaglen J V., et al. Myostatin, a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J Cell Physiol*. 1999;180(1):1–9. doi: 10.1002/(sici)1097-4652(199907)180:1<1::aid-jcp1>3.0.co;2-v
139. Manickam R, Pena RN, Whitelaw CBA. Mammary gland differentiation inversely correlates with GDF-8 expression. *Mol Reprod Dev*. 2008 Dec;75(12):1783–8. doi: 10.1002/mrd.20918
140. Walton KL, Makanji Y, Chen J, Wilce MC, Chan KL, Robertson DM, et al. Two distinct regions of latency-associated peptide coordinate stability of the latent transforming growth factor- β 1 complex. *Journal of Biological Chemistry*. 2010 May 28;285(22):17029–37. doi: 10.1074/jbc.m110.110288
141. Sengle G, Ono RN, Sasaki T, Sakai LY. Prodomains of transforming growth factor β (TGF β) Superfamily members specify different functions: Extracellular matrix interactions and growth factor bioavailability. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Feb 18;286(7):5087–99. doi: 10.1074/jbc.m110.188615

142. Shi M, Zhu J, Wang R, Chen X, Mi L, Walz T, et al. Latent TGF- β structure and activation. *Nature*. 2011 Jun 16;474(7351):343–51. doi: 10.1038/nature10152
143. Walker RG, McCoy JC, Czepnik M, Mills MJ, Hagg A, Walton KL, et al. Molecular characterization of latent GDF8 reveals mechanisms of activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jan 30;115(5):E866–75. doi: 10.1073/pnas.1714622115
144. Mi LZ, Brown CT, Gao Y, Tian Y, Le VQ, Walz T, et al. Structure of bone morphogenetic protein 9 procomplex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 24;112(12):3710–5. doi: 10.1073/pnas.1501303112
145. Rebbapragada A, Benchabane H, Wrana JL, Celeste AJ, Attisano L. Myostatin Signals through a Transforming Growth Factor β -Like Signaling Pathway To Block Adipogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003 Oct 1;23(20):7230–42. doi: 10.1128/mcb.23.20.7230-7242.2003
146. Wolfman NM, McPherron AC, Pappano WN, Davies M V., Song K, Tomkinson KN, et al. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Dec 23;100(26):15842–6. doi: 10.1073/pnas.2534946100
147. Groppe J, Hinck CS, Samavarchi-Tehrani P, Zubieta C, Schuermann JP, Taylor AB, et al. Cooperative Assembly of TGF- β Superfamily Signaling Complexes Is Mediated by Two Disparate Mechanisms and Distinct Modes of Receptor Binding. *Mol Cell*. 2008 Feb 1;29(2):157–68. doi: 10.1016/j.molcel.2007.11.039
148. Hinck AP, Mueller TD, Springer TA. Structural biology and evolution of the TGF- β family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(12). doi: 10.1101/cshperspect.a022103
149. Huang Z, Chen X, Chen D. Myostatin: A novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation. *Cell Signal*. 2011 Sep;23(9):1441–6. doi: 10.1016/j.cellsig.2011.05.003
150. Cotton TR, Fischer G, Wang X, McCoy JC, Czepnik M, Thompson TB, et al. Structure of the human myostatin precursor and determinants of growth factor latency. *EMBO J*. 2018 Feb;37(3):367. doi: 10.15252/embj.201797883
151. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019;10(JAN):42. doi: 10.3389/fphys.2019.00042
152. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, Cassar-Malek I, Gabillard JC, Hadj Sassi A, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Nov 1;71(22):4361–71. doi: 10.1007/s00018-014-1689-x
153. Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2333–47. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.019
154. Burks TN, Cohn RD. Role of TGF- β signaling in inherited and acquired myopathies. *Skelet Muscle*. 2011;1(1):19. doi: 10.1186/2044-5040-1-19
155. Amthor H, M.H. Hoogaars W. Interference with myostatin/ActRIIB signaling as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Gene Ther*. 2012 Jun 13;12(3):245–59. doi: 10.2174/156652312800840577
156. Pistilli EE, Bogdanovich S, Goncalves MD, Ahima RS, Lachey J, Seehra J, et al. Targeting the activin type IIB receptor to improve muscle mass and function in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Pathol*. 2011;178(3):1287–97. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.071
157. Esposito P, Picciotto D, Battaglia Y, Costigliolo F, Viazzi F, Verzola D. Myostatin: Basic biology to clinical application. *Adv Clin Chem*. 2022 Jan 1;106:181–234. doi: 10.1016/bs.acc.2021.09.006

158. Degens H, Patel K, Matsakas A. Myostatin Knockout Mice Have Larger Muscle Fibers With Normal Function and Morphology. *Muscle Nerve*. 2025 Mar 3; doi: 10.1002/mus.28389
159. Camporez JPG, Petersen MC, Abudukadier A, Moreira G V., Jurczak MJ, Friedman G, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Feb 23;113(8):2212–7. doi: 10.1073/pnas.1525795113
160. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W, et al. Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child. *New England Journal of Medicine*. 2004 Jun 24;350(26):2682–8. doi: 10.1056/nejmoa040933/asset/f38a1024-b3c5-4368-be1b-4a7db899ba8e/assets/images/large/nejmoa040933_f3.jpg
161. Bish LT, George I, Maybaum S, Yang J, Chen JM, Sweeney HL. Myostatin is elevated in congenital heart disease and after mechanical unloading. *PLoS One*. 2011 Sep 13;6(9). doi: 10.1371/journal.pone.0023818
162. von Haehling S, Steinbeck L, Doehner W, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in heart failure: An overview. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2257–65. doi: 10.1016/j.biocel.2013.04.025
163. George I, Bish LT, Kamalakkannan G, Petrilli CM, Oz MC, Naka Y, et al. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *Eur J Heart Fail*. 2010 May;12(5):444–53. doi: 10.1093/eurjhf/hfq039
164. Cui Y, Yi Q, Sun W, Huang D, Zhang H, Duan L, et al. Molecular basis and therapeutic potential of myostatin on bone formation and metabolism in orthopedic disease. *Biofactors*. 2023 Jan 1;49(1):21–31. doi: 10.1002/biof.1675
165. Peiris HN, Salomon C, Payton D, Ashman K, Vaswani K, Chan A, et al. Myostatin is localized in extravillous trophoblast and up-regulates migration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov 1;99(11):E2288–97. doi: 10.1210/jc.2014-2615
166. Dong J, Dong Y, Dong Y, Chen F, Mitch WE, Zhang L. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Mar 1;40(3):434–42. doi: 10.1038/ijo.2015.200
167. Dichtel LE, Kimball A, Bollinger B, Scarff G, Gerweck A V., Bredella MA, et al. Higher serum myostatin levels are associated with lower insulin sensitivity in adults with overweight/obesity. *Physiol Rep*. 2024 Sep 1;12(17). doi: 10.14814/phy2.16169
168. Wang S, Fang L, Cong L, Chung JPW, Li TC, Chan DY. Myostatin: a multifunctional role in human female reproduction and fertility – a short review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Dec 1;20(1):96. doi: 10.1186/s12958-022-00969-4
169. Guo J, Tian T, Lu D, Xia G, Wang H, Dong M. Alterations of maternal serum and placental follistatin-like 3 and myostatin in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Jul;38(7):988–96. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01823.x
170. Peiris HN, Georgiou H, Lappas M, Kaitu’U-Lino T, Salomón C, Vaswani K, et al. Expression of Myostatin in Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia Complicated Pregnancies and Alterations to Cytokine Production by First-Trimester Placental Explants Following Myostatin Treatment. *Reprod Sci*. 2015 Oct 22;22(10):1202–11. doi: 10.1177/1933719115572482
171. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):878–83. doi: 10.2337/dc06-1816

172. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 DiabetesA systematic review. *Diabetes Care*. 2002 Oct 1;25(10):1862–8. doi: 10.2337/diacare.25.10.1862
173. Peiris HN, Lappas M, Georgiou HM, Vaswani K, Salomon C, Rice GE, et al. Myostatin in the placenta of pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015 Jan 1;36(1):1–6. doi: 10.1016/j.placenta.2014.11.006
174. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*. 2002 Jan 31;346(5):340–52. doi: 10.1056/nejmra000471
175. Chou CH, Chen MJ. The Effect of Steroid Hormones on Ovarian Follicle Development. *Vitam Horm*. 2018 Jan 1;107:155–75. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.013
176. Yazawa T, Imamichi Y, Sekiguchi T, Miyamoto K, Uwada J, Khan MRI, et al. Transcriptional Regulation of Ovarian Steroidogenic Genes: Recent Findings Obtained from Stem Cell-Derived Steroidogenic Cells. *Biomed Res Int*. 2019;2019. doi: 10.1155/2019/8973076
177. Bose HS, Lingappa VR, Miller WL. The steroidogenic acute regulatory protein, StAR, works only at the outer mitochondrial membrane. *Endocr Res*. 2002;28(4):295–308. doi: 10.1081/erc-120016800
178. Stocco DM. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:193–213. doi: 10.1146/annurev.physiol.63.1.193
179. Clark BJ, Stocco DM. StAR-A tissue specific acute mediator of steroidogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 1996;7(7):227–33. doi: 10.1016/s1043-2760(96)00114-2
180. Miller WL. Steroidogenesis: Unanswered Questions. *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Nov 1;28(11):771–93. doi: 10.1016/j.tem.2017.09.002
181. Fang L, Wang S, Li Y, Yu Y, Li Y, Yan Y, et al. High GDF-8 in follicular fluid is associated with a low pregnancy rate in IVF patients with PCOS. *Reproduction*. 2020 Jul 1;160(1):11–9. doi: 10.1530/rep-20-0077
182. Chang HM, Fang L, Cheng JC, Taylor EL, Sun YP, Leung PCK. Effects of growth differentiation factor 8 on steroidogenesis in human granulosa-lutein cells. *Fertil Steril*. 2016 Feb 1;105(2):520–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.034
183. Zheng X, Zheng Y, Qin D, Yao Y, Zhang X, Zhao Y, et al. Regulatory Role and Potential Importance of GDF-8 in Ovarian Reproductive Activity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:878069. doi: 10.3389/fendo.2022.878069
184. Vallet SD, Ricard-Blum S. Lysyl oxidases: from enzyme activity to extracellular matrix cross-links. *Essays Biochem*. 2019 Sep 13;63(3):349–64. doi: 10.1042/ebc20180050
185. Kagan HM, Trackman PC. Properties and function of lysyl oxidase. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991;5(3):206–10. doi: 10.1165/ajrcmb/5.3.206
186. Woodruff TK, Shea LD. The role of the extracellular matrix in ovarian follicle development. *Reprod Sci*. 2007 Dec 1;14(8 Suppl):6–10. doi: 10.1177/1933719107309818
187. Bai L, Wang W, Xiang Y, Wang S, Wan S, Zhu Y. Aberrant elevation of GDF8 impairs granulosa cell glucose metabolism via upregulating SERPINE1 expression in patients with PCOS. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021 Mar 5;23:294–309. doi: 10.1016/j.omtn.2020.11.005/attachment/2581dd65-44d5-40a1-82a0-8abdd4d5fle3/mmc2.pdf
188. Roy SK, Terada DM. Activities of Glucose Metabolic Enzymes in Human Preantral Follicles: In Vitro Modulation by Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Epidermal Growth Factor, Insulin-Like Growth Factor I, and Transforming Growth Factor β 1. *Biol Reprod*. 1999 Mar 1;60(3):763–8. doi: 10.1095/biolreprod60.3.763

189. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility. *Human Reproduction*. 2023 Oct 3;38(10):1881–90. doi: 10.1093/humrep/dead150
190. Definition of infertility: a committee opinion (2023) | American Society for Reproductive Medicine | ASRM [Internet].
191. LINDSAY TJ, VITRIKAS KR. Evaluation and Treatment of Infertility. *Am Fam Physician*. 2015 Mar 1;91(5):308–14.
192. (UK) NCC for W and CH. Fertility. NICE CLinical Guidelines. 2013;(May):274–.
193. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6(6):811–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433
194. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Jun 1;103(6):e44–50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
195. Conception WHOSG on RA in MA, Organization WH. Recent advances in medically assisted conception : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990] [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1992. (WHO technical report series ; 820).
196. Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization H, editor. Geneva: World Health Organization. 2021;6:1–276.
197. Chung E, Atmoko W, Saleh R, Shah R, Agarwal A. Sixth edition of the World Health Organization laboratory manual of semen analysis: Updates and essential take away for busy clinicians. *Arab Journal of Urology: An International Journal*. 2023;22(2):71. doi: 10.1080/20905998.2023.2298048
198. Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4). doi: 10.1002/14651858.cd008189.pub2
199. McLaren JF. Infertility Evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):453–63. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.001
200. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021 Nov 1;116(5):1255–65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038
201. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6410):7–9. doi: 10.1136/bmj.288.6410.7
202. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG*. 2001 Aug;108(8):822–9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00194.x
203. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JDF, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):216–21. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69042-9
204. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *The Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):441–50. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32406-6

205. Rababa'h AM, Matani BR, Yehya A. An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics options. *Heliyon*. 2022 Oct 1;8(10). doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11010
206. Liu Z, Geng Y, Huang Y, Hu R, Li F, Song Y, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2023 Mar 1;141(3):523–34. doi: 10.1097/aog.0000000000005070
207. Fish P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RL, et al. Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 1989;51(5):828–33. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60674-x
208. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Aug 16;337(7666):387–90. doi: 10.1136/bmj.a716
209. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 19;2015(11). doi: 10.1002/14651858.cd003357.pub4
210. Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 3;3(3). doi: 10.1002/14651858.cd001838.pub6
211. Nandi A, Raja G, White D, Tarek ET. Intrauterine insemination + controlled ovarian hyperstimulation versus in vitro fertilisation in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Apr 1;305(4):805–24. doi: 10.1007/s00404-021-06277-3
212. Dang VQ, Vuong LN, Luu TM, Pham TD, Ho TM, Ha AN, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilisation in couples with infertility in whom the male partner has normal total sperm count and motility: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1554–63. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00535-3
213. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Feb 1;22(2):106–9. doi: 10.1080/09513590600604673
214. Seyam EM, Hassan MM, Mohamed Sayed Gad MT, Mahmoud HS, Ibrahim MG. Pregnancy Outcome after Office Microhysteroscopy in Women with Unexplained Infertility. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(2):168–75. doi: 10.22074/ijfs.2015.4237
215. Wang R, Watson A, Johnson N, Cheung K, Fitzgerald C, Mol BWJ, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 15;10(10). doi: 10.1002/14651858.cd003718.pub5
216. Parsanezhad ME, Dadras N, Maharlouei N, Neghaban L, Keramati P, Amini M. Pregnancy rate after endometrial injury in couples with unexplained infertility: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2013 Nov 1;11(11):869.
217. Senocak GC, Yapca OE, Borekci B. Comparison of pregnancy rates between patients with and without local endometrial scratching before intrauterine insemination. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Nov 1;46(9):687–90. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.09.003
218. Ghuman NK, Raikar S, Singh P, Gothwal M, Yadav G. Improving reproductive outcomes of intrauterine insemination: Does endometrial scratch injury help? A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct 1;253:225–31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.010

219. Naghi Jafarabadi M, Bagheri M, Ebrahimi Z, Shariat M, Haghollahi F. Endometrial Scratching Effect on Pregnancy Rate in Intrauterine Insemination Cycles: A Randomized Controlled Trial. 2019; doi: 10.15296/ijwhr.2020.12
220. Kurt D, Yıldız G, Mat E, Yıldız P. The effect of local endometrial injury on the success of intrauterine insemination. *J Exp Clin Med.* 2021 Oct 9;38(4):521–4. doi: 10.52142/omujecm.38.4.22
221. Wong TY, Lensen S, Wilkinson J, Glanville EJ, Acharya S, Clarke F, et al. Effect of endometrial scratching on unassisted conception for unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2022 Mar 1;117(3):612–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.009
222. Lepine S, Jo J, Metwally M, Cheong YC. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 10;11(11). doi: 10.1002/14651858.cd009526.pub2
223. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3). doi: 10.1002/14651858.cd001122.pub3
224. Amer SA, El Shamy TT, James C, Yosef AH, Mohamed AA. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis. *Reproduction.* 2017;154(1):R13–21. doi: 10.1530/rep-17-0063
225. Kowalcek I, Wihstutz N, Buhrow G, Diedrich K. Subjective well-being in infertile couples. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2001;22(3):143–8. doi: 10.3109/01674820109049966
226. Santoro N, Eisenberg E, Trussell JC, Craig LB, Gracia C, Huang H, et al. Fertility-related quality of life from two RCT cohorts with infertility: unexplained infertility and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2016 Oct 1;31(10):2268–79. doi: 10.1093/humrep/dew175
227. Warchol-Biedermann K. The Etiology of Infertility Affects Fertility Quality of Life of Males Undergoing Fertility Workup and Treatment. *Am J Mens Health.* 2021;15(2). doi: 10.1177/1557988320982167
228. Guven PG, Cayir Y, Borekci B. Effectiveness of acupuncture on pregnancy success rates for women undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Mar 1;59(2):282–6. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.018
229. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 27;8(8). doi: 10.1002/14651858.cd007807.pub4
230. Oliva MM, Buonomo G, Carra MC, Lippa A, Lisi F. Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2704–9. doi: 10.26355/eurev_202003_20540
231. Chen MJ, Han DS, Yang JH, Yang YS, Ho HN, Yang WS. Myostatin and its association with abdominal obesity, androgen and follistatin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27(8):2476–83. doi: 10.1093/humrep/des209
232. Ustunyurt E, Simsek D. Annals of Clinical and Analytical Medicine Original Research Use of Myostatin levels in early detection of PCOS and evaluation of the mechanism. *Annals of Clinical and Analytical Medicine.* 264. doi: 10.4328/acam.20257
233. Guo T, Jou W, Chanturiya T, Portas J, Gavrilova O, McPherron AC. Myostatin Inhibition in Muscle, but Not Adipose Tissue, Decreases Fat Mass and Improves Insulin Sensitivity. *PLoS One.* 2009 Mar 19;4(3):e4937. doi: 10.1371/journal.pone.0004937

234. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 Mar 1;16(2):113–30. doi: 10.1093/humupd/dmp036
235. Burmitskaya Y V., Vasyukova O V., Okorokov PL, Zuraeva ZT, Bezlepkina OB. [Adipomyokines in children with obesity]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2023;69(4):87–95. doi: 10.14341/probl13250
236. Hittel DS, Berggren JR, Shearer J, Boyle K, Houmard JA. Increased Secretion and Expression of Myostatin in Skeletal Muscle From Extremely Obese Women. *Diabetes*. 2009 Jan 1;58(1):30–8. doi: 10.2337/db08-0943
237. Arpacı H. Major determinants of circulating myostatin in polycystic ovary syndrome. *Exp Ther Med*. 2018 Dec 10;17(2):1383. doi: 10.3892/etm.2018.7080
238. Fang L, Yu Y, Zhang R, He J, Sun YP. Serum GDF-8 levels change dynamically during controlled ovarian hyperstimulation in patients undergoing IVF/ICSI-ET. *Sci Rep*. 2016 Jun 22;6. doi: 10.1038/srep28036
239. Labrie F, Luu-The V, Martel C, Chernomoretz A, Calvo E, Morissette J, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an anabolic steroid like dihydrotestosterone (DHT), the most potent natural androgen, and tetrahydrogestrinone (THG). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006 Jul;100(1–3):52–8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.03.006
240. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:213–25. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.003
241. Iancu ME, Albu AI, Albu DN. Prolactin Relationship with Fertility and In Vitro Fertilization Outcomes—A Review of the Literature. *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 122. 2023 Jan 13;16(1):122. doi: 10.3390/ph16010122



