



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
HİPERANDROJENİZMİN TİP 2 DİABETES MELLİTUS VE
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra EMRAL ATEŞÇİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğretim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği geçen başta sayın başhekimimiz T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak Üstün'e,

Tüm asistanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve tecrübesiyle her konuda desteğini gördüğüm, insani, ahlaki ve mesleki değerleri ile de örnek aldığım, saygıdeğer çok kıymetli tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Berna Dilbaz'a,

Uzmanlık eğitimimin sonuna doğru bana kapılarını açan Etlik Şehir Hastanesi yönetimine, her sıkıntımızda yanımda olan Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği idari ve eğitim sorumlusu Prof. Dr. H. Levent Keskin'e,

Eğitim hayatımda her zaman desteğiyle yanımda olan Jinekolojik Onkoloji Klinik Şefi Doç. Dr. Vakkas Korkmaz'a, Doç. Dr. Caner Çakır ve Op. Dr. Candost Hanedan'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve becerilerinden yararlandığım klinik şeflerime, hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize, ameliyathane ve klinik personellerimize,

Hayatım boyunca her kararında yanımda olan ve desteğini hiçbir koşulda esirgemeyen bana vermiş oldukları sevgi, özveri, emek ve güvenle bu günlere gelmemi sağlayan, canım annem Yıldız Emral ve canım babam Sait Emral'a, minik kardeşim Aybike Emral'a

Sevgili eşim, hayat arkadaşım İdris Kürşat Ateşçi'ye,

En kıymetlilerim motivasyon ve mücadele etme gücümü sevgilerinden aldığım yavrularım Almila Feyza ve Alina Elif'e,

Teşekkür ederim.

Dr. Esra EMRAL ATEŞÇİ

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. TARİHÇE	5
2.2. PREVALANS	11
2.3. ETİYOPATOGENEZ	13
2.3.1. Gonadotropin Sekresyon ve Fonksiyonları.....	18
2.3.2. Androjenlerin Sentez ve Fonksiyonları.....	21
2.3.3. İnsulin Direnci ve Hiperinsulinemi	25
2.3.4. Obezite	27
2.3.5. Egzajere Adrenarş	28
2.3.6. Genetik	29
2.4. KLİNİK PREZENTASYONU	30
2.4.1. Ovulatuvar ve Menstrüel Disfonksiyon	30
2.4.2. Polikistik Over Morfolojisi	31
2.4.3. Hiperandrojenizm.....	32
2.4.4. Polikistik Over Sendromuna Eşlik Eden Diğer Komponentler.....	37
2.4.4.1. Gonadotropin sekresyon anormallikleri	37
2.4.4.2. Anti müllerian hormon	37
2.4.4.3. İnsulin direnci ve hiperinsülinemi	39
2.4.4.4. Dislipidemi	41
2.4.4.5. İnflamasyon	42
2.5. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI	42
2.5.1. Obezite	42

2.5.2. Tip 2 Diyabet.....	43
2.5.3. Metabolik Sendrom.....	43
2.5.4. Kardiyovasküler Hastalık.....	44
2.5.5. Kemik Metabolizmasındaki Anormallikler.....	44
2.5.6. İnfertilite ve Gebelik Komplikasyonları	45
2.5.7. Kanser	45
2.5.8. Obstruktif uyku apnesi	46
2.5.9. Depresyon ve Anksiyete	46
2.6. AYIRICI TANI	47
2.7. PKOS TANILI HASTAYA YAKLAŞIM.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	54
4. BULGULAR.....	56
4.1. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	56
4.2. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK BULGULARI VE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK TABLOLAR.....	59
4.3. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN FENOTİPLERE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK BULGULARI VE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK TABLOLAR.....	61
4.4. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN KLİNİK HİPERANDROJENİZME GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK BULGULARI VE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK TABLOLAR	64
4.5. PKOS TANISI ALMIŞ TÜM HASTALARIN AMH VE FAI İLE DİĞER LABORATUVAR BULGULARININ KORELEASYON TABLOLARI	67
4.6. PKOS TANISI ALMIŞ KLİNİK HİPERANDROJENİZME GÖRE GRUPLANDIRILAN HASTALARIN AMH VE FAI DEĞERLERİNİN DİĞER LABORATUVAR BULGULARI İLE KORELEASYON TABLOLARI.....	68
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	89
7. KAYNAKÇA.....	91

8. EKLER.....	112
EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....	112
EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU.....	115
EK 3: POLİKİSTİK OVER SENDROMU POLİKLİNİĞİ HASTA FORMU	117



KISALTMALAR

17-OHP	: 17 Hidroksi Progesteron
17β-HSD	: 17 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz
3β-HSD	: 3 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz
A4	: Androstenedione
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AE-PCOS	: Androgen Excess – PCOS Society
AES	: Androgen Excess Society
AMH	: Antimüllerian Hormon
ASRM	: The American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
E1	: Östron
E2	: Östradiol
E3	: Östriol
ESHRE	: European Society for Human Reproductive and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)
FAI	: Free Androgen Index (Serbest Androjen İndeksi)
F-G	: Ferriman Gallwey Skoru
FGIR	: Açlık Glukoz/İnsulin Oranı
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
fT	: Free Testosterone
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
HA	: Hiperandrojenizm
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

IGF-1	: İnsulin Like Growth Faktör 1
IGF-2	: İnsulin Like Growth Faktör 2
IGFBP-1	: İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı Protein -1
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IR	: İnsulin Rezistansı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteizan Hormon
mFGS	: Modifiye Ferriman Gallwey skoru
NIH	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
OGTT	: 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi
PE	: Preeklampsia
PKOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
RFRP-3	: Arginin-Fenilalanin İle İlişkili Peptit-3
SHBG	: Sex Hormone- Binding Globulin (Sex Hormon Bağlayıcı Globulin)
T	: Testosteron
TGF-β	: Transforming Growth Factor-B
Tip 2 DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TT	: Total Testosteron
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Değişik dernekler tarafından önerilen pkos tanı kriterlerinin karşılaştırılması.....	8
Tablo 2.	Polikistik over sendromu fenotiplerinin sınıflandırma kriterleri	11
Tablo 3.	Tanı kriterlerine göre global pkos prevalansı	12
Tablo 4.	VKİ'ye göre WHO obezite sınıflaması	42
Tablo 5.	PKOS'ta görülen dönemsel komplikasyonların sıklığı	47
Tablo 6.	Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	50
Tablo 7.	PKOS tanısı almış hastaların demografik özellikleri -1	57
Tablo 8.	PKOS tanısı almış hastaların klinik özellikleri.....	58
Tablo 9.	PKOS tanısı almış hastaların 18-29 yaş, 30-34 yaş ve 35-40 yaş gruplarına göre demografik özelliklerin karşılaştırması.....	59
Tablo 10.	PKOS tanısı almış hastaların 18-29 yaş, 30-34 yaş ve 35-40 yaş gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	60
Tablo 11.	PKOS fenotiplerinin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması.....	62
Tablo 12.	PKOS Fenotiplerinde biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması	63
Tablo 13.	mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı alan ($F-G \geq 8$) ve almayan ($F-G: < 8$) gruplardaki PKOS'lu olgularda demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması.....	65
Tablo 14.	mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı alan ($F-G \geq 8$) ve almayan ($F-G: < 8$) gruplardaki PKOS'lu olgularda hormonal ve diğer biyokimyasal değerlerin karşılaştırması	66
Tablo 15.	Tüm hastaların n=202 AMH seviyesi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon tablosu.....	67
Tablo 16.	Tüm hastaların n=202 FAI seviyesi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon tablosu	68
Tablo 17.	mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizmi tanısı alan (Fenotip A,B,C) (n=101) hastaların AMH seviyesi ile yaş, VKİ, mFG skoru ve diğer biyokimyasal parametreler arası korelasyon tablosu.....	68

Tablo 18. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı almayan (Fenotip D) (n=101) hastaların AMH seviyesi ile yaş, VKİ, mFG skoru ve biyokimyasal parametreler arası korelasyon tablosu	69
Tablo 19. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı alan (Fenotip A,B,C) (n=101) hastaların FAI seviyesi ile VKİ mFGS ve biyokimyasal parametreler arası korelasyon tablosu	70
Tablo 20. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı almayan (Fenotip D) (n=101) hastaların FAI seviyesi ile VKİ mFGS ve biyokimyasal parametreler arası korelasyon tablosu	70
Tablo 21. Açlık insülin, HbA1c ve 75 gr OGTT 0. Saat ve 2. Saat glukoz göre AMH ve VKİ ile ROC analizi	74
Tablo 22. HOMA-IR ve FGIR a göre AMH ve VKİ ile ROC analizi.....	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Menstruel Siklus.....	15
Şekil 2.	Normal menstruel siklus ve PKOS ta menstruel siklus.....	17
Şekil 3.	PKOS Patogenezi	18
Şekil 4.	Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın PKOM oluşumuna etkisinin şematik gösterimi	20
Şekil 5.	Kadınlarda androjen yapımı	21
Şekil 6.	PKOS'lu kadınlarda androjene aşırı maruz kalmanın temel mekanizması.....	25
Şekil 7.	Ekzajere Adrenarşın PKOS üzerine etkisinin şematik gösterimi.....	29
Şekil 8.	Ultrasonografide 2D polikistik over morfolojisi görünümü	31
Şekil 9.	Ultrasonografide 2D multikistik over görünümü	31
Şekil 10.	Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi sınıflandırması	34
Şekil 11.	Fenotiplere göre yaş gruplarının dağılımı	61

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) genel jinekoloji ve infertilite kliniklerinde en sık karşılaştığımız hastalıklardan biridir. Biz de prospektif gözlemsel bir çalışmayla TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniğine; infertilite, oligo/amenore, hirsutizm, akne, alopesi nedeniyle başvuran, Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastaları inceledik ve hiperandrojenik olan ve olmayan hastalarda Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) insidansının araştırılmasını amaçladık. Böylece insülin direncine sahip prediyabetik hastalara erken tanı koyup önlemler alarak bu hastalarda tip 2 DM gelişimini engellemeyi amaçladık.

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 21/09/2022 tarih ve 2022/136 sayılı onayı alındıktan sonra tek merkezli prospektif gözlemsel olarak planlandı. Ekim 2022 - Mart 2023 tarihleri arasında infertilite polikliniğine başvuran Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı almış 18-40 yaş aralığındaki hastalardan gönüllü olanlar aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza 18-40 arasında, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış Tip 1 veya Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı almamış, hiperandrojenemiye neden olacak bir patolojisi olmayan ve son 3 ay içerisinde herhangi bir hormonal tedavi almamış olgular dahil edildi. Kliniğimizde PKOS tanısı konması ve izlemi için rutin olarak yapılmakta olan testlerin değerlendirilmesi ile hiperandrojenik olan ve olmayan PKOS olgularını karşılaştırdık. Ayrıca tüm hastalar 18-29, 30-34 ve 35-40 yaş olarak 3 gruba ayrıldı. Hastalar hem yaş gruplarına hem de fenotiplerine göre ayrılarak, subgrupları değerlendirdik.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü için G-power 3.1 analizi yapıldığında %95 güven aralığı ile örneklem büyüklüğü hiperandrojenik olan grup için (n=101), hiperandrojenik olmayan (kontrol) grup için (n=101) olgu olarak belirlendi.

Ayrıntılı anamnez, demografik veriler, tıbbi ve jinekolojik öyküsü, yakınmaları, ailede PKOS öyküsü alındıktan sonra modifiye Ferriman-Gallwey skorlama yöntemi kullanılarak hastaların hirsutizm skoru değerlendirildi. Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması sonucunun 8'den küçük olması normalken, 8-15 arası değerler hafif hirsutizm ve 15'ten büyük değerler ciddi hirsutizm olarak tanımlanır.

Bizim çalışmamızda, Ferrimann-Gallwey skorlaması 8 ve üzerinde olan olgular klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir. Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile overlerde polikistik over morfolojisi (PKOM) (2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülü ve/veya over hacminde ($>10\text{cm}^3$) artış olan over) varlığı kaydedildi. Ayrıca erken proliferatif fazda (3.-5.günler) rutin hormon profili (B- HCG, FSH, LH, E2, TSH, PRL, AMH, 17OHP, Androstenedion, DHEA, DHEAS, Total testosteron, Serbest testosteron, SHBG, FAI...), siklusun 21-23.günlerinde ise progesteron düzeyleri ölçüldü. $[\text{TT}/\text{SHBG} (\text{nmol/L}) \times 100]$ formülü hesaplanılarak FAİ değerlendirildi. Açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, HbA1c, total kolesterol, trigliserid bakıldı. HOMA-IR $[\text{Açlık glukozu} (\text{nmol/L}) \times \text{açlık insülin} (\mu\text{U/mL})/22.5]$, FGIR $[\text{açlık glukoz}/\text{insülin}]$ oranı hesaplandı. Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci HOMA-IR için eşik değer 2.5 olarak kabul edildi. İnsülin duyarlılığı FGIR eşik değeri 4.5 olarak kabul edildi ve 2 saatlik 75 gr OGTT ile tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı taraması yapıldı. Hastalara tip 2 diyabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı taraması Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre yapıldı.

ADA kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı için 75 gr OGTT 0.saat glukoz değeri (açlık kan şekeri) $>100 \text{ mg/dl}$, 75 gr OGTT 2. saat glukoz değeri $>140 \text{ mg/dl}$, HbA1c > 5.7 sınır değer olarak kabul edilmektedir. PKOS tanısı alan hiperandrojenik olan ve olmayan hastalar 75 gr OGTT sonuçları değerlendirilerek, tip 2 diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı riskleri karşılaştırıldı.

Modifiye Ferriman-Gallwey skorumu göre hiperandrojenik olan (Fenotip A+B+C) grubu ile hiperandrojenik olmayan Fenotip D grubunu demografik özellikleri ve hormonal parametrelerine göre karşılaştırdığımızda mFG skoru hiperandrojenik (Fenotip A+B+C) grupta daha yüksekti. AMH değerlerinin hiperandrojenik olan hastalarda hiperandrojenik olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Hiperandrojenik hasta grubunda AMH ile FAI ve VKİ arasında korelasyonları incelendiğinde hiperandrojenik olan ve olmayan gruplarda AMH ile FAI arasında ve AMH ile VKİ arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Ancak her iki grupta da FAI ile VKİ arasında anlamlı korelasyon bulundu. Ayrıca hem hiperandrojenik (Fenotip A+B+C) olan hem de hiperandrojenik olmayan fenotip D grubunda FAI ile insülin direnci parametreleri arasında korelasyon baktığımızda

75 gr OGTT 2. Saat glukoz, HOMA-IR, açlık insülin ve FGIR değerleriyle ile korelasyon gösterdi.

PKOS tanısı almış hasta grubumuzda fenotiplerine göre 75 gr OGTT 0.saat glukoz (açlık kan şekeri) değeri >100 mg/dl olan fenotip A da 3 (%5,6), fenotip B de 2 (%12,5), fenotip C de 1 (%3,2), fenotip D de 6 (%5,6) hasta vardı. 75 gr OGTT 2. saat glukoz değeri >140 mg/dl olan fenotip A da 12 (%22,2), fenotip B de 2 (%12,5), fenotip C de 6 (%19,4), fenotip D de 11 (%10,9) hasta vardı. HbA1c > 5.7 olan fenotip A da 10 (%18,5), fenotip B de 4 (%25), fenotip C de 9 (%29), fenotip D de 12 (%11,9) hasta vardı.

PKOS'ta hiperandrojenemi ile bozulmuş glukoz metabolizması arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bunun insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezitenin PKOS'un metabolik özellikleri üzerindeki etkileri bir bütün olarak incelenmelidir. Aynı şekilde VKİ ile FAI arasındaki pozitif ilişki insülin direnci için bir risk faktörüdür. Yaptığımız analizlerde VKİ 28 kg /m2 ve üzerinde ise bozulmuş glukoz toleransı taraması yapmak gerektiğine dair veriler elde ettik. Ayrıca PKOS lu hastalarda yüksek AMH değerleri hiperandrojenizm ve insülin direnciyle ilişkisi netlik kazanmış olmasa da çalışmalar devam etmektedir ve yaptığımız analizler sonucunda AMH 5 ng/ml üstünde olan hastalara da bozulmuş glukoz toleransı taraması yapmak önemlidir. Çalışmamızda PKOS hastalarının fenotipine bakılmaksızın bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2DM açısından risk taşıdığını ve tüm PKOS hastalarının klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olmasa da 75 gr OGTT ile taranması gerektiği sonucuna vardık. PKOS'lu kadınlarda altta yatan mekanizmaları tam olarak anlamak ve bu metabolik anormallikleri önlemek veya tedavi etmek aynı zamanda etkili müdahaleler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PKOS, AMH, FAI, VKİ, OGTT, Hiperandrojenizm, İnsülin Direnci, Tip 2 Diyabet, Bozulmuş Glikoz Toleransı

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common diseases in general gynecology and infertility clinics. We conducted a prospective observational study in the Infertility Clinic of the Ministry of Health, University of Health Sciences, Etlik Zübeyde Hanım Gynecology and Research Hospital; We examined the patients who presented with infertility, oligo/amenorrhea, hirsutism, acne, alopecia and diagnosed with PCOS according to the Rotterdam diagnostic criteria, and aimed to investigate the incidence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Impaired Glucose Tolerance (IGT) in hyperandrogenic and non-hyperandrogenic patients. Thus, we aimed to prevent the development of type 2 DM in prediabetic patients with insulin resistance by early diagnosis and taking precautions. Our study was planned as a single-center, prospective observational study after the approval of the Ethics Committee of Health Sciences University Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology and Research Hospital, dated 21/09/2022 and numbered 2022/136. Volunteer patients between the ages of 18-40 and diagnosed with PCOS according to the Rotterdam Criteria, who applied to the infertility outpatient clinic between October 2022 and February 2023, were included in the study after their informed consent was obtained. Our study included cases between 18 and 40 who were diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria, were not diagnosed with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus, had no pathology to cause hyperandrogenemia, and had not received any hormonal treatment in the last 3 months. We would compare PCOS cases with and without hyperandrogenicity with the evaluation of tests routinely performed for the diagnosis and follow-up of PCOS in our clinic. In addition, all patients were divided into 3 groups as 18-29, 30-34 and 35-40 years old. We evaluated subgroups by dividing the patients according to both age groups and phenotypes. When the G-power 3.1 analysis was performed for the sample size of the study, the sample size was determined as a case for the hyperandrogenic group (n=101) and for the non-hyperandrogenic (control) group (n=101) with a 95% confidence interval. After taking detailed anamnesis, demographic data, medical and gynecological history, complaints, family history of PCOS), the hirsutism score of the patients was evaluated using the modified Ferriman-Gallwey scoring method. A modified Ferriman Gallwey score of less than 8 is normal, while values between 8 and 15 are defined as mild hirsutism and

values greater than 15 are defined as severe hirsutism. In our study, cases with a Ferriman-Gallwey score of 8 and above were evaluated as clinical hyperandrogenism. Polycystic ovarian morphology (PCOM) in the ovaries by transabdominal or transvaginal ultrasonography (12 or more follicles (2-9 mm in diameter) and/or increase in ovarian volume ($>10\text{cm}^3$)) ovary) was recorded. In addition, hormone profile (B- HCG, FSH, LH, E2, TSH, PRL, AMH, 17OHP, Androstenedione, DHEA, DHEAS, Total testosterone, Free testosterone, SHBG, FAI...) in the early proliferative phase (3rd-5th days). and progesterone levels were measured on the 21st-23rd days of the cycle. FAI was evaluated by calculating the formula $\text{TT/SHBG (nmol/L)} \times 100$. Fasting blood glucose (FG), fasting insulin, HbA1c, total cholesterol, triglyceride were measured. HOMA-IR [$\text{Fasting glucose (nmol/L)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL})/22.5$], FGIR [fasting glucose/insulin] ratio was calculated. The threshold value for insulin resistance HOMA-IR was accepted as 2.5 in patients with polycystic ovary syndrome. Insulin sensitivity FGIR threshold value was accepted as 4.5, and TYPE 2 DM and impaired glucose intolerance were screened with a 2-hour 75 g OGTT. The patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA) (1). According to ADA criteria, for impaired glucose tolerance, 75 g OGTT 0th hour glucose value (fasting blood glucose) value is considered as $>100\text{ mg/dl}$, 75 g OGTT 2nd hour glucose value $>140\text{ mg/dl}$, HbA1c > 5.7 limit value. The risk of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose intolerance was compared by evaluating the 75-g OGTT results of hyperandrogenic and non-hyperandrogenic patients diagnosed with PCOS. When we compared the hyperandrogenic (Phenotype A+B+C) group and the non-hyperandrogenic Phenotype D group according to the modified Ferriman-Gallwey scoring system according to their demographic characteristics and hormonal parameters, the mFG score was higher in the (Phenotype A+B+C) group. We found that AMH values were higher in hyperandrogenic patients than in non-hyperandrogenic patients. When the correlations between AMH and FAI and BMI in the hyperandrogenic patient group were examined. There was no significant correlation between AMH and FAI and between AMH and BMI in hyperandrogenic and non-hyperandrogenic groups. However, a significant correlation was found between FAI and BMI in both groups. In addition, we found a significant correlation between FAI and especially OGTT 2nd Hour glucose value and HOMA-

IR in both the hyperandrogenic (Phenotype A+B+C) group and the non-hyperandrogenic phenotype D group. In our patient group diagnosed with PCOS, 75 gr OGTT 0.hour glucose value (fasting blood glucose) value >100 mg/dl according to their phenotype was 3 (5.6%) in phenotype A, 2 (12.5%) in phenotype B, phenotype C There were 1 (3.2%) patients in C and 6 (5.6%) patients in phenotype D. 75 gr OGTT 2nd hour glucose value >140 mg/dl in phenotype A 12 (22.2%), in phenotype B 2 (12.5%), in phenotype C 6 (19.4%), in phenotype D There were 11 (10.9%) patients. There were 10 (18.5%) patients in phenotype A with HbA1c > 5.7, 4 (25%) patients in phenotype B, 9 (29%) patients in phenotype C, and 12 (11.9%) patients in phenotype D. When we looked at the correlation between FAI and insulin resistance parameters, HOMA-IR showed a correlation with fasting insulin and FGIR. No correlation was found with 75 g OGTT 0th Hour and 2nd Hour glucose values. The mechanism underlying the relationship between hyperandrogenemia and impaired glucose metabolism in PCOS is not fully understood, but it is thought to be related to insulin resistance and beta cell dysfunction. Therefore, the effects of hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity on the metabolic features of PCOS should be studied as a whole. Likewise, the positive relationship between BMI and FAI is a risk factor for insulin resistance. In our analyzes, we obtained data indicating that if the BMI is 28 kg / m² and above, it is necessary to screen for impaired glucose tolerance. In addition, although the relationship of high AMH values with hyperandrogenism and insulin resistance has not been clarified in patients with PCOS, studies are ongoing and it is important to screen for impaired glucose tolerance in patients with AMH above 5 ng/ml as a result of our analyzes. In our study, we concluded that PCOS patients are at risk for impaired glucose tolerance and type 2DM, regardless of their phenotype, and that all PCOS patients should be screened with a 75 g OGTT even if they do not have clinical and biochemical findings. hyperandrogenism. More research is needed to fully understand the underlying mechanisms in women with PCOS and to develop effective interventions to prevent or treat these metabolic abnormalities.

Key Words: PCOS, AMH, FAI, BMI, OGTT, Hyperandrogenism, Insuline Resistance Diabetes Mellitus, Impaired Glucose tolerance

1. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülen oligo-ovulasyon veya anovulasyon, hiperandrojenizm bulguları ve çok sayıda küçük ovaryan kistlerle karakterize bir endokrin bozukluktur. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10 kadarı bu hastalıktan etkilenir (1-3). Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reprodüktif metabolik bir sendrom olarak bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık sorunlarına sebep olması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmıştır (4). PKOS, çok yönlü, sürekli değişen bir hastalık olması ve hastanın yaşamı boyunca değişen ihtiyaç ve tercihlerine dayalı olarak sürekli tedavi modifikasyonları gerektiren, hekim açısından yönetimi zor bir hastalıktır. PKOS'lu hastalarda oligo- veya amenore ve/veya klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm dışında bozulmuş glukoz homeostazi da gözlenmiştir (5, 6). Özellikle, geniş prospektif kohortlardan elde edilen kanıtlar, zaman içinde ya bozulmuş glukoz toleransı ya da tip 2 diyabete (T2DM) ilerleme göstermiştir (7, 8). Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre PKOS, tip 2 diyabet için değiştirilemez bir risk faktörüdür (9).

Polikistik Over Sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından obez, hiperandrojenik ve kronik anovulasyonu olan kadınlarda tanımlanmıştır (10). Hastalığın klinik ve biyokimyasal parametrelerle tanısını koymak için çeşitli çalışmalar yapılmış, tartışılmış ve ortak görüş oluşturulmak istenmiştir. Değişik dernekler tarafından farklı tanı kriterleri önerilmiştir. Bunlar içerisinde en çok kabul gören ve en yaygın olarak kullanılan Rotterdam (2003) tanı kriterleridir. Buna göre kronik oligo/anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, polikistik over morfolojisi (PKOM) kriterlerinden ikisinin varlığı ve hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir (11). 2003 te Rotterdam da National Institutes of Health (NIH) konsensus panelinin önerileri sonrası yapılan sınıflamada PKOS dört ayrı fenotipe ayrılmıştır. Buna göre PKOS hastaları 4 farklı fenotipte sınıflandırılabilir (12):

Fenotip A: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik over morfolojisi

Fenotip B: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm,

Fenotip C: Hiperandrojenizm + polikistik over morfolojisi

Fenotip D: Oligo/anovulasyon + polikistik over morfolojisi

Fenotip D'nin hiperandrojenizm içermemesi nedeniyle bu grubun PKOS olarak kabul edilmemesini öngören dernekler vardır.

PKOS- Menstrüel Siklus İlişkisi

PKOS ta mensturel siklus düzensizlikleri oligomenore veya amenore şeklinde görülebilmektedir. Oligomenore, döngü uzunluğunun en az 35 gün olması veya yılda 9 döngüden az olması olarak, amenore ise en az 6 aylık bir süre boyunca adet kanaması olmaması olarak tanımlanmaktadır.

PKOS- Hiperandrojenemi

Hiperandrojenemi, PKOS için kullanılan biyokimyasal tanımlamadır. Oligomenoreli PKOS hastalarının %75-90'ında yüksek androjen seviyeleri saptanmaktadır (7-8) ve serum androjen konsantrasyonları sıklıkla PKOS fenotipini değiştirmektedir (9). Hiperandrojenizmin klinik belirtileri ise hirsutizm, akne ve androjenik alopesidir.

Hirsutizm, hiperandrojenizmin akne ve alopesiden daha spesifik bir özelliğidir (10) ve hirsutizm; kadınlarda androjenik bölgelerde terminal kıllanmanın olması olarak tanımlanmaktadır. Hirsutizm değerlendirmesinde Ferriman-Gallwey (F-G) skorum sistemi kullanılmaktadır. F-G skorum sistemi androjene duyarlı farklı bölgelerdeki kıl büyümesinin skorunu belirlemektedir. F-G skoru 8 veya daha fazla olan hastalar hirsutik olarak değerlendirilmektedir (10). F-G skoru; 8-15 arası olan hastalar hafif hirsutizm, 16-25 puan olan hastalar orta, 26 ve üzeri olan hastalar ise şiddetli hirsutizm olarak değerlendirilmektedir (11). Ayrıca etnik farklılıklar, F-G skorunun yorumlanmasındaki zorluğu artırmaktadır.

Hiperandrojenizmin ayırıcı tanısı genellikle adrenal (Cushing sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi) ile over (PKOS, hipertekoz ve karsinom) kaynaklı olarak ikiye ayrılır. Hafif hiperandrojenizm hirsutizm, akne ve erkek tipi kellik (alopeci) ile

karakterize edilirken, şiddetli hiperandrojenizm virilizasyona (ses kalınlaşması ve klitoromegali) yol açarak over hipertekozisi veya androjen salgılayan tümör olasılığını düşündürür. Kılavuzlara göre;

DHEAS konsantrasyonu >700 lg/dL ($>19,0$ nmol/L)(12) ise veya serum toplam testosteron konsantrasyonu 150 ng/dL'yi ($>5,2$ nmol/L) aşarsa daha fazla değerlendirme yapılmasını önerilmektedir (13).

PKOS Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi, over hacminde (>10 cm³) artmış ve/veya 2-9 mm çapında periferik dizilim gösteren 12 veya daha fazla folikülü olan over olarak tanımlanmaktadır (14,15).

PKOS-İnsülin Rezistansı Hiperandrojenemi İlişkisi

PKOS patofizyolojisinde insülin direnci ve hiperinsulineminin önemli bir role sahip olduğu konusunda şüphe bulunmamaktadır. İnsülin rezistansı ile birlikte gelişen hiperinsulinemi bu sendromun en belirgin özelliği olup, hiperandrojenizmin gelişiminde de önemli rol oynamaktadır (16). PKOS 'u olan hem zayıf hem de obez kadınlarda, insülin duyarlılığı azalmıştır ancak insülin rezistansı ile birlikte gelişen hiperinsulinemi, obez hastalarda daha belirgin izlenmektedir (17). Klasik olarak PKOS'taki insülin rezistansı öncelikle obeziteyle ilişkilendirilmektedir. PKOS patogeneğinde adipoz doku hipertrofisine bağlı insülin direnci gelişimi ve obezitenin rolü genel olarak kabul görmektedir (18).

PKOS un reproduktif dönemdeki ana semptomları menstrüel düzensizlik, infertilite ve hiperandrojenizm bulguları olup tedavide bu spesifik semptomların yönetimi ön planda tutulsa da ilerleyen zamanlarda kadın sağlığını etkileyen metabolik ve diğer sistemik komplikasyonlarla karşı karşıya kalındığı anlaşılmıştır. En sık görülen endokrin sorun olan diyabet, büyük bir sağlık sorunu, ayrıca mortalite ve morbidite sebebi olarak görülmektedir (19). PKOS hastalarında yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapi ile glukoz anormalliklerinin erken tespiti ve tedavisinin, tip 2 diabetes mellitusu ilerlemeyi azalttığı bildirilmektedir (20). Bu nedenle, PKOS tanısı alan tüm kadınlara düzenli olarak Tip 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Toleransı taraması yapılması önerilmektedir (21).

Bizim hastanemizde de Tip 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Toleransı taraması için 75 gr 2 saatlik OGTT rutin olarak kullanılmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu (PKOS), hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojik özellikleri ile karakterize üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla endokrin-metabolik bozukluklarla karşımıza çıkan oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. Kliniğe yansıma şekli hirsutizm, akne, alopesi gibi kozmetik sorunlar, menstrüel disfonksiyon ya da infertilite şeklinde olmakla birlikte, PKOS aslında görülme sıklığı ve uzun dönem riskleri nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (13).

2.1. TARİHÇE

Daha çok mikrokistik veya sklerokistik olarak adlandırılan polikistik yumurtalıkların varlığı, 17. yüzyılın başlarında tanımlanmıştı. Sampson, Hannah Taylor adlı çocuğun otopsi bulgularını anlatırken, onun Cushingoid virilizasyonuna ve onlu yaşlarının başlarında ölümüne sebep olan böbreküstü tümörüne ek olarak, yumurtalıkların büyük, pürüzsüz, beyaz ve çıkıntısız olduğunu gözlemledi (14).

Antonio Vallisneri, 1721 yılında normalden daha büyük hem pürüzsüz hem de parlak, iki yumurtalığı olan, evli, kısır, orta derecede obez bir köylü kadının durumunu anlattı (15).

Paris Tıp Fakültesi Kütüphanesi'nde (1877'de) Baş Kütüphaneci olarak adından söz ettirecek bilgili bir doktor kitapsever olan Aquiles Chereau, 1844 yılında yumurtalıkların yüzeyinde küçük kistlerin varlığını gözlemlediğini belirterek, patolojinin yaygın olduğunu ve adlandırmanın kolay olmadığını kaydetti (16).

Benzer bir durum, 1844 te yaşamı boyunca 60.000 otopsiyi şahsen gerçekleştiren veya denetleyen Viyana Genel Hastanesi'nin ünlü patolojik anatomisti olan Rokitansky tarafından (17) rapor edildi. Bu kayıtlarda daha çok mikrokistik ve sklerotik olarak tanımlanan overler ile menstrüel düzensizlikler birlikte ifade edilse de daha çok aşırı uterin kanama veya menoraji ile birlikte anılıp amenore veya oligomenore ile ilişkilendirememişlerdi.

Reynolds ve Macomber (18) 1924-29 yılları arasında yaptığı çalışmalarda anovulatuvar kısırılığı olan kadınlarda polikistik yumurtalıkların (yazarlar tarafından

retansiyon kisti yumurtalıkları olarak adlandırılır) net olarak tanımlamış ve 1928 te Rusya'da Lesnoy'un raporunda, (19) Cerrahi eksplorasyon geçiren oligomenoreik ve pelvik ağrısı olan iki kadında polikistik overleri gözlemlediğini ifade etmiştir.

Aynı şekilde, kadınlardaki hiperandrojenik belirtilerin, özellikle de erkek tipi kılınma ve amenore ile ilişkisi, Batı tıp literatüründe MÖ 5. yüzyılda, Hipokrat veya öğrencilerinden birinin sakal bırakan iki kadının vakasını raporladığında tanımlanmıştır (20).Tarih boyunca sayısız izole vaka bildirilmiştir ve aslında birçok araştırmacı, hiperandrojenik semptomlar ile amenore veya menstrüel düzensizlik arasındaki ilişkinin nadir bir bulgu olmadığını gözlemlemiştir.

Bazı araştırmacılar ise amenoreik, polikistik morfolojideki overleri ve hiperandrojenizm olan vakaları tanımlamışlardı, ancak bunlar izole raporlardı ve genellikle adrenal tümörler, Cushing sendromu (21, 22) veya diyabet gibi diğer patolojilerle ilişkiliydi (23, 24). Aslında, bu raporların çoğu bu hastaları yalnızca tıbbi farklılıklar olarak tanımlamışlardı.

Dr.Stein ve o yıllarda asistanı olan Dr.Leventhal ile birlikte 1926-1934 yılları arasında menstrüel düzensizlikleri, özellikle sekonder amenoresi olan ve aynı zamanda kısırlık, aşırı kılınma ve/veya pelvik ağrı şikayeti olan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarla (25) PKOS'un çağdaş tıp literatüründeki ilk somut tıbbi raporunu hazırlamışlardır. İlk bakışta birbiriyle alakasız olan özellikleri klinik olarak birbirine bağlayarak izole vakalardan ziyade bir hasta serisini ilk kez 1935 yılında yayınlamış ve polikistik over sendromunun anlaşılmasında ufkumuzu genişletmiştir. Ancak yayın kusursuz değildi. Dr Stein ve Dr Leventhal, amenoresi olan hastaları incelediklerini iddia ederken, deneklerinden ikisinde aslında amenore değil, düzensiz adet kanaması vardı. Ayrıca hastalarında hiperandrojenik özelliklerin varlığını gözlemleyip dikkatli bir şekilde kaydetmelerine rağmen, bunun öneminden ve daha çok odaklandıkları yumurtalık ve ovulatuvar patolojiyle ilişkisinden net olarak emin olamamışlardı. Her ne kadar bu durumun anormal endokrinolojik patolojilerden kaynaklandığını kabul etseler de bu durumun hipofizin ovulatuvar sürece etkisinin keşfine kadar netlik kazanmamıştır.

Hipofiz bezinin yumurtalıkların işlevini düzenleyen kimyasal sinyaller ürettiğinin keşfine öncülük eden Alman jinekologlar Selmar Aschheim ve Bernhard Zondek, 1928'de erken gebeliği saptamak için ilk tetkiklerden birini bulmuştur.

Ardından 1930 yılında, çeşitli eksplantlar veya hipofiz özleri (prolan) veya gebelik idrarı özleri (antuitrinS) kullanılarak maymunlar üzerinde hipofizyal maddelerin yetişkin yumurtalığı üzerindeki etkisini doğrulayan benzer deneyler yapılmıştır.

Stein ve Leventhal'ın raporlarında androjenlere veya hiperandrojenizme pek değinmemelerinin bir nedeni de muhtemelen 1935'te tümör patolojisi olmasa da overlerin androjenik hormonlar ürettiğinin bilinmemesi idi. Aslında, adrenal bezin kadınlarda androjenlerin belki de tek kaynağı olduğuna inanıyorlardı.

Yale' deki (New Haven CT) Dr. Robert Towner Hill 1935'in başlarında başlayan ve 1937 yılında yazılı rapor edilen çalışmasında östrojen veya progesteronlardan birinin veya her ikisinin belirli koşullar altında androjenik hormon üretimine yol açabileceği sonucuna varmış ancak bu bulguların yumurtalık tarafından androjen üretimini doğruladığından hiçbir zaman emin olamamıştı (26).

Tüm bu çalışmalara rağmen bazı önde gelen klinik bilim adamları, 1950'lerin sonlarına kadar, anormal yumurtalık patolojisi olan bazı kadınlarda gözlemlenen androjen fazlalığının yalnızca eşzamanlı adrenokortikal işlev bozukluğunun sonucu olduğunu iddia edeceklerdi (27, 28) Plate, kadınlarda androjenlerin kaynağının sadece adrenaller değil yumurtalıklar da olabileceğini öne sürdü (28).

Üç araştırmacı 1958'de ilk defa bilateral kistik overleri olan kadınların idrarında luteinize edici hormon (LH) ve 17-ketosteroidlerin seviyelerinin arttığını tanımlamışlar (29, 30) ve Artmış LH ve testosteron düzeylerinin PKOS teşhisinde anahtar öneme sahip olduğu kabul edilmiştir (31, 32). 1961'de plazmada testosteron düzeyi ölçümü yönteminin tanımlanmasının ardından, kısa bir süre sonra PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androjen düzeyinin arttığı gösterildi (33, 34).

Üreme sisteminin ultrason muayenesi 1980 li yıllarda klinik pratikte büyük ilerleme kaydetmiştir. Swanson, PKOS'lu kadınlarda yumurtalıkların yapısını ultrasonografi kullanarak tanımlayan ilk kişiydi (35).

Polikistik overler, hiperandrojenik semptomlarla birlikte oligo/amenoreden oluşan ve bir sendromu temsil eden bu klinik üçlü, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği'nin temelini oluşturan Ulusal Sağlık Enstitüleri 1990 PKOS tanısı kriterlerinin dayanak noktasıdır. Ayrıca American Society for Reproductive Medicine Rotterdam 2003 ve Androgen Excess ve PCOS Society 2006 PKOS'un bugünkü tanımları da bu temel üzerine kurulmuştur (36). Tanı kriterleri farklı dernekler tarafından farklı şekilde tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Değişik dernekler tarafından önerilen pkos tanı kriterlerinin karşılaştırılması

TOPLULUK/YIL	KRİTERLER	DIŞLAMA KRİTERLERİ
NIH/1990	1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2-Oligo/anovulasyon Her iki kriterin varlığı gereklidir.	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
ROTTERDAM 2003	1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2-Oligo/anovulasyon 3-Polikistik over morfolojisi Üç kriterden ikisinin varlığı gereklidir.	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
AE-PCOS/2006	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile birlikte 1-Oligo/anovulasyon veya 2-Polikistik over morfolojisi Kriterlerinden birinin olması gereklidir.	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
NIH: National Institute of Health AE-PCOS: Androgen Excess and PCOS Society AYIRICI TANIDA DÜŞÜNÜLMESİ GEREKEN DURUMLAR: Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi, Cushing Sendromu, Androjen salgılayan tümörler, Hiperprolaktinoma, Tiroid hastalıkları, İlaçla indüklenmiş androjen fazlalığı, Anovulasyonun diğer nedenleri		

Polikistik over sendromu (PKOS) alanında deneyimli bir grup uzman, 2003 yılının Mayıs ayında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsorlu PKOS Konsensüs Çalıştay Grubu) tarafından ortaklaşa desteklenen bir konferans için Rotterdam'da bir araya geldi. Toplantının amacı, PKOS u son gelişmelerden kaynaklanan bilgiler

ışığında değerlendirmek ve PKOS için tanı kriterlerini tekrar gözden geçirerek, gerekirse yeniden tanımlamaktı (37). NIH tanı kriterlerine ultrasonla saptanan yumurtalık boyutunda artış ve polikistik over morfolojisini (PKOM) dahil ederek Rotterdam tanı kriterlerini tanımladılar.

Uluslararası PKOS Kılavuzu, bugün de kullandığımız Rotterdam tanı kriterlerine göre hiperandrojenizm ve kronik anovülasyona yol açan diğer nedenler dışlandıktan sonra PKOS tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin varlığı ile konulmasını önermiştir. (38)

1. Oligo-anovulasyon.
2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları.(Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümörler gibi diğer hiperandrojenik bozukluklar dışlanmalıdır.)
3. Ultrasonografide polikistik over morfolojisi; tek overde 12 ve üzerinde 2-9 mm kist ve/veya over volumunun 10 cm³ den fazla oluşu.

Rotterdam kriterlerinin getirilmesi, PKOS tanısı alan hasta sayısında önemli bir artışa yol açarken, PKOS fenotiplerinin NIH tanımına göre heterojenliğini arttırdı (39). Daha sonra, artan kanıtlar, hiperandrojenizmin PKOS patofizyolojisinin en güçlü belirleyicisi ve ilişkili metabolik işlev bozukluğunda önemli bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur (40). Birleşik Devletler'den, Avrupa ve Avustralya'dan deneyimli klinisyenlerden oluşan AES (Androjen Excess Society) 2006 yılında, PKOS fenotipleri ile bağımsız hastalık oranı arasındaki ilişkiyi belirlemek için yayınlanmış literatürün sistematik derlemesini yaptı. Bu toplantının sonucunda PKOS'un ağırlıklı olarak androjen fazlalığından oluşan bir hastalık olduğu ve PKOS'un tanısının diğer nedenleri dışladıktan sonra over disfonksiyonu (OD) (yani OD veya PKOM) ile birlikte klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm varlığına dayanması gerektiği sonucuna vardılar.

AE-PCOS Tanı Kriterleri – 2006 yılında alınan kararlar doğrultusunda Polikistik over sendromunun özellikleri hiperandrojenemi, hiperandrojenemiye bağlı klinik bulgular, menstrüel ve ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi olarak belirlenmiş, adrenal hiperplaziye bağlı hiperandrojenizm, insülin direnci ve bozulmuş glukoz intoleransı ile ilişkili sendromlar, androjen salgılayan tümörler,

idiopatik hirsutizm, hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi ovulatuvar disfonksiyon sebepleri dışlandıktan sonra PKOS tanısının gündeme (41) gelebileceği belirtilmiştir. Polikistik over sendromunda sık görülen gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi özellikler tanı kriterleri arasında sayılmamıştır (42).

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
3. Farklı androjen fazlalığı sebeplerinin veya ilgili bozuklukların dışlanması

Bu özelliklerinden ikisini karşılayan olgular AE-PCOS Derneği kriterlerine göre tanı almış olurlar.

Bu nedenle, AE-PCOS 2006 kriterleri, 2003 Rotterdam tanımı tarafından önerilen, hiperandrojenik olmayan fenotipini (fenotip D) hariç tuttu (36). National Institute of Health (NIH) 2012’de diğer konuların yanı sıra, mevcut teşhis kriterlerinin “faydaları ve sakıncalarını” ele alan kanıta dayalı bir PKOS çalıştay yapmış ve PKOS tanısında ESHRE / ASRM 2003 kriterlerinin genişletilerek kullanılmasını önermiştir (43).

Farklı tanı kriterlerinin kullanımı, PKOS tanısı açısından klinisyenler ve hastalar için karışıklık yaratmakta, bilimsel çalışmalarda standardizasyonun sağlanması ve güvenilir veri elde edilmesi açısından da PKOS tanısının genelleştirilebilmesini engellemektedir. 2012’de Kanıt Tabanlı Metodoloji Atölyesi’nden özet bir rapor, en kapsamlı olması sebebiyle Rotterdam tanı kriterlerinin benimsenmesi gerektiği sonucuna varmıştır (44).

Polikistik overlerin PKOS için gerekli bir özellik olmadığı ve polikistik overleri tespit edilen birçok kadında da PKOS olmayabileceği bilinmelidir. Başka bir endikasyon için yapılan bir ultrasonda rastlantısal olarak polikistik overleri olduğu saptanan kadınların, sendromu destekleyen klinik kanıtlar olmadıkça PKOS olduğu düşünülmemelidir. Buna karşın diğer kriterlerin yanısıra tek bir overde PKOM görülmesi de PKOS tanısı için yeterli bir kriterdir.

2012 NIH CONSENSUS panelinde 2003 Roterdam kriterleri dikkate alınarak PKOS 4 farklı fenotip’e ayrılmış ve bu sınıflandırmanın kullanılması önerilmiştir (45).

Fenotip A: Hiperandrojenizm + Oligo/anovulasyon + Polikistik over morfolojisi

Fenotip B: Hiperandrojenizm+ Oligo/anovulasyon

Fenotip C: Hiperandrojenizm + Polikistik over morfolojisi

Fenotip D: Oligo/anovulasyon + Polikistik over morfolojisi

Fenotip A ve B ‘klasik’ PKOS, fenotip C ‘ovulatuar’ PKOS, fenotip D ise ‘hiperandrojenik olmayan’ PKOS olarak adlandırılır (46) (Tablo 2).

Fenotip A ve B klasik PKOS olup %40-45 oranında görülür. Fenotip C Ovulatuvar tip PKOS tur ve %35 oranında görülür. Fenotip D ise non hiperandrojenik PKOS tur ve oranı %20 olarak görülür.

Tablo 2. Polikistik over sendromu fenotiplerinin sınıflandırma kriterleri

SINIFLAMALAR				
PARAMETRELER	FENOTİP A	FENOTİP B	FENOTİP C	FENOTİP D
PKOS ÖZELLİKLERİ	HA+OD+PKOM	HA+OD	HA+PKOM	OD+PKOM
HİPERANDROJEN (HA)	+	+	+	-
OVULATUAR DİSFONKSİYON (OD)	+	+	-	+
PKO MORFOLOJİ (PKOM)	+	-	+	+
NIH 1990	X	X		
ROTTERDAM 2003	X	X	X	X
AE-PCOS 2006	X	X	X	
NIH 2012	X	X	X	X
HA: Hiperandrojenizm, OD: Ovulatuvar Disfonksiyon, PKOM: Polikistik Over Morfolojisi, NIH: National Institute of Health, AE-PCOS: Androgen Excess and PCOS Society				

İnsülin direnci ve obezite PKOS’da sık rastlanılan bulgulardır ancak tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. İnsülin direnci, obezite ve LH yüksekliğinde, etnik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ek olarak gonadotropin salınımındaki değişiklikler de tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir (47-50).

2.2. PREVALANS

PKOS prevalansı kullanılan tanı kriterlerine, etnik köken ve çevresel farklılıklara göre değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıf II

oligoovülasyonu (östrojenik normogonadotropik ovulatuvar disfonksiyonu) olan 827 kadını değerlendirdiği bir raporunda, 456 kadın (% 55) Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) 1990 kriterleri tarafından PKOS olarak sınıflandırılırken, Rotterdam tanı kriterlerine göre 754 kadının (% 91) PKOS'a sahip olduğu düşünülmüştür (39). Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi tanıyı desteklerken, hiperandrojenik olmayan normal menstrüel siklusu olan kadınlarda da polikistik overlerin olabileceği gösterilmiştir (51). Düzenli sikluslarla ovulasyon olan kadınların %25'inde ultrasonografik görüntülemelerinde polikistik over görünümü saptanmıştır. Tanı kriterlerine bağlı olarak heterojenitenin artmasıyla bireysel farklılıklara dayalı kriterlerden dolayı PKOS prevalansı % 2,2 ile % 26 arasında değişiklik göstermektedir (52). Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık % 6,5-8 oranı ile en sık görülen endokrin bozukluklarından birisidir. 2016 yılında yapılan bir meta-analizde Asya, Avrupa, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'ni içeren birbirinden farklı 55 nüfuslu çalışmanın, PKOS oranlarına bakıldığında kullanılan tanımlama kriterlerine göre farklılıklar gösterdiği gözlenmiştir (10).

- NIH 1990- %6 (%5-8, n=18 çalışma)
- Rotterdam Kriterleri- %10 (%8-13, n=15 çalışma)
- AE-PCOS- %10 (%7-13, n=10 çalışma) (10) (Tablo 3)

Ayrıca Türkiye'de PKOS sıklığının her üç tanı kriterine göre nasıl değiştiğinin araştırıldığı 400 Türk kökenli kadınla yapılan bir çalışmada, NIH kriterlerine göre prevalans %6.1, Rotterdam kriterlerine göre %19.9 ve AE-PCOS Society kriterlerine göre, %15.3 olarak bulunmuştur (53).

Tablo 3. Tanı kriterlerine göre global pkos prevalansı (10)

	ÇALIŞMA SAYISI	PREVALANS (%95CI)
NIH	18	%6 (5-8)
ROTTERDAM	15	%10 (8-13)
AE-PKOS	10	%10 (7-13)
HİRSUTİZM	14	%13 (8-20)
HİPERANDROJENEMİ	9	%11 (8-15)
PKOM	12	%28 (22-35)
OLİGO/ANOVULASYON	19	%15 (12-18)

Polikistik over sendromu prevalansını arttırdığı tespit edilen risk faktörleri ise aşağıda belirtilmiştir.

- Oligo-ovulatuvar infertilite
- Obezite ve / veya insülin direnci
- Tip 1, Tip 2 veya gestasyonel diabetes mellitus
- Prematür adrenarş öyküsü
- Birinci derece akrabada PKOS öyküsü
- Etnik köken
- Antiepileptik ilaçların kullanımı – (valproik asidin teka hücrelerinde androjen biyosentezini güçlendirdiği görülmektedir) (54).

2.3. ETİYOGENEZ

Polikistik over sendromu (PKOS) etyolojisi tam olarak açıklanamamış olmasıyla birlikte multifaktöryel bir hastalıktır ve farklı genetik, hormonal ve çevresel etkenler etiyolojiye katkıda bulunur (55).

PKOS patogenezinde öne sürülen birçok teoriden başlıcaları şunlardır (56):

Patogeneze dair teoriler şu şekilde sıralanabilir;

- 1- Primer nöroendokrin bir bozukluğa bağlı olarak LH puls sıklığı ve amplitüdünde artış
- 2- Ovaryan androjen üretiminde artışa neden olan enzim aktivitesi değişikliği
- 3- Kortizol metabolizmasında bozukluk sonucunda adrenal androjen üretiminde artış
- 4- Genetik faktörler, intrauterin maternal hiperandrojenemiye maruz kalma
- 5- İnsülin sekresyonu ve fonksiyonundaki bozukluk sonucu gelişen insülin direnci ve dolayısıyla ortaya çıkan hiperinsülinemi
- 6- Egzajere adrenarş
- 7- Obezite

Normal Menstruel Siklus

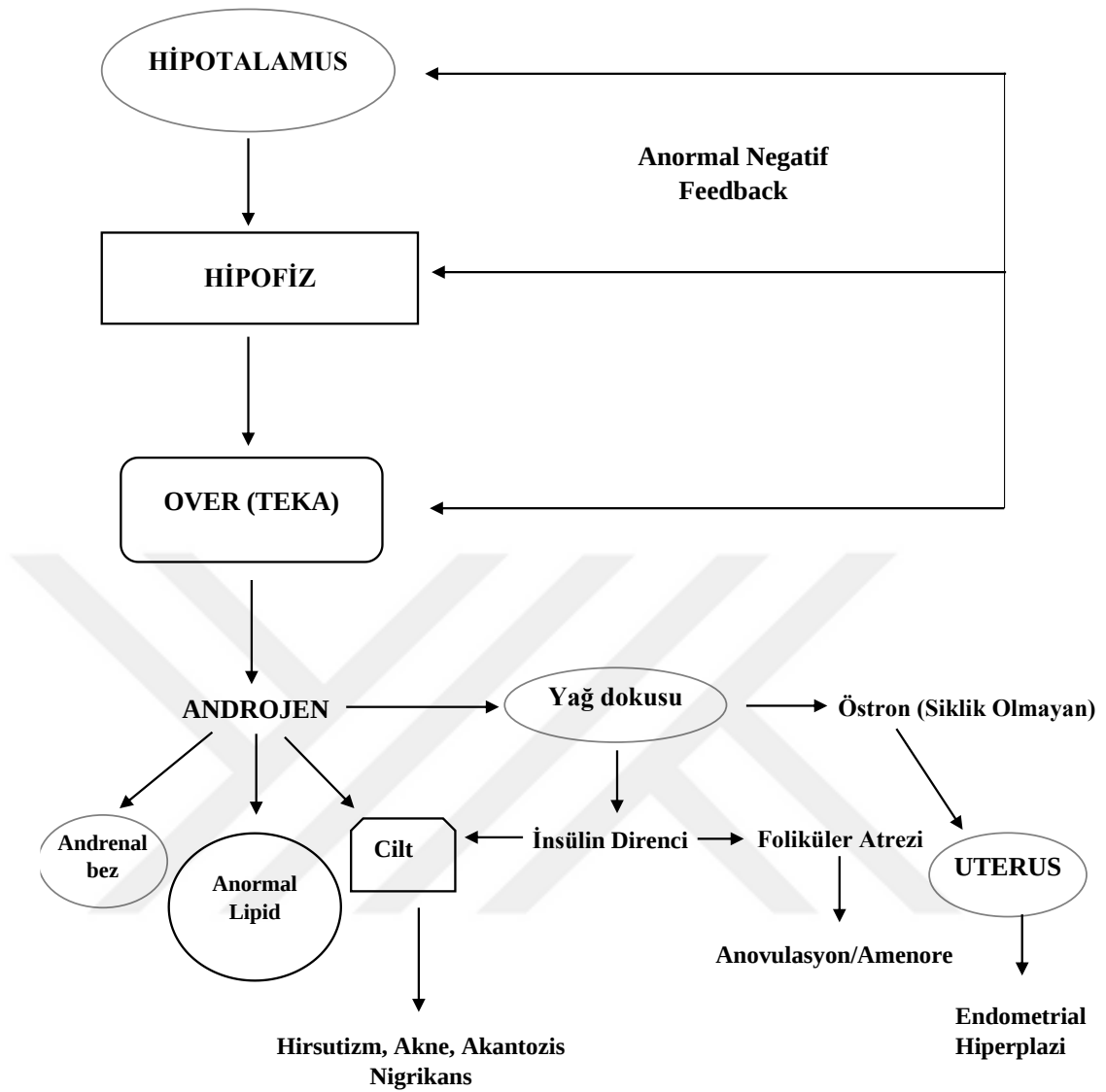
Luteal fazın geç döneminde, menstruel siklusun sonlarına doğru korpus luteum regrese olur. Östradiol progesteron ve inhibin A konsantrasyonları bazal seviyelere iner ve hipotalamo-hipofizer sistem negatif geribildirim etkisinden kurtulur. Bunun sonucunda GnRH (Gonadotropin releasing hormon) salınım frekansı FSH (Folikül stimulan hormon) sekresyonunu uyarır. Artan FSH yeni antral folikül kohortunun apoptozisten kurtarılmasını sağlar. Menstrüel siklusun erken foliküler fazında foliküllerden salınan östrojen ve inhibin B progresif olarak artarak FSH'ın hipofizden salınımını kontrol altında tutar. Bu şekilde foliküllerin büyümesi hipofizin etkisiyle kontrol edilmiş olur. Mid foliküler faz boyunca aktivin ve IGF (insulin like growth faktör) gibi intraovaryan otokrin ve parakrin mekanizmalar FSH ile uyarılan aromataz aktivitesinde artışa neden olarak foliküller etrafında östrojenik mikroçevrenin oluşturulmasını, sürdürülmesini ve androjenik çevrenin atreziye olmasını sağlar. Serum İnhibin B seviyesi belli bir konsantrasyona ulaştığında büyümekte olan foliküllerden salınan östradiol ve inhibin A seviyeleri yükselmeye başlar. Artmaya başlayan bu hormonların etkisi ile LH (luteinizan hormon) salınım amplitüdü, GnRH amplitüdüne benzer şekilde değişiklik gösterir ve LH sekresyonunun amplitüdü azalarak frekansı artar. FSH ve LH'nin dolaşımdaki konsantrasyonlarının azalması kohorttaki dominant folikülün seçilmesine ve diğer foliküllerin apoptozise uğramasına sebep olur. Geç foliküler fazda inhibin A ve IGF etkisiyle LH stimülasyonu teka hücrelerinden androjen sentezini uyararak granüloza hücrelerine östrojen üretimi için substrat sağlar. Artan östradiol ve FSH granüloza hücrelerinde hem LH reseptörlerinin sayısını hem de duyarlılığını artırır. Ovulasyona hazırlanan folikül östradiol konsantrasyonu eşik değeri geçtiğinde hipofiz üzerinden santral pozitif feedback ile midsiklustaki LH pikine sebep olur. LH piki foliküler maturasyonun tamamlanmasını, oositin atılması ve korpus luteumun oluşmasını sağlar. Ovulasyondan sonra, dolaşımdaki östradiolde geçici ancak ani bir düşüş olur. Hemen sonrasında korpus luteum tarafından üretilen progesteron ve inhibin A ile paralel olarak östradiol konsantrasyonu tekrar artmaya başlar. Progesteron etkisiyle endometrium proliferatif fazdan sekretuar faza geçiş yapar. Progesteron seviyesi midluteal fazda pik yaptığında LH salınım frekansı tekrar azalır ve geç luteal fazda gonadotropinler en düşük seviyelere iner. Korpus luteumun fonksiyonunu kaybetmesi

PKOS, aşırı androjen üretimi ile karakterize bir ovaryan patoloji olarak tanımlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalar, fetüslerin intrauterin dönemde yüksek androjenlere düzeylerine maruz kalmasının folikülojenezi değiştirebileceğini ve ergenlik döneminde PKOS'un klinik belirtilerinin başlamasına neden olabileceğini göstermiştir (55).

Intrauterin beslenme veya çevresel faktörlerin neden olduğu diğer hastalıkların erişkinlikte gelişmesi genellikle epigenetik bir mekanizma içerdiğinden, aynı mekanizmanın PKOS'ta da ortaya çıkması muhtemel görünmektedir. Bu hipoteze göre, intrauterin androjen maruziyeti, fetusta epigenetik yeniden programlama ile erişkin hayatta PKOS fenotipi oluşumuna neden olabilir. Ayrıca, germ hücre hattında bu tür epigenetik değişiklikler devam ederse, PKOS fenotipinin sonraki nesillere aktarımı desteklenir. Açıkça diğer genetik faktörler (yani insülin direncine bağlı) ve doğum sonrası çevresel faktörler (yani diyet), muhtemelen epigenetik anomalilerle bağlantılı olarak PKOS fenotipinin gelişimine katkıda bulunabilir.

PKOS ta polikistik morfolojik görünüm kronik anovulasyona bağlı bozulmuş endokrin çevre ile ilişkilendirilmektedir. Normal bir menstruel siklustaki hormonal değişimin aksine kronik anovulasyonda gonadotropin ve seks steroidlerinin seviyelerinde siklus boyunca çok az değişkenlik olduğu gözlenmiştir (Şekil 2) (57). PKOS lu kadınların günlük ortalama androjen ve östrojen üretimi artar böylece dolaşımda total testosteron, serbest testosteron, androstenodion dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrostenodion sülfat, 17-alfa hidroksiprogesteron ve östron hormonlarında artış görülür.

GnRH analoglarıyla tedavi sonuçları bize serum testosteron, androstenodion ve 17-OHP (17 hidroksi progesteron) nun over kaynaklı ve LH bağımlı olduğunu DHEA (dehidroepiandrosteron) ve DHEAS (dehidroepiandro sülfat)'ın ise adrenal kaynaklı olduğunu göstermektedir (59, 60). Periferik dönüşüme bağlı östron seviyelerinde orta derecede yükselmeler olsa da östradiol genellikle dalgalanma göstermekte ve erken foliküler fazdaki aralık içerisinde kalmaktadır (61). Bu da foliküllerdeki sınırlı büyümeye bağlı devamlı ama düşük miktarda bir östrojen üretimi olduğunu göstermektedir (57).



Şekil 3. PKOS Patogenezi

2.3.1. Gonadotropin Sekresyon ve Fonksiyonları

Normal menstrüel sıklusa sahip sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldıklarında PKOS lu kadınların LH konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. FSH seviyeleri göreceli düşük veya normal LH/FSH oranları ise genel olarak artmıştır. Gonadotropin relasing hormon (GnRH) salınımının ve ardından LH salgılanmasının frekans ve amplitüdünün yükselmesi PKOS'un en önemli fizyopatolojik özelliğidir (63). FSH seviyelerinde azalma ve GnRH frekansında artış, dolaşımda artan androjenlerin periferal aromatisasyonundan kaynaklanan yüksek östrojen

konsantrasyonlarının ve küçük foliküllerden salgılanan inhibin B nin negatif feedback etkisinden kaynaklanmaktadır (64). PKOS'lu hastalarda LH salgısı ovulatuvar kadınlardakinden farklı olarak siklik değildir ve yaklaşık olarak saatte bir sabit bir frekansta salınmaktadır (65, 66) (Şekil 3). Bu salınım paterni GnRH ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca PKOS lu hastalarda artmış serum LH seviyesinin yanısıra aktivitesinde de artış olduğu görülmüştür. Kusurlu mekanizmanın GnRH salınımındaki anormal hızlanmadan ziyade normal GnRH salınımını yavaşlatan mekanizmaların başarısızlığından kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada GnRH sekresyonundaki bozulmanın en önemli nedenlerinden birinin gonadotropin inhibitör hormonun (GnIH) işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. PKOS oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bir çalışmada, sürekli ışık indüksiyonunun arginin-fenilalanin ile ilişkili peptit-3 (RFRP-3) nöropeptidinin mRNA ekspresyonunu azalttığı gözlemlenmiş (67) ve RFRP-3 agonisti kullanılarak LH sekresyonunun azalabileceği ve PKOS semptomlarının gerileyebileceği düşünülmektedir.

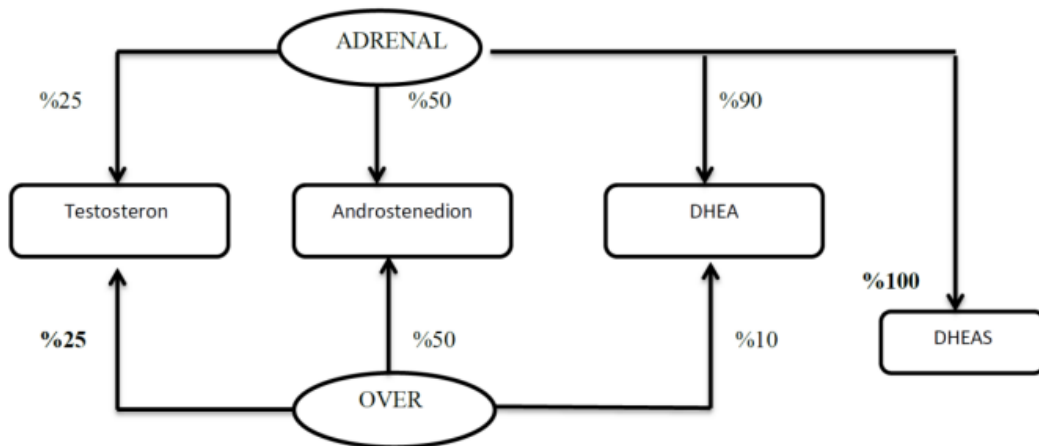
PKOS'lu hastalarda artmış LH seviyesini baskılamak için kombine oral kontraseptif verildiğinde sağlıklı kadınlara kıyasla LH düzeyinde minimal bir baskılanma olmasına rağmen kombine oral kontraseptifler androjen reseptör antagonisti ile birlikte verildiğinde PKOS'lu kadınlardaki LH seviyeleri normal düzeylere gerilemiştir (68). Sonuç olarak PKOS'lu hastaların dolaşımındaki artmış androjen düzeyinin, östrojen ve progesteronun üzerindeki feedback mekanizmasını bozduğu ve böylelikle yüksek LH düzeylerine neden olduğu gösterilmiştir (69). Tüm bu bulgular ovaryan kaynaklı androjen yüksekliğinin ve PKOS patofizyolojisinin temel sebebinin LH yüksekliği olmadığını, LH yüksekliğinin sebebinin sex steroid hormonlarının bozulmuş feed-back'inin olduğu göstermektedir (70).

PKOS lu kadınlarda dolaşımda artan LH konsantrasyonlarına rağmen FSH ın normal veya düşük kalması FSH/LH oranını LH lehine çevirmektedir. Bu oranın PKOS lu zayıf kadınlarda obez kadınlara kıyasla daha fazla 2:1,3:1 oranında olduğu görülmüştür. VKİ (vücut kitle indexi) yüksek kadınlarda net bilgi vermediğinden tanı aşamasında güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmez.

AMH (Anti müllerian hormon) düzeylerinin de GnRH salınımının regülasyonunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Kemirgen modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada, hipotalamik beyin dokusu kesitine AMH uygulandığında GnRH salgılayan hücrelerde aktivite hızının arttığı gözlenmiştir (73). Ayrıca, dişi farelerin serebral lateral ventriküllerine AMH in vivo enjekte edilmesi sonrasında, serum LH düzeyinde artış gözlenmiştir. AMH sonrası artmış LH sekresyonu, GnRH salgılayan nöronların sadece %50'sinde görülmüşse de PKOS'ta AMH düzeylerinin yüksekliği ile artmış epizodik (74) LH salınımının birlikteliği AMH'ın bu sendromda uygunsuz gonadotropin salgısını etkilediğini gösterebilir.

2.3.2. Androjenlerin Sentez ve Fonksiyonları

Hiperandrojenizm PKOS'un önemli bir özelliğidir, overlerden aşırı androjen üretimi, daha az oranda adrenal bezlerden ve adipoz dokudan androjen üretimi ile karakterizedir. PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androstenedion ve testosteronun %60'ı overlerden kalanı da adrenal bezlerden ve periferik dönüşümden elde edilmektedir (75) (Şekil 5).



Şekil 5. Kadınlarda androjen yapımı

PKOS lu kadınlarda overdeki artmış androjen üretiminin temel mekanizması LH sekresyonu ve biyoaktivitesindeki artış ile insulin direncine bağlanmaktadır. Normal over fizyolojisinde teka hücreleri testosteron (T) ve androstenedion (A4) sentezler. Sentezlenen bu testosteron (T) ve androstenedion (A4) ise granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiol (E2) ve östron (E1) dönüştürülürler. Androjenlerin fizyolojik konsantrasyonlarından daha yüksek değerlere ulaşması durumunda ise aromatisasyon yerine 5-alfa redüktaz yolu aktive olur ve serbest östradiol ve androstenedionun, periferik dönüşümünden oluşan östronun negatif feedback etkisi ile FSH düzeyinde azalma gerçekleşir. PKOS lu hastalarda ise periferik dönüşümde ortaya çıkan aşırı östronun FSH'yi tam baskılayamaması nedeniyle sürekli yeni folikül gelişimi uyarılmaktadır.

Birçok araştırmacı PKOS'da temel anormalliğin artmış intraovaryan androjen konsantrasyonu olduğunu öne sürmüştür. Sağlıklı kadınlarda dolaşımdaki LH konsantrasyonundaki artış, teka hücrelerindeki LH reseptörlerinde desensitizasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda artan LH'ya karşı overden androjen üretimi kısıtlanmaktadır. PKOS'lu kadınlarda ise artan LH'ya karşı ovaryan kaynaklı steroidogenez bozukluğu sebebiyle down-regülasyon yeterli düzeyde olmamaktadır (76). PKOS lu kadınlarda artmış over stromasındaki teka hücre hacminin artan LH sekresyonuna cevabı daha fazla androjen üretmektir. Androjen hakimiyeti olan doku ortamında ovaryan foliküller östrojeni yetersiz sentezler ve foliküller yeterince gelişemez (42,72). Gelişemeyen foliküllerin ömrü birkaç aya kadar uzayabilir ve bu foliküller multiple kistlere (tipik olarak 2-9 mm çaplı) yol açabilir. Sabit ve nispeten yüksek LH seviyelerine yanıt olarak lüteinize olan bu büyüemeyen foliküller, sürekli bir steroid kaynağı halini alır. Atretik folikülde, aromataz aktivitesi yetersiz olduğundan östrojenik ortam oluşamaz ve androjenik bir folikül haline gelir. Yüksek androjen seviyeleri, foliküler hücrelerde intrasitoplazmik kalsiyum salınımlarını azaltarak mayotik olgunlaşmayı inhibe eder (77). Atreziye uğrayan foliküller over stromasında hacim artışına neden olup androjen üretimine katkıda bulunan hücresel kitleyi arttırarak kronik anovulasyona katkı sağlar. Ovulasyonu sağlamak amacıyla PKOS lu hastalarda uygulanan wedge rezeksiyon işleminin başarısı çıkarılan doku hacmiyle doğru orantılıdır. İşlem sonrasında düşen androjen seviyeleri ile birlikte normal ovulatuar siklusların devamı sağlanabilmektedir. Bu durum yüksek intraovaryan

androjen konsantrasyonlarının foliküler gelişimi olumsuz etkileyerek anovulasyona sebep olması durumunu açıklar (78).

Aynı zamanda Teka hücrelerinde insülin, insülin like growth factor -1 ve 2 (IGF-1 ve IGF-2) reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması overden androjen üretimini arttırmaktadır (79). Gonadotropinlerin indüklediği ovaryan fonksiyonları düzenleyen büyüme faktörlerinin tanımları yapılmıştır. IGF'ler, reseptörleri ve bağlanma proteinleri ile bağlanma protein proteazları ovaryan folikül gelişimi için ayrıca önemlidir. Bununla birlikte IGF'ler ovaryan hücre mitozunu uyarır, apoptozu inhibe eder ve steroidogenezi artırır. Özellikle p450scc enzim aktivitesini etkileyerek LH'nın p450c17-alfa üretimindeki etkilerine sinerjistik etki gösterirler (80, 81). Sitokrom p450 c17-alfa tarafından kontrol edilen 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzimleri ile androjen biyosentezi düzenlenir. Bu enzimin anormal hiperreaktivitesi hem adrenalde hem de overlerde steroidogenezi değiştirir. Ancak, primer defektin; disfonksiyonel duruma sekonder olarak gelişen bir enzim değişikliği mi yoksa bu enzimin hiperreaktivitesinde mi olduğu konusu tam olarak netleştirilememiştir (82). PKOS'da teka hücrelerinde, 17 β hidroksteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) enzim aktivitesinden etkilenmeksizin P450 c17 α ve 3 β hidroksteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) enzim aktivitesinde sırasıyla %500 ve %1000'den fazla artış görülmüştür (81). Bu da over kaynaklı androjen üretiminin adrenal kökenli üretimden abartılı şekilde fazla olduğunu gösterir. Androjenik steroidler daha sonra 17 beta hidroksteroid dehidrogenaz ile testosteron ve aromataz enzimi ile östrona dönüşürler. İn vivo ve in vitro çalışmalar PKOS'lu kadınlarda androjen prekürsörlerinin ovaryan teka hücrelerinde testosterona dönüşümünün normal teka hücrelerinden daha fazla etkin olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin düzeltilmesi ile serum androjen düzeylerinin azaldığı anlaşılmıştır (3).

PKOS lu kadınlarda uzun etkili GnRH agonistleri ile ovaryan androjen sentezi baskılandığında kandaki DHEAS seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (83). Bu durum PKOS lu kadınlarda adrenal androjen üretiminin de artmış olduğunu göstermektedir. Dolaşımda adrenal kaynaklı androjenler, periferde testosterona dönüşerek PKOS patofizyolojisinde rol oynar. Artmış adrenal kaynaklı androjen üretiminin mekanizması netlik kazanmamıştır. PKOS lu kadınların %30 ila %50 sinde ACTH a karşı 17-ketosteroid cevabında artış görülmüştür (84). PKOS lu

hastaların bir kısmında ise adrenallerden aşırı androjen salınımı p450 c17-alfa 17,20 liyaz aktivitesinin intrinsik upregulasyonuna veya hiperinsulinemiye bağlanabilir (85, 86). Kısaca belirtmek gerekir ki PKOS lu kadınlarda sık görülen adrenal androjen yüksekliği tek bir mekanizma ile açıklanabilmesi mümkün değildir (Şekil 6) (87).

PKOS, jinekolojik semptomlara ek olarak artan viseral yağlanma, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 DM, dislipidemi, kronik düşük dereceli proinflatuar durum ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok metabolik bozuklukla kendini gösterir (88). Özellikle bu metabolik bozukluklardan insülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'lu kadınlarda sık görülen bulgulardır (89).

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci olduğu ve bunu kompanse etmek için hiperinsülinemi olduğu bilinmektedir (90, 91). Glikoz intoleransı ya da tip 2 diyabet prevelansı PKOS'ta çalışılan topluma göre değişiklik gösterse de %40 civarında olduğu belirtilmektedir (92). Obezitede insülin direnci sıktır, ancak obeziteden bağımsız olarak PKOS'ta insülin aktivitesinde bir defekt olduğu ortaya konulmuştur (90). Genelde insülin direnci hafiftir, ancak glikoz intoleransı ve takip eden diyabet oranları sırasıyla %31 ve %7.5 kadar yüksek bildirilmiştir. Ayrıca bu bireylerde diyabete giden süreç çok daha hızlıdır (93).

fosforilasyonunun azalması neticesinde dokularda insülin duyarlılığı azalmasına ve hiperinsülinemi gelişmesine neden olmaktadır (94-96). PKOS'lu kadınlarda insülin reseptörünün beta alt biriminin ve insülin reseptör substratının serin fosforilasyonunun arttığı ve böylece insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonunun inhibe olduğu görülür. Sonuç olarak, insülin reseptörü substratına bağlı sinyal yollarını engelleyen bir reseptör sonrası değişiklik meydana gelir. Reseptörün beta alt biriminin serin fosforilasyonu insülin direncine neden olur ve p450c17 enziminin serin fosforilasyonu da hiperandrojenizme neden olur (97, 98). Yani, insülin direnci ve hiperandrojenizm, PKOS'un patogeneğinde bağımsız olarak yer alabilir. Ayrıca PKOS'un metabolik ve jinekolojik özellikleri kendi aralarında bir kısır döngü oluşturur ve bazen bu döngüye bazı diyet faktörleri de dahil olur. Bu döngünün merkezinde yer alan insülin direncinin hiperandrojenizme katkıda bulunarak PKOS patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (99). İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi, adipoz doku ve overlerde androjen sentezini artırarak hiperandrojenizme, aynı zamanda hiperinsülinemi, karaciğerde üretilen seks hormonu bağlayıcı globulinin (SHBG) sentezinin azalmasına ve dolayısıyla dolaşımdaki serbest androjen düzeylerinin artmasına neden olur (100-102). PKOS'lu kadınlarda, düşük SHBG kan konsantrasyonları, insülin duyarlılığında %10'luk bir azalma ve VKİ'de artış ile ilişkilidir (103). Birçok araştırmada, SHBG seviyeleri ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki olduğunu kanıtlamıştır (104). Ek olarak, çoğu prospektif çalışma, T2DM gelişiminin olası bir öngörücü faktörü olarak düşük SHBG düzeylerinin rolünü desteklemektedir (105). Testosteronun periferik dönüşümü ile oluşan DHT (dihidrotestosteron), pankreas β -hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek insülin direncini tetikler ve adipositlerde hipertrofi ve lipotoksisteye neden olur (106). Hiperandrojenizm ayrıca PKOS'ta inflamatuvar süreci (kronik düşük dereceli inflamasyon) tetikler. Ancak PKOS'taki proinflamatuvar/inflamatuvar sitokin dengesizliği de abdominal obeziteye ve insülin direncine bağlı hiperandrojenizme neden olarak kısır bir döngü oluşturur (107). Öte yandan, diyet kaynaklı inflamasyon, PKOS'ta abdominal obezite ve insülin direnci yokluğunda bile overde androjen üretimini indükleyebilir (107, 108). Özellikle diyetle alınan glikoz, aşırı yağlanma ve insülin direnci yokluğunda bile inflamatuvar yanıtı uyarmak için oksidatif stresi artırır. İnflamasyon kaynaklı hiperandrojenizm, insülin direncini ve kompensatuar

hiperinsülinemiği indükler ve bu da daha fazla androjen sentezine sebep olur. Bu kısır döngü, PKOS semptomlarını şiddetlendirir (109). PKOS patogeneziindeki bu kısır döngüde karbonhidrat ağırlıklı diyet, insülin direnci, hiperandrojenizm ve düşük dereceli inflamasyon ile birlikte metabolik risk faktörlerini tanımlamada ek bir bileşen olarak görülebilir. Bu kısır döngünün metabolik ve jinekolojik semptomlarını kötüleşmesine sebep olan obezite, PKOS'un temel özellikleri olan hiperandrojenizmi ve adet düzensizliklerini de şiddetlendirir (110).

2.3.4. Obezite

Obezite tek başına insülin direnci ve hiperinsülinemi sebebidir. İnsülin direnci sıklıkla visseral yağ oranında artışla intraabdominal obeziteye sebep olur. Lipoliz visseral dokuda çok daha etkindir bu da daha fazla serbest yağ asidi oluşumu demektir. Dokularda artan serbest yağ asitleri lipotoksisiteye ve insülin direncine sebep olur. Serbest yağ asitleri TNF alfa aracılığıyla serin fosforilasyonunu arttırıp insülin sinyalini inhibe ederek bu direnç mekanizmasının gelişimine katkıda bulunur (111). Obeziteye bağlı insülin direnci, ayrıca leptin direncini arttırır ve adiponektin seviyesini azaltır böylece yağ asidi oksidasyonunu azaltarak lipotoksisiteyi arttırır (112).

PKOS'lu hastalarda obezitenin görülme oranı birden çok çalışmada farklı olmakla birlikte %30-50 arasında değişkenlik göstermektedir (113). PKOS'lu hastalarda çoğunlukla santral obezite ile karşılaşmaktadır (114). Obezite derecesi, insülin direncinin prevalans ve şiddetinin artması ile ilişkilidir bu durum da metabolik tabloyu şiddetlendirir (115).

Ancak PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve santral vücut yağlanması, obeziteden bağımsız olarak gözlemlenmiştir (3). İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından, birçok çalışmada zayıf PKOS hastasında da insülin direnci gösterilmiştir (116) ki zayıf PKOS hastalarında da benzer VKİ e sahip sağlıklı kadınlara göre daha yüksek vücut yağ yüzdesi, daha yüksek bel-kalça oranı daha çok intra-abdominal peritoneal ve visseral yağ oranı tespit edilmiştir (117).

Obezitenin tek başına PKOS benzeri bir tabloya yol açarak hipotalamo hipofizer aks regülasyonunda bozukluğa ve seks hormon bağlayıcı globülünün azalmış

sentezine bağılı kanda serbest testosteronun artmasıyla hiperandrojenemi bulguları gösterdiği bilinmektedir. Buna bağılı olarak menstruel düzensizlikler hirsutizm ve infertilite sıklığı obez PKOs lu hastalar da zayıf olanlara göre daha sık olarak izlenmektedir (118). Obezite PKOS gelişimi için bir risk faktörüdür. PKOS lu kadınlarda insulin direnci ve hiperinsulinemi tetiklediğinden patofizyolojiye katkıda bulunur.

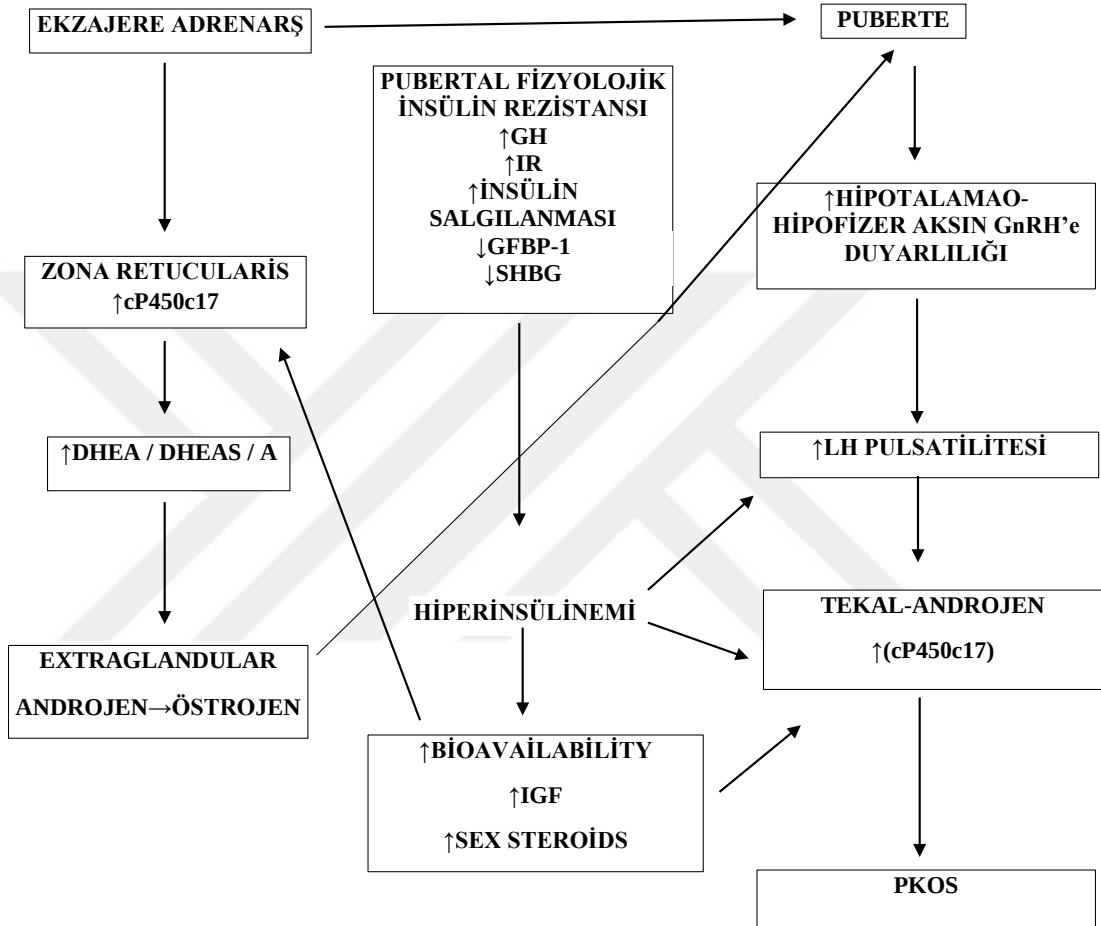
Bu değerlendirmeler sonucunda, kilo kaybı ve idame stratejileri PKOS'lu kadınların tüm klinik ve biyokimyasal özelliklerini iyileştirir. Bu nedenle, PKOS'lu kadınların tedavisinin başlangıcından itibaren yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, fiziksel aktivite ve davranış değişiklikleri) ve kilo kontrolü önerilmektedir (119). Özellikle obez ve kilolu PKOS'lu kadınlarda başlangıç tedavisinde vücut ağırlığının en az %5–10'unu kaybedecek bir beslenme programı uygulanması önerilir (120).

PKOS ile benzer bulguları veren ancak daha şiddetli bir tabloyla seyreden bir başka durum ise “hiperandrojenik insulin rezistans akantozis nigrikans” kısa adıyla HAIR-AN sendromudur. Obezite sıklıkla eşlik etmektedir. Temelde şiddetli insülin direnci ile karakterize olup ciddi hiperinsülinemi görülmekte olup bunu da androjen üretimini indüklemesi üzerine hiperandrojenik bulgular ve hirsutizm görüldüğü düşünülmektedir.

2.3.5. Egzajere Adrenarş

Adrenal androjen maruziyeti ile aksillar ve pubik bölgelerde kıllanmanın başladığı dönem adrenarş olarak ifade edilir. Puberte fizyolojik olarak insülin rezistansı ortaya çıktığı bir dönemdir; IGF-1 ve İnsülin like growth faktör bağlayıcı protein -1 (IGFBP-1) salınımlarında düşüş meydana gelir. Adrenal androjenler artar ve periferde ekstraglandüler olarak östrojene dönüştürülür. Bu artış ile pubertede, hipofizin endojen GnRH sensitivitesi artar. Bu da LH'ya bağılı olarak androjen yapımını artırır. Abartılı adrenarş teorisine göre; PKOS lu adolesanlarda adrenarş olması gerekenden abartılı olarak gelişir aynı zamanda PKOS ile fizyolojik insülin direncinin de birlikteliğiyle abartılı adrenarş gelişebilmektedir. PKOS'lu hastalarda tüm androjenik hormonlar ve bu hormonların prekürsörleri artmış görülmektedir. PKOS hastalarda semptomların başlangıcının peripubertal olması ve deksametazon supresyonu sonrasında ACTH stimülasyonu ile adrenallerden salınan androjen

sentezinin aşırı artması, beraberinde aşırı salınması ve erken aktivasyonu gösterilmiştir. Bu durum hem 17-alfa hidroksilaz, hem de 17,20 liyaz aktivitesinden sorumlu olan P450c17 enziminin disregülasyonunun bir sonucu olarak görülmektedir (121). Sonuç olarak hem fizyolojik insulin rezistansı hem de aşırı androjen sentezine bağlı artmış adrenarş peripubertal PKOS gelişimine katkıda bulunur (Şekil 7).



Şekil 7. Ekzajere Adrenarşın PKOS üzerine etkisinin şematik gösterimi

2.3.6. Genetik

PKOS'un kalıtım modeli henüz tanımlanmamıştır. Bazı araştırmacılar, tek bir genetik kusura bağlı otozomal dominant geçiş olduğunu varsaymışlardır, günümüzde ise PKOS'u hem çevresel faktörleri hem de çeşitli genomik varyantları içeren poligenik bir patoloji olarak tanımlanır. PKOS'un ailesel geçiş özelliği aile ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. PKOS lu kadının birinci derece kadın akrabalarında PKOS görülme sıklığı %20-%40, ikizlerde ise bu oran %70'e ulaşmaktadır (122). PKOS'un ailesel kümelenme eğiliminin olduğu birçok yayında belgelenmiştir. 80

probandda 115 kız kardeşin değerlendirildiği bir çalışmada üreme çağındaki kardeşlerde PKOS sıklığının %22 kadar olduğu, hiperandrojeneminin ise fazladan %24'ünde bulunduğu bildirilmiştir (123). Bir başka çalışmada PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinde %32-66; annelerinde ise %24-52 oranında PKOS varlığı bildirilmiştir (124, 125). Ayrıca PKOS olan kadınların birinci derece erkek yakınlarında kandaki DHEAS düzeylerinin akraba olmayan BMI eşleştirilmiş kontrol olgulara göre belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. (126) Bazı çalışmalarda PKOS lu kadınların birinci derece kadın akrabalarında hiperinsulinemi ve hiperlipidemi prevalansının yüksek olduğu, ayrıca kadınlar akrabalarında PKOS, erkek akrabalar ise prematüre kellik görülme oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (127). Benzer genlerin veya genetik ağların çeşitli populasyonlarda PKOS insidansını etkileyebileceği düşünülmektedir (128). PKOS patogenezinde genetik polimorfizmlerin veya mutasyonların rolü hala araştırılmaktadır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4. KLİNİK PREZENTASYONU

2.4.1. Ovulatuar ve Menstrüel Disfonksiyon

Menstruasyonun siklik seyri normal ovulasyon sonucudur ve interval 21-35 gün arasında değişmektedir. Düzenli menstruel siklus ovulasyonun güçlü bir göstergesidir. Daha uzun veya daha kısa süren aralıklar ovulatuar disfonksiyon sonucu oluşur.

Oligomenore 1 yıl içerisinde 9 sıklıktan az adet döngüsüne denir. Sekonder Amenore ise en az 6 ay boyunca adet kanaması olmaması olarak tanımlanır.

PKOS, peripubertal dönemde başlayan ve reproduktif dönemde devam eden adet düzensizliği, hiperandrojenizme ait klinik bulgular ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. En önemli ve en sık görülen bulgulardan biri ovulatuar disfonksiyondur. PKOS'lu hastaların %60-85'inde adet düzensizliğinin eşlik ettiği oligo-anovulasyon mevcuttur (62). Menstrüel düzensizlikler sıklıkla oligomenore veya amenore şeklindedir ve %2 oranında polimenore izlenir (2).

Genellikle menstrüel düzensizliğe anovulasyon eşlik etse de özellikle hiperandrojenik kadınlarda anovulasyona rağmen düzenli sikluslar görülebilir (36).

Ancak yeni ultrasonografi teknolojisinin getirdiği imkanlar sayesinde, daha fazla küçük folikül görülebildiğinden ve sayılabildiğinden, bu kriteri karşılayan kadın sayısı arttı ve bu durum tanı alan hasta sayısında artışa yol açmıştır (131). AE-PCOS derneği PKOM için eşik değerinin 12 den 25 e çıkarılmasını teklif etmiştir (132). Bazı yazarlar, bu artıştan dolayı PKOM'un tanı kriteri olarak özelliğini yitirdiğini iddia etmektedirler. Bazı çalışmalar, reproduktif dönemde over hacminin değişmediğini, ancak menapozla birlikte azalmaya başladığını göstermiştir. Dolayısıyla, PKOM yerine folikül sayısı fazla olduğunda serum konsantrasyonu yüksek olan AMH düzeyinin kullanılması söz konusu olabilir (131). 2018 yılı ESHRE/ASRM kılavuzunda PKOM tanısı için postmenarş 8 yıla kadar tanıda ultrasonografi kriteri kullanılmaması önerilmektedir. Hiperandrojenik kadınlarda PKOM görünüm sıklığı % 80 üzerindedir (133). Bununla birlikte PKOS tanısı almamış kadınların 1/3 nde, oral kontraseptif kullanan kadınların %14 nde ve pubertede hipotalamik amenoreik olan ve hiperprolaktinemisi olan kadınlarda polikistik over görünümü izlenebilir (130). Bu nedenle Rotterdam kriterleriyle değerlendirilen hastalar NIH tarafından tavsiye edilen kriterlerle karşılaştırıldığında daha fazla hasta PKOS tanısı alır. PKOM izlenen sağlıklı kadınların normal popülasyonda görülme sıklığı %6-14 arasındadır. Güncel teknoloji imkanlarıyla bu oran %30 lara varmaktadır. Ancak bu kadınların menstruel siklusları düzenlidir, serum gonadotropin ve ovaryan steroid hormon düzeyleri normal aralıktadır ve hastaların infertilite şikayeti yoktur. PKOM kronik anovulasyonun bir sonucu olarak hiperandrojenik kadınların çoğunda görülmesine rağmen tek başına yeterli bir tanı kriteri olmadığı gibi, PKOS tanısının kesin şartı da değildir (134).

2.4.3. Hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenizm

Hiperandrojenizmin en sık görülen bulgusu hirsutizmdir. Seboreik cilt değişiklikleri, akne, androjenik alopesi de hiperandrojenide gözlenen bulgulardır. Hirsutizm yüz ve vücutta erkek tipi dağılım gösteren terminal (uzun kaba pigmentli) kılların aşırı büyümesi olarak tanımlanır. Dolaşımdaki androjen seviyeleri genellikle yükselir ve hirsutizm, androjen fazlalığının tek belirtisi olabilir. Dolaşımda normal androjen seviyeleri ve düzenli menstrüel sikluslar ile izlenen hirsutizm “idiopatik hirsutim” olarak tanımlanır. idiopatik hirsutizm ve PKOS hastaları hirsutik vakaların

%85 ini oluşturur. Daha az yaygın nedenler ise klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, ilaçlar, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları ve Cushing sendromudur (135). Hirsutizm veya akne progresyon gösterir ya da menstrüel düzensizlikler tabloya eklenirse, ayrıca erişkin dönemde infertilitenin bir semptom olarak ortaya çıkması durumunda hastaların PKOS açısından değerlendirilmesi gerekir. Komedonal akne adolesanlarda sık görülmekle birlikte orta-ciddi düzeyde inflamatuvar aknelerin ortaya çıkması hiperandrojenemiye düşündürülebilir (136, 137).

Hirsutizmin dolaşımdaki androjen seviyeleri, lokal androjen seviyeleri ve kıl köklerinin androjenlere duyarlılığı arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle, hirsutizmin şiddeti, dolaşımdaki androjen seviyeleri ile tam olarak ilişkili değildir ve kıl folikülünün dolaşımdaki androjenlere tepkisi bireyler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterir. Bu nedenle yüksek androjen seviyeleri olan bazı kadınlar hirsutizm göstermezler veya klinik hirsutizm olmaksızın sebore, akne veya alopesi ortaya çıkabilir (138).

PKOS lu kadınlarda hiperandrojenizm ile birlikte kıl foliküllerinde androjen duyarlılığında genetik olarak artış mevcuttur. Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların yaklaşık %70'inde kozmetik açıdan rahatsız edecek derecede hirsutizm gelişebilmektedir.

Sonuç olarak, PKOS olan hastalarda aşırı kıl gelişiminden en sık etkilenen bölgeler Ferrimann-Gallwey skorum sistemi ile bölgesel olarak değerlendirilir ve genellikle vücudun vertikal orta ekseninde belirgin olmak üzere üst dudak, çene, kulakların ön kısmı, göğüs, alt batındaki linea albanın üzerinde izlenir. Vücut 11 farklı alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 1-4 puan arasında puanlanmaktadır (maksimum puan 44). Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan skorum sistemine modifiye FGS sistemi olarak kabul edilmektedir (Şekil 10) ve çoğu yazara göre sağlıklı kadınlarda üst sınır 6–8 arasında değerlendirilmektedir (139). Değerlendirme yapılırken hastaların epilasyon sıklığı ve yöntemi değerlendirilmeli ve tedaviye yanıtı belirlemek için de göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyokimyasal hiperandrojenizm

Hiperandrojenemi, PKOS'un en tipik hormonal değişikliğidir. Ve hiperandrojeneminin temeli dolaşımdaki total ve/veya serbest testosteronun normal aralığın üzerinde olduğunun laboratuvar testleri ile gösterilmesine dayanmaktadır.

Biyokimyasal olarak, hiperandrojenizm genellikle toplam testosteron (TT), serbest testosteron (fT), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), androstenedion (A4), 17-hidroksi progesteron (17-OHP), dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) tetkikleri ve serbest androjen indeksinin hesaplanmasıyla ($FAI = (TT/SHBG)100$) değerlendirilir.

Serum total testosteron düzeyi serbest testosteroon göre ölçümü hem SHBG düzeyinden etkilenmeyeceği için hem de over kaynaklı hiperandrojenizmi gösterdiğinden tanısal değeri daha fazla olan bir testtir. Total testosteron seviyeleri LH ritmine eşlik edebileceği için mümkünse foliküler fazda ölçülmesi tercih edilmelidir.

Testosteron, androstenedion ve DHEA direkt olarak overlerde üretilirken, DHEAS'ın büyük bir kısmı adrenal salgılanır. DHEAS nin kandaki seviyeleri hiperandrojenizme adrenal bezin katkısını öngörse de ayırıcı tanıda spesifte ve sensitivitesi yeterli olmamaktadır (140). Genel olarak DHEAS seviyeleri PKOS hastalarında orta derecede yükselmiştir (83). Androjen salgılayan tümörlerde DHEAS seviyesi 700 mg/dl üzerine (postmenopozal >400 mg/dl) ıkabilir. Aynı zamanda kanda testosteron seviyelerinde yükselik görülür (141). Bunun sebebinin de DHEAS nın periferde testosteroon dönüşmesi olarak yorumlanabilir. Periferik testosteron dönüşümünden türeyen dihidrotestosteron (DHT), pankreas ̢-hücre fonksiyonunu etkileyebilir. Erkek deneklerden elde edilen insan ̢-hücre adacıkları üzerinde yapılan in vitro alışmalar, DHT'nin androjen reseptörü yoluyla insülin üretimini uyarabildiğini göstermiştir (142) Ayrıca testosteron sekrete eden bir tümörlere de bağlı olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Androstenedion PKOS tanısı almış %20 den az hastada yüksek tespit edilmiştir. Veri kıtlılığı nedeniyle tanısal test olarak kullanılmaz. Ancak A4, TT ve FAI birlikte kullanıldığında PKOS hastalarının %90'unda hiperandrojenemi tanımlanmış olmaktadır. Bu hastaların dolaşımında A4 düzeyinin yüksekliliği PKOS fenotipinin şiddeti ile ilişkilidir. O'Reilly ve ark. alışmasında serum A4 ve TT

konsantrasyonları birlikte yüksek olduğunda, insülin rezistansını öngördükleri bildirilmiştir (143).

DHEA diurnal ritim göstermesi (144) stres duyarlı oluşu ve bireyler arası yüksek değişkenlik göstermesi sebebiyle androstenedion gibi tanısal değeri düşüktür. DHEAS, DHEA ve andrstenodion dolaşımında direk androjenik aktivite göstermez. Androjenik etki için testosterona dönüşmesi gerekir.

Klinik hiperandrojenizm saptanan 1000 kadın üzerinde yapılan çalışmada çoğunluğunun PKOS tanısı aldığı ve %78 oranında kanda androjen seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu kadınlardaki total testosteron, serbest testosteron ve DHEAS konsantrasyonları sırasıyla %38, %55.5 ve %40 oranında yüksek saptanmıştır (20).

Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ölçülen diğer bir parametredir. Karaciğerde üretilen plazma proteini olan SHBG, androjenleri ve östrojeni bağlar ve kanda transportunu sağlar (145). SHBG üretimi östrojen tarafından indüklenir. Bu nedenle kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla sentezlenir ve albüminle birlikte kandaki testosteronun %97 ila %99 nu bağlar. Testosteronun sadece %1 ila %3 ü serbest halde bulunur (145). SHBG'nin temel görevi, serumdaki serbest testosteronunu belli bir konsantrasyonda tutmaktır. Testosteron, SHBG'ye östrojenden daha fazla ilgiyle bağlanır. Dolayısıyla SHBG seviyesindeki değişiklikler serbest testosteron seviyesini önemli ölçüde etkiler. PKOS'lu kadınlarda düşük SHBG artmış aktif testosteron düzeyi açısından risk faktörüdür.

Serbest androjen indeksi (Free androjen index, FAI), biyolojik olarak aktif testosteron miktarını yansıtan bir orandır. Bozulmuş androjen metabolizması olan durumlarda klinik belirtilerle koreleasyon gösterir (146). Serbest androjen indeksi, IGF-1 ile doğru orantılıdır (147). FAI, insülin fazlalığı ile de pozitif koreleasyon gösterir (148). Androjen resöptör direnci olan durumlarda serbest androjen indeksi artar (149). Yaş, VKİ, menstürel siklusun evreleri serbest androjen indeksini etkilemektedir (150). Serbest androjen indeksi hiperandrojenemi semptomları olan durumlarda, hirsutizm, inflamatuvar akne, androjenik alopeside de artmış olarak izlenir. Bu klinik durumlarda TT düzeyi normal olabilir. Obez olmayan, hirsutizm sorunu olmayan oligo-amenoreik kadınlarda artmış serbest androjen indeksi; PKOS'nin erken

ve duyarlı bir göstergesi olabilir (151). Literatürde FAI için çeşitli referans değerler yer almaktadır. Kadınlarda 20 ila 50 yaş aralığında 0,4 ile 8,4 aralığında normal kabul edilir.

PKOS'tan şüphelenilen kadınlarda 21 hidroksilaz enzim eksikliğinden kaynaklanan non-klasik KAH (klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi) 'ı ekarte etmek için erken folliküler fazda Serum 17-OH Progesteron düzeyi bakılması önemlidir. Düzenli menstrüel siklusu olmayan kadınlarda rastgele bir günde de bakılabilir.

2.4.4. Polikistik Over Sendromuna Eşlik Eden Diğer Komponentler

2.4.4.1. Gonadotropin sekresyon anormallikleri

Gonadotropinlerin sekresyonundaki anormallikler LH artışı, FSH azalması LH/FSH oranının 2 ila 3 kat artması PKOS patofizyolojisinde tipik görülse de tüm PKOS hastaları için genellenemez. Gonadotropin ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar, adipoz doku farklılıkları ve dolaşımdaki hormon oranlarının değişimi bu testlerini güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Dolayısıyla gonadotropin ölçümleri PKOS tanısı koymada kullanılan kriterlerden değildir.

2.4.4.2. Anti müllerian hormon

Anti-Müllerian Hormon (AMH), transforming growth factor – beta (TGF- β) ailesinden bir peptiddir. Ailenin diğer üyelerinden farklı olarak özellikle reproduktif sistem üzerinde etki gösterir (41). Erkek fetüslerin gelişiminde, müllerian kanalların regresyonundaki rolü ile başlangıçta keşfedilen AMH, erkeklerde prenatal ve postnatal olarak sertoli hücrelerinde salgılanır (152). Kadınlarda ise postnatal olarak granüloza hücrelerinden salgılanır, düzeyleri zamanla yükselir, özellikle reproduktif dönemde fertilitenin en yüksek olduğu 20 li yaşlarda zirve yapar. Premenopozal dönemde düşüşe geçerek menopozda kanda tespit edilemeyecek düzeylere iner.

Anti-Müllerian hormonu (AMH) polikistik over sendromlu kadınların granüloza hücrelerinde (GC'ler) aşırı eksprese edilir. Primer foliküllerde başlayan AMH ekspresyonu, preantral ve küçük antral foliküllerde en güçlüdür foliküllerin çapı yaklaşık 8 mm'ye ulaşana kadar devam eder ve daha büyük antral foliküllerde çok

düşük seviyede kalır ardından ovulasyona kadar azalır ve kümülüs hücreleri dışında neredeyse saptanamaz hale gelir (153). Folikülogenez sırasında AMH, primordial foliküllerin ilk alımını inhibe eder ve büyüyen foliküllerin folikül uyarıcı hormona (FSH) duyarlılığını azaltır, özellikle aromataz aktivitesini inhibe eder. AMH, overlerde foliküllerin büyümesini ve gelişmesini destekleyen faktörleri baskılayarak, ikinci mayoz bölünmenin gerçekleşmesini, granüloza hücrelerinin bölünmesini ve progesteron üretimini inhibe eder (154).

Ayrıca, AMH overlerdeki folikül havuzunun boyutunun önemli bir klinik belirteci ve kontrollü over hiperstimülasyonuna yumurtalık yanıtının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (155) PKOS'lu kadınlarda hem serum hem de foliküler sıvıda AMH seviyeleri artar (156) ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (157).

PKOS hastalarında AMH düzeyleri yüksek saptanır ancak mevcut literatür bu konuda oldukça heterojendir (158). Yaşa göre belirlenmiş cut off değerleri mevcut değildir. Önceki referans ve rehberlerde AMH kullanımına yönelik net bir öneri bulunmamaktadır. AMH' deki yaşa bağlı düşüş oranının PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalardan gelmektedir. İlginç olarak AACE-AES 2016 önerilerinde yeterli ovaryan ultrason yapılamadığı durumlarda artmış AMH değerinin (>4,5 ng/mL) PKOM yerine kullanılabileceği belirtilmektedir. Araştırmacılar yaşla birlikte over rezervinin önemli bir belirteci olan preantral folikül sayısının gittikçe azalmakta olduğunu, buna bağlı olarak serum AMH seviyelerinin de yaş arttıkça azaldığını bulmuştur (159-161). PKOS hastalarının plazmasındaki AMH seviyeleri ortalamanın iki veya üç katıdır ve sağlıklı kadınlara göre beş yıl sonra düşmeye başlar (162).

Yeni ultrasonografi teknolojisinin getirdiği imkanlar sayesinde, popülasyonda PKOM kriterlerini karşılayan kadın sayısının artması ve sağlıklı kadınların da PKOS olarak değerlendirilme ihtimallerini azaltmak için PKOM yerine folikül sayısı fazla olduğunda, serum konsantrasyonu yüksek olan anti müllerian hormon (AMH) düzeyinin kullanılması gündeme gelmiştir (131).

2002 yılında, over rezervi belirteci olarak kullanılabileceği keşfedildikten sonra tanısal tetkik olarak kullanımı genişlemiştir (163). AMH ve ovaryan antral folikül sayısı arasında iyi bir korelasyon mevcuttur. Dewailly ve ark., çalışmalarında

foliküllerin granüloza hücrelerinden sentezlenen Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyinin artmış folikül sayısı ile paralellik gösterdiğini tespit etmişlerdir (164). AMH ultrasonografide görülen ve sayılan antral foliküllerden sentezlendiğinden PKOS tanısını koymak için serum AMH düzeyi daha objektif bir parametre olabilir. AMH'nin FSH'nin etkilerini inhibe ettiği gösterildiğinden (165), bu kadınlarda anovülasyonun nedenlerinden biri olarak öne sürülmektedir. Dolaşımdaki AMH konsantrasyonları ne kadar yüksekse, anovülasyonun şiddetinin o kadar yüksek olduğu düşünülmektedir (166). Hatta oligomenore ve hiperandrojenizm ile de korelasyon göstermektedir (159). PKOS u olan kadınlarda; serum AMH değerinin $>35 \text{ pmol / l}$ (veya $>5 \text{ ng / mL}$) olması folikül sayısının > 19 olmasından daha duyarlı ve spesifik gibi gözükmemektedir, 2013 NICE guideline'a göre $>3,5 \text{ ng/ml}$ üzeri artmış ovaryen yanıtı gösterirken $<0,75 \text{ ng/ml}$ altı düşük ovaryen yanıtı gösterir yine yapılan bir meta analizde serum AMH seviyesinin 1 ng/ml altında olması azalmış over rezervi ve $3,5 \text{ ng/ml}$ 'nin üzeri PKOS ile ilişkili bulunmuştur (167). 2016 yılında yapılan bir çalışmada serum AMH seviyesinin, fenotip B olan PKOS'lu kadınlarda fenotip A ve C'ye göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (168).

2.4.4.3. İnsulin direnci ve hiperinsülinemi

Klasik olarak PKOS'taki insülin rezistansı öncelikle obeziteyle ilişkilendirilmiştir. PKOS patogenezinde adipoz doku hipertrofisine bağlı insülin direnci gelişimi ve obezitenin rolü genel olarak kabul görmüştür (169). PKOS lu kadınlarda insülin direnci prevalansı %30 ila %35 oranında görülmektedir ve obez PKOS lu kadınlarda bu oran daha yüksektir. PKOS patofizyolojisinde insülin direnci ve hiperinsülinemi yaygın görülmekle birlikte bir tanı kriteri olarak kullanılmaz.

PKOS lu insülin direnci olan genç kadınlarda geniş pankreatik beta hücre kapasitesi vardır ve açlık durumunda normal homeostazı korumak için kompanseuar hiperinsülinemi geliştirebilirler (170). Bu hastalar glukoz tolerans testine aşırı insülin cevabı geliştirirler. Tip 2 diyabetes mellitus aile öyküsü olanlarda ise beta hücre disfonksiyonu görülür (171).

Tüm yöntemler karşılaştırıldığında insülin direncini tespit etmekte altın standart hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir (172). İntravenöz insülin tolerans testi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemi klemp tekniği

klirik pratikte zaman alan deneyimli personel gerektiren invaziv yöntemler olduğundan kullanılmamaktadır. Bunların yerine klinik partikte sıklıkla bazal açlık insülini, açlık glukoz/insulin oranı (FGIR), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile homeostasis model assessment (HOMA-IR)değerlerine bakılır.

Açlık serum insulin düzeyini ölçmek kolay ve ucuz bir yöntemdir. PKOS tanısı almış normoglisemik kadınlarda 20-30 mu /ml üzerindeki değerler insülin direncini ifade eder. Referans alınan bazal değerler toplumdan topluma farklılık gösterir.

Açlık glukoz/ insülin oranı (FGIR) açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılık arzeder. Oranının 4.5'ten düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir.

Standart oral glukoz tolerans test (OGTT), bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tanısında kullanılan yöntemlerin dayanak noktası olup gerektiğinde insülin duyarlılığını tanımlamada da kullanılabilir. OGTT sırasında zamanlanmış insülin ölümleri dahil, insülin cevabının yokluğunda olduğu gibi normoglisemik kalması için daha fazla miktarda insüline ihtiyaç duyan hastalar tanımlayacağı için anlamlı bir insülin direnci ölümüne olanak sağlar. Çünkü glukoz seviyeleri hesaplamaları tek başına glukoz yükünün alımını takip eden geçici hiperinsülineminin seviyesi hakkında fikir vermez.

PKOS hastalarına 2 saatlik 75 gr OGTT yapılması önerilmektedir. PKOS tanısı alan hastaların %35 nde bozulmuş glukoz toleransı ve yaklaşık %10 nda diabetes mellitus tanımlanmaktadır (29-31). Gukoz intoleransı taraması, prematür adrenarşta, menarş sonrası 2 yıldan daha uzun süren menstrüel düzensizliği olan kızlarda da önerilmektedir. Çünkü hiperinsülinemi hipotalamus-hipofiz-over aks disfonksiyonuna sıklıkla katkıda bulunur ve bu hasta grubu da diyabet ve şiddetli hiperandrojenizm gelişmesi açısından yüksek risk altındadır (173). Elimizdeki kanıtlara göre etkilenen kişilerde erken müdahale ile hastalığın progresyonu  nlenebilir. Bu nedenle bu popülasyonda, insülin direnci için spesifik tarama gereklidir. Serum androjen seviyeleri yüksek olan hastalarda (>150 ng /dl) da şiddetli insülin direnci sendromları ile androjen sekrete eden tümörleri ayırabilmek amacıyla insülin direnci için spesifik tarama yapılması önerilir.

HOMA-IR beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren, diğer tekniklere göre daha basit ve ucuz olması nedeniyle yaklaşık 30 yıldır kullanılan bir yöntemdir. Açlık glukozu ve insülin konsantrasyonunun aritmetik örneklemesinden faydalanılarak insülin duyarlılığı belirlenir. HOMA-IR $[Açlık\ glukozu\ (nmol/L) \times açlık\ insülin\ (\mu U/mL)/22.5]$ ile formülize edilir. Bu metoda göre yüksek HOMA-IR değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. Bu değer normal insanlarda 2 nin altındadır. HOMA-IR skorunun bazı yayınlarda 2,5 bazı yayınlarda ise 2,8' in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (174). HOMA-IR ile insülin direnci tespit edilen kişilerde OGTT ile normal glukoz toleransı saptansa bile hayatlarının ilerleyen zamanlarında Tip 2 DM gelişimi açısından risk taşıdıkları söylenebilir.

Birçok yayın, HOMA-IR'nin insülin direnci teşhisi için standart bir ölçüm olarak kullanılmasını önermiştir [25]. Yapılan bir çalışmada HOMA-IR ın insülin direncini göstermede FGIR' dan daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (175).

HbA1c klinikte yaygın kullanılan kronik glisemi belirtecidir. 2-3 aylık süre boyunca ortalama kan şekeri düzeylerini gösterir. HbA1c, ADA (Amerikan Diyabet Derneği, 2013) tarafından açlık plazma glukozu ve OGTT' ye göre ölçümünün kolay olması ve şart gerektirmemesi (açlık gerekli değildir) ayrıca stres veya hastalık dönemlerinde günden güne daha az değişkenlik göstermesi gibi avantajları nedeniyle bir tarama aracı olarak önerilmiştir. Prediyabet PKOS hastalarının T2DM'ye ilerlemeyi önlemek için mümkün olan en kısa sürede yaşam tarzı müdahalesine ve/veya metformin tedavisine başlamak açısından HbA1c ile takibi önemlidir.

2.4.4.4. Dislipidemi

Dislipidemi PKOS tanısı almış kadınlarda en sık rastlanılan metabolik sorundur. Kılavuzlarda PKOS tanısı almış kadınların %70' inde en az bir lipid parametresinde yükseklik bildirilmiştir (176). Birçoğunda ise lipid parametreleri normaldir. PKOS'ta görülen klasik aterosklerotik lipoprotein profili, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid düzeyleri, total kolesterol/yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oranı ve azalmış HDL düzeyleri ile karakterizedir (177). Lipid parametrelerindeki yüksekliğin hiperandrojenemi genetik veya diyetle alakalı olduğu düşünülmektedir. İnsulin direnciyle ilişkilendirilmemiştir. PKOS lu hem zayıf hem

obez hastalarda dislipidemi görülse de adipoz doku miktarının arttığı durumlarda daha sık saptanmaktadır (178).

2.4.4.5. İnflamasyon

PKOS proinflamatuvar bir süreçtir (179). VKİ den bağımsız olarak tanı almış PKOS hastalarındaki adipoz doku artışı PKOS un inflamatuvar durumunu açıklayabilir (180). PKOS tanısı almış ve sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı bir sistematik derleme ve meta analizde PKOS hastalarının CRP değerlerinin kronik inflamasyonu gösterdiği ve yüksek olduğu görülmüştür (179).

2.5. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

2.5.1. Obezite

PKOS'un obeziteye predispozisyon yapıp yapmadığı halen tam olarak açıklanamamıştır. PKOS'lu obez hastalar diyet ve egzersizle birlikte kilo kaybında zorlanma yaşamaktadırlar. Postprandial termogenezin PKOS'da azaldığı ve bunun da kilo alımına nispeten katkısının olduğu gösterilmiştir (181). VKİ, ilk olarak 1976'da Keys tarafından tanımlanan, ağırlığın boyun karesine oranıdır. VKİ $\text{kilo(kg)/boy}^2(\text{m}^2)$ formülü ile hesaplanır.

Tablo 4. VKİ'ye göre WHO obezite sınıflaması

VKİ	OBEZİTE SINIFLANDIRMASI
< 18,4	ZAYIF
< 18,5-24,9	NORMAL
< 25-29,9	FAZLA KİLOLU
< 30-34,9	SINIF 1 (ORTA) OBEZ
< 35-39,9	SINIF 2 (ŞİDDETLİ) İLERİ OBEZ
40 >	SINIF 3 (ÇOK ŞİDDETLİ) MORBİD OBEZ
WHO: World Health Organization, VKİ: Vücut Kitle İndeksi	

WHO'ya göre obezite derecesini değerlendiren en temel yöntem VKİ 'dir. VKİ de 0,1'lik bir artış PKOS gelişme olasılığı %9 oranında artırdığı görülmüştür (182).

Birçok vakada obezite; yapısal olarak duyarlı kadınlarda gizli kalmış PKOS sendromunun klinik olarak ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

2.5.2. Tip 2 Diyabet

40 yaşından sonra insülin rezistansı bulunan PKOS lu kadınların %40 ında glukoz intoleransı gelişir ve bunların yarısı da 6 yıl içinde diyabetik olmaktadır (183). Yapılan bir meta –analize göre PKOS lu kadınlarda glukoz intoleransı gelişme riski VKİ eşleştirilmiş kontrol grubuna göre 2.5 kat; diyabet gelişme riski ise 4.1 kat artmıştır (184). Yapılan çalışmalarda PKOS ta obeziteden bağımsız olarak intrinsek insülin rezistansı olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokusu az, obez olmayan PKOS lu kadınlarda insülin rezistansı prevelansı yaklaşık %75’dir (169). İntrensek insulin rezistansı; azalmış karaciğer klirensi, artmış pankreatik duyarlılık gibi farklı mekanizmalarla gelişebilir (185). PKOS’la ilgili yapılan temel ve klinik çalışmalarda insülin seviyelerinin artmış olduğu ve buna sekonder insülin direncinin varlığı hem zayıf hem de obez kadınlarda ispatlanmıştır. Bu nedenle, PKOS’lu hastalarda glukoz metabolizması anormalliklerinin taranması önerilmektedir (186).

2.5.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, abdominal obezite, insulin direnci, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren bir metabolik bozukluktur. PKOS hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı %46-%47 olarak bildirilmiştir (187).

PKOS ile metabolik sendrom arasında başta insülin rezistansı ve abdominal obezite olmak üzere birçok benzer nokta vardır. Metabolik sendrom gelişmesine sebep olan mekanizmalar PKOS gelişimine sebep olan mekanizmalarla benzerlik gösterir. Çevresel faktörler, genetik predispozisyon, davranışsal faktörler ve bu faktörler arasındaki olası etkileşimin her iki sendromun ana nedenleri olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte T2DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimi her iki sendromda da benzer mekanizmalarla oluşur. Her iki durumda da insülin rezistansının hiperinsülinemi riskini arttırması, ileriki yaşlarda kilo alımına neden olacak kısır döngüyü yaratır. Özellikle santral obezite, hiperinsulinemi, dislipidemi ve glukoz intoleransı hem PKOS’ta hem de metabolik sendromda bulunur (174). Özellikle

obezitenin erken yaşta önlenmesi ve adolesan dönemde PKOS'un erken tanısı metabolik sendromun önlenmesinde ana hedef olmalıdır (188).

2.5.4. Kardiyovasküler Hastalık

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı kriterlerine göre, PKOS hastalarında dislipidemi sıklığı %70'e yaklaşmaktadır (93). Bozulmuş lipit profili, hiperandrojenemili kadınlarda daha komplike olarak izlenir. ESHRE 2012 cemiyetinin görüşüne göre, herhangi bir yaşta PKOS, kardivasküler hastalık gelişimi bakımından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörü olan depresyon ve anksiyete, PKOS hastalarında da sık görülmektedir (189).

2.5.5. Kemik Metabolizmasındaki Anormallikler

Hipotalamik orjinli amenorelerde osteopeni sık bir bulgudur. PKOS'lu kadınlarda normal iskelet mineralizasyonu ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (41). PKOS'lu kadınlarda düşük öströdiol seviyelerine rağmen hiperandrojenemi ve ilgili metabolik süreçler kemik kütlesini korunmasını sağlar.

Androjen fazlalığı olan PKOS lu kadınlarda VKİ ve androjenler arasındaki ilişki trabeküler kemikte (lumbar spina, femur başı) kortikal kemikten(radius total kalça) daha güçlüdür. En yüksek kemik dansitesi PKOS ve hirsutizmi olan ömenoreik kadınlarda gözlenmiştir. Yeterli östrojen varlığında androjenler kemik üzerine pozitif bir etki yapar. Östrojen seviyelerinin düşük olduğu bazı oligomenoreik ve amenoreik PKOS'lu kadınlar osteopeni riski altında olabilir. Hiperandrojenik kadınlarda görülen yüksek kemik dansitesi androjenlerin bir sonucudur demek için henüz yeterli veri yoktur.

Kemik dansitesindeki artış dolaşımdaki fazla androjenlerin periferik dönüşümü sonucu oluşan östronun zayıf östrojenik etkileri ile ilgili olabilir. Alternatif olarak düşük veya normal total östrodiol seviyesine rağmen serbest östrodioldeki artış SHBG supresyonu nedeniyle olabilir. Bu durum özellikle obez hiperinsulinemik PKOS'lu kadınlarda görülür. PKOS'da kemikteki pozitif etkilerden kısmi olarak sitokinler (interlökin-6), growth faktörler (IGF-1 ve 2, TGF-beta) veya diğer hormonlar (insulin) da sorumlu olabilir.

2.5.6. İnfertilite ve Gebelik Komplikasyonları

PKOS, anovulatuvar infertilitenin majör sebebidir ve genellikle obezite infertiliteye eşlik eder (189). Ovulatuvar disfonksiyon dışında oosit kalitesi veya endometrial reseptivite ve metabolik faktörler gibi sebepler infertiliteye katkıda bulunabilir (189). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınlarda infertilitenin 10 kat daha yaygın olduğunu göstermiştir (190). Subfertilite, VKİ'den bağımsız olarak kontrollere kıyasla PKOS olan kadınlarda 15 kat daha yüksek bulunmuştur. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle vücut ağırlığında %5 - %10 azalma birçok hastada ovulasyon ve fertilite sağlanabilmektedir (191).

PKOS'lu kadınlarda gebelik ve doğum komplikasyonlarını inceleyen çoğu meta-analiz, kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınlarda Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi (PE) ve sezaryen riskinin arttığını bildirmiştir (192). Bazı araştırmalar erken gebelik kaybı riskinin de daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte, PKOS'un erken gebelik kaybında bağımsız etkisinin belirlenmesi zordur ve genel olarak, infertilite tedavisi, obezite ve yaş gibi diğer faktörlerin PKOS'ta erken gebelik kaybı riskini ortadan kaldırmak için ciddi oranda katkıda bulunması muhtemel görünmektedir (193). Ayrıca, PKOS tanısı almış annelerden doğan çocuklar, gebelik yaşına göre yaklaşık 4 kat daha küçük görünmektedir (194).

2.5.7. Kanser

Başta endometrial kanser olmak üzere PKOS ile jinekolojik kanserlerin ilişkisini göz ardı etmek mümkün değildir. PKOS'lu kadınlarda artmış endometrium kanseri riskinden sorumlu olduğu düşünülen mekanizma uzamış anovulasyon ve takibinde progestron ile karşılanmamış, devam eden östrojen sekresyonudur. Karşılanmamış östrojene maruziyet endometrial hücrelerde mitotik aktivitenin artmasına, DNA replikasyon hatalarının artmasına ve sonucunda malign fenotip ortaya çıkmasına neden olmaktadır (195). Endometrial hiperplazi ve hatta endometrium kanseri riski PKOS lu anovulatuvar düzensiz adet gören kadınlarda normal fizyolojiye sahip kadınlara kıyasla 3 kat fazla görülür (196). Diyabetes mellitusun endometrial kanser için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bu ilişki nisbeten obeziteye bağlı olabilir fakat hiperinsülineminin spesifik etkisine dair kanıtlarda mevcuttur. Yapılan

çalışmalarda endometrial kanserli kadınlarda, endometrial stromada insülin bağlanma bölgeleri bulunmuş ve plazma insülin konsantrasyonları artmış olarak gösterilmiştir (197). PKOS 'da artan insülin ve IGF-1 konsantrasyonları in vitro olarak endometrial kanser hücrelerinin büyümesini hızlandırır (198).

2.5.8. Obstruktif uyku apnesi

PKOS'lu kadınlarda uyku apnesi 0-%69 gibi oldukça geniş prevalansa sahiptir (199). Obeziteyle sıklıkla ilişkili olsa da, PKOS'taki uyku apnesi riskinin vücut ağırlığından bağımsız bir mekanizması olduğu düşünülmektedir. Serum androjen düzeyleri ve insülin direnci ile apne arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (200). Hiperandrojenemi ile olan bağlantıyı destekleyen bir başka gözlem de oral kontraseptiflerle tedavi edilmiş kadınların uykuda solunum sıkıntısı yaşama olasılığının daha düşük olduğunu bildirilmesidir (201). Obstruktif uyku apnesinin kendisinin de hipotalamo hipofizer aksı etkilediği düşünülmektedir. Azalmış uyku GnRH FSH ve LH pulsallitesini etkileyerek menstruel anormalliklere yol açabilir (199). Aynı zamanda insülin direnci ile de pozitif korelasyonu görülmüştür. İnsülin direnci yoluyla PKOS ta fenotipin şiddetine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (202).

2.5.9. Depresyon ve Anksiyete

Anksiyete ve depresyon PKOS lu kadınlarda genel popülasyondan daha yaygındır. Cooney ve ark.'nın metaanalizinde, PKOS'lu ve depresif veya anksiyete semptomları olan kadınların, depresyon veya anksiyetesi olmayanlara göre daha yüksek ortalama VKİ ve Ferriman-Gallwey skorları olduğu bulunmuştur. Dilbaz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, PKOS'lu hastalarda obezitenin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile negatif korelasyonu olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca farklı PKOS fenotiplerine göre infertil kadınların sağlık kalitesi profillerini analiz etmişler (203) ve hiperandrojenik PKOS fenotiplerine sahip kadınların, diğer fenotiplerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek VKİ ve hirsutizm skorlarına sahip olduğu ayrıca sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorlarının da anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir (204). PKOS ve depresif semptomları olan kadınlarda ayrıca daha yüksek bir ortalama HOMA-IR değeri olduğu belirtilmiştir (205). Adölesandaki bir genç kızın benlik imajını etkilerken, infertilite sorunu yaşayan

kadında çocuk sahibi olmakla ilgili ciddi endişe oluşturabilir. Bu sebeplerden dolayı PKOS tanısı alan kadınlarda anksiyete ve depresyon taraması yaparak hastaların psikolojik iyilik halini optimize etmek ve hastayı yardım almaya teşvik etmek gerekmektedir.

Tablo 5. PKOS'ta görülen dönemsel komplikasyonların sıklığı

	Prenatal	Çocukluk	Adolesan	Reproduktif dönem	Peri-post menopozal
Hirsutizm/Akne			→	→	
Oligo/anovulasyon			→	→	
Obezite		→	→	→	→
Depresyon/anksiyete			→	→	→
İnfertilite				→	
Diyabet			→	→	→
Kardiyovasküler hastalık				→	→

2.6. AYIRICI TANI

PKOS klinik heterojeniteye sahip endokrin ve metabolik komponentleri olan bir hastalık olması sebebiyle, benzer bulguları gösteren hastalıklardan ayırt edilmesi gerekir. PKOS'la fonksiyonel benzerlik gösteren over hipertekozisi, cushing hastalığı ve klasik olmayan adrenal hiperplazi ve salgıladıkları hormonlarla PKOS'la karışabilen ovaryan ve adrenal kaynaklı tümörler dikkatle araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Ayrıca tiroid fonsiyon bozuklukları ve hiperprolaktinemi nedenleri de ekarte edilmelidir.

2.7. PKOS TANILI HASTAYA YAKLAŞIM

Tanı Sonrası İleri Değerlendirme PKOS takipli hastalarda kısa ve uzun dönem komplikasyonlar ile ek komorbiditeler değerlendirilmelidir. Uluslararası Kanıta Dayalı PKOS Değerlendirme ve Yönetim Klavuzu'na göre;

- PKOS olgularının hepsi kardiyovasküler risk faktörleri ve global kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir.

– Obezite, sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, azalmış fiziksel aktivite saptanan olgular yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.

– Yüksek riskli olgular daha sık olmak üzere tüm PKOS olgularının kan basınçları yıllık kontrol edilmelidir.

– Tüm PKOS olguları kilo alımı ve değişimleri açısından monitorize edilmelidir. Takip sıklığı bireyselleştirilmiş olarak en uzun 6-12 ay aralıklarla olmak üzere her visitte olmalıdır.

– VKİ ve bel çevresi ölçümü ve değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine uygun olarak yapılmalıdır.

– Kilolu ve obez PKOS olgularının, yaştan bağımsız olarak lipid profiline bakılmalıdır. Takip sıklığı değerleri hiperlipideminin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına göre belirlenmelidir.

– Etnisiteler arasındaki farklılıklar unutulmamalıdır.

– PKOS olgularının tümüne bazal glisemik kontrol yapılmalı, ilave risk faktörü olan olgularda değerlendirme her bir ile üç yılda bir devam etmelidir.

– Gestasyonel DM, bozulmuş glukoz toleransı ve DM prevalansı yaştan bağımsız olarak tüm PKOS olgularında artmaktadır.

– Glisemik kontrol için 75 gr OGTT, AKŞ veya HbA1c kullanılabilir. OGTT (75 gr) yüksek riskli PKOS olgularında önerilmektedir. (Yüksek risk şu şekilde tanımlanır: VKİ 25 kg/m²'den büyük olanlar, Asyalı olup VKİ 23 kg/m²'den büyük olanlar, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu veya gestasyonel DM öyküsü olanlar, ailesel tip 2 DM öyküsü veya HT öyküsü olan veya yüksek riskli etnik gruptaki olgular).

– Prekonsepsiyonel dönemde ya da fertilite tedavisi gören tüm gebelere 75 gr OGTT yapılmalıdır. Eğer prekonsepsiyonel dönemde yapılmadıysa 20. haftadan önce ve 24-28. haftalarda tüm olgulara OGTT önerilmelidir.

– Uyku apnesi için taramanın sadece semptomların (horlama, uykudan yetersiz soluk alarak uyanma, gündüz uyuklama ve yorgunluğa bağlı mood değişiklikleri) belirlenmesi ve azaltılmasına yönelik yapılması önerilmektedir.

– PKOS hastalarında iki ile altı kat artmış endometrial kanser riski bulunmakta olup persistan kalın endometrium, anormal uterin kanama ve kilo kaybı varsa endometrial örnekleme yapılmalı ama rutin USG ile endometrial kalınlık taraması önerilmemektedir.

PKOS'un reproduktif dönemdeki ana semptomları menstrüel düzensizlik, infertilite ve hiperandrojenizm bulguları olup tedavide bu spesifik semptomların yönetimi ön planda tutulsa da ilerleyen zamanlarda kadın sağlığını etkileyen metabolik ve diğer sistemik komplikasyonlarla karşı karşıya kalınabileceği unutulmamalıdır. Tanı konulan yaşa göre klinik sonuçlar değişmekle birlikte sıklıkla PKOS tanısı alan hastalarda obezite ve insülin direnci görülebilmekte, uzun dönemde ise dislipidemi, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom ve serebrovasküler olay sıklığında artış izlenebilmektedir (206). İlerleyen yaşla birlikte gebelik komplikasyonları, obezite, glikoz intoleransı, Tip 2 diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklar ve jinekolojik kanserler ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastalar yaşam boyu takip altında olmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır (207). Diyabet, büyük bir sağlık riski olup PKOS lu kadınlarda mortaliteye katkıda bulunur. Glukoz anormalliklerinin erken tespiti, yaşam tarzı müdahalesi ve farmakoterapi ile tedavinin, tip 2 diyabete ilerlemeyi azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle, PKOS tanısı konan tüm kadınlara düzenli olarak diyabet ve IGT (Bozulmuş glukoz toleransı) taraması yapılması önerilmektedir (186). Bu tarama için en doğru test oral glukoz tolerans testidir (OGTT).

Tablo 6. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (208)

	AŞIKAR DM	İZOLE BAG **	İZOLE BGT	BAG+BGT	DM RİSKİ YÜKSEK
APG (≥8ST AÇIKTA)	≥126 MG/DL	100-125 MG/DL	<100MG/DL	100-125 MG/DL	-
OGTT 2.ST PG (75G GLUKOZ)	≥200 MG/DL	<140 MG/DL	140-199 MG/DL	140-199 MG/DL	-
RASTGELE PG	≥200MG/DL +DİYABET SEMPTOMLARI	- -	-	-	-
A1C***	≥%6.5 (≥48 MMOL/MOL)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 MMOL/MOL)

(*) Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemiyle mg/dl olarak ölçülmektedir. AşıkAR DM tanısı için dört kriterden biri yeterli olurken ‘izole BAG ’, ‘izole BGT’, ‘BAG+BGT’ iki kriterin birlikte bulunması şarttır.
(**)2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunmasını benimsemiştir.
(***)Standartize metodlarla ölçülmelidir.
DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.ST PG: 2.saat plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM tanısı, açlık kan glukozu veya HbA1c düzeylerinin ölçülmesi ile veya 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılarak konulur (208) (Tablo 6).

- Açlık kan glukoz düzeyi: 126 mg/dL (6,99 mmol/L) veya üzeri,
- HbA1c düzeyi: %6,5 veya üzeri, yüklemeden 2 saat sonrasında glukoz düzeyi: 200 mg/dL (11,1 mmol/L) veya üzeri değerler Tip 2 DM ile uyumludur.
- Açlık kan glukoz düzeyi: 100-125 mg/dL (5,55-6,94 mmol/L) veya üzeri,
- HbA1c düzeyi: %5,7-%6,4 veya üzeri, İki saat yükleme sonrasında glukoz düzeyi: 140-199 mg/dL (7,77-11,04 mmol/L) veya üzeri değerler bozulmuş glukoz toleransı ile uyumludur (209).

Bu testin PKOS'lu tüm hastalara mı yoksa sadece daha yüksek risk taşıyan hiperandrojenemili, obez, 40 yaş üzeri PKOS hastalarına yapılması gerekliliği halen tartışma konusudur (210). Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Derneği

(AE-PCOS) tarafından atanan bir uzman paneli 2007'de PKOS'lu tüm kadınlara OGTT yapılması gerektiğini önerdi, ancak bazı uzmanlar taramanın obez kadınlarla sınırlandırılması gerektiğini, ailesinde diyabet öyküsü olan, ve /veya kişisel gestasyonel diyabet öyküsü olanlar ve/veya 40 yaşın üzerinde bu özelliklere sahip zayıf kadınların da bozulmuş glukoz intoleransı açısından risk taşıdığı ve tarama programına dahil edilebileceğini savunmuşlardır (186). Daha sonra bu yaklaşım, AE-PCOS (210), Avrupa Endokrinoloji Derneği (5) ve Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (211) tarafından onaylanan bildirilerde de benimsenmiştir.

Bununla birlikte, bu önerileri destekleyen çalışmaların çoğu yaş, obezite ve androjen fazlalığının varlığının veya yokluğunun bu hastalarda glukoz toleransı bozukluklarının gelişimi üzerindeki etkisini ayrıntılı olarak analiz etmediğinden, bu önerileri destekleyen bilimsel kanıtlar yeterli değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 21/09/2022 tarih ve 2022/136 sayılı onayı alındıktan sonra tek merkezli prospektif gözlemsel olarak planlandı (EK-1). Ekim 2022 - Mart 2023 tarihleri arasında infertilite polikliniğine başvuran Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı almış 18-40 yaş aralığındaki hastaları değerlendirdik. Çalışmaya katılan tüm hastalar ekte sunulmuş olan hasta bilgilendirme formunu (EK-2) okuduktan sonra yine ekte sunulmuş olan katılımcı onam formuna imzaları alınarak çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde PKOS tanısı konması ve izlemi için rutin olarak yapılmakta olan testlerin değerlendirilmesi ile hiperandrojenik olan ve olmayan PKOS olgularını karşılaştırdık. Ayrıca tüm hastalar 18-29, 30-34 ve 35-40 yaş olarak 3 gruba ayrıldı. Hastalar hem yaş gruplarına hem de fenotiplerine göre ayrılarak, subgrupları değerlendirdik.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü için G-power 3.1 analizi yapıldığında %95 güven aralığı ile örneklem büyüklüğü hiperandrojenik olan grup için (n=101), hiperandrojenik olmayan (kontrol) grup için (n=101) olgu olarak belirlendi (22).

PKOS, üreme çağında en sık görülen endokrinopati olmasına rağmen etyopatogenezi hakkında halen kesin bir açıklama mevcut değildir. Öne sürülen birçok mekanizma olmakla birlikte, halen tüm klinik tabloyu açıklayabilen bir görüş bulunamamıştır. Genel olarak altta yatan nedenin hipotalamus—hipofiz—over aksındaki normal işleyişinin bozulması, over içindeki büyüme faktörlerinin değişmesi ovaryan ve adrenalenden salınan androjen miktarının artması ve insülin direnci olduğu düşünülmektedir.

PKOS tanısı, belirtilen üç ölçütten en az ikisinin bulunmasıyla konulur: (1) Oligo-anovulasyon, (2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, (3) Ultrasonografide polikistik over görünümü Doğumsal adrenal hiperplazi, androjen üreten neoplazi ve prolaktin yüksekliği gibi hastalıklar da androjen fazlalığına veya oligo-anovulasyona yol açabileceği için diğer endokrinopatilerin dışlanmış olması gerekmektedir.

Kliniğimize infertilite, oligo/amenore, hirsutizm, akne, alopesi nedeniyle başvuran hastalarımızın rutin poliklinik muayenesi esnasında ayrıntılı anamnezi (yaş, boy, kilo, VKİ, son adet tarihi, menstruasyon sıklığı ve miktarı, infertilite durumu (primer /sekonder), obstetrik öyküsü, tanı almış kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, varsa geçirilmiş cerrahi operasyonları, ailede PKOS öyküsü) alındıktan sonra modifiye Ferriman-Gallwey skorlama yöntemi kullanılarak hastaların hirsutizm skoru değerlendirildi. Hiperandrojenizmle ilişkili olarak en sık gözlemlenen klinik bulgu, hirsutizmdir. Hirsutizmi tanımlamak ve değerlendirmek için evrensel bir yöntem olan modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması kullanılır. Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması sonucunun 8'den küçük olması normalken, 8-15 arası değerler hafif hirsutizm ve 15'ten büyük değerler ciddi hirsutizm olarak tanımlanır. Bizim çalışmamızda, Ferrimann-Gallwey skorlaması 8 ve üzerinde olan olgular klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir,

Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile uterus, endometrium, bilateral tubalar ve overler ayrıntılı olarak değerlendirilerek overlerin polikistik over morfolojisi (PKOM) (2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülü ve/veya over hacminde (>10cm³) artış olan over) varlığı kaydedildi.

Son adet in ilk 5 gününde hastalarımızın rutin hormon profili (B- HCG, FSH, LH, E2, TSH, PRL, AMH, 17OHP, Androstenedion, DHEA, DHEAS, Total testosteron, Serbest testosteron, SHBG, FAI...) değerlendirildi. B-HCG, FSH, LH, E2, PRL, TSH chemiluminesans, AMH akses immunassay, TT, SHBG, DHEAS, DHEA, ve 17-hidroksiprogesteron elektrokemiluminesans immunassay (ECLIA) Androstenedion, DHT Enzyme-Linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Biyokimyasal hiperandrojenizmi değerlendirmek için FAI $[Total\ testosteron\ (nmol/L) \div SHBG\ (nmol/L) \times 100]$ formülü hesaplanarak değerlendirildi.

Menstrel siklusun 21-28. günlerinde midluteal progesteron düzeyi (chemiluminesans yöntemi) ölçüldü. Hiperandrojenizmin diğer nedenleri dışlandıktan sonra Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalarımıza ayrıca 8 saatlik açlığı takiben sabah venöz kandan açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insulin, HbA1c, total kolesterol, trigliserid bakıldı. HOMA-IR $[Açlık\ glukozu\ (nmol/L) \times açlık\ insülin$

($\mu\text{U/mL}$)/22.5], FGIR [açlık glukoz/insulin] oranı hesaplandı. Açlık kan şekeri, glikoz oksidaz yöntemi kullanılarak Roche P modülü ile ölçüldü; insülin, immüno-kemilüminesans yöntemi kullanılarak ölçüldü. Total kolesterol ve trigliserid oksidaz yöntemi kullanılarak ölçüldü. HbA1c immunoturbidimetric yöntemle tespit edildi. Polikistik over sendromlu hastalarda insulin direnci HOMA-IR için eşik değeri 2.5 olarak kabul edildi. İnsülin duyarlılığı FGIR eşik değeri 4.5 olarak kabul edildi ve 2 saatlik 75 gr OGTT ile TİP 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı taraması yapıldı. Hastalara tip 2 diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (208).

Hastalara ait tüm veriler PKOS Hasta Takip Formuna kaydedildi (Ek-3).

Çalışmamızda kliniğimizde rutin olarak uygulanan protokol gereğince PKOS tanısı alan hiperandrojenik olan ve olmayan hastalar 75 gr OGTT sonuçları değeriendirilerek, tip 2 diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı riskleri karşılaştırıldı.

Çalışmamıza 18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük kadınlar, gebe olan hastalar, öncesinde tanı konmuş bilinen Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanısı ile tedavi alan hastalar ve bozulmuş glukoz intoleransı tanısı almış ve izlemde olan hastalar, hiperandrojenemiye neden olabilecek diğer hastalıkları olan hastalar (Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi, Cushing Sendromu, Hipotiroidi, Hiperprolaktinemi... vb), Son üç ay içerisinde herhangi bir hormonal yöntem kullanan hastalar dahil edilmemiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) program kullanılarak analiz edildi. Tüm sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değeriendirildi. Kategorik değışkenler için yüzde ve oran değerieleri kullanılarak Ki-kare testi kullanılarak gruplar arası farklar hesaplandı. Normal dağılan sayısal verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ($\pm$ standart sapma) kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanıldı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını değeriendirmek için Post Hoc analizi uygulandı. Bağımsız sayısal verilerin karşılaştırılmasında veri dağılımına göre Student-t ya da

Mann-Whitney U testleri yanında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi de kullanıldı. Sayısal verilerin korelasyon analizinde verilerin dağılımına göre Spearman ya da Pearson testleri uygulandı. Receiver operating characteristic (ROC) analizi ile hiperandrojenik PKOS hastaların verilerine ait tanısal değeri hesaplandı. Ayrıca bulunan eşik değerlere göre sensitivite ve spesifisite oranları da analiz edildi. *P* anlamlılık değeri 0.05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırmanın verileri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniklerine başvuran hastaların, yaş grupları, fenotipik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar değerlerinden oluşmakta olup verilerin analizi bu bölümde yapılmıştır. Bu bölümde PKOS tanısı almış hastalar yaş grupları, fenotip, modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre hiperandrojenik olan ve olmayan gruplara ayrılarak, her bir subgrubun tanımlayıcı bilgileri, klinik bulguları ve laboratuvar bulgularının analizleri, ayrıca klinik hiperandrojenizmin ile bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak test sonuçları ve koreleasyonlar yer almaktadır.

4.1. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya kliniğimize Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış, dahil edilme kriterlerini taşıyan 202 hasta dahil edildi. Hasta grubunun (n=202) demografik verilerini incelediğimizde (Tablo 7), yaş ortalaması 29.53 ± 5.66 , VKİ (Vücut Kitle Indexi) ortalamaları 27.50 ± 5.43 kg /m²), Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre mFG skor değeri ise 7.01 ± 4.09 idi. Hastaların %22,3'ünde (n=45) saç dökülmesi öyküsü, %17,3'ünde (n=35) ise akne şikayeti mevcuttu. Ancak hastalarda virilizasyon bulguları izlenmedi. Hastaların %61,4'ünde (n=124) dismenore, %63,9'unda (n=129) ise premenstruel sendrom yakınması vardı. Hastaların %86,8'i (n=135) hiç gebe kalmamış, %13,2'sinin (n=67) ise bir veya birden fazla gebeliği olmuştu. 20 hafta üzeri doğumu olmayan hastaların oranı %73,8'di (n=149). 20 hafta üzeri bir veya birden fazla doğum yapan hastaların oranı %26,2'tü (n=53). Hastaların %10,9'u (n=22) sinin bir veya birden fazla erken gebelik kaybı vardı. Ektopik gebelik oranı %1,0 (n=2), doğup ölmüş çocuğu olan hastaların oranı ise %3,0 (n=6) idi. Hiç yaşayan çocuğu olmayan hastaların oranı %74,8 (n=151), bir ve/veya birden fazla çocuğu olan hastaların oranı ise %25,2 (n=51) idi. Hastaların kliniğimize başvuru nedenleri içinde primer infertilite %43,1 (n=87) ile ilk sırayı aldı. Primer infertilite, sekonder infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran toplam hasta sayımız (n=133) tü ve örneklem grubumuzun %65,9'unu oluşturuyordu. Bu grupta primer

infertilite nedeniyle başvuru oranı (%65.4), sekonder infertilite nedeniyle başvuru oranı (%33.1), tekrarlayan gebelik kaybıyla başvuru oranı ise (%1.5) idi (Tablo 7).

Tablo 7. PKOS tanısı almış hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Ort ± Sd
Yaş (Ortalama±SD)	29.53±5.66
Boy (cm)	162.47±5.86
Ağırlık (kg)	72.75±14.66
VKİ (kg/m ²)*	27.50±5.43
Modifiye Ferriman-Gallwey skoru (mFGS)**	7.01±4.09
Polikistik over sendromlu hasta grubu n, (%)	
F-G Skoru 8 altı	101 (%50)
F-G skoru 8 ve üstü	101 (%50)
Saç dökülmesi, n, (%)	
Var	45 (%22.3)
Yok	157 (%77.7)
Akne, n, (%)	
Var	35 (%17.3)
Yok	167 (%82.7)
Premenstrüel sendrom (PMS)*, n, (%)	
Var	129 (%63.9)
Yok	73 (%36.1)
Dismenore, n, (%)	
Var	124 (%61.4)
Yok	78 (%38.6)
Gravide, n, (%)	
Nulligravid	135 (%86.8)
1 ve 1 den fazla gebe kalmış olan	67 (%13.2)
Parite, n, (%)	
Nullipar	149 (%73.8)
1 ve 1 den fazla doğum yapmış olan	53 (%26.2)
Abortus, n, (%)	
Abortu olmayan	180 (%89.1)
1 ve 1 den fazla abortu olan	22 (%10.9)
Ektopik gebelik, n, (%)	
0	200 (%99.0)
1	2 (%1.0)
Doğup ölen, n, (%)	
0	196 (%97.0)
1	6 (%3.0)
Yaşayan çocuk, n, (%)	
Hiç yaşayan çocuk yok	151 (%74.8)
1 ve 1 den fazla yaşayan çocuğu olan	51 (%25.2)
Başvuru nedeni, n, (%)	
Primer infertil	87 (%43.1)
Sekonder infertil	44 (%21.8)
Hirsutizm	15 (%7.4)
Akne	2 (%1.0)
Anormal uterin kanama (AUK)****	2 (%1.0)
Oligomenore	25 (%12.4)
PKOS Kontrol Müracatı	12 (%5.9)
Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK)*****	2 (%1.0)
Polimenore	2 (%1.0)
Sekonder Amenore	11 (%5.4)

*VKİ:Vücut kitle indexi, **mFGS: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru, ***PMS: Premenstrüel sendrom, ****AUK:Anormal uterin kanama, *****TGK:Tekrarlayan gebelik kaybı

Olguların klinik özellikleri incelendiğinde (Tablo 8) olguların %15.3'ünde (n=31) düzenli menstruel siklusu vardı, %74.8 inde (n=151) oligomenore, % 6,9'unda (n= 14) sekonder amenore, %3 ünde (n=6) polimenore yakınması mevcuttu. Olguların sağ ve sol over morfolojilerini incelediğimizde hastaların % 76,2 sinin (n=154) her iki overin polikistik over morfolojisinde (PKOM) olduğunu tespit ettik. Sağ overde 10 cm³ ve üzerinde hacim artışı olan (%10.4) (n=21) hasta varken sol over hacim artışı olan %9,9 (n=20) hasta vardı. Hastaların %7,4 nde (n=15) bilateral overler multifoliküler görünümde izlendi. Ayrıca sağ over morfolojisi normal görünümde olan %5,9 (n=12), sol over morfolojisi normal görünümde olan %6,4 (n=13) hasta vardı.

Tablo 8. PKOS tanısı almış hastaların klinik özellikleri

Hirsutismus, n, (%)	
F-G Skoru 8 altı	101 (%50)
F-G skoru 8 ve üstü	101 (%50)
Menstrüel Siklus Düzeni, n, (%)	
Normal menstruel siklus	31 (%15.3)
Oligomenore	151 (%74.8)
Sekonder amenore	14 (%6.9)
Polimenore	6 (%3.0)
PKOM*, n, (%)	
Sağ over morfolojisi	
PKOM	154 (%76.2)
Multifoliküler over morfolojisi	15 (%7.4)
Normal over morfolojisi	12 (%5.9)
Over hacmi 10 cm ³ ve üzeri olanlar	21 (%10.4)
Sol over morfolojisi	
PKOM	154 (%76.2)
Multifoliküler over morfolojisi	15 (%7.4)
Normal over morfolojisi	13 (%6.4)
Over hacmi 10 cm ³ ve üzeri olanlar	20 (%9.9)

*PKOM: Polikistik over morfolojisi

PKOS tanısı alan 202 olguyu fenotiplerine göre A,B,C,D gruplarına ve 18-29 yaş, 30-34 yaş, 35-40 yaş gruplarına ayırarak demografik özelliklerini ve biyokimyasal değerleri karşılaştırdık. Ayrıca PKOS grubunu Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemine göre hiperandrojenik olmayan (F-G: < 8) (n=101) ve hiperandrojenik olan (F-G ≥ 8) (n=101) iki gruba ayırarak her iki grupta aynı parametreler analiz edildi.

4.2. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK BULGULARI VE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK TABLOLAR

Tüm olguları yaş gruplarına göre 3 grupta incelediğimizde (Tablo 9) 18-29 yaş grubunda VKİ'nin 30-34 ve 35-40 yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu ($p<0.05$) ve en yüksek VKİ 28.52 ± 5.55 (kg/m²) ile 30-34 yaş grubuna ait olduğunu tespit ettik. İkili karşılaştırmalarda yaş gruplarında, adet düzenleri arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Hastaların 35-40 yaş olgu grubunda polikistik over morfolojisi oranı (%59.1) olup diğer yaş gruplarına göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 9. PKOS tanısı almış hastaların 18-29 yaş, 30-34 yaş ve 35-40 yaş gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırması

Demografik özellikler	Yaş grupları			p
	18-29 yaş (n=70) 1.grup	30-34 yaş (n=66) 2.grup	35-40 yaş (n=66) 3.grup	
Yaş (Ortalama $\pm$ SD)	22.70 $\pm$ 2.10	30.41 $\pm$ 0.80	35.89 $\pm$ 1.30	($p<0.05$)(a,b,c)
VKİ* (kg/m ²)	25.81 $\pm$ 4.72	28.52 $\pm$ 5.55	28.27 $\pm$ 5.65	($p<0.05$)(a,b)
Modifiye Ferriman-Gallwey skoru (mFGS)**	6.97 $\pm$ 0.49	7.23 $\pm$ 0.44	6.83 $\pm$ 0.55	0.85
PMS, n, (%)***				
Var	47 (%67.1)	45 (%68.2)	37 (%56.1)	0.27
Dismenore, n, (%)				
Var	46 (%65.7)	42 (%63.6)	36 (%54.5)	0.36
Adet düzeni n, (%)				
Normal (N)	12 (%17.1)	11 (%16.7)	8 (%12.1)	0.63
Oligomenore	52 (%74.3)	48 (%72.7)	51 (%77.3)	
Sekonder amenore	6 (%8.6)	4 (%6.1)	4 (%6.1)	
Polimenore	0 (%0)	3 (%4.5)	3 (%4.5)	
PKOM n, (%)				
Sağ over morfolojisi				
PKOM****	59 (%84.3)	56 (%84.8)	39 (%59.1)	($p<0.05$)(b,c)
Multifoliküler over morfolojisi	4 (%5.7)	2 (%3.0)	9 (%13.6)	
Normal over morfolojisi	2 (%2.9)	4 (%6.1)	6 (%9.1)	
Over hacmi 10 cm ³ ve üzeri olanlar	5 (%7.1)	4 (%6.1)	12 (%18.2)	
Sol over morfolojisi				
PKOM	59 (%84.3)	56 (%84.8)	39 (%59.1)	($p<0.05$)(b,c)
Multifoliküler over morfolojisi	4 (%5.7)	2 (%3.0)	9 (%13.6)	
Normal over morfolojisi	2 (%2.9)	4 (%6.1)	7 (%10.6)	
Over hacmi 10 cm ³ ve üzeri olanlar	5 (%7.1)	4 (%6.1)	11 (%16.7)	

Yaş gruplarına göre: 1.grup (18-29 yaş (n=70)), 2.grup (30-34 yaş (n=66)), 3.grup (35-40 yaş (n=66))
Grup karşılaştırmaları harflerle ifade edilmiştir. 1.grup-2.grup= a, 1.grup-3.grup= b, 2.grup-3.grup= c,
* VKİ: Vücut kitle indexi, **mFGS: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru, ***PMS: Premenstrüel sendrom, ****PKOM: Polikistik over morfolojisi

Yaş gruplarına göre biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında (Tablo 10) 35-40 yaş grubunda AMH (anti-müllerian hormon) değeri 5.07 ± 0.45 (ng/ml) ve free testosteron (fT) değeri 1.91 ± 0.12 (ng/dl), 1,4 androstenoion (A) 2.95 ± 0.16 (ng/ml), olup diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Seks hormon binding globülin (SHBG) düzeyi 54.99 ± 4.63 (nmol/l) 30-34 yaş grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). 30-34 yaş grubunda en yüksek AMH değeri 7.99 ± 0.67 (ng/ml) değeri elde edilmiştir. 30-34 yaş grubunda total testosteron (TT) değeri 0.39 ± 0.03 (µg/L), FAI (Free androjen index) değeri 7.30 ± 1.01 , dihidrotestosteron (DHT) değeri 201.28 ± 20.98 (nmol/l) olup 35-40 yaş grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). 18-29 yaş grubunda HbA1c değeri % 5.38 ± 0.34 olup diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmada, FGIR $< 4,5$ olan hasta sayısında gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

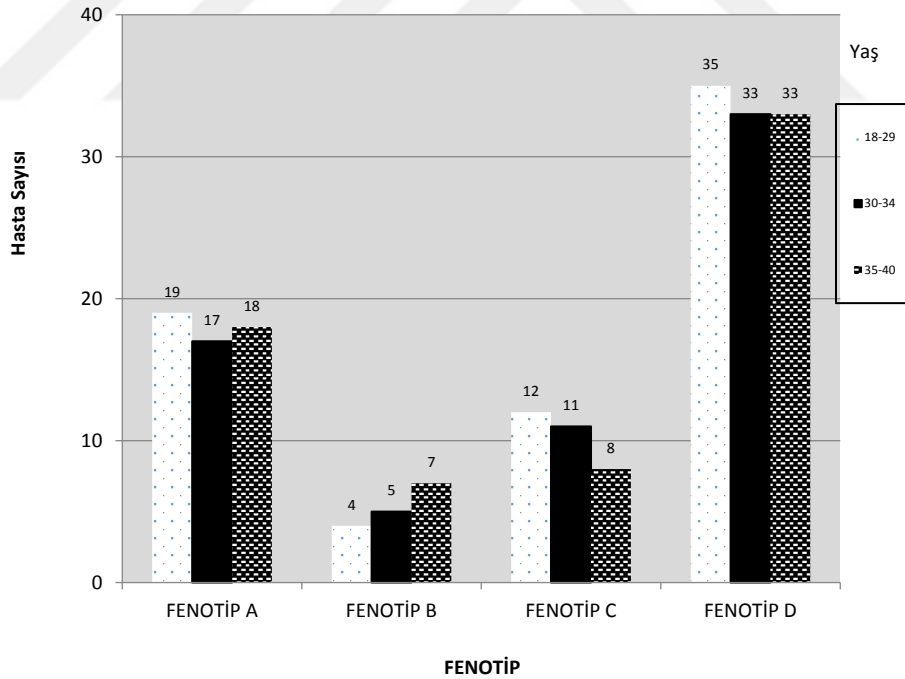
Tablo 10. PKOS tanısı almış hastaların 18-29 yaş, 30-34 yaş ve 35-40 yaş gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	18-29 yaş (n=70) 1.grup	30-34 yaş (n=66) 2.grup	35-40 yaş (n=66) 3.grup	p
AMH (ng/ml)	7.90 ± 0.55	7.99 ± 0.67	5.07 ± 0.45	($p < 0.05$) (b,c)
TOTAL TESTOSTERON (µg/L)	0.36 ± 0.02	0.39 ± 0.03	0.32 ± 0.01	($p < 0.05$) (c)
FREE TESTOSTERON (ng/dl)	2.58 ± 0.13	2.68 ± 0.16	1.91 ± 0.12	($p < 0.05$) (b,c)
FAI	5.40 ± 0.49	7.30 ± 1.01	4.86 ± 0.34	($p < 0.05$) (c)
DHT (nmol/l)	156.99 ± 16.01	201.28 ± 20.98	142.74 ± 13.48	($p < 0.05$) (c)
17 OH PROGESTERON (ng/dl)	0.50 ± 0.06	0.65 ± 0.27	0.59 ± 0.07	0.53
1,4 ANDROSTENODİON (ng/ml)	3.69 ± 0.14	3.49 ± 0.21	2.95 ± 0.16	($p < 0.05$) (b,c)
DHEA (µg/dl)	5.27 ± 0.24	4.59 ± 0.24	5.24 ± 0.34	0.98
DHEAS (µg/dl)	234.00 ± 9.92	224.21 ± 13.57	193.70 ± 10.76	($p < 0.05$) (b)
SHBG (nmol/l)	48.30 ± 4.28	41.31 ± 3.93	54.99 ± 4.63	($p < 0.05$) (c)
MİDLUTEAL PROGESTERON (µg/L)	3.46 ± 0.44	4.18 ± 0.59	4.95 ± 0.63	0.17
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	177.87 ± 33.61	181.39 ± 37.12	189.65 ± 43.96	0.41
TRİGLİSERİD (mg/dl)	106.41 ± 8.91	118.50 ± 8.83	108.67 ± 8.31	0.32
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	86.24 ± 9.67	87.76 ± 8.26	87.29 ± 7.23	0.76
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	106.00 ± 3.99	109.77 ± 4.07	105.08 ± 4.35	0.17
AÇLIK İNSÜLİN (mU/l)	11.58 ± 1.37	11.83 ± 1.21	11.01 ± 1.56	0.91
HOMA-IR	2.54 ± 0.26	2.68 ± 0.27	3.05 ± 0.76	0.32
HbA1c (%)	5.38 ± 0.34	5.50 ± 0.33	5.55 ± 0.35	($p < 0.05$) (a,b)
FGIR **	13.02 ± 1.14	11.49 ± 1.10	10.52 ± 0.68	0.20
İnsülin direnci var (FGIR)	5 (%7.1)	8 (%12.1)	5 (%7.6)	0.53
İnsülin direnci yok	65 (%92.9)	58 (%87.9)	61 (%92.4)	

Yaş gruplarına göre: 1.grup (18-29 yaş (n=70)), 2.grup (30-34 yaş (n=66)), 3.grup (35-40 yaş (n=66)), Grup karşılaştırmaları harflerle ifade edilmiştir. 1.grup-2.grup= a, 1.grup-3.grup= b, 2.grup-3.grup= c, *75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri, **FGIR: Açlık glukoz/ insülin oranı $< 4,5$ ise insulün duyarlılığı azalmış, insulün direnci artmıştır.

4.3. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN FENOTİPLERE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK BULGULARI VE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK TABLOLAR

PKOS'lu olguları (n= 202) fenotiplere göre ayırdığımızda A grubunda (H+PKOM+OA) 54, B grubunda (HA+OA) 16, C grubunda (HA+PKOM) 31 olgu yer almakta olup 101 olgu ise Fenotip D (OA+ PKOM) grubundadır. Fenotip A (PKOM + HA+ OA) (%26.7) grubunda 18-29 yaş aralığında 19 (%9.4), 30-34 yaş aralığında 17 (%8.4), 35-40 yaş aralığında 18 (%8.9) hasta, fenotip B (HA+OA) (%8) grubunda 18-29 yaş aralığında 4 (%2), 30-34 yaş aralığında 5(%2.5), 35-40 yaş aralığında 7 (%3.5) hasta, fenotip C (HA+PKOM) (%15.3) grubunda 18-29 yaş aralığında 12 (%5.9), 30-34 yaş aralığında 11 (%5.4), 35-40 yaş aralığında 8 (%4) hasta, fenotip D grubunda (PKOM+OA) (%50) ise 18-29 yaş aralığında 35 (%17.3), 30-34 yaş aralığında 33 (%16.3), 35-40 yaş aralığında 33 (%16.3) hasta bulunmaktadır (Şekil 11).



Şekil 11. Fenotiplere göre yaş gruplarının dağılımı

Tablo 11. PKOS fenotiplerinin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

	Fenotipler				p
	A (n=54) (H+PKOM+OA) 1.grup	B (n=16) (HA+OA) 2.grup	C (n=31) (HA+PKOM) 3.grup	D (n=101) (PKOM+OA) 4.grup	
Yaş (Ortalama±SD)	29.30±5.60	31.38±4.80	28.81±5.42	29.58±5.90	0.51
VKİ* (kg/m2)	29.28±5.01	28.56±5.92	27.94±4.96	26.25±5.45	(p<0.05)(c)
Modifiye Ferriman-Gallwey skoru (mFGS)**	9.76±0.26	11.00±0.93	10.84±0.72	3.73±0.17	(p<0.05)(c,e,f)
Premenstrüel sendrom, n, (%)***					
Var	33 (%61.1)	6 (%37.5)	19 (%61.3)	71 (%70.3)	(p<0.05)(e)
Dismenore, n, (%)					
Var	31 (%57.4)	8 (%50.0)	19 (%61.3)	66 (%65.3)	0.59
Adet Düzeni, n, (%)					
Normal menstrüel siklus	0 (%0)	0 (%0)	31 (%100.0)	0 (%0)	(p<0.05)(b,d,f)
Oligomenore	46 (%85.2)	14 (%87.5)	0 (%0)	91 (%90.1)	(p<0.05)(b,d,f)
Sekonder amenore	6 (%11.1)	2 (%12.5)	0 (%0)	6 (%5.9)	(p<0.05)(b,d,f)
Polimenore	2 (%3.7)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%4.0)	(p<0.05)(b,f)
PKOM****, n, (%)					
Sağ over morfolojisi					
PKOM	53 (%98.1)	0 (%0)	27 (%87.1)	74 (%73.3)	(p<0.05)(a,b,c,d,e)
Multifoliküler over morfolojisi	0 (%0)	5 (%31.2)	0 (%0)	10 (%9.9)	(p<0.05)(a,c,d,e)
Normal over morfolojisi	0 (%0)	11 (%68.7)	0 (%0)	1 (%1.0)	(p<0.05)(a,d,e)
Over hacmi 10 cm3 ve üzeri olanlar	1 (%1.9)	0 (%0)	4 (%12.9)	16 (%15.8)	(p<0.05)(b,c,d,e)
Sol over morfolojisi					
PKOM	54 (%100.0)	0 (%0)	27 (%87.1)	73 (%72.3)	(p<0.05)(a,b,c,d,e)
Multifoliküler over morfolojisi	0 (%0)	5 (%31.3)	0 (%0)	10 (%9.9)	(p<0.05)(a,c,d,e)
Normal over morfolojisi	0 (%0)	11 (%68.7)	0 (%0)	2 (%2.0)	(p<0.05)(a,d,e)
Over hacmi 10 cm3 ve üzeri olanlar	0 (%0)	0 (%0)	4 (%12.9)	16 (%15.8)	(p<0.05)(b,c,d,e)

Fenotiplere göre 1.grup fenotip A (n=54) (H+PKOM+OA), 2.grup fenotip B (n=16) (HA+OA)

3.grup fenotip C (n=31) (HA+PKOM), 4.grup fenotip D (n=101) (PKOM+OA)

Grup karşılaştırmaları harflerle ifade edilmiştir.

1.grup-2.grup= a 2.grup-3.grup= d 3.grup-4.grup= f, 1.grup-3.grup= b 2.grup-4.grup= e, 1.grup-4.grup= c, * VKİ: Vücut kitle indexi, **mFGS: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru, ***PMS: Premenstrüel sendrom, ****PKOM: Polikistik over morfolojisi

PKOS fenotipleri demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 11). İkili karşılaştırmalarda hiperandrojenik olmayan fenotip D grubunda olan hastaların BMI değeri 26.25±5.45 olup fenotip A grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (p<0.05). mFGS (Modifiye Ferriman-Gallwey skoru) değeri 3.73±1.70

olup diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca fenotip D grubunda premenstruel sendrom görülme oranı (%70.3) olup fenotip B grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İkili karşılaştırmalarda Fenotip A grubunda PKOM diğer fenotiplere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Fenotip B grubundaki hastalarda PKOM izlenmemiştir. Fenotip C grubundaki hastaların %100'ünde düzenli menstrüel siklus olduğu görülmüştür. Fenotip A ve D grubunda oligomenore/amenore oranı fenotip C grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 12. PKOS fenotiplerinde biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

	Fenotipler				p
	A (n=54) (H+PKOM+OA) 1.grup	B (n=16) (HA+OA) 2.grup	C (n=31) (HA+PKOM) 3.grup	D (n=101) (PKOM+OA) 4.grup	
AMH (ng/ml)	9.42±0.82	7.21±1.51	5.35±0.50	6.19±0.38	($p<0.05$) (a,b,c)
TOTALTESTOSTERON (µg/L)	0.39±0.03	0.36±0.04	0.34±0.03	0.34±0.02	0.39
FREE TESTOSTERON (ng/dl)	2.69±0.17	2.20±0.28	2.34±0.17	2.29±0.11	0.28
FAI	7.54±1.09	7.07±1.12	6.59±1.97	4.96±0.37	($p<0.05$) (a,b,c,e,f)
DHT (nmol/l)	200.52±20.46	129.66±19.82	213.44±32.54	140.36±12.31	($p<0.05$) (c,f)
17OHPROG (ng/dl)	0.85±0.33	0.56±0.13	0.42±0.08	0.49±0.05	0.39
1,4 ANDROSTENODİON (ng/ml)	3.47±0.20	3.22±0.25	3.34±0.23	3.38±0.15	0.94
DHEA (µg/dl)	4.83±0.32	5.16±0.60	5.44±0.45	5.01±0.21	0.70
DHEAS (µg/dl)	213.89±13.29	227.38±24.20	256.45±14.89	206.18±9.47	($p<0.05$) (b,d,f)
SHBG (nmol/l)	38.67±3.80	45.71±8.96	53.26±8.12	52.14±3.50	($p<0.05$) (c)
MİDLUTEAL PROGESTERON (µg/L)	2.60±0.46	3.19±0.96	5.33±0.78	4.83±0.51	($p<0.05$) (b,c)
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	184.00±31.93	205.63±48.68	176.26±31.16	180.69±41.13	($p<0.05$) (a,d,e)
TRİGLİSERİD (mg/dl)	127.11±11.33	113.69±14.81	105.10±10.94	103.97±6.81	0.26
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	86.91±8.48	88.19±11.81	85.42±8.27	87.50±7.93	0.63
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	111.72±39.38	112.38±32.38	110.42±31.71	102.44±3.12	0.31
AÇLIK İNSÜLİN (mU/l)	11.24±1.02	8.43±1.07	17.85±3.87	10.12±0.83	($p<0.05$) (b,d,f)
HOMA-IR	2.69±0.28	1.96±0.26	4.18±1.57	2.47±0.23	0.16
HbA1c (%)	5.57±0.36	5.54±0.41	5.52±0.32	5.42±0.34	($p<0.05$)(c)
FGIR **	11.15±1.13	13.24±1.69	8.88±0.99	12.66±1.01	($p<0.05$) (b,d,f)
İnsülin direnci var	7 (%13.0)	0 (%0)	7 (%22.6)	4 (%4.0)	($p<0.05$)(c,d,f)
İnsülin direnci yok	47 (%87.0)	16 (%100.0)	24 (%77.4)	97 (%96.0)	

Fenotiplere göre 1.grup fenotip A (n=54) (H+PKOM+OA), 2.grup fenotip B (n=16) (HA+OA) 3.grup fenotip C (n=31) (HA+PKOM), 4.grup fenotip D (n=101) (PKOM+OA)

Grup karşılaştırmaları harflerle ifade edilmiştir.

1.grup-2.grup= a 2.grup-3.grup= d 3.grup-4.grup= f, 1.grup-3.grup= b 2.grup-4.grup= e, 1.grup-4.grup= c, *75 gr OGTT 0.saat glukoz: açlık kan şekeri, **FGIR: Açlık glukoz/ insülin oranı < 4,5 ise insülin duyarlılığı azalmış, insülin direnci artmıştır.

Dört fenotip grubundaki olgular biyokimyasal parametreler ve hormon değerleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 12). Fenotip A grubunda olan hastaların AMH (anti-müllerian hormon) değeri 9.42 ± 0.82 (ng/ml), FAI değeri 7.54 ± 1.09 olup ikili karşılaştırmalarda diğer fenotiplere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Fenotip C grubunda en düşük AMH değeri 5.35 ± 0.50 (ng/ml) görüldü. Fenotip D grubunda FAI 4.96 ± 0.37 olup diğer fenotiplere göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Fenotip C grubunda olan hastaların DHEAS (dehidroepiandrosteron sülfat) değeri 256.45 ± 14.89 (µg/dl) olup diğer fenotiplere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Fenotip A grubunda SHBG değeri 38.67 ± 3.80 (nmol/l) olup fenotip D grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Fenotip A grubunda mid luteal progesteron değeri 2.60 ± 0.46 (µg/L) olup fenotip C ve D grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Fenotip B grubunda total kolesterol değeri 205.63 ± 48.68 (mg/dl) olup diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Fenotip C grubunda açlık insülin değeri 17.85 ± 3.87 (mU/l) olup diğer fenotiplere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). FGIR değeri ise 8.88 ± 0.99 olup diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Fenotip A grubunda HbA1c değeri ise 5.57 ± 0.36 olup ikili karşılaştırmalarda fenotip D grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer değerler yönünden fenotipler arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Fenotipler arasında ikili karşılaştırma yapıldığında, FGIR $< 4,5$ olan hasta sayısına göre fenotip A da insülin duyarlılığı azalan hasta sayısı fenotip D ye göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). C fenotipli kadınlarda insülin duyarlılığı azalan hasta sayısı B ve D fenotipli kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

4.4. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN KLİNİK HİPERANDROJENİZME GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK BULGULARI VE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK TABLOLAR

Klinik hiperandrojenizmi olmayan fenotip D (PKOM+OA) grubu ile hiperandrojenik olan PKOS olguları (Fenotip A,B,C) demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 13. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı alan ($F-G \geq 8$) ve almayan ($F-G: < 8$) gruplardaki PKOS’lu olgularda demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

	Hiperandrojenizm		p
	($F-G: < 8$) (n=101) Non-hirsutik olanlar Fenotip D	($F-G \geq 8$) (n=101) Hirsutik olanlar Fenotip A,B,C	
VKİ* (kg/m ²)	26.25±5.45	28.75±5.13	0.001*
Modifiye Ferriman-Gallwey skoru (mFGS)**	3.73±0.17	10.29±0.30	0.0001*
Premenstrüel sendrom, n, (%)***			
Var	71 (%70.3)	58 (%57.4)	0.04*
Dismenore, n, (%)			
Var	66 (%65.3)	58 (%57.4)	0.15
Menstrüel siklus Düzeni, n, (%)			
Normal menstrüel siklus	0 (%0)	31 (%30.7)	0.0001*
Oligomenore	91 (%90.1)	60 (%59.4)	
Sekonder amenore	6 (%5.9)	8 (%7.9)	
Polimenore	4 (%4.0)	2 (%2.0)	
PKOM****, n, (%)			
Sağ over morfolojisi			
PKOM	74 (%73.3)	80 (%79.1)	0.001*
Multifoliküler over morfolojisi	10 (%9.9)	5 (%5.0)	
Normal over morfolojisi	1 (%1.0)	11 (%10.9)	
Over hacmi 10 cm ³ ve üzeri olanlar	16 (%15.8)	5 (%5.0)	
Sol over morfolojisi			
PKOM	73 (%72.3)	81 (%80.1)	0.001*
Multifoliküler over morfolojisi	10 (%9.9)	5 (%5.0)	
Normal over morfolojisi	2 (%2.0)	11 (%10.9)	
Over hacmi 10 cm ³ ve üzeri olanlar	16 (%15.8)	4 (%4.0)	

* VKİ:Vücut kitle indexi, **mFGS: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru, ***PMS: Premenstrüel sendrom, ****PKOM: polikistik over morfolojisi

Fenotip A,B,C ($F-G \geq 8$) olgu grubunda VKİ 28.75±5.13 (kg/m²), mFGS 10.29±0.30 olup fenotip D grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Hiperandrojenik olmayan fenotip D grubunda premenstrüel sendrom oranı %70.3 olup, klinik hiperandrojenizm tanımlanan ($F-G \geq 8$) fenotip A,B,C gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Fenotip A,B,C gruplarında (hirsutik PKOS) normal menstrüel siklusları olanlar fenotip D grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Fenotip D grubunda oligomenore oranı anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Hirsutik fenotip A,B,C gruplarında hastaların sağ ve sol over morfolojilerinde PKOM anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 14. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı alan (F-G $\geq$ 8) ve almayan (F-G: < 8) gruplardaki PKOS’lu olgularda hormonal ve diğer biyokimyasal değerlerin karşılaştırması

	Hiperandrojenizm		p
	(F-G: < 8) (n=101) Non-hirsutik Fenotip D	(F-G $\geq$ 8) (n=101) Hirsutik olan Fenotip A,B,C	
AMH (ng/ml)	6.19 $\pm$ 0.38	7.82 $\pm$ 0.55	0.016*
TOTALTESTOSTERON (μ g/L)	0.34 $\pm$ 0.02	0.37 $\pm$ 0.01	0.26
FREE TESTOSTERON (ng/dl)	2.29 $\pm$ 0.11	2.49 $\pm$ 0.12	0.24
FAI	4.96 $\pm$ 0.37	6.73 $\pm$ 0.68	0.025*
DHT (nmol/l)	140.36 $\pm$ 12.31	193.26 $\pm$ 15.27	0.008*
17OHPROG (ng/dl)	0.49 $\pm$ 0.05	0.67 $\pm$ 0.18	0.35
ANDRO1.4 (ng/ml)	3.38 $\pm$ 0.15	3.39 $\pm$ 0.13	0.95
DHEA (μ g/dl)	5.01 $\pm$ 0.21	5.07 $\pm$ 0.24	0.85
DHEAS (μ g/dl)	206.18 $\pm$ 9.47	229.09 $\pm$ 9.37	0.09
SHBG (nmol/l)	52.14 $\pm$ 3.50	44.26 $\pm$ 3.53	0.11
MİDLUTEAL PROGESTERON (μ g/L)	4.83 $\pm$ 0.51	3.53 $\pm$ 0.39	0.045*
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	180.69 $\pm$ 41.13	185.05 $\pm$ 35.77	0.42
TRİGLİSERİD (mg/dl)	103.97 $\pm$ 6.81	118.23 $\pm$ 7.32	0.15
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	87.50 $\pm$ 7.93	86.65 $\pm$ 8.97	0.47
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	102.44 $\pm$ 3.12	111.43 $\pm$ 3.56	0.06
AÇLIK İNSÜLİN (mU/l)	10.12 $\pm$ 0.83	12.82 $\pm$ 1.35	0.09
HOMA-IR	2.47 $\pm$ 0.23	3.03 $\pm$ 0.50	0.32
HbA1c (%)	5.42 $\pm$ 0.34	5.53 $\pm$ 0.34	0.02*
FGIR**	12.66 $\pm$ 1.01	10.74 $\pm$ 0.56	0.10
İnsülin direnci var	5 (%5.0)	13 (%12.9)	0.04*
İnsülin direnci yok	96 (%95.0)	88 (%87.1)	

*75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri, **FGIR: Açlık glukoz/ insülin oranı < 4,5 ise insülin duyarlılığı azalmış, insülin direnci artmıştır.

Hirsutik Fenotip A,B,C grubunda, AMH değeri 7.82 $\pm$ 0.55(ng/ml), FAI değeri 6.73 $\pm$ 0.68, DHT değeri 193.26 $\pm$ 15.27 (nmol/l), HbA1c değeri % 5.53 $\pm$ 0.34 olup fenotip D grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05). Fenotip D grubunda midluteal progesteron değerleri 4.83 $\pm$ 0.51 (μ g/L) hirsutik gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05). Diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05). Hirsutik fenotip A,B,C grubu hastalarda FGIR< 4.5 olanların sayısı fenotip D grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 14).

Korelasyon yorum

$r=0$ ise ilişki yok

$r:0.01-0.29$ arası düşük düzeyde ilişki

$r:0.30-0.70$ arası orta düzeyde ilişki

$r:0.71-0.99$ arası yüksek düzeyde ilişki

$r=1$ Mükemmel ilişki

4.5. PKOS TANISI ALMIŞ TÜM HASTALARIN AMH VE FAI İLE DİĞER LABORATUVAR BULGULARININ KORELEASYON TABLOLARI

Tablo 15. Tüm hastaların $n=202$ AMH seviyesi ile mFGS VKİ ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon tablosu

AMH (ng/ml)	r	p
Açlık insülin (mU/l)	0.008	0.90
HbA1c (%)	0.078	0.27
FGIR	0.044	0.53
HOMA-IR	0.056	0.42
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	0.095	0.18
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	0.174	0.01
mFG skoru	0.161	0.02
FAI	0.147	0.04
VKİ (kg/m ²)	-0.035	0.62

*75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri

PKOS tanısı almış $n=202$ hastanın AMH değeri ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 16. Tüm hastaların n=202 FAI seviyesi ile mFGS VKİ ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon tablosu

FAI	r	p
Açlık insülin (mU/l)	0.399	0.0001*
HbA1c (%)	0.250	0.0001*
FGIR	-0.376	0.0001*
HOMA-IR	0.397	0.0001*
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	0.221	0.002*
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	0.275	0.0001*
mFG skoru	0.232	0.001*
VKİ (kg/m ²)	0.408	0.0001*

*75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri

PKOS tanısı almış n=202 hastanın FAI değeri ile açlık insülin, HOMA-IR, VKİ arasında orta düzeyde pozitif anlamlı korelasyon var iken FGIR arasında ise orta düzeyde negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 16).

4.6. PKOS TANISI ALMIŞ KLİNİK HİPERANDROJENİZME GÖRE GRUPLANDIRILAN HASTALARIN AMH VE FAI DEĞERLERİNİN DİĞER LABORATUVAR BULGULARI İLE KORELEASYON TABLOLARI

Tablo 17. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizmi tanısı alan (Fenotip A,B,C) (n=101) hastaların AMH seviyesi ile yaş, VKİ, mFGS ve diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon tablosu

Hirşutik olan (F-G ≥ 8) (n=101)		
AMH (ng/ml)	r	p
Yaş	-0.284	0.004*
VKİ (kg/m ²)	-0.055	0.58
FGS (mFGS)	0.024	0.81
TOTAL TESTOSTERON (µg/L)	0.231	0.02*
FREE TESTOSTERON (ng/dl)	0.388	0.0001*
FAI	0.229	0.02*
DHT (nmol/l)	0.158	0.11
17 OH PROGESTERON (ng/dl)	0.055	0.58
1,4 ANDROSTENODİON (ng/ml)	0.113	0.26
DHEA (µg/dl)	-0.376	0.0001*
DHEAS (µg/dl)	-0.192	0.05
SHBG (nmol/l)	-0.186	0.06
MİDLUTEAL PROGESTERON (µg/L)	-0.121	0.23
HOMA-IR	0.044	0.66
AÇLIK İNSÜLİN (mU/l)	-0.064	0.52
HbA1c (%)	0.036	0.71
FGIR	0.088	0.38
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	0.119	0.23
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	0.322	0.001*

*75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri

Hiperandrojenik olan fenotip A, B, C gruplarında AMH değeri ile DHEA (dehidroepiandrostenodion) ile negatif yönde orta düzeyde, yaş ile negatif hafif düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 17). AMH değeri ile TT ve FAI arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). fT ve 75 gr OGTT 2.saat değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 18. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı almayan (Fenotip D) (n=101) hastaların AMH seviyesi ile yaş, VKİ, mFGS ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon tablosu

Non-hirşutik olan (F-G: < 8) (n=101)		
AMH (ng/ml)	r	p
Yaş	-0.300	0.002*
VKİ (kg/m ²)	-0.091	0.36
FGS (mFGS)	0.221	0.03
TOTAL TESTOSTERON (µg/L)	0.207	0.04
FREE TESTOSTERON (ng/dl)	-0.026	0.79
FAI	0.031	0.76
DHT (nmol/l)	-0.082	0.41
17 OH PROGESTERON (ng/dl)	-0.059	0.55
1,4 ANDROSTENODİON (ng/ml)	0.111	0.26
DHEA (µg/dl)	-0.144	0.15
DHEAS (µg/dl)	-0.001	0.99
SHBG (nmol/l)	-0.007	0.94
MİDLUTEAL PROGESTERON (µg/L)	-0.255	0.01
HOMA-IR	0.088	0.38
AÇLIK İNSÜLİN (mU/l)	0.080	0.42
HbA1c (%)	0.079	0.43
FGIR	0.042	0.64
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	0.024	0.81
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	0.050	0.61

*75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri

Fenotip D grubu (n=101) hastalarda ise AMH seviyesi ile yaş arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). VKİ, mFGS ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 19. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı alan (Fenotip A,B,C) (n=101) hastaların FAI seviyesi ile VKİ mFGS ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon tablosu

Hirşutik olan (F-G $\geq$ 8) (n=101)		
FAI	r	p
VKİ kg/m ²	0.304	0.002*
FGS (mFGS)	0.067	0.50
HOMA-IR	0.389	0.0001*
AÇLIK İNSÜLİN (mU/l)	0.413	0.0001*
HbA1c (%)	0.184	0.07
FGIR	-0.388	0.0001*
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	0.254	0.01
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	0.346	0.0001*

*75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri

Hirsutik fenotip A,B,C grubunda FAI seviyesi ile BMI, HOMA-IR, açlık insülin, OGTT 2. saat glukoz değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır. (p<0.05) FGIR arasında ise negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 19).

Tablo 20. mFG skoruna göre klinik hiperandrojenizm tanısı almayan (Fenotip D) (n=101) hastaların FAI seviyesi ile VKİ mFGS ve biyokimyasal parametreler arası korelasyon tablosu

Non-hirşutik olan (F-G: < 8) (n=101)		
FAI	r	p
VKİ kg/m ²	0.425	0.0001*
FGS (mFGS)	0.007	0.94
HOMA-IR	0.564	0.0001*
AÇLIK İNSÜLİN (mU/l)	0.274	0.006
HbA1c (%)	0.250	0.01
FGIR	-0.317	0.001*
75 gr OGTT 0.SAAT GLUKOZ * (mg/dl)	0.281	0.004
75 gr OGTT 2.SAAT GLUKOZ (mg/dl)	0.318	0.001*

*75 gr OGTT 0.saat glukoz: Açlık kan şekeri

Non hirşutik Fenotip D grubunda ise FAI seviyesi ile BMI, HOMA-IR ve OGTT 2. saat glukoz değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ve FGIR arasında ise negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 20).

Fenotiplerde (A,B,C,D) AMH ile açlık insülin, HOMA-IR, FGIR, HbA1c, FAI ve 75 gr OGTT 0. Saat (Açlık kan şekeri) ve 2. saat glukoz değerleri arasındaki korelayonu araştırdık.

Fenotip A grubunda, yalnızca AMH ile OGTT 2.saat glukoz değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($r:0.412$ $p:0.002$) ($p<0.05$). Diğer değerlerle anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$). Fenotip B fenotip C ve fenotip D grubunda ise AMH ile açlık insülin, HOMA-IR, FGIR, HbA1c, FAI ve 75 gr OGTT 0. Saat ve 2. Saat glukoz değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Dört fenotipte FAI nin açlık insülin, HOMA-IR, HbA1c, 75 gr OGTT 0. Saat ve 2. Saat glukoz, VKİ ve FGIR arasındaki korelasyonunu araştırdığımızda;

Fenotip A da FAI nin açlık insülin, HOMA-IR, HbA1c, VKİ ve OGTT 2. Saat glukoz değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki varken (sırasıyla $r:0,532$ $p:0,001$, $r:0,350$ $p:0,009$, $r:0,312$ $p:0,02$, $r:0,344$ $p:0,007$, $r:0,432$ $p:0,003$). FGIR ile negatif yönde orta düzeyde ($r: -0.542$ $p:0,0001$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Fenotip B de anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$). Fenotip C de FAI ile açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki varken (sırasıyla $r: 0.410$ $p:0,02$, $r: 0.447$ $p:0,01$) FAI ile FGIR arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r: -0.362$ $p:0,04$) ($p<0.05$). Fenotip D de ise FAI ile HOMA-IR, VKİ ve OGTT 2. Saat glukoz arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla $r: 0.564$ $p:0,0001$ $r: 0,444$ $p:0,0001$ $r:0,318$ $p:0,001$) ($p<0.05$). FGIR ile korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Hastaları 18-29 y, 30-34 y ve 35-40 y subgruplarına ayırarak AMH ile yaş, VKİ, FGS, TT, FT, FAI, DHT, 17 OH PROG, 1,4 A, DHEA, DHEAS, SHBG, mid luteal progesteron, HOMA-IR, açlık insülin, HbA1c, FGIR, 75 GR OGTT 0. saat ve 2. saat glukoz değerleri arasındaki korelasyonu araştırdığımızda;

18-29 yaş aralığında AMH değeri ile FGIR arasında pozitif yönde ($r:0.318$, $p: 0.007$) orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). AMH ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

30-34 yaş aralığında AMH değeri ile TT ve OGTT 2.saat glukoz değeri arasında pozitif yönde (sırasıyla $r:0.414$, $p: 0.001$ ve $r:0.44$, $p: 0.005$) orta düzeyde

anlamli koreleasyon bulunmuştur ($p<0.05$). AMH ile diğ er parametreler arasında anlamli koreleasyon bulunmamıştır ($p>0.05$)

35-40 yaş aralığ ında ise AMH değ eri ile DHEA arasında negatif yönde ($r:-0.302$, $p: 0.01$) orta düzeyde anlamli koreleasyon bulunmuştur ($p<0.05$). AMH ile diğ er parametreler arasında anlamli koreleasyon bulunmamıştır ($p>0.05$)

Ayrıca yaş gruplarında FAI ile VKİ, FGS, HOMA-IR, açlık insülin, HbA1c, FGIR, 75 gr OGTT 0. saat (açlık kan şek eri) ve OGTT 2.saat glukoz değ erleri arasındaki koreleasyonu incelediğ imizde;

18-29 yaş arası olan hasta grubunda FAI seviyesi ile VKİ, HOMA-IR, açlık insülin, HbA1c, 75 gr OGTT 0.saat (Açlık kan şek eri) ve OGTT 2. saat arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla $r:0.602$ $p:0.0001$, $r:0.650$ $p:0.0001$, $r:0.324$ $p:0.006$, $r:0.432$ $p: 0.0001$, $r: 0.340$ $p: 0.004$, $r: 0.333$ $p: 0.005$) anlamli koreleasyon bulunmuştur ($p<0.05$). FAI ile diğ er parametreler arasında anlamli koreleasyon bulunmamıştır ($p>0.05$)

30-34 yaş arası olan hastalarda FAI seviyesi ile VKİ, FGS, HOMA-IR, açlık insülin, OGTT 0.saat (Açlık kan şek eri) ve OGTT 2. saat glukoz değ erleri arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla $r:0.399$ $p: 0.001$, $r: 0.369$ $p: 0.002$, $r: 0.384$ $p: 0.001$, $r: 0.354$ $p: 0.004$, $r: 0.301$ $p: 0.01$, $r: 0.393$ $p: 0.001$) anlamli koreleasyon bulunmuştur ($p<0.05$) ve FGIR arasında negatif yönde ($r: -0.325$ $p: 0.008$) orta düzeyde anlamli koreleasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Bu yaş grubunda FAI ile HbA1c arasında anlamli koreleasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

35-40 yaş arası olan hastalarda FAI seviyesi ile VKİ, HOMA-IR, açlık insülin arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla $r:0.359$ $p: 0.003$, $r:0.443$ $p: 0.0001$, $r: 0.551$ $p: 0.0001$) anlamli koreleasyon bulunmuştur ($p<0.05$) FGIR arasında ise negatif yönde orta düzeyde ($r: -0.525$ $p: 0.0001$) anlamli koreleasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Bu yaş grubunda FAI ile FGS, HbA1c, 75 gr OGTT 0. Saat ve 2. saat glukoz değ erleri arasında anlamli koreleasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riskini belirlemek için VKİ ve AMH eş ik değ erlerini bulmak amacıyla ADA kriterlerini kullanarak yaptığımız ROC analizinde AMH için 75 gr OGTT 0. saat (açlık glukoz), HOMA-IR ve 75 gr OGTT 2. saat glukoz değ erlerinin; VKİ için ise HbA1c, açlık insülini, 75 gr

OGTT 2. saat glukoz değeri, FGIR ve HOMA-IR'ın orta düzeyde tanısal değeri, sensitivite ve spesifitesi olduğunu tespit ettik.

ADA kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı için 75 gr OGTT 0.saat glukoz (açlık kan şekeri) değerini <100 mg/dl, 75 gr OGTT 2. saat glukoz değerini <140 mg/dl, HbA1c > 5.7, açlık insulin > 20, HOMA-IR > 2,5 FGIR < 4,5 sınır değer olarak kabul ettik.

ROC analizi ile ADA kriterlerine göre normal olmayan 75 gr OGTT 0.saat glukoz değeri (açlık kan şekeri) prediksyonu için, AMH kesme değeri 7 (ng/ml) (%65 sensitivite, %67 spesifite) olarak izlenmiştir. Normal olmayan OGTT 2.saat glukoz değeri prediksyonu için AMH kesme değeri 5 (ng/ml) olarak izlenmiştir (%47 sensitivite, %70 spesifite) (Tablo 21,22). HOMA-IR için ise AMH kesme değeri (%48 sensitivite, %68 spesifite) ile 6 (ng/ml) olarak izlenmiştir.

ROC analizi ile ADA kriterlerine göre normal olmayan 75 gr OGTT 2.saat glukoz değeri, HbA1c, açlık insülini, FGIR ve HOMA-IR yüksekliğinin prediksyonu için VKİ eşik değeri 28 kg/m² olarak bulunmuştur, ancak sensitivite ve spesifitesi orta düzeydedir. (sırasıyla 75 gr OGTT 2.saat glukoz için sensitivite % 65 spesifite %64, HbA1c için sensitivite %67 spesifite % 65, açlık insülini için sensitivite % 63 spesifite %69, FGIR için sensitivite % 72 spesifite %64, HOMA-IR için sensitivite % 68 spesifite % 55) (Tablo 21,22).

Diğer değerlerde anlamlı değer elde edilemediğinden ROC analizi yapılamamıştır.

Tablo 21. Açlık insülin, HbA1c ve 75 gr OGTT 0. Saat ve 2. Saat glukoz değerlerine göre AMH ve VKİ ile ROC analizi

	HbA1c-VKİ	OGTT 0.saat-AMH	Açlık insülin- VKİ	OGTT 2.saat-AMH	OGTT 2.saat-VKİ
AUC	%70	%66	%74	%63	%71
%95 Güven aralığı	%58-%80	%51-%81	%61-%85	%52-%75	%61-%80
<i>P</i>	0.0001	0.04	0.002	0.01	0.001
Eşik değer	28	7	28	5	28
Sensitivite(%)	%67	%65	%63	%47	%65
%95 Güven aralığı	%58-%74	%59-%73	%56-%70	%40-%55	%58-%81
Spesifisite(%)	%65	%67	%69	%70	%64
%95 Güven aralığı	%48-%80	%35-%90	%42-%88	%52-%84	%46-%82
Tanı Değeri(%)	%66	%66	%67	%51	%65
%95 Güven aralığı	%59-%73	%60-%74	%56-%71	%44-%58	%58-%72

Tablo 22. HOMA-IR ve FGIR a göre AMH ve VKİ ile ROC analizi

	HOMA-IR-AMH	HOMA-IR-VKİ	FGIR-VKİ
AUC	%58	%69	%75
%95 Güven aralığı	%50-%66	%61-%77	%64-%86
<i>P</i>	0.04	0.04	0.001
Eşik değer	6	28	28
Sensitivite(%)	%48	%68	%72
%95 Güven aralığı	%40-%56	%59-%76	%46-%90
Spesifisite(%)	%68	%55	%64
%95 Güven aralığı	%55-%80	%43-%68	%56-%71
Tanı Değeri(%)	%55	%65	%65
%95 Güven aralığı	%48-%62	%57-%71	%58-%71

5. TARTIŞMA

PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyen çok sayıda küçük follikül kistleri ile büyümüş overlerden hiperandrojenizm bulguları ve siklus düzensizliklerine uzanan farklı semptomların bir arada olması ile karakterize, yaygın bir hormonal bozukluktur. PKOS'un sık görülen özelliklerinden biri hiperandrojenemidir. Çalışmalar, PKOS'daki hiperandrojeneminin, bozulmuş glukoz toleransı ve hatta tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. İnsüline düzgün yanıt verilmesinde patoloji olarak tanımlanan insülin direnci de PKOS'ta yaygındır ve hiperandrojeneminin bu durumu şiddetlendirebileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızın amacı TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniğine; infertilite, oligo/amenore, hirsutizm, akne, alopesi nedeniyle başvuran, Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı almış hiperandrojenik fenotipler (Fenotip A,B,C) ve hiperandrojenik olmayan fenotip D'de Tip 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş glukoz toleransı insidansının araştırılmasıdır. Ayrıca aynı hasta grubunda AMH seviyelerinin FAI (serbest androjen indeks) ile ilişkisini ve bu ilişkinin IR (insülin rezistansı) na etkisiyle, 75 gr OGTT 0. ve 2. Saat glukoz değerlerine bakarak bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet oluşumuna etkisini araştırdık. Hasta grubumuzda 75 gr OGTT 0.ve 2.saaat glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, FGIR, HbA1c değerlerinin diğer parametrelerle ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda PKOS tanısı almış 202 hastanın yaş gruplarına göre demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler incelenmiştir ve hastaların demografik özellikleri 18-29 yaş, 30-34 yaş ve 35-40 yaş grupları, PKOS fenotipleri ve hiperandrojenik olan ve olmayan gruplara göre kategorize edilmiş ve modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanılarak hiperandrojenik olanlar ve olmayanlar olarak 2 grupta sınıflandırılmıştır. Yaş gruplarında modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skoru birbirine yakın olarak bulunmuştur.

Tüm hasta grubu için ortalama modifiye Ferriman-Gallwey skoru ise (mFGS) 7.01 ± 4.09 olarak saptamıştır. Polikistik over sendromu (PKOS), düzensiz adet görme ve kısırlık gibi diğer semptomlarla birlikte hirsutizme neden olabilen yaygın bir endokrin bozukluktur. Birkaç çalışma, FG skoru ile PKOS arasındaki ilişkiyi

araştırmıştır. Bir çalışma, PKOS'lu kadınların, olmayan kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek FG puanlarına sahip olduğunu bulmuştur ve FG puanı PKOS olgularındaki hirsutizmin tanısı ve uygulanan tedavilerin hirsutizm üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılmaktadır (212). Başka bir çalışma, yüksek FG skorunun, PKOS'un ortak bir özelliği olan insülin direnci ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur. Hirsutizm tanısı konulmasını sağlayacak eşik FG puanını belirlemek için yapılan çalışmalarda, farklı etnik gruplar arasında hirsutizmin tanısı konulmasını sağlayacak FG değeri açısından fark olabileceğinden, hirsutizm tanısında kullanılacak eşik değerin olgunun etnik kökenine göre ayarlanmasını önerilmiştir. Örneğin, bir çalışma, diğer etnik gruplardan kadınlardan daha fazla saç uzama eğiliminde olan Güney Asyalı kadınlarda FG skoru için daha yüksek bir kesime ihtiyaç duyulabileceğini öne sürmüştür (210). PKOS olan kadınlar için belirli bir ortalama FG skoru yoktur, çünkü hirsutizm şiddeti bu durumdaki bireyler arasında büyük farklılıklar gösterebilir. Bununla birlikte, çalışmalar sürekli olarak PKOS'lu kadınların PKOS olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek FG skorlarına sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Örneğin, PKOS'lu 150 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada ortalama FG skorunun 14.4 olduğunu bulmuş ve bu oranın PKOS'u olmayan bir kontrol grubundaki ortalama 4.2 skordan anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (212). PKOS'lu 127 kadınla yapılan başka bir çalışmada, PKOS'lu olmayan bir kontrol grubundaki ortalama FG skoru 6.9 iken PKOS grubunda ortalama skor 16.1 bulundu (213). Çalışmamızda hirsutizm için eşik değer olarak mFG skorunun 8 ve üstünde olması kabul edilmiştir. Çalışma grubumuzdaki PKOS hastalarının ortalama mFG skoru 7.01 ± 4.09 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda dört fenotip içerisinde modifiye Ferriman-Gallwey skorları açısından en yüksek mFG skoru olan 11.00 ± 0.93 ile fenotip B grubunda görülmüştür. Bu sonuç, en yüksek mFG skorunun fenotip A (PKOM+OD+HA) grubunda saptandığı Çin'de yapılan çalışmadan farklıdır (214) ancak Emam ve ark. nın (215) 2019 da Mısır da yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla aynıdır. Bu nedenle hirsutizm kriterlerinin fenotiplere yansımalarının etnik farklılıktan kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. FG skoru klinik hiperandrojenizmin bir göstergesi olup PKOS'u değerlendirmek için kullanılan birçok tanı kriterinden sadece biri olduğunu ve tek başına yüksek bir skorun mutlaka durumun varlığını

göstermediğini not etmek önemlidir. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

Klasik bir bilgi olarak primer dismenore ovulatuvar sikluslarla ilişkilendirilirken, PKOS'lu olgularda da mevcut PKOM'nin dismenoreye yol açabileceğini ileri süren yayınlar vardır(216). Ayrıca anovulatuvar sikluslarda aşırı menstrüel kanama ve pıhtı atımı da dismenoreye neden olabilir. Bizim olgu grubumuzda da % 61,4 dismenore mevcuttu. Dismenore insidansı 4 fenotipte ve yaş grupların da benzerdir. Bir çalışma, PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmıştır(217). Çalışma, yüksek düzeyde androjene sahip PKOS'lu kadınların, tip 2 diyabet için risk faktörleri olan insülin direncine ve bozulmuş glukoz toleransına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Başka bir çalışmada ise, PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi ile insülin direnci ve lipid seviyeleri dahil olmak üzere metabolik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır(218). Çalışma, yüksek androjen seviyelerine sahip PKOS'lu kadınların, normal androjen seviyelerine sahip PKOS'lu kadınlara göre metabolik anormalliklere sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Özetle, dismenore kadınların yaşadığı yaygın bir semptom olsa da, hiperandrojeneminin PKOS'ta bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişimi üzerindeki etkisinin araştırılmasıyla doğrudan ilişkili değildir. Bununla birlikte, insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı dahil olmak üzere PKOS'ta hiperandrojenemi ile metabolik anormallikler arasındaki bağlantıyı araştıran araştırmalar devam etmektedir. Çalışmamızda diğer bir parametre olan PMS (premenstruel sendrom) yüzdesi incelenmiştir. Çalışma grubumuzda olguların %63.9'unda PMS görülmüştür. PMS, kadınlarda adet dönemlerinden önceki günlerde veya haftalarda ortaya çıkabilen ve daha sonra ortadan kaybolan şişkinlik, karın ağrısı, duygu durum bozukluğu, uyku bozuklukları, krampları ve yorgunluktan oluşan farklı semptomları içeren bir durumdur. Klasik bir bilgi olarak premenstruel sendrom semptomlarının gelişmesi için ovulasyonun gerçekleşmesi gerekir (217, 219). İncelenen üç yaş grubunda da PMS varlığı yüzdesi yüksek bulunmuştur. PMS sıklığı fenotip D (OA+PKOM) grubunda fenotip B (HA+OA) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (%70.3 vs %37.5). Hiperandrojenik olmayan fenotip D grubunda PMS oranı hiperandrojenik olan (Fenotip A+B+C) gruba göre anlamlı yüksek çıkmıştır (%70.3 vs %54.7). Literatürde PKOS ile hiperandrojeneminin

bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişimine katkısı ile PMS arasında doğrudan bir ilişki yoktur.

Tüm çalışma grubu incelendiğinde oligomenorenin daha çok 18-29 ve 35-40 yaşları arasında yaygın olduğunu ama istatistiksel açıdan bir anlamlılık taşımadığı görüldü. Moran ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, PKOS'lu kadınlarda oligomenore ile metabolik anormallikler arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışma, oligomenoresi olan PKOS'lu kadınların insülin direncine, bozulmuş glukoz toleransına ve tip 2 diyabet için risk faktörleri olan daha yüksek androjen seviyelerine sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (184). 2003 yılında Rotterdam konsensüsünün oluşturulmasından bu yana, PKOS üç kriterden en az ikisinin varlığı ile tanımlanmıştır: klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA), oligo- veya amenore (OD) ve/veya polikistik over morfolojisi (PKOM) (220). PKOS'un bu üç temel özelliğine ek olarak, birçok kadın, diabetes mellitus, düşük dereceli inflamasyonun yanı sıra dislipidemi ve obezite gelişimi için yüksek risk taşıyan insülin direnci (IR) (169) dahil olmak üzere birçok başka komorbiditeye veya eşlik eden hastalığa sahiptir (107, 221, 222). Bu ilişkinin altında yatan mekanizmaları ve PKOS'lu kadınlarda metabolik sonuçları iyileştirmek için hedefe yönelik müdahalelerin potansiyelini araştıran çalışmalar devam etmelidir. Öte yandan, hiperandrojeneminin PKOS'ta bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişimine etkisinin araştırılması aktif bir araştırma alanıdır. PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada (223) hiperandrojenizme sahip PKOS'lu kadınların, tip 2 diyabet için risk faktörleri olan insülin direncine ve bozulmuş glukoz toleransına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Sonuç olarak yüksek androjen seviyelerine sahip PKOS'lu kadınların, normal androjen seviyelerine sahip PKOS'lu kadınlara göre metabolik anormalliklere sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Bizim ise çalışmamızda hiperandrojenik olmayan fenotip D grubunda oligo/anovulasyon insidansı hiperandrojenik olan (Fenotip A+B+C) gruplara göre anlamlı yüksektir. Daha önceki çalışmalar PKOS'lu kadınlarda oligomenore, hiperandrojenemi ve metabolik anormallikler arasında bir ilişki varlığını desteklemektedir. Oligomenore gözlenen PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet geliştirme riskinin daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (184). Bu ilişkinin altında

yatan mekanizmaları ve PKOS'lu kadınlarda metabolik sonuçları iyileştirmek için hedefe yönelik müdahalelerin potansiyelini araştıran araştırmalar devam etmelidir.

Over morfolojisi PKOS için önemli bir tanı kriteridir ve polikistik over morfolojisi varlığı üç tanı kriterinden biridir. Bununla birlikte, overlerdeki PKOM morfolojisi arasındaki ilişki ve hiperandrojeneminin PKOS'ta bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişimi üzerindeki etkisinin araştırılması henüz netleşmemiştir. PKOS'lu kadınlarda over morfolojisi ile metabolik anormallikler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ultrasonografik ölçümlerde daha büyük over hacimlerine sahip PKOS'lu kadınların insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı gibi metabolik anormalliklere sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuştur (224). Polikistik over morfolojisi PKOS için önemli bir tanı kriteridir ve PKOM varlığı üç tanı kriterinden biridir. İntrauterin hayattta aşırı androjen maruziyeti olan hayvanlarda puberte sonrası LH salınımında artış olması ovulatuvar disfonkiyona hiperandrojenizme, hiperinsülinemi ve polikistik over morfolojisine sebep olur. Ayrıca bu durum 2.Jenerasyondaki dişilerde de görülmüş olup patogeneizde inutero programlamayı düşündürür (71).

PKOM ile metabolik anormallikler arasındaki ilişki netlik kazanmamış olup bu alanda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Hiperandrojenemi, iskelet kası ve adipositlerdeki insülin etkisini doğrudan değiştirerek ve adiponektin sekresyonunu azaltarak insülin direncini arttırır (225). İnsülin direnci aynı zamanda yumurtalık ve adrenal steroidogenezi indükleyerek (5) ve seks hormonu bağlayıcı globulin sentezini azaltarak hiperandrojenemiği arttırır (226, 227). İnsülinin teka androjen üretimini arttırdığı ve teka hücresi proliferasyonunu yönlendirerek PKOS'ta yaygın olarak görülen bazı yumurtalık morfolojisi özelliklerine aracılık edebildiğinden, insülin direnci muhtemelen PKOS üreme fenotipinin desteklenmesinde de rol oynar (228).

Bu çalışmalar, PKOS'ta PKOM ve metabolik anormallikler arasındaki ilişkiyi spesifik olarak ele almasa da, over morfolojisinin PKOS'ta metabolik anormalliklerin gelişmesinde önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda en az bir overde PKOM saptanan hastalara baktığımızda, 35-40 yaş grubundaki hastalarda PKOM oranının diğer yaş gruplarına göre anlamlı düşük olduğu görüldü. Hiperandrojenik gruplar içerisinde PKOM oranı en fazla fenotip A da görüldü. Ancak

hiperandrojenik grup (Fenotip A+B+C) hiperandrojenik olmayan fenotip D grubuyla karşılaştırıldığında fenotip D grubunda PKOM'un daha fazla olduğu gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçlarına göre PKOS'ta PKOM ve metabolik sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

PKOS hastalarında AMH düzeyleri yüksek olarak saptanır ancak mevcut çalışmalar bu konuda oldukça heterojendir. PKOS tanısı için AMH eşik değeri belirlenmesi üzerinde çok çalışılan ancak sonuca bağlanmamış bir konudur (158). Önceki çalışmalar, PKOS'lu hastalarda AMH düzeylerinin yaşla anlamlı derecede negatif, hiperandrojenemi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirlemiştir (229). Araştırmacılar yaşla birlikte over rezervinin önemli bir belirteci olan preantral folikül sayısının gittikçe azalmakta olduğunu, buna bağlı olarak serum AMH seviyelerinin de yaş arttıkça azaldığını bulmuştur (159-161). Serum AMH seviyeleri sağlıklı kadınlarda ve PKOS'lu kadınlarda yaşla birlikte düşer (230). Bizim çalışmamızda da PKOS'lu olguların yaş grupları karşılaştırıldığında ortalama AMH düzeyinin 35-40 yaş altındaki iki yaş grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlemlenmektedir (5.07 ± 0.45 vs, 7.90 ± 0.55 vs 7.99 ± 0.67). AMH ile birlikte 35-40 yaş grubunda, free testosteron, 1,4 androstenodion değerleri 35 yaş altı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktür. FAI, DHT, total testosteron ise 35-40 yaş grubunda 30-34 yaş grubuna göre daha düşük, SHBG ise istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. DHEAS ise 18-29 yaş grubunda 35-40 yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Sonuç olarak PKOS tanılı 35-40 yaş arası hastalarda AMH değerlerinin ve androjenlerin genç hasta yaş gruplarına göre düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamız, çeşitli hormonların ve biyokimyasal belirteçlerin yaş grupları arasında önemli ölçüde farklı olduğunu buldu. Verilerimiz AMH seviyelerinin yaşla birlikte düştüğünü gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır (231). Çalışmamızda yüksek AMH değerlerinin hiperandrojenizm ve PKOM şiddeti ile pozitif yönde korele olduğunu ve PKOS oluşturan komponentlerin yaşla birlikte azalarak PKOS şiddetinde azalma olarak kendini gösterdiğini saptadık.

AMH düzeyleri ile hiperandrojenizm arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Bongrani ve arkadaşları 2022'de, plazma AMH konsantrasyonunun polikistik overler ve intraovaryan hiperandrojenizm ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır (232). PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizmin belirteçleri

serbest testosteron ve serbest androjen indeksidir (FAI). Zhao ve ark. 2022 te yaptıkları çalışmada özellikle PKOS'un A fenotipinde serum testosteron düzeyleri ile AMH arasında pozitif bir korelasyon gözlemlediler ve bu, androjen fazlalığının polikistik over gelişiminde patojenik rolünü destekleyen literatürdeki verileri destekler niteliktedir (230). Biz de çalışmamızda Fenotip A grubunda diğer fenotiplere göre daha yüksek AMH, total testoteron ve FAI değerleri elde ettik. Buna göre elde ettiğimiz yüksek AMH değerlerinin hiperandrojenizm ve PKO şiddeti ile pozitif yönde korele olduğunu ve polikistik over sendromunu oluşturan komponentlerin yaşla birlikte azalarak PKOS şiddetinde azalmayla kendini gösterdiğini ve fenotip A nın (HA+PKOM+OD) diğer fenotiplere göre daha şiddetli semptomlar sergilediğini gözlemledik. Bulgularımız literatüre uyumludur.

Çalışmamız önceki çalışmalarla uyumlu olarak AMH serum seviyeleri ile transvajinal USG sonuçları arasında PKOM tanısı için iyi bir uyum bulmuştur. Tüm PKOS fenotiplerini içeren bir popülasyonu analiz eden Fraissinet ve arkadaşları aşırı yüksek serum AMH düzeylerinin ultrasonda yanlış negatiflikleri tanımlayacağını bildirmişlerdir (233). PKOS tanısında yüksek AMH değeri veya ultrasonda PKOM bulgularının tespiti tanıya ulaşmada kolaylık sağlar.

Yaş gruplarına göre incelendiğinde 18-29 yaş grubunda HbA1c değeri % 5,38 $\pm$ 0.34 olup diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). 35-40 yaş grubunda HbA1c değerinin % 5.55 $\pm$ 0.35 olup diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğunu gördük. Morgan ve ark. (234) ortalama 4,7 yıllık bir takip süresi boyunca, PKOS'lu kadınların yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş genel popülasyon kontrollerine kıyasla yaklaşık üç kat daha fazla tip 2 diyabet riskine sahip olduğunu bildirmiştir (234). Ancak Schmidt ve ark. (235) 2011 yılında yaptıkları geç postmenopozal döneme kadar sürdürdükleri 21 yıllık, yaşa göre eşleştirilmiş, kontrollü bir takip çalışmasında, VKİ'de artış görülmeyen PKOS'lu kadınlarda diyabete yakalanma riskinde artış olmadığını ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda diyabet prevalansındaki istatistiksel olarak anlamlı farkın menopoz sonrası dönemde kaybolduğunu bildirmiştir. IR'deki zaman içindeki sürekli düşüş, yaşlanma ile ilişkili androjen seviyelerindeki doğal düşüşün bir sonucu olabilir. PKOS'ta, çok sayıda in-vitro ve in-vivo araştırma, androjen seviyelerinin azaltılmasının IR'yi iyileştirdiğini göstermiştir (236). Çalışmamızın sonuçlarına göre 35-40 yaş aralığında artmış olarak

tespit ettiğimiz HbA1c değerleri artan VKİ (vücut kitle indeksi) ve yaşla birlikte azalmış pankreas B hücre fonksiyonuyla ilişkilendirilebilir.

PKOS ile ilişkili yaygın risk faktörlerinden biri yüksek vücut kitle indeksidir (VKİ). Çalışmalar, aşırı kilolu ve obez kadınlarda, normal VKİ olan kadınlara göre PKOS geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aslında, PKOS'lu kadınlarda aşırı kilo alma veya obez olma oranı %80'ler çıkmaktadır(237). Aşırı vücut yağının vücuttaki hormonal dengeyi bozabileceği ve aşırı androjen üretimine yol açabileceği düşünülmektedir. PKOS ile yüksek VKİ durumu arasında ilişki vardır ve PKOS semptomlarını yüksek VKİ şiddetlendirebilir. Fazla kilolu veya obez olan PKOS'lu kadınların, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yol açabilen insülin direnci yaşama olasılığı daha yüksektir (238). Ayrıca, kilo vermenin PKOS için etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, %5-10'luk bir kilo kaybının bile PKOS'lu kadınlarda adet düzeni, hormonal denge ve doğurganlıkta iyileşmelere yol açabileceğini bulmuştur (239). Sonuç olarak, literatürde PKOS ile VKİ arasında net bir ilişki vardır. Diyet ve egzersiz yoluyla sağlıklı bir kiloyu korumakla birlikte, PKOS geliştirme riskini azaltmaya ve halihazırda buna sahip olan kadınlarda durumun semptomlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Çalışmamızda üç yaş grubunda, fenotipler arasında ve hiperandrojenik olan ve olmayan gruplar arasında VKİ ile PKOS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ve literatürle koreledir.

Fenotip A (PKOM +HA+OD) grubundaki hastaların VKİ değerleri ortalaması 29.28 ± 5.01 olup diğer fenotiplere göre anlamlı yüksek olmasına rağmen IR'nin (insülin rezistansı) göstergesi olan HOMA-IR dört PKOS fenotipinde de benzer bulduk. ($p=0.16$). Bil ve arkadaşlarının (240) 2016'da yaptığı çalışmada A ve B fenotiplerinde obez hasta oranı daha yüksek olmasına rağmen, IR'nin göstergesi olan HOMA-IR dört PKOS fenotipinde benzer sonuçlar elde ettiler ($p=0.317$). Önceden PKOS hastalarında IR'nin, obezite veya hiperandrojenizme sekonder olduğuna inanılıyordu (91). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere HOMA-IR, ve 75 gr OGTT 2. saat glukoz değerlerinin hiperandrojenizmi olmayan fenotip D de dahil olmak üzere tüm PKOS fenotiplerinde benzer olduğu görüldü. Birçok çalışma, IR'nin PKOS'un ortak bir özelliği olduğunu ve PKOS fenotipi ile farklılık göstermediğini rapor etmiştir (241-243).

Hiperandrojenemili kadınlarda daha komplike lipit profili değişiklikleri izlenir. Bu değişiklikler, PKOS'lu kadınlarda total kolesterol seviyesinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir. Wiweko ve ark Endozeya' da yaptıkları bir çalışmada (244) hiperandrojenizimli PKOS fenotiplerinin daha yüksek metabolik veya kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduğunu, en yüksek riskin serum AMH seviyelerinin de gözlendiği fenotip A ve B'de olduğunu bildirmişlerdir. Yayınlanan çalışmalarda serum AMH seviyeleri, insülin direnci, serbest androjen indeksi ve LDL kolesterol seviyeleri ile pozitif koreleasyon ve HDL kolesterol seviyeleri ile negatif koreleasyon gösterdi (245, 246). Bu nedenle serum AMH düzeylerinin ölçümü, PKOS hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerini tahmin etmeye de yardımcı olabilir. Tüm hastaların sonuçlarına baktığımızda, AMH ile total kolesterol arasında anlamlı bir koreleasyon bulunmaz iken, hiperandrojenik grupta (Fenotip A,B,C) AMH ile kolesterol değerleri arasında düşük düzeyde pozitif koreleasyon bulunmuştur. Total kolesterolün en yüksek olduğu fenotip bizim çalışmamızda Fenotip B grubu olarak bulunmuştur, AMH'nin en yüksek olarak bulunduğu Fenotip A grubunda ise total kolesterol yüksekliği Fenotip B'ye göre daha az belirgindir.

Fenotip C (HA + PKOM) grubunda açlık insülin değeri 17.85 ± 3.87 (mU/l) olup diğer fenotiplere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Fraissinet ve ark. 2017 de (233) yaptığı çalışmada sadece AMH'sı yüksek ve PKOM'u olmayan grupta LH düzeylerinin yüksek olduğu, sadece USG ile PKOM tanısı konulan grupta ise açlık insülin düzeylerinin yüksek olduğu gözlendi. Birkaç çalışma da daha hiperinsülinizmin ultrasonda PKOM ile pozitif yönde korele olduğunu göstermiştir (225, 247). Biz de çalışmamızda ultrasonda % (%87.1) PKOM gördüğümüz C fenotipli hastalarda diğer fenotiplere göre anlamlı yüksek açlık insülin 17.85 ± 3.87 (mU/l) seviyelerini gördük. ($p < 0.05$).

Małgorzata Jacewicz-Święcka ve ark (248) 2020 yılında yaptıkları çalışmada FAI'si yüksek hiperandrojenik olgularda metabolik komplikasyonların oluşumunda asıl etkin faktörün total testosteron değil SBHG etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aslında SHBG, PKOS'ta klinik olarak yararlı bir IR ve metabolik durum belirteci olarak önerilmiş (103) ve SHBG ölçümünün, anormal glikoz metabolizması açısından yüksek risk taşıyan bireylerin erken teşhisinde bir rolü olabileceği rapor edilmiştir. Biz de çalışmamızda hiperandrojenizmin, overden androjen salınımının uyarılması ve

hepatik SHBG üretiminin inhibisyonu nedeniyle önemli derecede hiperinsülinemi riskine yol açabileceğini ama (212) açlık insülin değerlerinin metabolik riskleri göstermede tek başına anlamlı olmadığı sonucuna vardık. Bu nedenle, HbA1c düzeyinin saptanmasının ve 2 saatlik OGTT sırasında alınacak 1. ve 2. saat insülin değerlerinin sonuçlara katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemine göre çalışmaya dahil ettiğimiz PKOS hastalarının Fenotip A+B+C’de klinik hiperandrojenizm bulguları mevcuttur. mFG skorları değeri ortalaması 10.29 ± 3.01 olup, hiperandrojenik olmayan fenotip D grubunun ($n=101$) mFG skoruna (3.73 ± 1.70) göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$). Benzer biçimde, hiperandrojenik PKOS grubundaki (Fenotip A+B+C) hastaların FAI (free androjen index) değerleri (6.73 ± 0.68) hiperandrojenik olmayan Fenotip D grubunun FAI değerlerine (4.96 ± 0.37) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu bulgular, PKOS grubuyla ilişkili hasta seçiminin doğruluğunu göstermektedir. Esas olarak hiperandrojenizm (HA), kronik anovülasyon ve polistik over morfolojisine eşlik eder ve bu hasta grubunda insülin direnci (IR) ve obezite gibi metabolik bozukluklar gözlenebilir. Shroff ve arkadaşları 2007 de (249) fenotip D dışındaki tüm fenotiplerde insülin düzeylerinin fenotip D grubundan yüksek ve hirsutik üç fenotip gruplarında ise benzer bulunmuştur.

ADA kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı için 75 gr OGTT 0.saat glukoz değeri (açlık kan şekeri) değerini >100 mg/dl, 75 gr OGTT 2. saat glukoz değerini >140 mg/dl, HbA1c > 5.7 sınır değer olarak kabul edilmektedir. PKOS tanısı almış hasta grubumuzda fenotiplerine göre 75 gr OGTT 0.saat glukoz değeri (açlık kan şekeri) değeri >100 mg/dl olan fenotip A’da 3(%5,6), fenotip B’de 2(%12,5), fenotip C’de 1(%3,2), fenotip D’de 6(%5,6) hasta vardı. 75 gr OGTT 2. saat glukoz değeri >140 mg/dl olan fenotip A’da 12(%22,2), fenotip B’de 2(%12,5), fenotip C’de 6(%19,4), fenotip D’de 11(%10,9) hasta vardı. HbA1c > 5.7 olan fenotip A’da 10(%18,5), fenotip B de 4(%25), fenotip C de 9(%29), fenotip D de 12(%11,9) hasta vardı.

PKOS tanısı almış 202 hastanın FAI değeri ile açlık insülin, HOMA-IR, VKİ arasında orta düzeyde pozitif anlamlı korelasyon var iken (sırasıyla $r:0,399$ $p:0,0001$,

r:0,397 p:0,0001 r:0,408 p:0,0001) FGIR arasında ise orta düzeyde negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur (r:-0,376 p:0,0001) ($p<0.05$).

PKOS tanısı almış 202 hastanın AMH değeri ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hiperandrojenik (Fenotip A+B+C) olan grupta AMH ile FAI arasında anlamlı korelasyon bulunmamışken ($p>0.05$). FAI değeri ile VKİ HOMA-IR, açlık insülin, OGTT 2. saat glukoz değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0.05$). FGIR arasında ise negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

Hiperandrojenik olmayan fenotip D grubunda ise AMH ile FAI arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p<0.05$) ve FAI değeri ile VKİ, HOMA-IR ve OGTT 2. saat glukoz değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ve FGIR arasında ise negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

FAI, kan dolaşımındaki seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyine göre serbest testosteron miktarını ölçen bir hesaplama. Vücuttaki androjen aktivitesinin seviyesini değerlendirmek için kullanılır. Cupisti ve ark nın 2007 yılında yaptıkları çalışmada VKİ ≥ 25 kg/m² olan hirsutik kadınlarda ölçülen FAI değerlerinin VKİ <25 kg/m² olan kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettiler (250). AMH ve FAI arasında bir ilişki olabileceğini öne süren bazı kanıtlar vardır. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism'de 2012'de yayınlanan bir araştırma, yüksek düzeyde androjen ve adet düzensizlikleri ile karakterize bir durum olan PKOS'lu kadınlarda AMH ile FAI arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bulmuştur (36). Ancak PKOS'u olmayan kadınlarda AMH ve FAI arasındaki ilişki daha az nettir. 2013` de yayınlanan bir makalede androjen ve AMH düzeylerinin, obez ve fazla kilolu PKOS'lu kadınlar arasında IVF özelliklerinde dikkate alınması gerektiği önerilmiştir (251). Başka bir çalışmada ise klinik özelliklerle ilgili olarak, serum AMH ile siklus uzunluğu ve modifiye Ferriman Gellway hirsutizm skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon gösterilmiştir. Siklus uzunluğu, anovülasyon derecesinin bir yansıması olarak kabul edilebilir ve FG skoru, PKOS'un patogeneğinde çok önemli bir rol oynayan hiperandrojenemi derecesinin bir yansıması olarak kabul edilebilir. Buldukları şaşırtıcı olmayan bir sonuç, serum AMH ile hem

toplam testosteron hem de FAI arasındaki pozitif korelasyondur (229, 252, 253). AMH ve FAI arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamakla birlikte, özellikle PKOS'lu ve infertilite tedavisi gören kadınlarda iki biyolojik belirteç arasında bir korelasyon olabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte, bu iki belirteç arasındaki ilişkiyi tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

AMH ile FAI ve FAI ile insülin direnci arasında bir pozitif ilişki olabileceğini öne süren bazı kanıtlar vardır. Yüksek AMH'nin PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmi ve insülin direncini tetiklediği gösterilmiştir (254). Ancak PKOS'lu hastalarda AMH ve IR arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Skalba ve arkadaşları (255) pozitif korelasyon bulmuşken, Feldman ve arkadaşları (253) AMH ve IR arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır. Ancak Skalba ve ark. (255), PKOS grubunda PKOS'lu obez hastaları da içermiştir. Aynı zamanda her iki araştırmada da AMH ile VKİ arasında negatif korelasyon bulunmuştur (253, 255). Cui ve arkadaşları, AMH'nin glikoz/insülin metabolizması ve IR ile ilişkili olmadığını bulunmuştur (229, 256). Ancak bizim çalışmamızda hiperandrojenik olan ve olmayan gruplarda AMH ile VKİ arasında anlamlı korelasyon görülmedi. Ayrıca hiperandrojenik olan grupta AMH ile FAI arasında hafif korelasyon varken hiperandrojenik olmayan grupta AMH ile FAI arasında korelasyon izlenmedi. Ancak her iki grupta AMH ile hem HOMA-IR hem de 75 gr OGTT 2. saat glukoz değeriyle pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü. Bununla birlikte, bu çalışmalar PKOS'lu kadınlarda AMH, FAI ve FAI-insülin direnci arasında potansiyel bir ilişki olduğunu öne sürse de bu ilişkinin mekanizması ve farklı popülasyonlarda nasıl değişebileceğini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, mevcut bazı yayınlar PKOS'lu kadınlarda AMH, FAI ve FAI-insülin direnci arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu ilişkinin patofizyolojisini tam olarak aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Hiperandrojenik PKOS'lu (fenotip A, B, C) grupta ve tüm PKOS'lu 35-40 yaş grubu hastalarda AMH değeri ile DHEA (dehidroepiandrostenodion) ile negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r: -0,376$ $p: 0,0001$) ($p < 0.05$). Bu da AMH seviyesi düştükçe DHEA düzeylerinin arttığını gösteriyor. Bu bulgu, PKOS'lu

kadınlarda AMH ve DHEA arasında negatif korelasyon gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (58,59).

Hiperandrojenik olan fenotip A, B, C gruplarında AMH değeri ile TT ve FAI arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r:0,231$ $p:0,02$, $r: 0,229$ $p:0,02$) ($p<0.05$). Ayrıca bu grupta fT ve 75 gr OGTT 2. saat değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r:0,388$ $p:0,0001$, $r:0,322$ $p:0,001$) ($p<0.05$). Çalışmamız AMH değeri ile TT ve FAI arasında pozitif bir korelasyona işaret etmekte ve AMH değeri arttıkça TT ve FAI düzeylerinin de arttığını göstermektedir. Bu bulgu PKOS'lu kadınlarda AMH ve androjenler arasında pozitif korelasyon bulan önceki çalışmalarla desteklenmektedir (257),(245). Aynı zamanda PKOS'lu kadınlarda testosteron düzeyleri ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (258),(259).

Çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riskini belirlemek için VKİ ve AMH eşik değerlerini bulmak amacıyla ADA kriterlerini kullanarak ROC analizi yapılmıştır. ADA kriterlerine göre 75 gr OGTT 0. Saat (açlık glukoz) ve 2.saat glukoz, HOMA-IR yüksekliğini tespit etmek için AMH eşik değeri bulundu. HbA1c, açlık insülini, OGTT 2. saat glukoz değeri, FGIR ve HOMA-IR'ın yüksek değerini tesbit etmek için VKİ eşik değeri bulundu. Bu analizlerin orta düzeyde tanısal değeri, sensitivite ve spesifitesi olduğunu tespit ettik.

ROC analizi ile ADA kriterlerine göre normal olmayan 75 gr OGTT 0.saat glukoz değeri (açlık kan şekeri) prediksyonu için, AMH kesme değeri 7 (ng/ml) (%65 Sensitivite, %67 spesifite) olarak izlenmiştir. Normal olmayan 75 gr OGTT 2. saat glukoz değeri prediksyonu için AMH kesme değeri 5 (ng/ml) olarak izlenmiştir (%47 Sensitivite, %70 spesifite). HOMA-IR için ise AMH kesme değeri (%48 Sensitivite, %68 spesifite) ile 6 (ng/ml) olarak izlenmiştir.

ROC analizi ile ADA kriterlerine göre normal olmayan 75 gr OGTT 2.saat glukoz değeri, HbA1c, açlık insülini, FGIR ve HOMA-IR yüksekliğinin prediksyonu için VKİ eşik değeri 28 kg/m² olarak bulunmuştur, ancak sensitivite ve spesifitesi orta düzeydedir. (sırasıyla 75 gr OGTT 2.saat glukoz için Sensitivite % 65 spesifite %64, HbA1c için sensitivite %67 spesifite % 65, Açlık insülini için sensitivite % 63

spesifisite %69, FGIR için sensitivite % 72 spesifisite %64, HOMA-IR için sensitivite % 68 spesifisite % 55). Diğer değerlerde anlamlı değer elde edilemediğinden ROC analizi yapılamamıştır. Bu sonuçlara göre AMH 5 ng/ml ve üstünde olan veya VKİ 28 kg/m² olan PKOS'lu olgularda bozulmuş glikoz intoleransı ile ilgili testlerin yapılması önerilebilir.



6. SONUÇ

PKOS'ta hiperandrojenemi ile bozulmuş glukoz metabolizması arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bunun insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. PKOS gelişimindeki birincil faktörlerden biri, hastalığın hem üreme hem de metabolik özelliklerini etkileyen ve artan vücut ağırlığı ile yakından ilişkili olan insülin direnci ve hiperinsülinemidir. İnsülin direnci ve obezite (özellikle santral obezite) androjen üretimini ve salgılanmasını çoklu mekanizmalarla etkiler. Bu nedenle, hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezitenin PKOS'un metabolik özellikleri üzerindeki etkileri bir bütün olarak incelenmelidir. Aynı şekilde VKİ ile FAI arasındaki pozitif ilişki insülin direnci için bir risk faktörüdür. Ve yaptığımız analizlerde VKİ 28 kg /m² ve üzerinde ise bozulmuş glukoz toleransı taraması yapmak gerektiğine dair veriler elde ettik.

Hiperandrojenemi, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulardaki insülin sinyal yollarına müdahale ederek insülin direncini artırabilir. Ek olarak hiperandrojenemi, glukozu yanıt olarak insülin sekresyonunu azaltarak beta hücre fonksiyonunu bozabilir. PKOS'ta hiperandrojeneminin bozulmuş glikoz intoleransı gelişmesine ve tip 2 DM riskinin artmasına katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlar vardır.

Çalışmamızda hastalarımızdaki klinik hiperandrojenizmi modifiye ferriman gallwey skorlama yöntemiyle değerlendirdik. Ancak çalışmalar göstermektedir ki FG skoru klinik hiperandrojenizmin bir göstergesi olup PKOS'u değerlendirmek için kullanılan birçok tanı kriterinden sadece biridir ve tek başına yüksek bir skorun mutlaka PKO ve eşlik eden metabolik bozuklukların şiddetini göstermemektedir.

PKOS hastalarında oligo/anovulasyon ve PKOM insülin direnci ve dolayısıyla bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riskiyle ilişkili olabilir.

PKOS lu hastalarda yüksek AMH değerleri hiperandrojenizm ve insülin direnciyle ilişkisi netlik kazanmış olmasa da çalışmalar devam etmektedir ve yaptığımız analizler sonucunda AMH 5 ng/ml üstünde olan hastalarda bozulmuş glukoz toleransı taraması yapmak önemlidir.

Çalışmamızda PKOS hastalarının fenotipine bakılmaksızın bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM açısından risk taşıdığını ve tüm PKOS hastalarının klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olmasa da 75 gr OGTT ile taranması gerektiği sonucuna vardık.

PKOS'lu kadınlarda altta yatan mekanizmaları tam olarak anlamak ve bu metabolik anormallikleri önlemek veya tedavi etmek için etkili müdahaleler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKÇA

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(13):853-61.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2745-9.
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(12):1223-36.
4. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2009;2(4):232.
5. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):P1-P29.
6. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-18.
7. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes*. 2004;53(9):2353-8.
8. Rubin KH, Grintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(10):3848-57.
9. Sathyapalan T, Atkin SL. The link between polycystic ovary syndrome and Type 2 diabetes: what do we know today? *Diabetes Management*. 2011;1(6):641.
10. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2016;31(12):2841-55.
11. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19-25.
12. Gözükar İ, Uludağ EÜ, Kucur SK, Yilmaz H, ÇARLIOĞLU A. Polikistik over sendromlu hastalarda lipid parametrelerinin ve ailede diabetes mellitus sıklığının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40(3):414-7.
13. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(5):2031-6.

14. Sampson H. I. A relation of one Hannah Taylor, a very extraordinary child of about six years of age, who in face, &c. Was as large as a full grown woman; and of what appeared on the dissection of her body: By Dr. Hen. Sampson, Fellow of the Colledge of Physicians, London. Philosophical Transactions of the Royal Society of London.19(217):80-2.
15. Vallisnieri A. Istoria Della Generazione Dell'Uomo, E Degli Animali, Se Sia Da'Vermicelli Spermatici, O Dalle Uova... Di Antonio Vallisneri... Alla Sacra Cesarea Real Cattolica Maestà di Carlo VI. Imperador De'Romani, Re di Germania, delle Spagne, d'Ungheria, e di Boemia, Arciduca d'Austria, &c. &c: Hertz; 1721.
16. Chéreau DA. Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires. Premier mémoire contenant: 1° les considérations anatomiques et physiologiques; 2° l'agénésie et les vices de conformation des ovaires; 3° l'inflammation aiguë des ovaires, ovarite aiguë, par Achille Chéreau: Fortin, Masson; 1844.
17. von Rokitsansky KF. A manual of pathological anatomy: Blanchard & Lea; 1855.
18. Reynolds E, Macomber D. Fertility and sterility in human marriages: WB Saunders; 1924.
19. Lesnoy S. Partial ovary resection upon oligomenorrhea and amenorrhea. Gynecol Obstet. 1928;2:184-91.
20. Azziz R. Androgen excess disorders in women: Springer Science & Business Media; 2007.
21. Cooke W. A case of Hydrocephalus Internus. Medico-chirurgical transactions. 1811;2:17-23.
22. Bergstrand H. Luteinisierung der Ovarien bei einem Falle von basophilem Hypophysenadenom mit Cushings Symptomenkomplex. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. 1934;293(3):413-28.
23. Tuffier B. Le virilisme surrenal. Bull Acad Natl Med (Paris). 1914;71(726):174.
24. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileux et son association a l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes a barbe). Bull Acad Natl Med. 1921;86(29):51-66.
25. Tait L. Removal of normal ovaries. The British Medical Journal. 1879:813-4.
26. Hill R. Ovaries secrete male hormone I. Restoration of the castrate type of seminal vesicle and prostate glands to normal by grafts of ovaries in mice. Endocrinology. 1937;21(4):495-502.
27. Bernstorff E, Hill R. Failure of Grafted Ovaries to Assume Adrenalcortical Function in Rats. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1953;84(2):296-8.
28. Plate W. Hirsutism in ovarian hyperthecosis. European Journal of Endocrinology. 1951;8(1):17-32.
29. McARTHUR JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1958;18(11):1202-15.

30. AXELROD LR, GOLDZIEHER JW. The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1962;22(4):431-40.
31. Yen S, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1970;30(4):435-42.
32. Rebar R, Judd H, Yen S, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1976;57(5):1320-9.
33. Stein IF, Cohen MR. Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries—amenorrhea and sterility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1939;38(3):465-80.
34. Dignam W, Pion R, Lamb E, Simmer H. Plasma androgens in women. *European Journal of Endocrinology*. 1964;45(2):254-71.
35. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1981;9(5):219-22.
36. 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. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.
37. Zawadzki J. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (a rational approach). *Polycystic ovary syndrome*. 1992:377-84.
38. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, Azziz R, Legro R, Dewailly D, et al. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
39. Broekmans F, Knauff E, Valkenburg O, Laven J, Eijkemans M, Fauser B. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(10):1210-7.
40. Georgopoulos NA, Papadakis E, Armeni AK, Katsikis I, Roupas ND, Panidis D. Elevated serum androstenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones*. 2014;13(2):213-21.
41. Seifer D, Tal R. Anti-Müllerian hormone: Biology, role in ovarian function and clinical significance: Nova Science Publishers, Inc.; 2016.
42. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and

- PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88.
43. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2015;83(6):376-89.
 44. Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS—a two-state solution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4325-8.
 45. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavriloja-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):6-15.
 46. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). NIH EbMW Report Bethesda, National Institutes of Health. 2012;1:1-14.
 47. Rosenfield RL. The polycystic ovary morphology-polycystic ovary syndrome spectrum. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(6):412-9.
 48. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2007;66(4):513-7.
 49. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility*. 2010;94(6):2197-201.
 50. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, Chizen DR, Pierson RA, Lehotay DC, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome phenotypes using updated criteria for polycystic ovarian morphology: an assessment of over 100 consecutive women self-reporting features of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Sciences*. 2014;21(8):1034-43.
 51. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human reproduction*. 2010;25(2):544-51.
 52. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(2):213-20.
 53. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction*. 2012;27(10):3067-73.
 54. 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;145(2):799-808.

55. De Leo V, Musacchio M, Cappelli V, Massaro M, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14(1):1-17.
56. Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Journal of postgraduate medicine*. 2004;50(2):140.
57. Taylor HS, Pal L, Sell E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
58. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International journal of andrology*. 2006;29(1):278-85.
59. Chang RJ, editor Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Seminars in Reproductive Endocrinology*; 1984: Copyright© 1984 by Thieme Medical Publishers, Inc.
60. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Lobo RA. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 1996;66(3):354-61.
61. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1988;28(1):93-107.
62. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*. 2015;36(5):487-525.
63. Roland AV, Moenter SM. Reproductive neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome: insight from animal models. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014;35(4):494-511.
64. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome N, Matthews D, Ledger W. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(5):1730-5.
65. Wildt L, Hausler A, Hutchison J, Marshall G, Knobil E. Estradiol as a gonadotropin releasing hormone in the rhesus monkey. *Endocrinology*. 1981;108(5):2011-3.
66. Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16:1-13.
67. Shaaban Z, Shirazi MRJ, Nooranizadeh MH, Tamadon A, Rahmanifar F, Ahmadloo S, et al. Decreased expression of arginine-phenylalanine-amide-related peptide-3 gene in dorsomedial hypothalamic nucleus of constant light exposure model of polycystic ovarian syndrome. *International journal of fertility & sterility*. 2018;12(1):43.

68. CHANG RJ, MANDEL FP, LU JK, JUDD HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with poly cystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(3):490-4.
69. Melrose P, Gross L. Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. *Endocrinology*. 1987;121(1):190-9.
70. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain research*. 2010;1364:186-97.
71. Abbott D, Barnett D, Bruns C, Dumesic D. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Human reproduction update*. 2005;11(4):357-74.
72. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara H, Perez-Bravo F, Recabarren S. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Human reproduction*. 2002;17(10):2573-9.
73. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin S, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 7: 10055. 2016.
74. O'Driscoll J, Mamtara H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson D. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clinical endocrinology*. 1994;41(2):231-6.
75. Fritz M, Speroff L. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Güneş Tıp Kitabevleri. 2014;8.
76. McCartney CR, Bellows AB, Gingrich MB, Hu Y, Evans WS, Marshall JC, et al. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to intravenous infusions of recombinant human LH in women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2004;286(6):E902-E8.
77. Qiao J, Feng HL. Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human reproduction update*. 2011;17(1):17-33.
78. Kaaijk EM, Hamerlynck JV, Beek JF, van der Veen F. Clinical outcome after unilateral oophorectomy in patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 1999;14(4):889-92.
79. Nahum R, Thong K, Hillier S. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Human Reproduction*. 1995;10(1):75-81.
80. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *Southern medical journal*. 2001;94(2):190-6.

81. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2004;60(1):1-17.
82. Rosenfield RL, Barnes RB, Jose'F C, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 α as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertility and sterility*. 1990;53(5):785-91.
83. Azziz R, Black V, Hines G, Fox L, Boots L. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(7):2317-23.
84. Puurunen J, Piltonen T, Jaakkola P, Ruokonen A, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):1973-8.
85. Techatraisak K, Conway G, Rumsby G. Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 α -hydroxylase-17, 20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states. *Clinical Endocrinology*. 1997;46(2):131-4.
86. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, et al. Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17, 20-lyase activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(3):881-6.
87. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(1):54-64.
88. Abruzzese GA, Cerrone GE, Gamez JM, Graffigna MN, Belli S, Lioy G, et al. Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. *Hormone and metabolic research*. 2017;49(01):23-9.
89. Moghetti P. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(36):5526-34.
90. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83(1):23-9.
91. BURGHEN GA, GIVENS JR, KITABCHI AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980;50(1):113-6.
92. Dunaif A, Legro RS. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome—authors' response. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(8):2975-7.

93. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3236-42.
94. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(11):2414-21.
95. Corbould A, Kim Y-B, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005;288(5):E1047-E54.
96. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(9):4088-93.
97. Baptiste CG, Battista M-C, Trottier A, Baillargeon J-P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;122(1-3):42-52.
98. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan D-X, Sugino N, et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and sterility*. 2009;92(1):328-43.
99. Zhang J, Li T, Zhou L, Tang L, Xu L, Wu T, et al. Chinese herbal medicine for subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(9).
100. Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? *Fertility and sterility*. 2012;97(1):18-22.
101. Cadagan D, Khan R, Amer S. Female adipocyte androgen synthesis and the effects of insulin. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2014;1:254-63.
102. Daka B, Rosen T, Jansson PA, Råstam L, Larsson CA, Lindblad U. Inverse association between serum insulin and sex hormone-binding globulin in a population survey in Sweden. *Endocrine connections*. 2013;2(1):18.
103. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies. *Human reproduction*. 2016;31(11):2619-31.
104. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical endocrinology*. 2013;78(3):321-9.

105. Le TN, Nestler JE, Strauss III JF, Wickham III EP. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(1):32-40.
106. Condorelli R, Calogero A, Di Mauro M, Mongioi' L, Cannarella R, Rosta G, et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. *Journal of endocrinological investigation*. 2018;41:383-8.
107. González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012;77(4):300-5.
108. Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, et al. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition research reviews*. 2018;31(2):291-301.
109. Salama AA, Amine EK, Salem HAE, Abd El Fattah NK. Anti-inflammatory dietary combo in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *North American journal of medical sciences*. 2015;7(7):310.
110. Lim SS, Davies M, Norman RJ, Moran L. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2012;18(6):618-37.
111. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α -and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271(5249):665-70.
112. Carpentier AC. Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(2):97-107.
113. GoLDzIEHER JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1962;22(3):325-38.
114. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstetrical & gynecological survey*. 1999;54(6):403-13.
115. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Insulin resistance is independently related to age in Mexican women. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26:42-8.
116. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and fat distribution patterns in young infertile women. *Fertility and sterility*. 2004;81(3):539-44.
117. Goyal M, Dawood AS. Debates regarding lean patients with polycystic ovary syndrome: a narrative review. *Journal of human reproductive sciences*. 2017;10(3):154.
118. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity*. 2002;26(7):883-96.

119. Kataoka J, Tassone EC, Misso M, Joham AE, Stener-Victorin E, Teede H, et al. Weight management interventions in women with and without PCOS: a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(9):996.
120. Merviel P, Bouée S, Menard M, Le Martelot M-T, Roche S, Lelièvre C, et al. Quelles stimulations pour quelles femmes: le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2017;45(11):623-31.
121. Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarrás P. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;211(1-2):21-31.
122. Vink J, Sadrzadeh S, Lambalk C, Boomsma D. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):2100-4.
123. Legro RS, Driscoll D, Strauss III JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(25):14956-60.
124. Govind A, Obhrai M, Clayton R. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):38-43.
125. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility*. 2001;75(1):53-8.
126. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):2134-8.
127. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 1996;66(6):942-7.
128. Strauss III JF, McAllister JM, Urbanek M. Persistence pays off for PCOS gene prospectors. Oxford University Press; 2012. p. 2286-8.
129. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1935;29(2):181-91.
130. Eshre R, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(1):41-7.

131. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, et al. The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(11):4965-72.
132. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2014;20(3):334-52.
133. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertility and sterility*. 2005;83(6):1717-23.
134. Michelmore K, Balen A, Dunger D, Vessey M. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical endocrinology*. 1999;51(6):779-86.
135. Bao Z, He W, Di W, Gao H. Hyperandrogenism caused by a rare adrenocortical oncocyctic neoplasm with uncertain malignant potential: a case report and review of the literature. *Endocrine Journal*. 2022:EJ22-0277.
136. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2017;88:371-95.
137. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(1):30-9.
138. Escobar-Morreale H, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2012;18(2):146-70.
139. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(5):737-54.
140. Nieschlag E, Loriaux D, Ruder H, Zucker I, Kirschner M, Lipsett M. The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. 1973.
141. Kamilaris TC, DeBold CR, Manolas KJ, Hoursanidis A, Panageas S, Yiannatos J. Testosterone-secreting adrenal adenoma in a peripubertal girl. *Jama*. 1987;258(18):2558-61.
142. Navarro G, Xu W, Jacobson DA, Wicksteed B, Allard C, Zhang G, et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell metabolism*. 2016;23(5):837-51.
143. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of

- serum androstenedione. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2014;99(3):1027-36.
144. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(9):3078-82.
 145. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's illustrated biochemistry*. 2003.
 146. Haning Jr RV, Carlson IH, Shapiro SS, Nolten WE. Testosterone free index correlates best with dehydroepiandrosterone sulfate. *Fertility and Sterility*. 1981;36(6):757-65.
 147. Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, Khosravi J, Hanley DA. IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clinical endocrinology*. 2004;60(4):491-9.
 148. Maturana MA, Spritzer PM. Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri-and postmenopausal women. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2002;51(2):238-43.
 149. Willoughby DS, Taylor L. Effects of sequential bouts of resistance exercise on androgen receptor expression. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(9):1499-506.
 150. Eden J, Carter G, Jones J, Alagband-Zadeh J, Pawson M. Factors influencing the free androgen index in a group of subfertile women with normal ovaries. *Annals of clinical biochemistry*. 1988;25(4):350-3.
 151. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott's illustrated reviews. Biochemistry*. 1994;2:78-85.
 152. Kushnir VA, Seifer DB, Barad DH, Sen A, Gleicher N. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in reproductive medicine. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2017;34:1105-13.
 153. Bezard J, Vigier B, Tran D, Mauleon P, Josso N. Immunocytochemical study of anti-Müllerian hormone in sheep ovarian follicles during fetal and post-natal development. *Reproduction*. 1987;80(2):509-16.
 154. Durlinger A, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary *Endocrinology*. 2002;143:1076-84.
 155. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*. 2014;20(3):370-85.

156. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Human reproduction*. 2011;26(11):3123-9.
157. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2009;296(2):E238-E43.
158. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3332-40.
159. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human reproduction*. 2003;18(2):323-7.
160. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertility and sterility*. 2009;91(6):2616-9.
161. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2009;92(5):1586-93.
162. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):240-5.
163. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertility and sterility*. 2002;77(3):468-71.
164. Dewailly D, Pigny P, Soudan Bt, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4399-405.
165. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction*. 2010;139(5):825.
166. Dewailly D, Pigny P, Decanter C, Robert Y. Elevated serum level of Anti-Müllerian Hormone (AMH) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): relationship to the ovarian follicle excess and to the serum FSH and to the follicular arrest. *Fertility and Sterility*. 2003;80:276.

167. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertility and sterility*. 2013;99(7):1825-30.
168. Ramezanali F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Jalali S, Moini A. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online*. 2016;32(5):503-12.
169. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulaemic clamp. *Human reproduction*. 2013;28(3):777-84.
170. Legro RS, Kuneselman 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. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1999;84(1):165-9.
171. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):66-71.
172. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes care*. 2001;24(3):460-4.
173. Ibáñez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinyé M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin-like growth factor-I axis, and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. *Fertility and sterility*. 1995;64(6):1113-9.
174. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care*. 1999;22(1):141-6.
175. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-e3.
176. Legro RS, Kuneselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*. 2001;111(8):607-13.
177. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(5):1266-72.

178. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4797-802.
179. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1048-58. e2.
180. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(12):974-8.
181. Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clinical endocrinology*. 1992;36(6):537-43.
182. Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Brodowska A, Wiśniewska B, Starczewski A. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome-the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2016;23(4).
183. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: phenotype to genotype. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(2):379-96.
184. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2010;16(4):347-63.
185. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine reviews*. 1999;20(4):535-82.
186. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Position statement: glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(12):4546-56.
187. Essah PA, Nestler JE. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2006;86:S18-S9.
188. Cırık DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2014;15(1).
189. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*. 2012;97(1):28-38. e25.
190. Shermin S, Noor A, Jahan S. Polycystic ovary syndrome: a brief review with recent updates. *Delta Medical College Journal*. 2019;7(2):84-99.

191. Bush KD, H-FD. A Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;36:105-11.
192. Christ JP, Gunning MN, Meun C, Eijkemans MJ, van Rijn BB, Bonsel GJ, et al. Pre-conception characteristics predict obstetrical and neonatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019;104(3):809-18.
193. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obesity Reviews.* 2019;20(5):659-74.
194. de Wilde MA, Lamain-de Ruiter M, Veltman-Verhulst SM, Kwee A, Laven JS, Lambalk CB, et al. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype. *Fertility and sterility.* 2017;108(2):333-40.
195. Akhmedkhanov A, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2001;943(1):296-315.
196. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2014;20(5):748-58.
197. Bershtein L, Gamaiunova V, IuO K, Tsyrlina E, Kovalenko I. The nature of hyperinsulinemia (insulin resistance) in endometrial carcinoma: of plasma levels of insulin and c-peptide. *Voprosy Onkologii.* 2000;46(2):191-5.
198. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1998;179(1):6-12.
199. Kahal H, Kyrou I, Tahrani AA, Randeva HS. Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology. *Clinical endocrinology.* 2017;87(4):313-9.
200. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96(2):365-74.
201. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86(2):517-20.
202. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest.* 2012;142(4):935-42.

203. Dilbaz B, Çınar M, Özkaya E, Tonyalı NV, Dilbaz S. Health related quality of life among different PCOS phenotypes of infertile women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2012;13(4):247.
204. Cirik DA, Dilbaz B, AKSAKAL SE, Kotan Z, Özelçi R, Akpınar F, et al. Do anxiety and depression statuses differ in different polycystic ovary syndrome phenotypes? *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016;46(6):1846-53.
205. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2017;32(5):1075-91.
206. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and sterility*. 2011;95(5):1544-8.
207. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander F, Michel M, Bonney R, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ: British Medical Journal*. 1988;297(6655):1027.
208. Lord J, Flight I, Norman R, Hoeger KM, Guzick DS. Metformin used alone or combined with clomifene may improve ovulation rates in the polycystic ovary syndrome/COMMENTARY. *ACP Journal Club*. 2004;140(3):75.
209. Care D. Care in Diabetes 2019. *Diabetes care*. 2019;42(1):S13-S28.
210. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(5):2038-49.
211. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2018;33(9):1602-18.
212. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*. 2011;7(4):219-31.
213. Sathyapalan T, Atkin SL. Investigating hirsutism. *BMJ*. 2009;338.
214. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG*. 2009;116.
215. Emam M, Montaser E, Elmorsi Y, Thabet M. Prevalence of Diabetes Mellitus among different phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome in Egypt.

216. Jeong JY, Kim MK, Lee I, Yun J, Won YB, Yun BH, et al. Polycystic ovarian morphology is associated with primary dysmenorrhea in young Korean women. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2019;62(5):329-34.
217. Rubinow DR, Schmidt PJ. Gonadal steroid regulation of mood: the lessons of premenstrual syndrome. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2006;27(2):210-6.
218. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3970-80.
219. Bäckström T, Andreen L, Birzniece V, Björn I, Johansson I-M, Nordenstam-Haghjo M, et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS drugs*. 2003;17:325-42.
220. ESRE R. ASRM-Sponsored PCOS Consensus Work-shop Group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
221. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67.
222. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, Łebkowska A, Hryniewicka J, Adamski M, et al. Body composition, serum concentrations of androgens and insulin resistance in different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3):732.
223. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001;281(2):E392-E9.
224. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):492-7.
225. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertility and sterility*. 2005;84(2):413-9.
226. 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. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1991;72(1):83-9.

227. Hong Sh, Sung YA, Hong YS, Jeong K, Chung H, Lee H. Polycystic ovary morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2017;87(4):375-80.
228. Reid SP, Kao C-N, Pasch L, Shinkai K, Cedars MI, Huddleston HG. Ovarian morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a cross sectional study. *Fertility research and Practice*. 2017;3(1):1-7.
229. Cui Y, Shi Y, Cui L, Han T, Gao X, Chen Z-J. Age-specific serum antimüllerian hormone levels in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2014;102(1):230-6. e2.
230. Zhao H, Zhou D, Liu C, Zhang L. The Relationship Between Insulin Resistance and Obesity and Serum Anti-Müllerian Hormone Level in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective, Single-Center Cohort Study. *International Journal of Women's Health*. 2023:151-66.
231. Bozkurt B, Erdem M, Mutlu MF, Erdem A, Guler I, Mutlu I, et al. Comparison of age-related changes in anti-Müllerian hormone levels and other ovarian reserve tests between healthy fertile and infertile population. *Human Fertility*. 2016;19(3):192-8.
232. Bongrani A, Ploton I, Mellouk N, Ramé C, Guerif F, Froment P, et al. High androgen concentrations in follicular fluid of polycystic ovary syndrome women. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2022;20(1):1-16.
233. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. 2017;32(8):1716-22.
234. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):3251-60.
235. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(12):3794-803.
236. Corbould A. Insulin resistance in skeletal muscle and adipose tissue in polycystic ovary syndrome: are the molecular mechanisms distinct from type 2 diabetes? *Panminerva medica*. 2008;50(4):279-94.
237. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(3):398-405.

238. Pasquali R, Zanutti L, Fanelli F, Mezzullo M, Fazzini A, Morselli Labate AM, et al. Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a challenging perspective. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):2013-22.
239. Moran LJ, Harrison CL, Hutchison SK, Stepto N, Strauss BJ, Teede HJ. Exercise decreases anti-Müllerian hormone in anovulatory overweight women with polycystic ovary syndrome—a pilot study. *Hormone and metabolic research*. 2011;43(13):977-9.
240. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(7):837-43.
241. Dilbaz B, Özkaya E, Cinar M, Cakir E, Dilbaz S. Cardiovascular disease risk characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Endocrine*. 2011;39:272-7.
242. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Human reproduction*. 2012;27(2):541-9.
243. Gluszek O, Stopinska-Gluszek U, Glinicki P, Kapuscinska R, Snochowska H, Zgliczynski W, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *International Scholarly Research Notices*. 2012;2012.
244. Wiweko B, Maidarti M, Priangga MD, Shafira N, Fernando D, Sumapraja K, et al. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31:1311-6.
245. Skalba P, Cygal A, MADEJ P, Dabkowska-Huc A, Sikora J, Martirosian G. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;158(2):254-9.
246. Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates R. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone. *Human reproduction*. 2006;21(6):1436-41.
247. Alsamarai S, Adams JM, Murphy M, Post M, Hayden D, Hall JE, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):4961-70.
248. Jacewicz-Święcka M, Kowalska I. Changes in Metabolic Profile in the Women with a History of PCOS—A Long-Term Follow-Up Study. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(10):3367.
249. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertility and sterility*. 2007;88(5):1389-95.

250. Cupisti S, Dittrich R, Binder H, Kajaia N, Hoffmann I, Maltaris T, et al. Influence of body mass index on measured and calculated androgen parameters in adult women with hirsutism and PCOS. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2007;115(06):380-6.
251. Swellam M, Khaial A, Mosa T, El-Baz H, Said M. Anti-mullerian and androgens hormones in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2013;11(11):883.
252. Mahran A. The relationship between Anti-müllerian hormone and the clinical, biochemical and sonographic parameters in women with polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertility Society Journal*. 2016;21(1):11-5.
253. Feldman RA, O'Neill K, Butts SF, Dokras A. Antimüllerian hormone levels and cardiometabolic risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2017;107(1):276-81.
254. Garg D, Tal R. Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. *International Journal of endocrinology*. 2016;2016.
255. Skalba P, Cygal A, Madej P, Dabkowska-Huc A, Sikora J, Martirosian G, et al. Is the plasma anti-müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158.
256. Cui L, Qin Y, Gao X, Lu J, Geng L, Ding L, et al. Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause. *Fertility and sterility*. 2016;105(2):481-5. e1.
257. Bansal P, Sardana K, Arora P, Khurana A, Garga UC, Sharma L. A prospective study of anti-mullerian hormone and other ovarian and adrenal hormones in adult female acne. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e13974.
258. Volpi E, Rasmussen BB, Lieberman SA, Nagamani M, Ferrer DM, Urban RJ, et al. The relationships between testosterone, body composition, and insulin resistance: A lesson from a case of extreme hyperandrogenism. *Diabetes care*. 2005;28(2):429.
259. Şahin AY, Baş F, YETİM Ç, Uçar A, Poyrazoğlu Ş, Bundak R, et al. Determination of insulin resistance and its relationship with hyperandrogenemia, anti-Müllerian hormone, inhibin A, inhibin B, and insulin-like peptide-3 levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019;49(4):1117-25.

8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi: 21.09.2022

Karar No: 2022/136

21.09.2022 tarihinde Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU başkanlığında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Berna DİLBAZ ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Esra EMRAL ATEŞÇİ tarafından başvurusu yapılan "Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hiperandrojenizmin Tip 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz İntoleransı Üzerine Etkisinin Araştırılması" klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU
Öğretim Üyesi
(Embriyoloji- Histoloji/ Kadın Hastalıkları ve Doğum)
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. İstemi Han ÇELİK
Öğretim Üyesi
(Neonatoloji)
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Salim ERKAYA
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Ali Turhan ŞAĞLAR
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Şevki ÇELEN
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Özlem EMELİAOĞLU
BOZKURT
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Özlem UZUNLAR
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ
Eğitim Görevlisi
(Farmakoloji/ Kadın Hast. ve Doğum)

Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK
(Halk Sağlığı)

Doç. Dr. Ayşen Sumru KAVURT
Öğretim Üyesi
(Neonatoloji)

Öğr. Gör. Dr. Pelin TÜRKKAN
Eğitim Görevlisi
(Fizyoloji)
(katılmadı)

Av./Dr. Emine Neval YILMAZ
Serbest Avukat- Doktor
(Genel Cerrahi)

Oğuz YALIM
Sivil Üye
(Yüksek Ziraat Mühendisi)
(katılmadı)

Özlem A.
Etik Kurul Sekreteri

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hiperandrojenizmin T1 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz İntoleransı Üzerin Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU (Başkan)	Embriyoloji- Histoloji/ Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İstemi Hançerli (Başkan Yardımcısı)	Neonatoloji	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Salim Ertan	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ali Turhan ÇAĞLAR	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Şevki ÇELİK (Bildirimler Sorumlu Üye)	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Özlem EYLİYAOĞLU BOZKURT	Kadın Hast.ve Doğum	Özel Muayenehane	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ömer Lutfi TAMER	Farmakoloji/ Kadın Hast.ve Doğum	Özel Güven Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Özlem UZUNLAR	Kadın Hast.ve Doğum	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aygen Sunzu KAVURT	Neonatoloji	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Pınar TÜRKAN	Fizyoloji	Gazi Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	katılmadı
Avukat/ Dr. Emine Nergis YILMAZ	Avukat/ Genel Cerrahi Uzmanı	Ankara Barosu/ Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Oğuz YALIM	Sivil Üye	Yüksek Ziraat Mühendisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	katılmadı

*:Toplantıda Bulunan

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU
İMZA:

Senay Ay
Etik Kurul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hiperandrojenizmin T. 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz İntoleransı Üzerir Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastanesi E.A.H Klinik Uygulamalı Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	YENİ ETLİK CADDESİ NO:55 KEÇİÖREN/ANKARA 06010
	TELEFON	0.312.5674000/4725
	FAKS	0312.3220184
	E-POSTA	etikkurul.ezh@gmail.com

ARAŞTIRMANIN FAZ VE TÜRÜ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Berna DİLBAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Tez Öğrencisi Esra EMRAL ATEŞÇİ			
	DESTEKLEYİCİ	Yoktur			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÖBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yoktur			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU
İMZA:

Senay Ay
Etik Kurul Sekreteri
AŞ - İNİR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hiperandrojenizmin Tip 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz İntoleransı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Çalışma Merkezi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Erken Gebelik Kliniği, Etlik/Ankara

Olgu No:

Olgunun Ad ve Soyadının Baş Harfleri:

Bir bilimsel araştırma olan çalışmamıza davet edilmektesiniz. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmada neler yapılacağını ve nedenini iyice anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki açıklamaları dikkatlice okuyunuz; dilerseniz aileniz, arkadaşlarınız ve hekiminizle tartışınız. Açık olmayan hususlar varsa veya daha fazla açıklama istiyorsanız, bize sorunuz.

Bu çalışmanın amacı nedir?

Rotterdam kriterlerine göre Polikistik Over Sendromu(PKOS) tanısı almış hiperandrojenik olan ve olmayan hastalarda Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), Bozulmuş Glukoz İntoleransı (IGT) İnsidansının araştırılmasını ve çıkacak sonuçlarımızla literatüre bir katkıda bulunmayı amaçladık.

Bu çalışmada herhangi bir riske veya rahatsızlığa maruz kalmayacaksınız ve herhangi bir alternatif tedavi yöntemi kullanmayacaksınız. Bu çalışmadan ötürü sizin herhangi bir yarar veya zarar görmeniz söz konusu değildir. Bu çalışmaya katılırsanız, kişisel bir avantajınız (maddi – manevi) olmayacaktır.

Bilgilerinizin kullanılmasına izin vermek zorunda değilsiniz. Tamamen isteğe bağlı olarak katılınan bir çalışmadır. Herhangi bir katılım ücreti almayacaksınız. Her zaman için cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın çalışmaya katılmamak veya ayrılmak hakkına sahipsiniz. O zaman size ait verileri sileceğiz. İlgili mevzuat gereğince çalışmalarda **kişisel bilgiler hiçbir zaman isim ile paylaşılmaz ve her zaman gizli tutulur.** Size ait tıbbi bilgilerin bulunduğu forma verilen bir numara olacak ve bilgiler bu numaranın olacaktır. Dolayısı ile size ait tıbbi bilgileri benden başka kimse bilmeyecektir. Daha önce de değinildiği gibi, size ait tüm kişisel ve tıbbi bilgiler, hasta – hekim ilişkisi içinde gizli tutulacak, söz konusu bilgilere, araştırmayı gerçekleştiren hekimler ve bilim insanları dışında kimse tarafından ulaşılamayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlara doğrudan erişimleri vardır ancak bu bilgiler gizlidir ve size verilen numaranın bilgileridir. Yazılı bilgilendirilmiş onam formunun imzalanmasıyla siz söz konusu erişime izin vermiş olmaktadır. Çalışma bitiminde elde edilen klinik ve laboratuvar bilgileri, hasta hakları korunarak, uygun istatistik yöntemlerle değerlendirilecek ve diğer hekimlerle ve kamuoyuyla paylaşılacaktır.

Bu çalışma ile ilgili olarak **Dr.Esra Emral Ateşci** ye **nolu telefon numarasından ulaşabilirsiniz.**

Bilgilendirilmiş Onam Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırma için hastane verilerimin kullanılmasına izin veriyorum, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak bilgilerimin araştırmadan çıkarılabileceğini biliyorum. Söz konusu "Polikistik Over Sendromlu hastalarda hiperandrojenizmin Tip 2 Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz İntoleransı üzerine etkisinin araştırılması " araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla dahil olmayı kabul ediyorum. araştırması kapsamında alınan tıbbi bilgilerimin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum. Bu formun bir kopyası, gereği halinde tekrar okumam ve bilgi almam amacıyla bana verilmiştir.

• **Olur Veren Adı Soyadı:**

Tarih:

İmzası:

•**Olur (Rıza) Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı Soyadı:** Görevi:

Tarih: İmzası:

•**Bilgilendirmeyi Yapan Araştırmacının Adı Soyadı:**

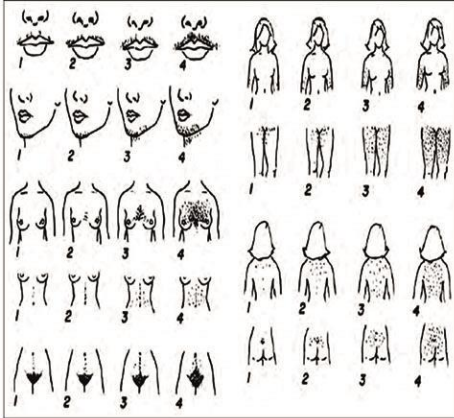
Tarih

İmzası:

EK 3: POLİKİSTİK OVER SENDROMU POLİKLİNİĞİ HASTA FORMU

	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Revizyon No:
	POLİKİSTİK OVER SENDROMU	İlk Yayın Tarihi:
	POLİKLİNİĞİ HASTA FORMU	Revizyon Tarihi:
		Sayfa No:
		Döküman No:

Ad-Soyad: Protokol No: Doğum Tarihi: Yaş: Tel. No: Meslek: Eğitim Derecesi:	Günlük Adım Sayısı: Haftada Egzersiz yapılan Gün Sayısı: Yapılan Egzersiz: Süresi: Boy: Kilo: VKI: Bel Çevresi: TA:																																																			
ALİŞKANLIKLAR: Çay Kahve Alkol Diğer Sigara Kaç Adet/Gün :	Hiperandrojenizm Bulguları Seste Kalınlaşma: VAR/YOK Akromegali: VAR/YOK Klieteromegali: VAR/YOK Cushing sendromu: VAR/YOK																																																			
SOYGEÇMİŞ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th></th> <th>Yakınlık derecesi</th> </tr> <tr><td>DM</td><td></td></tr> <tr><td>HT</td><td></td></tr> <tr><td>Obezite</td><td></td></tr> <tr><td>Metabolik Sendrom</td><td></td></tr> <tr><td>PCOS</td><td></td></tr> <tr><td>Meme Kanseri</td><td></td></tr> <tr><td>Endometriozis</td><td></td></tr> <tr><td>Endometriyum kanseri</td><td></td></tr> </table>		Yakınlık derecesi	DM		HT		Obezite		Metabolik Sendrom		PCOS		Meme Kanseri		Endometriozis		Endometriyum kanseri		SAT: Siklus aralığı: Siklus süresi: Ferriman-Gallwey skoru: Tanner Evresi: Pubarş yaşı: Menarş yaşı: Dismenore: VAR/ YOK Pre-menstrüel Sendrom: VAR/YOK																																	
	Yakınlık derecesi																																																			
DM																																																				
HT																																																				
Obezite																																																				
Metabolik Sendrom																																																				
PCOS																																																				
Meme Kanseri																																																				
Endometriozis																																																				
Endometriyum kanseri																																																				
ÖZGEÇMİŞ: Geçirilmiş Operasyon: Kullandığı ilaç: Doz bilgisi: Süre: Evlenme Yaşı: İnfertilite : VAR / YOK İnfertilite Süresi: G: P: Y: A: D&C: Bilinen hastalık:	Bazal Hormon Değerleri TARİH: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>E2 :</td> <td>TOTAL TEST:</td> <td>DHT:</td> </tr> <tr> <td>FSH :</td> <td>FREE TEST :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LH :</td> <td>17OH PROG:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PRL :</td> <td>DHEAS::</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TSH :</td> <td>DHEA-SO4 :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T3 :</td> <td>AMH :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T4 :</td> <td>SHBG:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>D21 Prog:</td> <td>FAI:</td> <td></td> </tr> </table>	E2 :	TOTAL TEST:	DHT:	FSH :	FREE TEST :		LH :	17OH PROG:		PRL :	DHEAS::		TSH :	DHEA-SO4 :		T3 :	AMH :		T4 :	SHBG:		D21 Prog:	FAI:																												
E2 :	TOTAL TEST:	DHT:																																																		
FSH :	FREE TEST :																																																			
LH :	17OH PROG:																																																			
PRL :	DHEAS::																																																			
TSH :	DHEA-SO4 :																																																			
T3 :	AMH :																																																			
T4 :	SHBG:																																																			
D21 Prog:	FAI:																																																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>Metabolik sendrom</th> <th>Bel çevresi:</th> <th>Trigliserit</th> <th>HDL:</th> <th>LDL:</th> <th>Kan basıncı</th> <th>T.kolesterol</th> </tr> <tr> <td>Bozulmuş Glukoz Toleransı</td> <td>Açlık Glukoz:</td> <td>1. saat Glukoz:</td> <td>2. saat Glukoz:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Obezite</td> <td>Boy:</td> <td>Kilo:</td> <td>VKI:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Guatr</td> <td>T3:</td> <td>TSH:</td> <td>Anti TPO:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hipertansiyon</td> <td>Sis. KB</td> <td>Dias. KB:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Metabolik sendrom	Bel çevresi:	Trigliserit	HDL:	LDL:	Kan basıncı	T.kolesterol	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Açlık Glukoz:	1. saat Glukoz:	2. saat Glukoz:				Obezite	Boy:	Kilo:	VKI:				Guatr	T3:	TSH:	Anti TPO:				Hipertansiyon	Sis. KB	Dias. KB:					BİYOKİMYA: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Üre:</td> <td>AST:</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin:</td> <td>ALT:</td> </tr> <tr> <td>LDL:</td> <td>HbA1C:</td> </tr> <tr> <td>TG:</td> <td>İnsülin:</td> </tr> <tr> <td>HDL:</td> <td>HOMA-IR:</td> </tr> <tr> <td>T.kolesterol</td> <td>75 gr Ogtt açlık</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>1. saat</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2. saat</td> </tr> </table>	Üre:	AST:	Kreatinin:	ALT:	LDL:	HbA1C:	TG:	İnsülin:	HDL:	HOMA-IR:	T.kolesterol	75 gr Ogtt açlık	CRP	1. saat		2. saat
Metabolik sendrom	Bel çevresi:	Trigliserit	HDL:	LDL:	Kan basıncı	T.kolesterol																																														
Bozulmuş Glukoz Toleransı	Açlık Glukoz:	1. saat Glukoz:	2. saat Glukoz:																																																	
Obezite	Boy:	Kilo:	VKI:																																																	
Guatr	T3:	TSH:	Anti TPO:																																																	
Hipertansiyon	Sis. KB	Dias. KB:																																																		
Üre:	AST:																																																			
Kreatinin:	ALT:																																																			
LDL:	HbA1C:																																																			
TG:	İnsülin:																																																			
HDL:	HOMA-IR:																																																			
T.kolesterol	75 gr Ogtt açlık																																																			
CRP	1. saat																																																			
	2. saat																																																			

Abdominal USG Bulguları: Tarih:	BAZAL USG: Tarih: Menstruasyon Günü: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th></th> <th>Sağ</th> <th>Sol</th> </tr> <tr> <td>Endometriyum(mm)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Over Hacmi</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Antral Folikül sayısı</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Sağ	Sol	Endometriyum(mm)			Over Hacmi			Antral Folikül sayısı																																																						
	Sağ	Sol																																																															
Endometriyum(mm)																																																																	
Over Hacmi																																																																	
Antral Folikül sayısı																																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th></th> <th>VAR</th> <th>YOK</th> <th>TEDAVİ</th> </tr> <tr> <td>Endometriyozis:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Depresyon:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anksiyete</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bozukluğu:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Uyku Apnesi:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Uyku</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rahatsızlıkları:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Horlama:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allerji:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		VAR	YOK	TEDAVİ	Endometriyozis:				Depresyon:				Anksiyete				Bozukluğu:				Uyku Apnesi:				Uyku				Rahatsızlıkları:				Horlama:				Allerji:				Dermatoloji <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th></th> <th>Cilt Eklentisi</th> <th>Akantozis Nigrikans</th> <th></th> </tr> <tr> <td>Ense</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Axilla</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Meme Altı</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kasık</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diğer</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Akne : VAR/YOK Saç Dökülmesi: VAR/YOK		Cilt Eklentisi	Akantozis Nigrikans		Ense				Axilla				Meme Altı				Kasık				Diğer			
	VAR	YOK	TEDAVİ																																																														
Endometriyozis:																																																																	
Depresyon:																																																																	
Anksiyete																																																																	
Bozukluğu:																																																																	
Uyku Apnesi:																																																																	
Uyku																																																																	
Rahatsızlıkları:																																																																	
Horlama:																																																																	
Allerji:																																																																	
	Cilt Eklentisi	Akantozis Nigrikans																																																															
Ense																																																																	
Axilla																																																																	
Meme Altı																																																																	
Kasık																																																																	
Diğer																																																																	
Ferriman-Gallwey Skoruması 	Tanner –Marshall evrelemesi 