

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA ONKOSTATİN-M
SEVİYELERİ İLE KLİNİK VE METABOLİK PARAMETRELERİN
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FİGEN EFE ÇAMİLİ

BALIKESİR, 2022

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA ONKOSTATİN-M
SEVİYELERİ İLE KLİNİK VE METABOLİK PARAMETRELERİN
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FİGEN EFE ÇAMİLİ

TEZ DANIŞMANI:

Dr. Öğr. Üyesi SELİM AFŞAR

BALIKESİR, 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın belirlenmesi ve planlanmasında titizlik gösteren Prof. Dr. Ertan ADALI' ya, yazım sürecinde yapıcı eleştirilerle tezimi geliştiren ve sonuçlandırmama yardım eden ayrıca jinekolojik onkoloji vakalarıyla tanıştıran Dr. Öğr. Üyesi Selim AFŞAR'a içten teşekkürlerimi sunarım. Biyokimyasal analizlerimde yardımcı olan Prof. Dr. Adnan Adil HİŞİMOĞULLARI ve Dr. Merve Akış' a teşekkür ederim.

Kliniğimizin üretkenliğini ve yoğunluğunu destekleyerek cerrahi olarak gelişmemiz ve deneyim kazanmamızda büyük katkıları olan yetenekli bir kadın cerrah olarak bizleri cesaretlendiren eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Mine İSLİMYE TAŞKIN'a,

Cerrahi zekası ve pratikliği ile vakaları sevdiren aynı zamanda ekip olmanın kurallarını ve önemini öğreten Doç. Dr. Akın USTA'ya,

Perinatoloji konusunda bize bir pencere açan bilgi ve tecrübelerini aktaran Doç. Dr. Orkun ÇETİN'e,

Vakalarını bizimle paylaşan, her zaman arkadaşça yaklaşan Doç. Dr. Gürhan GÜNEY ve Doç. Dr. Ceyda SANCAKLI USTA'ya,

Stresli çalışma ortamımızda yanımda olan kliniğimizi aileye çeviren meslektaşlarıma, ebe ve hemşire arkadaşlarıma

Teşekkür ediyorum.

İdeallerim doğrultusunda yanımda olan, bana doğruyu yanlış öğreten güzel ahlaklı bir birey olarak yetiştiren sevgili ailem,

Hayattaki pozitif enerjilerim canım eşim Dr. Dt. Yasin ÇAMİLİ ve tatlı kızım Lena

İyiki varsınız.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PKOS Tanımı	3
2.2. Etiyopatoloji	6
2.2.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon.....	7
2.2.2. Prenatal veya postnatal dönemde androjenlere maruz kalma	8
2.2.3. Hiperandrojenizm.....	9
2.2.4. İnsülin direnci.....	10
2.2.5. İnflamasyon.....	12
2.2.6. Genetik	14
2.3. PKOS Klinik Özellikleri	14
2.3.1. Menstrüel disfonksiyon.....	14
2.3.2. Polikistik overler:	15
2.3.3. Hirsutizm	15
2.3.4. Obezite	16
2.3.5. Androjenik alopesi	17
2.3.6. Akne	17
2.4. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Sonuçları	17
2.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	17
2.4.2. Dislipidemi.....	18
2.4.3. Kardiyovasküler Hastalık.....	18
2.4.4. İnfertilite.....	20
2.4.5. Malignite	20
2.4.6. Depresyon	20

2.5.	Polikistik Over Sendromunda Tedavi	21
2.5.1.	Yaşam tarzı değişiklikleri	21
2.5.2.	Medikal tedavi.....	21
2.5.3.	Cerrahi tedavi	22
2.6.	Onkostatın-M.....	23
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1.	Antropometrik Ölçümler	27
3.2.	Biyokimyasal Analizler	27
3.3.	ELISA (Enzim-bağılı imminosorbent analiz) Yöntemi İle Serum OSM Ölçümü	27
3.4.	İstatiksel Analizler.....	28
4.	BULGULAR.....	28
5.	TARTIŞMA.....	32
6.	SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR		36

SİMGELER VE KISALTMALAR

βHCG	: β-İnsan koryonik gonodotropin
17-OHP	: 17 hidroksi-progesteron
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AE-PCOS	: Androjen Excess and PCOS Society (Androjen fazlalığı ve PKOS topluluğu)
AES	: Androjen Excess Society (Androjen fazlalığı topluluğu)
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMH	: Anti-müllerian hormon
AR	: Androjen fazlalığı
Ark	: Arkadaşları
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine (Amerika üreme tıbbı derneği)
AT	: Adipoz doku
ATM	: Adipoz doku makrofajları
CAC	: Koroner arter kalsifikasyonu
CIMT	: Karotis intima media kalınlığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diabetes mellitus
E₂	: Estradiol
ELISA	: Enzyme-liked immuno sorbent assay
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology (İnsan üremesi ve embriyolojisi Avrupa topluluğu)
FSH	: Folikül stimulan hormon
GLP-1	: Glukoz like peptit-1
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	: Yüksek yoğunluklu protein

HOMA	: Homeostasis Model Assessment
ICAM	: Intracellüler adhezyon molekülü-1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin direnci
IRS	: İnsülin reseptör substratı
JAK	: Janus kinaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LIF	: Lösemi inhibitör faktör
LH	: Lüteinizan hormon
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
NIH	: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
NO	: Nitrik Oksit
OKS	: Oral kontraseptif
OSM	: Onkostatin-M
OSMR	: Onkostatin-M reseptörü
PKO	: Polikistik over
PKOS	: Polikistik over sendromu
SHBG	: Seks steroid hormon bağlayıcı globülin
sICAM	: Çözünebilir intracellüler adhezyon molekülü-1
SOCS3	: Sitokin sinyalleme -3 baskılayıcı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
STAT	: Janus kinaz/sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon
sVCAM-1	: Çözünebilir vasküler adhezyon molekülü-1
T₃	: Triiyodotironin
TG	: Trigliserit

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

USG : Ultrasonografi

VKI : Vücut kitle indeksi

VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

WBC : Lökosit

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık  rg t )



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Steroidogenezde Adrenal, Over ve Testis için Ortak Yollar.....	10
Şekil 2.2: İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü.....	11
Şekil 2.3: Ultrasonografide polikistik ovaryan görünüm	15
Şekil 2.4: Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi	16
Şekil 2.5: Polikistik over sendromunda dislipidemi	18
Şekil 2.6: Polikistik over sendromunda kardiyometabolik risk.....	19
Şekil 2.7: OSM reseptörleri	23
Şekil 2.8: Obezitenin neden olduğu yağ dokusu iltihabının metabolik bozukluklarla ilişkisi	24
Şekil 2.9: OSM adipogenezi inhibe eder ve adipositlerde inflamasyonu indükler ..	26
Şekil 4.10: PKOS ve kontrol grubu hastalarda OSM seviyeleri.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: PKOS Tanı Kriterleri	4
Tablo 2.2: Anovulasyonun Sık Sebepleri.....	5
Tablo 2.3: Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi	8
Tablo 2.4: PKOS'la ilişkili inflamatuvar mediatörler	13
Tablo 4.5: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ölçümleri	28
Tablo 4.6: Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları	29
Tablo 4.8: VKİ' ye göre normal kilolu PKOS hastaları ile kilolu ve obez PKOS hastalarındaki OSM seviyeleri	30
Tablo 4.9: OSM 'nin ölçülen parametrelerle korelasyon analizi	31



ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA ONKOSTATİN-M SEVİYELERİ İLE KLİNİK VE METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağında en sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik bir endokrin hastalıktır. Uzun dönemde infertilite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, endometriyal kalınlaşma ve endometrium kanseri gibi sonuçlara yol açabilir. Ancak PKOS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve altta yatan nedenlere yönelik tedavi geliştirilememiştir. PKOS'ta oluşan metabolik anormalliklerin ve ovaryan disfonksiyonun altında yatan nedenlerden birinin de kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Onkostatin-M (OSM) birçok hastalığın etyolojisinde rol alan inflamatuvar süreçlerle ilişkili, interlökin-6 (IL-6) ailesi üyesi bir belirteçtir. Literatürde; PKOS ve OSM ilişkisi araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı; PKOS tanılı hastalarda OSM düzeylerinin klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisini araştırmak ve hastalığın yönetimine katkıda bulunmaktır.

Materyal ve Metot : Çalışmamıza Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü infertilite ve jinekoloji polikliniklerine başvuran 18-45 yaş arası kronik hastalığı bulunmayan 32 PKOS tanılı ve 32 sağlıklı gönüllü kadın dahil edildi. PKOS grubuna Amsterdam ESHRE/ASRM önerisine göre, Rotterdam kriterlerinden üçünü de karşılayan hastalar dahil edildi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. PKOS ve sağlıklı gönüllü hasta gruplarında menstruasyonun 2.veya 3. günleri, 8 saatlik açlığı takiben hormon profili, insülin, açlık kan şekeri(AKŞ), c-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı (WBC), lipid düzeyleri ve androjen seviyeleri ölçüldü. Homeostatic Model Assessment-Insulin Rezistans (HOMA-IR) değerleri hesaplandı. Hastalardan alınan kan örnekleri santrifüje edilerek -20 derecede saklandı ve ELISA tekniği ile serum onkostatin-M düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: PKOS hastaları (n=32) ve kontrol olgularını (n=32) içeren bu çalışmada, grupların VKİ ve kilo oranları benzerdi. PKOS grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). PKOS grubunda LH/FSH oranı, total testosteron, AKŞ, HOMA-IR ve LDL kolesterol

seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Çalışmamızın esas amacı olan serum OSM düzeyi PKOS'lu hastalar ($79,70 \pm 107,23$ pg/ml) ve kontrol olgularında ($166,11 \pm 196,04$ ng/ml) kıyaslandığında PKOS hastalarında daha düşük bulunmuş ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). CRP ve WBC düzeyleri PKOS grubunda yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,15$ ve $p=0,17$). OSM'nin diğer parametrelerle (HOMA-IR, CRP, WBC, AKŞ, kilo, testosteron, lipid profili) korelasyon analizi yapıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Serum OSM düzeyleri PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak her iki grupta da ortalama değerlerin standart sapmasının geniş aralıkta olması molekülün yüksek değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. OSM'nin PKOS patofizyolojisindeki rolünü anlamak için PKOS fenotipleri ve hasta alt gruplarını daha geniş bir şekilde değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Onkostatin-M, İnflamasyon, İnsülin direnci

ABSTRACT

ONCOSTATIN-M LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND CORRELATION OF CLINICAL AND METABOLIC PARAMETERS

Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in reproductive age that has a chronic course and could negatively impact the quality of life. PCOS is associated with many long term complications such as infertility, lipid metabolism disorders, cardiovascular disease, endometrial hyperplasia and endometrial cancer. However, the etiology and treatment of PCOS has not been clearly elucidated. Many clinical and biochemical parameters are used to predict and also prevent the long-term complications of patients with PCOS. The chronic inflammation is considered that the underlying reason of metabolic abnormalities and ovarian dysfunction in patients with PCOS. Oncostatin-M (OSM) has been regarded as an inflammatory marker and a member of the interleukin-6 (IL-6) family which takes part a role in the inflammatory processes of many diseases. However, there are not many study about comparing PCOS with serum OSM levels. The aim of this study is to compare the levels of the serum OSM levels between patients with PCOS and in healthy volunteer women, and contribute to the management of the disease.

Material and method: In our study, 32 women with PCOS and 32 healthy volunteer women, aged 18-45 years, who applied to Balıkesir University Faculty of Medicine, gynecology clinics without any accompanying chronic disease were included. Patients meeting all three of the 2003 Rotterdam criteria were included in the PCOS group with the recent Amsterdam ESHRE/ASRM recommendation. In PCOS and healthy volunteer patient groups, on the 2nd or 3rd days of menstruation, following an 8-hour fasting, basal hormone, insulin, fasting blood glucose (FBC), c-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), lipid levels and androgen levels were measured. Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) values were calculated. Body mass index (BMI) was calculated by measuring the height and weight of the patients. Blood samples taken from the patients were centrifuged and stored at -20°C. When the sufficient number was reached, the patient

recruitment was stopped and serum oncostatin-M levels were measured in the blood samples taken from the PCOS and control groups by ELISA technique.

Findings: In this study, which included PCOS patients (n=32) and control subjects (n=32), BMI and weight were similar. In PKOS group the age was found statistically significant higher than the control group ($p<0.001$). The LH/FSH ratio, total testosterone, FAS, HOMA-IR and LDL cholesterol levels were found significantly higher in the PCOS group than the control group ($p<0.001$). Serum OSM level was found lower in PCOS patients (79.70 ± 107.23 pg/ml) when compared with the control group (166.11 ± 196.04 ng/ml), and the result was statistically significant ($p<0, 05$). CRP and WBC levels were found higher in the PCOS group, but they were not statistically significant ($p=0.15$ and $p=0.17$). When correlation analysis was performed with other parameters (HOMA-IR, CRP, WBC, FPG, weight, testosterone, lipid profile), no significant relationship was found.

Conclusion: Serum OSM levels were found to be statistically lower in the PCOS patient group compared to the control group and this result was significant. However, the wide range of standard deviation of the mean values in both groups revealed high variability of the molecule. In order to understand the role of OSM in the pathophysiology of PCOS, new studies are needed to evaluate PCOS phenotypes subgroups of patients more broadly.

Keywords: *Polycystic ovary syndrome , Onkostatın-M, İnflamasyon, İnsülin direnç*

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen hormonal bozukluktur. Temel özellikleri; insülin direnci, hirsutizm ve infertilite gibi ciddi bulgulara yol açan oligo-anovulatuvar sikluslar ve overlerde aşırı androjen üretimidir. İnfertilite üzerine etkilerinin yanı sıra hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, anormal lipid düzeyleri ve obezite gibi metabolik bozuklukları içeren önemli klinik etkileri vardır. Hastalığa neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir ve nedene yönelik bir terapötik ajan yoktur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, inflamasyon süreçlerinin ovulasyon ile ilişkili olduğunu ve foliküler dinamiklerde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu hasta grubunda; lökosit (WBC) sayısı, C-reaktif protein (CRP), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi bazı sitokin konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir. Düşük dereceli kronik inflamasyon ve PKOS arasındaki nedensel ilişkide halen bir belirsizlik vardır; inflamasyonun nedeni insülin direnci, obezite ya da hastalığın kendisi olabilir. Visceral yağ dokusundaki artış, inflamatuvar sitokinlerin, monosit kemoatraktan proteinlerin ve immün hücrelerin artışı adipositlerde inflamatuvar yanıtı ve inflamasyon sürecinin devam etmesine neden olabilir.

İnterlökin ailesinin bir üyesi ve sinyal iletim molekülü olarak glikoprotein 130 (gp130) kullanan Onkostatın M (OSM), adipositlerden salınan bir proinflamatuvar sitokindir. Diğer gp130 kullanan sitokinlerinden farklı olarak OSM, gp130 ile heterodimerize olabilen ve etkilerinin çoğuna aracılık eden ayrı bir reseptöre sahiptir (OSMR β). Obezite ve hiperinsülinemide adipositlerden salınımı artar ve reseptörünü indükleyerek inflamasyonda kilit bir rol oynar. Moleküler düzeyde, OSM, onkogeneze ve insülin direnci gelişimine doğrudan veya dolaylı olarak katılabilir. Son yıllarda OSM, obezite ve inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde yer alan bir faktör olarak ortaya çıkmıştır.

PKOS sık karşılaşılan bir endokrinopati olmasına rağmen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek kabul görmüş bir belirtecinin olmaması nedeniyle yeni araştırmaların odak konusu olmaya devam etmektedir. PKOS'ta düşük dereceli kronik inflamatuvar süreç sonucunda insülin direnci, hiperandrojenemi ve dislipidemi gelişmektedir. Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda plazma seviyeleri yüksek bulunan OSM'nin PKOS ve eşlik eden patolojilerinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Bu alışma, inflamatuvar süreçlerde ilişkilendirilen bir protein olan OSM nin serum düzeylerinin PKOS etyolojisi ve yönetimi konusunda potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PKOS Tanımı

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda görülen en yaygın endokrin metabolik hastalıktır. Multikistik ve sklerotik over bulgularının temeli 18. yüzyıla kadar dayanır ancak PKOS olarak ilk tanımlama 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından yapılmıştır (1). PKOS tanı kriterleri ilk olarak 1990 yılında National Institute of Health (NIH) tarafından belirlendi. NIH tanısal kriterleri, klinik ve/veya laboratuvar testleri ile gösterilmiş hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve bunlara neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması olarak kabul edildi. 2003 yılında ise Rotterdam'da yeni kriterler kabul edilmiştir: oligo/anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi. NIH tanımlamasında ultrasonografi kullanılmamıştır. Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı tek veya iki overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 folikül olması, ≥ 10 ml over hacmi olarak yapılmış, tanıda stromal volüm artışı veya ekojenite gibi subjektif kriterlere yer verilmemiştir (2). Prevalansı NIH kriterleri baz alındığında %5-10 arasında olmakla birlikte, Rotterdam kriterleri uygulandığında %16'ya kadar çıkmaktadır. 2006 yılında Androjen Excess Society, hiperandrojenizm ve 2 Rotterdam kriterinden birinin varlığını PKOS tanısında önkoşul olarak kabul etmiştir (3). 2009 yılında ise Androjen Excess and PCOS Society, hiperandrojenizm ile birlikte her iki Rotterdam kriterininin de tanı için gerekli olduğunu bildirmiştir (3).

Tablo 2.1 : PKOS Tanı Kriterleri

TANIMLAMA/YIL	KRİTERLER	DIŞLAMA KRİTERLERİ
NIH / 1990	Her iki kriterlerin varlığı gerekli 1- Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2-Menstruel Disfonksiyon	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
ROTTERDAM 2003	En az 2 kriterin varlığı gerekli 1-Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2-Ovulatuvar disfonksiyon 3-Polikistik Over Morfolojisi	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
AES/ 2006	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli : - Oligo-anovulasyon - Polikistik Over Morfolojisi	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
AE-PCOS/ 2009	Her iki kriterlerin varlığı gerekli 1-Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2-Ovulatuvar disfonksiyon 3-Polikistik Over Morfolojisi	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
NIH: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü), AES: Androgen Excess Society (Androjen Fazlalığı Topluluğu), AE-PCOS: Androgen Excess and PCOS Society (Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu) DIŞLANMASI GEREKEN DURUMLAR: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH), Cushing sendromu, Androjen salgılayan tümörler, Hiperprolaktinemi, Tiroid hastalıkları, İlaçla indüklenmiş androjen fazlalığı, Anovulasyonun diğer nedenleri		

İlk tanımlanmasından bugüne kadar hala patofizyolojisi tam olarak çözülememiş olsa da 2012 yılında Rotterdam kriterlerinin üzerinden geçilerek PKOS'un uzun vadeli sağlık ve metabolik etkilerine neden olan dört farklı fenotipi tanımlanmıştır:

- 1) Hiperandrojenizm + oligoanovulasyon + polikistik over morfolojisi
- 2) Hiperandrojenizm + oligoanovulasyon;
- 3) Hiperandrojenizm + polikistik over morfolojisi
- 4) Oligoanovulasyon + polikistik over morfolojisi.

Klinisyenler PKOS tanısında hastanın fenotipini açıkça belirtmelidir ve hipotiroidi, hiperprolaktinemi gibi anovulasyonun yaygın sebeplerini (Tablo 2), PKOS benzeri klinik seyirleri olan cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi gibi endokrinopatileri ve androjen salgılayan tümör varlığını dışlamalıdır (2).

Tablo 2.2: Anovulasyonun Sık Sebepleri

ETYOLOJİ	AYIRICI TANI
Gebelik	β -HCG yüksekliği
Tiroid disfonksiyonu	TSH yüksekliği (primer hipotiroidizm) TSH baskılanması (primer hipertirodizm)
Hiperprolaktinemi	Prolaktin düzeyinin artması Hipofiz bezi görüntülemesinde anormal bulgular
Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi	Total testosteron, DHEA-S, 17-OH Progesteron artmıştır
Ovaryan yetmezlik	FSH yükselir Estradiol baskılanır İnhibin B ve AMH azalır
Stres	Prolaktin yüksel olabilir Normal ya da düşük FSH/LH oranı Düşük Estradiol
Yeme bozuklukları	Normal ya da düşük FSH/LH oranı Düşük Estradiol Düşük serbest T3 (anoreksia)

2.2.Etyopatoloji:

Polikistik over sendromunun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. İspanyol, Amerikalı ve Meksikalı kadınlarda PKOS sıklığının daha yüksek olması, etnik köken ve genetik faktörlerin hastalığın kalıtımında etkisi olduğunu göstermiştir (4).

Gonadotropinlerin salgılanmasında veya etkilerinde, steroidogeneizde, folikülogeneizde, insülin salgılanmasında veya etkisinde ve yağ dokusunun işlevlerinde görülen patofizyolojik anormallikler PKOS'ta tarif edilmiştir. PKOS'un klinik ve biyokimyasal belirtilerinin nedeni, over hücrelerinde (büyük olasılıkla teka hücreleri) aşırı androjen sentezidir.

Stein ve Leventhal 1935' te gelecekte polikistik over sendromu (PKOS) olarak bilinecek olan amenore, hirsutizm ve bilateral polikistik overi olan yedi kadından oluşan bir olgu serisi yayınlamışlardır. Stein ve Leventhal hastalığı tanımlarken; lüteinizan hormonun (LH) folikül uyarıcı hormona (FSH) oranının yüksek olmasının temel patoloji olduğunu gösterdiler (5). PKOS' ta Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatil salınım frekansının artması LH salınımını arttırırken FSH salınımını arttırmaz. FSH' ın artmama nedeni yükselen östrojenlerin negatif feedback etkisi ve normal düzeydeki inhibin etkisine bağlıdır. Bu nedenle LH/ FSH oranı yükselmiştir. Artan LH teka hücrelerinde androjen yapımını arttırır. Azalmış FSH seviyeleri geç luteal faz ve erken foliküler faz defektlerine neden olur. Yağ dokusunda ve iskelet kaslarında tirozin kinazın anormal fosforilizasyonuna bağlı pankreas beta hücre disfonksiyonu gelişir ve bunun sonucunda insülin direnci ve obezite gelişir (3). PKOS' un gelişim nedenini kesin olarak belirlemek imkansızdır. Obezitenin menstrüel bozuklukları ve hiperandrojenizmi artırdığı, kilo vermenin ise klinik belirtileri azalttığı genel olarak kabul edilmektedir. Hem obez hem de düşük kilolu PKOS tanılı kadınlarda insüline duyarlılığın azalması önemli bir sorundur. Bu durumdaki kadınların %50-70'inin değişen oranlarda insülin direnci gösterdiği tahmin edilmektedir (6).

PKOS patogenezininde öne sürülen teorilerin başlıcaları şunlardır (7):

1. LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin bozukluk (Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon)
2. Prenatal veya postnatal dönemde androjenlere maruz kalma
3. Ovaryan androjen üretiminde artış
4. İnsülin direnci
5. Adrenal androjen üretiminde artış
6. Genetik geçiş
7. İnflamasyon
8. Bazı ilaçlar

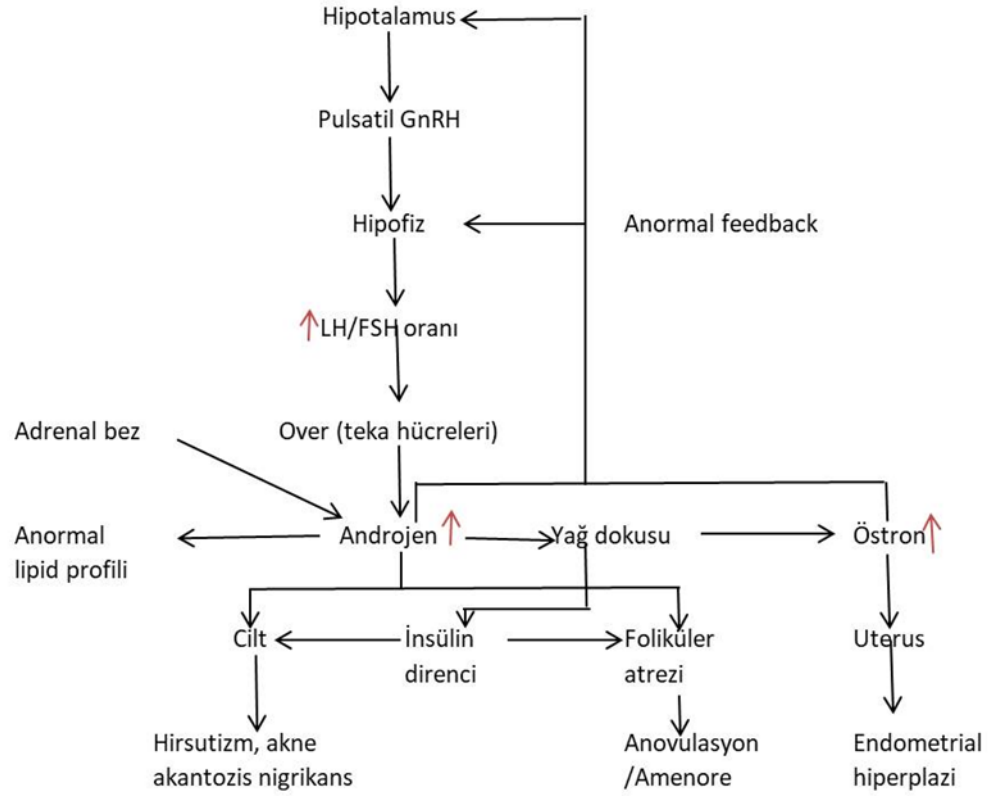
2.2.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon

Üreme sistemi hipotalamo-hipofizer-gonadal aks tarafından yönetilir. Hipotalamustan pulsatil olarak salınan GnRH, ön hipofizden LH ve FSH salınımını uyararak overlerden steroid üretimini sağlar. Bu aksın düzenlenmesi karmaşıktır ve çeşitli hücre içi (östrojen, progesteron, inhibin, aktivin vb.) ve hücre dışı faktörleri (nörotransmitterler, nöropeptidler, stres vb) içerir (8). LH overlerdeki teka hücrelerini uyararak androjen (özellikle androstenedion) sentezine neden olmaktadır. FSH ise granülosa hücrelerini stimüle ederek androstenedionun östrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'lu hastalarda ovulasyondan sorumlu olan FSH ve LH salgıları bozulmuştur. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatilitesindeki değişiklikler, LH'nin FSH'ya göre fazla üretimine sebep olur. Bunun sonucunda PKOS hastalarında artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır. LH/FSH oranı LH lehine artmıştır. FSH salgısındaki azalmanın, östrojenin ve inhibin-B'nin negatif feedback etkisine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. LH'nin FSH'ya göre daha yüksek miktarda salgılanması sonucunda teka hücrelerinde androjen özellikle de androstenedion yapımı artmakta ve artan androstenedion periferik dokularda testosterona dönüşmektedir (9).

GnRH antagonistleri ve uzun etkili GnRH agonistleri ile tedavi edilen PKOS'lu hastalarda LH ve testosteron düzeylerinde azalma olmuştur ve

ovaryan androjen üretimi baskılanmıştır. Artmış LH sekresyonunun düzensiz folikül gelişiminde ve anovulasyonda önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir (10).

Tablo 2.3: Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi



2.2.2. Prenatal veya postnatal dönemde androjenlere maruz kalma

Prenatal olarak androjenize edilmiş maymunlarda yapılan çalışmalar, PKOS' un fetal olarak programlandığı teorisinin temelini intrauterin androjen fazlalığına bağlamışlardır (11). Prenatal androjen fazlalığına maruz kalmanın, artmış LH üretimine ve sonuç olarak artmış ovaryan androjen üretimine yol açan, hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın nöroendokrin regülasyonunun bozulmasına yol açtığı ifade edilmiştir (12). Bu çalışmalar, intrauterin dönemde aşırı androjen maruziyetinin daha sonraki dönemde PKOS gelişimine ve buna bağlı komplikasyonlara neden olabileceğini göstermiştir (11,13).

PKOS'lu gebe kadınların umbilikal kord kan örneklerinde androstenedion ve testosteron düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (14). Aynı zamanda gelişen insülin direnci ve hiperinsülinemi, plasental aromataz aktivitesini inhibe ederek fetal hiperandrojenemiye maruziyetini artırabilir (15).

2.2.3. Hiperandrojenizm

Hastaların çoğunluğunda (%60) hiperandrojenizm görülür ve yüksek androjen düzeyleri Rotterdam kriterlerine göre tanıda olması gereken bir özelliktir. Normal koşullarda; overler ve adrenal bezler testosteron üretimine kabaca eşit oranda katkıda bulunurlar. Testosteronun yarısı overler ve adrenal bezler tarafından sentezlenerek doğrudan salgılanırken diğer yarısı da dolaşımdaki androstenedionun periferik dönüşümü ile üretilir. PKOS'lu kadınlarda testosteron, androstenedion, dehidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S) ve proandrojenleri biyoaktif androjenlere dönüştürmek için gerekli olan enzim 3beta-hidroksisteroid dehidrogenaz düzeyleri yüksektir (16).

Anormal LH salınımına bağlı olarak yükselen over LH konsantrasyonu, ovaryan androjen üretimini artıran ana sebeptir. PKOS'lu kadınlarda adrenal androjen üretimi de (androstenedion, DHEA, DHEA-S) artmıştır. Uzun etkili GnRH agonistleri ile tedavi edilen PKOS'lu hastalarda ovaryan androjen üretimi baskılanmasına rağmen artmış adrenal androjen üretimi halen devam etmektedir. p450c17 ve 17,20 liyaz enzimlerinin aktivitesinin artması adrenal androjen yapımındaki artışın nedenidir (16).

İnsülin gonadotropin sekresyonundan bağımsız olarak overlerde steroid yapımını artırır. Overin stromal hücrelerinde insülin ve IGF-1 reseptörleri bulunur. Hiperinsülinemide SHBG (seks steroid hormon bağlayıcı globülin) ve IGF-BP (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein) seviyeleri azalır. Sonuç olarak serbest steroid hormonlar artar ve artan IGF etkisiyle de overden androjen yapımı artar (17).

Eksojen testosteron tedavisi, konjenital adrenal hiperplazi gibi nedenlerle yüksek androjen seviyelerine maruz kalan kadınlarda PKOS'un morfojik özelliği olan multikistik overler ve intersitisyel hiperplazi görülmüştür (16).



Şekil 2.1: Steroidogenezi Adrenal, Over ve Testis için Ortak Yollar

2.2.4. İnsülin direnci

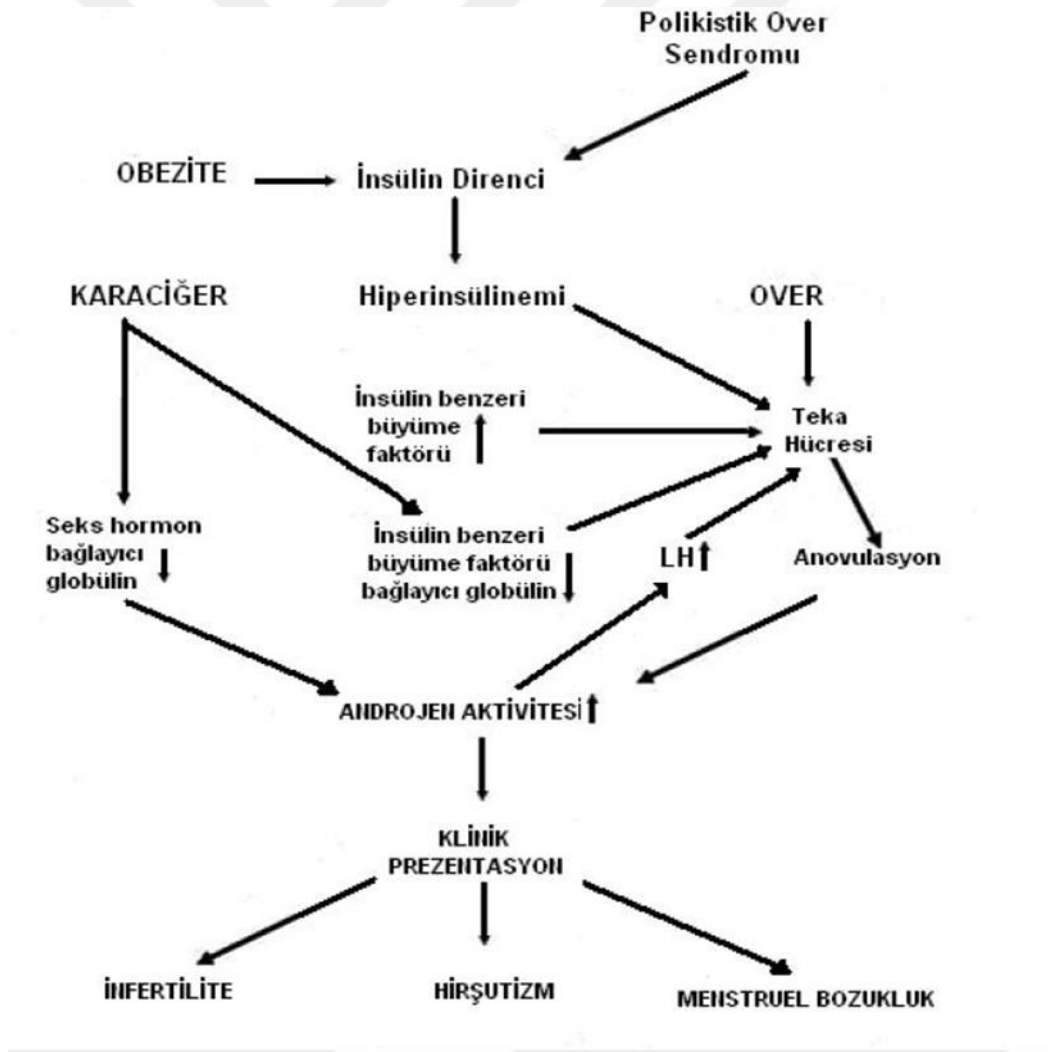
İnsülin direnci obeziteden bağımsız olarak PKOS hastalarında sık görülür ve prevalansı %50-75 olarak bildirilmiştir. Obez PKOS hastalarında insülin direnci sıklığı %70-80 olarak tespit edilirken, obez olmayanlarda ise bu oran %20-25 olarak bildirilmiştir. PKOS'lu hastalarda bozuk açlık glukozu sıklığı %35 olarak tespit edilirken, tip 2 diyabet sıklığı ise %7-10 düzeylerinde kalmıştır (18).

PKOS'lu hastalarda insülin reseptör sayısı normaldir. IGF-I reseptörü, insülin reseptörü ile önemli yapısal ve fonksiyonel homolojiyi paylaşan bir tirozin kinazdır ve overlerde de mevcuttur. İnsülin, IGF-I reseptörüne bağlanabilir ve onu aktive edebileceği gibi IGF-I de, insülin reseptörüne bağlanabilir ve onu aktive edebilir (19). Bununla birlikte, spesifik anti-insülin reseptör antikorlarının kullanıldığı çalışmalarda, insülinin granüloza hücrelerindeki steroidogenezi üzerindeki etkisinin insülin reseptörleri aracılığıyla ortaya çıktığını göstermiştir (20). Ek olarak, anovulatuvar PKO'da LH ile sinerji içinde artan insülin seviyeleri, LH reseptör ekspresyonunu tetikler ve granüloza hücrelerinde erken terminal farklılaşmaya yol açar. Bu durum foliküler büyümenin durmasına neden olarak anovulasyona katkıda bulunabilir (21).

PKOS'lu hastalarda artan insülin düzeyleri, ovaryan androjen üretimini artırır ve hepatic seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini inhibe eder. İnsülin ve

LH'in sinerjik etkisi sonucu sitokrom p450c17 α enzim aktive olur ve ovaryan androjen üretimi artar (19). İnsülin ve androjenler SHBG konsantrasyonunu azaltarak, serbest androjen seviyesini artırır ve bu durum altta yatan insülin rezistansını ağırlaştırır (21).

Özetle, insülin direnci ile PKOS arasındaki ilişkinin araştırılması, insülinin metabolik bir hormon olduğu kadar reproduktif bir hormon olduğunu da ortaya çıkarmıştır. İnsülin, ovaryan steroidogenez yoluyla aynı kökenli koreseptörleri aktive ederek gonadotropin benzeri etkiye sebep olur (19). Hiperinsülineminin PKOS'lu hastalarda androjen üretimini arttırdığı kanıtlanmıştır. Normal kadınlarda insülin seviyelerinin düşürülmesi androjen seviyelerini etkilemezken, PKOS'lu kadınlarda insülin direncini azaltmak ovulasyon döngüsünü normale döndürerek önemli bir terapötik yolağın bulunmasına katkıda bulunmuştur (22).



Şekil 2.2: İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

2.2.5. İnflamasyon

PKOS'lu kadınlarda çok sayıda inflamatuvar belirteçin yüksek olması, kronik inflamasyonun PKOS patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Proinflamatuvar sürecin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve onun reseptörünü kodlayan genin polimorfizmiyle bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (23). PKOS ile ilişkili inflamasyon, kısmen insülin direnci ve obezitenin bir arada bulunmasıyla açıklanır ve bu tabloya androjen fazlalığı da eşlik eder. PKOS, yağ dokusunun işlev bozukluğu ile yakından ilişkilidir. İnflamasyon; vasküler direnç, hipoksi ve inflamatuvar belirteçlerin yükselmesine yol açar. PKOS hastalarına benzer şekilde aşırı androjen maruziyeti adipositlerde hipertrofiye eğilime yol açar. Yağ dokusu hipertrofisi ve androjen fazlalığı insülin direnci ile yakından ilişkilidir (24).

Adipoz doku, endokrin, parakrin veya sistemik işlevi olan ve glukoz metabolizması, enerji dengesi ve proinflamatuvar veya antiinflamatuvar yollar üzerinde etkisi olan 50'den fazla sitokin, akut faz proteini ve diğer inflamatuvar mediatörleri salgılar. Bu moleküller, insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra hiperandrojenizm ve anovulasyon gibi sendromun metabolik ve ovaryan işlev bozukluklarının gelişimi ile ilişkilidir.

Overlerdeki lokal inflamasyon, ovaryan steroidojenik aktiviteyi artırır, teka hücre proliferasyonunu ve fosforilasyonunu uyarır, bu durum hiperandrojenizmi ve insülin direncini daha da artırır (24).

Tablo 2.4: PKOS ilişkili inflamatuvar mediatörler

İnflamatuvar Mediatör	Salınım yeri	Etki	PCOS ilişkisi
CRP	Makrofajlar ve adipositler tarafından salınan faktörlere yanıt olarak karaciğer tarafından sentezlenir.	Akut ve kronik inflamasyonda akut faz reaktanı olarak rol oynar.	Artmış konsantrasyon
IL-6	Ağırlıklı olarak adipositler tarafından salınır. Aynı zamanda makrofajlar, endotel hücreleri, iskelet kası ve fibroblastlar tarafından da salınır.	İnsülin direncinin gelişiminde rol oynar.	Artmış konsantrasyon
Diğer İnterlökinler	Adipositler ve makrofajlar ya da endotelyal hücreler tarafından salınır.	İmmün	Az sayıda çalışma Muhtemelen artmış
TNF-alfa	Makrofaj ve adipoz doku	İnsülin direnci ile ilişkili, lipolizi uyarır.	Artmış ya da değişmeyen konsantrasyon
MCP1	Adipoz doku	Adipoz dokuda artmış makrofaj alımı ve inflamasyon, insülin duyarlılığına etki	Az sayıda çalışma Muhtemelen artmış
E-selektin ve ICAM	Endotelyal hücrelerden salınım. ICAM ayrıca lenfosit ve makrofajlardan da salınır.	Proinflamatuvar etki	Az sayıda çalışma Muhtemelen artmış

2.2.6. Genetik

Bugüne kadar altta yatan genetik faktörleri ortaya çıkarmak için birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz kesin bir kanıt bulunamamıştır. Overlerdeki teka hücrelerinde androjen biyosentezindeki hız sınırlayıcı enzimler olan 17-hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitelerini katalize eden sitokrom P450c17alfa'nın aşırı aktivasyonuna dair kanıtlar vardır. P450c17alfa'yı kodlayan gen olan CYP17 allellerinin PKOS ile ilişkili olduğu düşünülmüştür, ancak bu bulgular sonraki çalışmaların sonuçlarıyla desteklenmemiştir. Kolesterol yan zincir bölünmesini kodlayan CYP11alfa, PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm etiyolojisi için daha olası bir enzim olarak görünmektedir. Ancak androjen biyosentezindeki diğer enzimlerin ekspresyonunu da artırması nedeniyle steroidogenezdeki genetik anomalinin tek olası nedeni olamayacağı düşünülmektedir (15).

PKOS'un metabolik anormalliklerini açıklamak için çok sayıda gen üzerinde çalışılmıştır. Özellikle insülin ekspresyonunu düzenleyen gen olan VNTR 'nın bir lokusunun PKOS ile ilişkisi değerlendirilmiş ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (25) (26). Son zamanlarda 19. kromozom üzerindeki insülin reseptör geni yakınındaki bir lokus ve insülin reseptör substratları 1 ve 2'yi kodlayan genler PKOS ile ilişkileri açısından yoğun olarak çalışılmaktadır (15).

Günümüzde PKOS'un genetik temeline yaklaşım, sendromun çeşitli genetik varyantlarının ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan poligenik bir endokrinopati olduğu yönündedir.

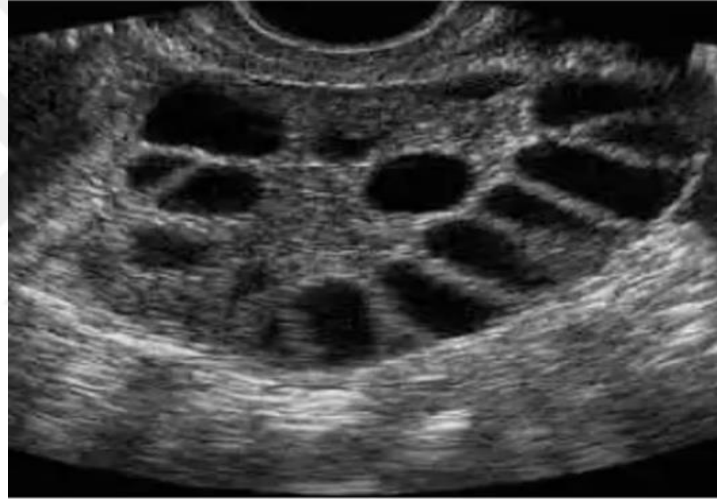
2.3.PKOS Klinik Özellikleri

2.3.1. Menstrüel disfonksiyon:

PKOS'ta menstrüel disfonksiyon en sık görülen semptomdur. PKOS'lu olguların %30'unda siklus düzenlidir, %50 kadarında oligomenore ve %20 kadarında da amenore vardır. Menstrüel disfonksiyon klasik olarak peripubertal başlangıçlıdır. Menarş yaşı normal veya biraz gecikmiş olabilir. Sikluslar menarş sonrası düzensizdir ya da ilk başta düzenli olup daha sonra kilo alımıyla bağlantılı olarak adet düzensizliği gelişebilir (27). PKOS'lu birçok obez kadının, mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da kilo verdikten sonra menstrüel siklusları düzene girer ve bu durum gebelik başarı oranlarını artırabilir (28).

2.3.2. Polikistik overler:

Polikistik over “Her yumurtalıkta 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün varlığı ve/veya artmış over hacmi (>10 mL)” olarak tanımlanır. Bu tanıma uyan tek bir over tanı için yeterlidir. Eğer 10 mm çapından büyük bir folikül varsa, overlerin inaktif olduğu bir dönemde over hacmini net belirleyebilmek için ultrasonografi tekrarlanmalıdır. Foliküllerin dağılımı ve stromanın özelliği bu tanıma dahil değildir. Artan stromal ekojenite/hacim polikistik overlere özgüdür ancak over hacminin ölçümü tanım için yeterlidir (29). Ultrasonografi için en uygun zaman adetini üçüncü ve beşinci günleri arasındadır. Oral kontraseptif kullanan kadınlar için bu geçerli değildir, çünkü OKS kullanımı normal ve PKO’lu kadınlarda over morfolojisini değiştirir (17). Anormal bir kist veya yumurtalık asimetrisinin varlığı (homojen bir kisti düşündürebilir) daha fazla incelemeyi gerektirir.

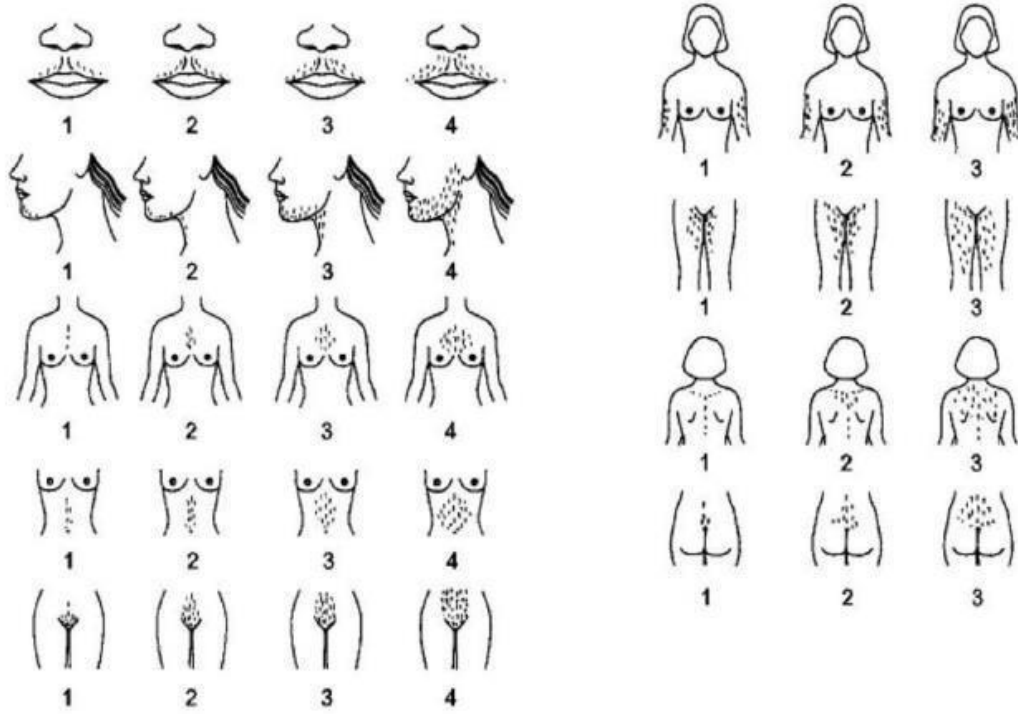


Şekil 2.3: Ultrasonografide polikistik ovaryan görünüm

2.3.3. Hirsutizm :

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipinde (yüzde, göğüs arasında ve karında) terminal kıllanma artışı olarak tanımlanır. Hirsutizm ailesel ve ırksal faktörlerden etkilenir. Kadınların yaklaşık %5-8’inde hirsutizm ve bu hastaların %40-80’inde hiperandrojenemi vardır (30). PKOS’lu kadınlarda ise hirsutizm oranı %70’tir (31). Karşılaştırma ve takiplerde kullanmak için, standardize hirsutizm skorlamasını kullanmak faydalıdır. Ferriman ve Gallwey (F-G) tarafından önerilen skorlamanın bir modifikasyonu kullanılarak hirsutizm derecesi puanlanmaktadır (32). Bu puanlama yöntemi, subjektif olarak da olsa, androjene bağımlı olarak vücudun çeşitli

bölgelerinde terminal kıl büyümesinin yoğunluğunu grafiksel olarak tablo haline getirir.



Şekil 2.4: Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi

2.3.4. Obezite :

PKOS'lu kadınların %35-50'si aşırı kiloludur ($VKİ > 25 \text{ KG/m}^2$) veya obezdir ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$). Bel-kalça oranında artışla birlikte abdominal yağlanma yaygındır. Obezite, tip 2 diyabet riskini artırır ve obez PKOS'lu kadınların %30'unda bozulmuş açlık glukozu vardır, %7,5'u kırklı yaşlarında diyabet geliştirir. Santral obezitenin, PKOS'lu kadınlarda miyokard enfarktüsü riskini yedi kat artırdığı düşünülmektedir. Hastalarda kilo kaybı insülin direncini azaltarak, ovulasyonu ve menstrüel siklusu düzenler ve biyokimyasal parametrelerde belirgin düzelme sağlar (28).

Obezite, duyarlı bireylerde PKOS patogenezinde bir rol oynayabilir. İnsülin, gonadotropik bir fonksiyona sahiptir ve artışı overlerde androjen sentezini arttırabilir. Android tipte yağ dağılımı, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen üretiminde artışa neden olur. Östrojen üretim hızındaki artış, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivitesindeki artış, seks hormonu bağlayıcı globulin sentezinde azalma ve yağlı diyet gibi diğer faktörler obezitenin gelişimi katkıda bulunabilir. Obez PKOS'lu kadınlar normal kilolu olanlara göre daha şiddetli hiperandrojenizm

ve klinik özelliklere (hirsutizm, menstrüel anormallikler ve anovulasyon gibi) sahiptir (33).

Kilo kaybı; hormonlar, metabolizma ve klinik özellikler üzerinde faydalı etkilere sahiptir. Kilo verme programlarına, insülin duyarlılaştırıcı ajanlar ve/veya antiandrojenler eklenerek daha iyi bir klinik ve endokrinolojik iyileşme sağlanabilir (33).

2.3.5. Androjenik alopesi

Androjenik alopesi, polikistik over sendromunun bir semptomudur, ancak alopesi şikayeti ile başvuran hastalarda polikistik overlerin ve ilişkili endokrin anormalliklerinin olup olmadığı bilinmemektedir. Karışık etnik kökene sahip kadınlar üzerinde son dönemde yapılan bir araştırmada, androjenik alopesisi olan kadınlarda polikistik over insidansını %67 olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda androjenik alopesi olan kadınların %21'inde hirsutizm tespit edilmiştir (34).

2.3.6. Akne

PKOS'lu genç kadınlarda yaklaşık %12-14 oranında akne görülmektedir. Kadınlarda akne vulgaris, hormonal ve metabolik bozukluklarla ilişkili PKOS gibi sistemik bir hastalığa işaret edebilir. Yüksek androstenedion konsantrasyonuna sahip PKOS'lu kadınlarda akne şiddetinin, toplam testosteron, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve kortizol artışıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda glukoz konsantrasyonlarındaki artış da akne şiddeti ile orantılı bulunmuştur (35). PCOS hastalarında insülin direncini yenmek için kullanılan metforminin, akne şiddeti üzerinde de olumlu etkileri gösterilmiştir.

2.4. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Sonuçları

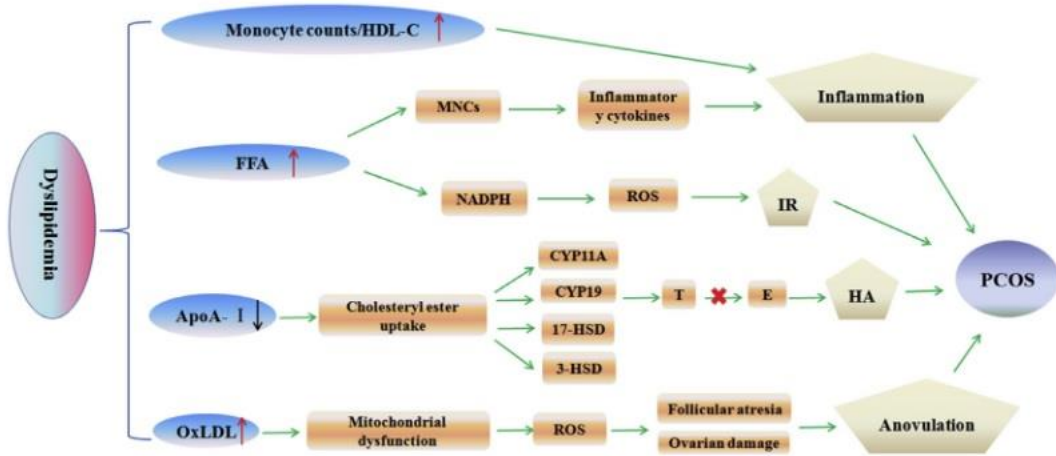
2.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM gelişiminde ön koşul olan insülin direnci (IR) ve pankreas beta hücrelerindeki yapısal değişiklik PKOS patofizyolojisinde de yer almıştır. PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve tip 2 DM prevalansı sırasıyla %23-35 ve %4-10'dur. Ayrıca, PKOS'nun önemli bir özelliği olan hiperandrojenemi, IR ve Tip 2 DM riskini artırabilir (36). 300.000 üzerinde kadında yapılan bir çalışmada; yaşa bakılmaksızın PKOS tanılı kadınlarda, olmayan kadınlara oranla Tip2 DM

riskinin üç kattan daha fazla arttığı gözlemlendi ve bu risk obez veya fazla kilolu PKOS'lu kadınlarda daha belirgindi (37).

2.4.2. Dislipidemi

PKOS'taki dislipidemi; obezite, hiperinsülinemi, oksidatif stres, anovülasyon ve hiperandrojenemi dahil olmak üzere birbiriyle ilişkili mekanizmalarla oluşur. Artmış trigliserid, LDL ve VLDL kolesterol seviyeleri ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile karakterizedir (38). TG/HDL kolesterol oranı insülin direnci ile ilişkilidir ve PKOS hastalarında IR'nin bir belirteci olarak kullanılabilir. Apo-AI, androjen sentezi ile ilişkilidir ve Apo-AI seviyesindeki düşüş, PKOS'ta hiperandrojenizm ile sonuçlanabilir. HDL kolesterol, antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve HDL kolesterol seviyelerindeki düşüş serbest oksijen radikallerinde ve inflamatuvar moleküllerde artışa sebep olur. LDL kolesterolün oksidasyonu, foliküllerin gelişimini etkileyerek ovaryan disfonksiyona neden olur. Statinler, omega-3 yağ asitleri, E vitamini ve niasin gibi yaygın olarak kullanılan ilaçlar, PKOS'lu hastalarda lipid profilini iyileştirirerek uzun dönem hastalıkları önler (39).



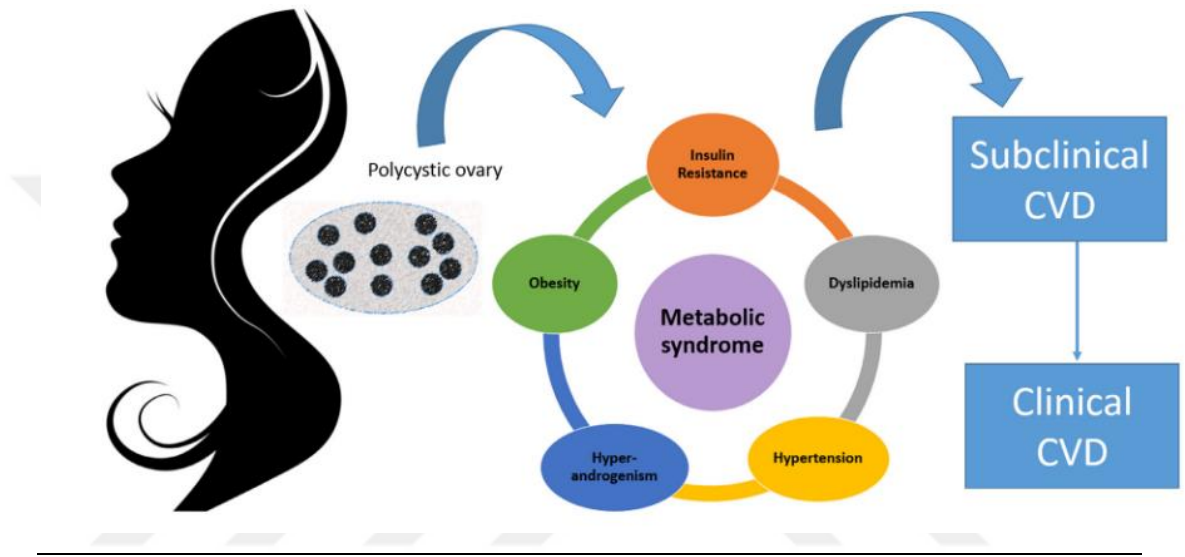
Şekil 2.5: Polikistik over sendromunda dislipidemi (27)

2.4.3. Kardiyovasküler Hastalık

KVH risk belirteçleri (IGT, metabolik sendrom, Tip2 DM, dislipidemi) obezite gelişmeden ortaya çıkar ve obezite ile birlikte artarak metabolik disfonksiyonu gösterirler. Obez olmayan PKOS'lu kadınlarda daha çok android tipte santral obezite görülür. Vücut kitle indeksi normal olan kadınlarda bile insülin

direncinin şiddetiyle ilişkili olarak abdominal obezite vardır. Bu KVH risk belirteçleri PKOS'lu kadınlarda üç kat artarken, eş VKİ'ne sahip kadınlarda ise iki kat artmıştır (31).

PKOS'lu kadınlarda endotelial vasküler disfonksiyon ile ilişkili sistemik inflamasyon ve metabolik bozukluklar görülebilir. Çok sayıda inflamatuvar ve trombotik biyokimyasal belirteçte artış vardır. Bu belirteçlerin bazıları insülin direnci ile ilişkilidir ve bunlar da KVH riskini artırmaktadır (31).



Şekil 2.6: Polikistik over sendromunda kardiyometabolik risk (26)

Bilinen KVH risk belirteçlerinin yokluğunda subklinik KVH belirteçleri araştırılmıştır. Koroner arter kalsifikasyonu, karotis intima media kalınlığı ve brakial arterde akış aracılı dilatasyon bu belirteçlerden olabilir. PKOS'lu 30-45 yaşındaki premenopozal kadınlarda (n=36), yaş ve VKİ açısından kontrollerle (n=71) eşleştirilen bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda koroner arter kalsifikasyonunun (CAC) daha yaygın olduğu bulunmuştur (40).

19 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde, PKOS'lu kadınlarda ortalama karotis intima media kalınlığı (CIMT) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda CIMT'deki bu artış; insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, CRP ve serum interlökin-18 yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir (41).

Endotelin-1, çözünür hücreler arası adezyon molekülü-1 (sICAM-1), çözünür vasküler hücre adezyon molekülü-1 (svCAM-1) ve CRP seviyeleri PKOS'lu kadınlarda yüksek bulunmuştur. Bu bulgular kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Brakiyal arterde akış aracılı dilatasyon bakılarak endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (42).

Endotelial disfonksiyonun başka bir nedeni de insülin direncidir. İnsülin, endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) ile yarışarak sekonder bir vazodilatör olarak etki gösterir. İnsülin direnci, NO aktivasyonunu arttırmasına rağmen, NO sentez ve salınımını azaltır (42). Ayrıca hiperinsülinemi vasküler endotel ve düz kas hücreleri üzerinde doğrudan hipertrofik etki gösterir ve endotelin-1 üretimini uyarır, böylece endotelial işlev bozukluğunu arttırır (42, 43).

2.4.4. İnfertilite

PKOS'ta infertilitenin en sık nedeni kronik anovulasyondur. Oosit kalitesinde bozulma, endometriyum ve implantasyon anomalileri de infertiliteye yol açabilir. İnfertilite nedeniyle kliniklere başvuran kadınlar incelendiğinde; anovulasyonu olan kadınların %80-90 kadarında PKOS tespit edilmiştir (44).

İnfertil hastalarda temel hedefler; androjen yüksekliğinin düşürülmesi, adet düzeninin sağlanması ve insülin direncinin giderilmesi olarak sıralanabilir. PKOS'lu kadınların %50'si obezite sorunu yaşadığından dolayı, infertil hastalarda uzun dönem sağlık risklerini de göz önünde bulundurduğumuzda kilo verme ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin de önerilmesi gerekmektedir (44).

2.4.5. Malignite

PKOS'da anovulasyona bağlı gelişen progesteron tarafından karşılanmamış östrojen artışının etkisi sonucunda uzun dönemde endometrial hiperplazi ve neoplazi gelişimi riski artar. Endometrial kanser gelişme riski 3 kat artmıştır (45,46). Over ve meme kanseri gelişimi riskini arttırmadığı gösterilmiştir (47-49).

2.4.6. Depresyon

PKOS'lu kadınlarda anksiyete, depresyon, azalmış benlik saygısı ve negatif vücut algısı gibi psikolojik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Bu durumun hastalığın kendisine mi yoksa klinik özelliklerine mi (obezite, hirsutizm vs) bağlı olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır (50).

2.5. Polikistik Over Sendromunda Tedavi

Uluslararası PKOS kılavuzu, düzensiz menstruasyon, hirsutizm ve anovulasyon gibi hastalığın temel semptomlarına yönelik stratejiler belirlemiştir.

2.5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

PKOS hastalarında öncelikle önerilen kilo verme, sigarayı bırakma ve düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleridir. Hastaların vücut ağırlıklarının %5 kadarının kaybı dahi menstrüel sikluslarının düzelmesine ve ovulasyona yardımcı olur (51). Periferik yağ dokusunda azalma, periferde androjenin östrojene dönüşümü azaltacaktır. Ayrıca bu hastalarda insülin direncinde azalma sağladığı için düzenli egzersizde önerilmektedir (52).

2.5.2. Medikal tedavi

Hiperinsülinemi hiperandrojenizmi tetiklediğinden ilk önce yaşam tarzı değişikliği yapılmalıdır, medikal tedavi ikinci basamaktır. Adet döngülerinin düzenlenmesi, hirsutizm ve akne tedavisinde kombine oral kontraseptifler sadece progestin içeren preparatlara kıyasla daha üstündür. Tedavide öne çıkan bir östrojen-progestin kombinasyonu olmadığı göz önüne alındığında, OKS seçimi yan etkiyi en aza indirecek şekilde yapılmalıdır Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edildiği gibi, siproteron asetat ile kombinasyon halinde 35 µg östrojen, vasküler tromboembolizm riskini artırdığı için akne veya hirsutizm tedavisinde ikinci seçenek olarak kullanılmalıdır. Hirsutizm tedavisinde önceden oluşmuş mevcut kıllar oral kontraseptif tedavi ile kaybolmadığı için mutlaka medikal tedaviye ek olarak lazer kullanılmalıdır. Akne tedavisinde ise OKS ve antiandrojenler etkilidirler. OKS tedavisi ile 3-6 ayda inflamatuvar akne miktarında %30-60 oranında azalma gerçekleşmektedir (53).

Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin kullanıldığında adet döngülerinde düzelme, glukoz seviyelerinde ve insülin direncinde azalma ve VKİ üzerine olumlu etki yaparak lipid profilinde iyileşme izlenir. Metforminin düşük maliyeti ve ulaşılabilirliği kullanımını kolaylaştırır. Metforminin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal semptomlardır. PKOS'lu kadınlarda obezite tedavisinde özellikle glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonisti ajanlar etkilidir ancak metformine göre maliyetleri yüksektir (54).

Gebelik isteği olan PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonu için ilk seçenek olarak klomifen sitrat kullanılır. Klomifen sitrat ile %75-80 oranında ovulasyon sağlanabilir ancak %20 oranında gebelik oluşur (54).

Anastrazol ve letrozol gibi selektif aromataz inhibitörleri, östrojen üretimini engelleyerek hipotalamo-hipofizer eksenin GnRH ve FSH salınımını arttırmaları (54).

Ekzojen gonadotropinler klomifen sitrata yanıtı olmayan hastalarda ve in vitro fertilizasyona ihtiyaç duyulduğunda kullanılmaktadır, ancak kullanımında ovaryan hiperstimülasyon sendromuna karşı dikkatli olunmalıdır (54).

Wang ve ark. 2019 yılında yaptığı bir meta-analizde, letrozolün klomifen sitrata kıyasla canlı doğum ve gebelik oranlarını arttırdığı için infertil PKOS'lu kadınlarda birinci basamak tedavi olarak önerilmesi gerektiği sonucuna varmıştır (55). Miyoinositolün in vitro fertilizasyon yapılan subfertil PKOS'lu kadınlarda canlı doğum veya klinik gebelik oranını iyileştirdiğine yönelik bulgular vardır (56). Ancak son yapılan bir Cochrane derlemesi, inositolün bu etkisi hakkında yetersiz veri nedeniyle net bir sonuca ulaşamamıştır (57).

2.5.3. Cerrahi tedavi

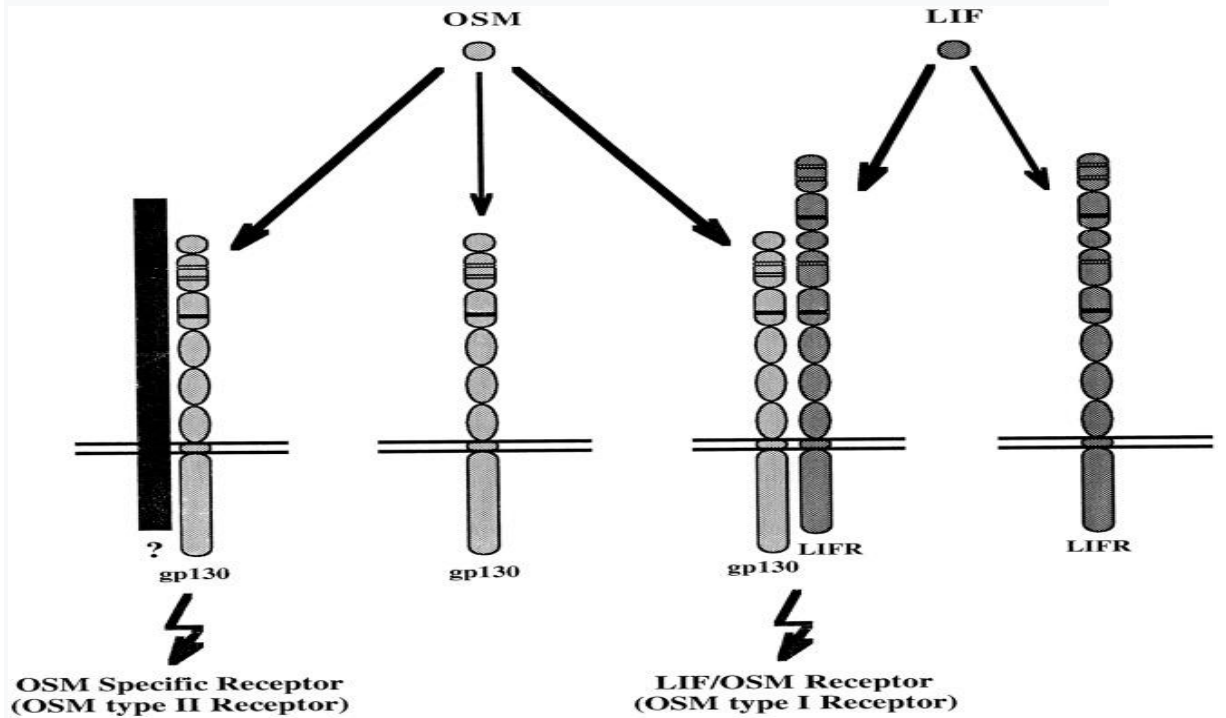
Cerrahi girişim bazen PKOS ile ilgili semptomları hafifletebilir. İleri derecede obez hastalara diğer tüm tedavi seçenekleri başarısız olduğunda bariatrik cerrahi önerilmelidir. Cerrahi riskler mevcuttur, sonrasında diyetle dikkat edilmeli ve 12 ay boyunca gebe kalınmamalıdır (58).

Medikal tedaviye dirençli veya gonadotropin tedavisi sırasında yakın takibe uygun olmayan PKOS'lu hastalarda ovaryan drilling uygulanabilir. Laparoskopik ovaryan drilling, over dokusunun bir lazer ışını veya elektrokoter yardımıyla delindiği minimal invaziv bir prosedürdür. PKOS'ta yumurtalık fonksiyonlarını iyileştirmeyi amaçlar ve canlı gebelik oranlarını azaltabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda anesteziden kaynaklanan komplikasyonlar, enfeksiyon ve yapışıklıklar gibi risklere neden olduğuna da unutulmamalıdır (59).

2.6. Onkostatin-M

Moleküler ağırlığı 28 kDa olan bir glikoprotein olan Onkostatin-M (OSM) IL-6 sitokin ailesinin bir üyesidir. Yapısal ve fonksiyonel özellikleri IL-6 sitokin ailesinin diğer üyeleri (IL-11, lösemi inhibitör faktör, granülosit koloni uyarıcı faktör, siliyer nörotrofik faktör, kardiyotrofin-1) ile benzerdir ve çoğu ortak bir reseptör olan gp130'u kullanırlar. Hücre büyümesi, nöronal gelişim ve inflamatuvar yanıt gibi çeşitli biyolojik olaylarda rol alırlar. OSM, hematopoietik hücreler, T hücreleri, nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerde sentezlenir (60).

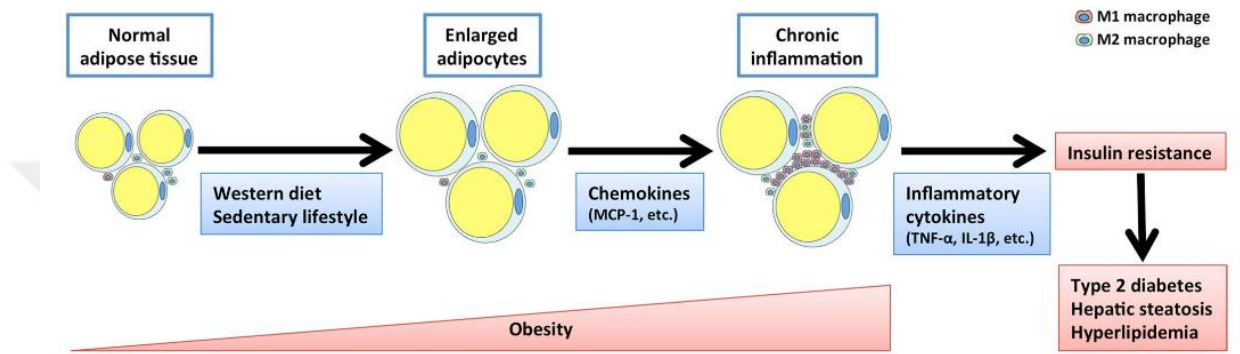
LIF ve OSM'yi kodlayan genlerin ikisi de 22. kromozomda yer almaktadır (61). İki tip fonksiyonel OSM reseptörü (OSMR) kompleksi vardır: tip 1 reseptör, lösemi inhibitör faktör ile de uyarılırken, tip 2 reseptörü; OSM spesifik reseptördür (62). Fosfatidil inositol-3-kinaz-Akt yolu ve Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) yolu (JAK1, JAK2, STAT1, STAT3, STAT5 ve muhtemelen STAT6 dahil) ile etkisini gösterir (63).



Şekil 2.7: OSM reseptörleri (51)

OSM'nin proliferasyon, inflamasyon, farklılaşma, apoptozis ve çeşitli dokuların rejenerasyonunun düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli biyolojik fonksiyonlarda yer aldığı bilinmektedir (63, 64).

OSM salgılanması, romatoid artrit (65), astım (66), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) (67), osteoartrit (68) hepatik hücreli karsinom (69) ve bakteriyel pnömoni (70) dahil olmak üzere çoklu inflamatuvar hastalıkların modülasyonu ile ilişkilendirilmiştir.



Şekil 2.8: Obezitenin neden olduğu yağ dokusu iltihabının metabolik bozukluklarla ilişkisi

Obezitenin ileri evrelerinde, M1 makrofajları kemokinler aracılığıyla yağ dokusunu infiltre eder. $TNF-\alpha$ ve interlökin- 1β gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak kronik bir inflamasyon oluşturur ve insülin sinyalini inhibe eder. Böylece tip 2 diyabet, hepatik steatoz ve hiperlipidemi gibi metabolik bozuklukların gelişmesinin temelinde yatan insülin direncini oluşturur (60).

Obezite ve tip 2 diyabet gibi kronik adipoz doku iltihabı ile karakterize hastalıklarda adipositlerdeki OSM fonksiyonu incelenmiştir. OSM'nin plazma ve yağ dokudaki seviyeleri obez ve/veya insülin direnci olan fare modellerinde ve insanlarda yüksek olarak saptanmıştır (71-73). Ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenme farelerin adipositlerinde OSMR gen ekspresyonunu arttırmıştır (74). Adiposit spesifik OSMR delesyonlu farelerde insülin direncinin ve yağ dokusu inflamasyonunun arttığı gösterilmiştir. OSM-OSMR sinyalinin yağ dokusu sağlığını korumada önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmüştür (75).

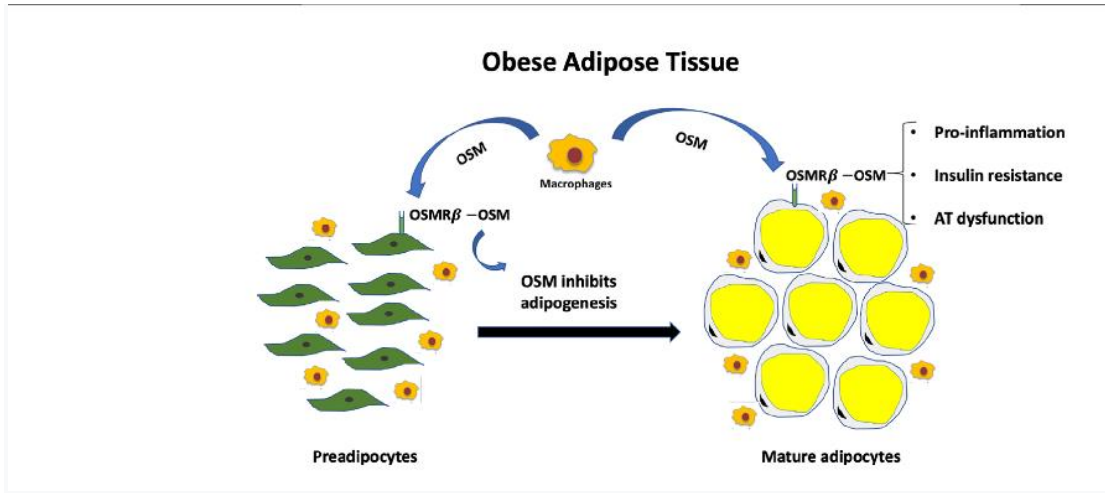
Gastrik bypass ameliyatı öncesi hastalardan elde edilen yağ dokusunda OSM mRNA düzeylerinin omental ve mezenterik yağda subkutan yağ dokusuna göre daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir. Kadınlarda subkutan yağdaki OSM

seviyeleri, kilo ve insülin seviyeleri ile orantılıdır. Bu bulgular obezite koşullarında OSM seviyelerinin adipoz dokuda arttığını göstermektedir (72). Ayrıca bu çalışma OSM düzeylerinin farelerde ve insanlarda obezite ile indüklendiğini ve OSM'nin adiposit gen ekspresyonunu TNF'e benzer bir şekilde modüle edebileceğini açıkça göstermektedir (72).

Yapılan karaciğer çalışmaları da benzer şekilde, Kupffer hücrelerinde üretilen OSM'nin, insülin kaynaklı aktin fosforilasyonunu inhibe ederek hepatik insülin direncini arttırabileceğini göstermektedir (76).

OSM'nin obezitenin neden olduğu metabolik bozukluklar üzerindeki terapötik etkilerini araştırmak amacıyla yapılan fare çalışmasında, haftalık günde iki doz rekombinant intraperitoneal fare OSM uygulamasının; yağ dokusu makrofajlarında M1 fenotipinden (inflamatuvar) M2 fenotipine (anti-inflamatuvar) geçişi sağladığı, karaciğerde yağ asidi sentezi ile ilgili genlerin ekspresyonunu baskıladığı ve yağ asidi oksidasyonu ile ilgili genlerin ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, OSM, lipid emilimini azaltmış ve bağırsakta aktif glukagon benzeri peptit-1'in ekspresyonunu arttırmıştır. Sonuçlar OSM'nin, obezitenin neden olduğu metabolik bozuklukların tedavisi için yeni terapötik bir aday olduğunu göstermiştir (77).

Benzer bir fare çalışmasında; normal diyet koşulları altındaki farelere intraperitoneal rekombinant OSM enjeksiyonu yapılmış ve 20 haftalıkken yapılan ölçümlerde vücut ağırlıklarında önemli bir artış saptanmıştır, 32 hafta olduklarında ise yağ dokusu ve karaciğer ağırlığında önemli bir artış gözlemlenmiştir (78). OSM spesifik reseptör gen bozukluğu, adipoz doku makrofajlarının (ATM) antiinflamatuvar (M2) fenotipini indükler inflamatuvar tip ATM (M1)' ye dönüştürür. ATM'lerdeki bu fenotipik değişiklik, insülin direnci ile ilişkili obezite ve adipoz doku iltihabı ile sonuçlanır (78). Ek olarak, OSM spesifik reseptör eksikliği olan farelerde yüksek yağlı diyet koşulları altında, obezite ve hepatik steatoz gibi insülin direnci ile ilişkili metabolik hastalıklar şiddetlenmiştir (79). Bu bulgular OSM'nin obezite, yağ dokusu inflamasyonu, insülin direnci ve hepatik steatoz gelişimini artırdığını düşündürmektedir.



Şekil 2.9: OSM adipogenezi inhibe eder ve adipositlerde inflamasyonu indükler (68)

OSM'nin adipogenezi inhibe ettiğini, GLUT-4 ekspresyonunu azalttığını ve insan adipositlerinde inflamatuvar bir duruma neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (80).

Bir vaka-kontrol çalışmasında, foliküler sıvıda OSM ve OSM reseptör (OSMR) seviyeleri PKOS grubunda düşük olarak bulunmuştur ve bu değerler oosit maturasyonu ve fertilizasyon oranları ile orantılıdır (81). Hücrelerin rekombinant OSM ile işlenmesi, sitokin sinyalleme 3 (SOCS3) ve insülin resseptör substratları (IRS-1 IRS-2) ekspresyonunu önemli ölçüde arttırmış ve androjen reseptör (AR) ekspresyonunu azaltmıştır. PKOS hastalarında azalmış OSM ve reseptörü seviyeleri, oosit olgunlaşmasını ve fertilizasyon oranlarını olumsuz etkileyebileceğine yönelik sonuçlar elde edilmiştir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Balıkesir Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 18-45 yaş arasındaki, 2003 Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan (kronik oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, ultrasonografide polikistik over morfolojisi) kadınlar PKOS çalışma grubuna dahil edilmiştir. Bilinen kronik bir hastalığı olan veya ilaç kullanan kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubuna 18-45 yaş arasında sağlıklı, kronik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan olgular dahil edilmiştir. her iki grupta da enfeksiyon hastalıkları, insülin salınımını veya duyarlılığını düzenleyen medikal tedavi kullanımı, lipoprotein metabolizmasını düzenleyen ilaç kullanımı, DM, Cushing

sendromu, androjen salgılayan tümör, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik bozukluklar dışlanmıştır.

3.1. Antropometrik Ölçümler

Olguların yaşları kaydedilerek, serum örneklerinin alındığı gün boy ve ağırlık ölçümleri yapılarak, $VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy uzunluğu (m}^2\text{)}$ hesaplamaları yapılmıştır.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dâhil edilen tüm olgulardan, kendiliğinden ya da progesteron ile indüklenmiş siklusların 3-5. günlerinde venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden serum açlık glikoz (AKŞ), insülin, tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), total testesteron, folikül-stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol, CRP, WBC ve OSM düzeyleri çalışılmıştır. İnsülin direncinin saptanmasında “homeostasis model assessment (HOMA- İR)” skoru [$\text{açlık insülin konsantrasyonu (mIU/L)} \times \text{glikoz (mmol/L)} / 405$] olarak hesaplanmış olup sonucu >2.4 olan hastalar insülin direnci var olarak değerlendirilmiştir.

3.3. ELISA (Enzim-bağlı imminosorbent analiz) Yöntemi İle Serum OSM Ölçümü

Serum OSM düzeylerinin kantitatif ölçümü için ticari olarak satın alınan ELISA kiti (Elabscience, Katalog No: E-EL-H2247) kullanıldı. Kitin çalışma prensibi sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu yöntemde, OSM'ye spesifik antikor ile kaplı mikropalakaya standartlar ve numunelerdeki OSM bağlanmaktadır. Sonrasında, biyotinlenmiş poliklonal antikorun eklenmesi ile OSM iki antikor arasında sandviçlenmiş olur. Bir sonraki aşamada, streptavidin-peroksidaz konjugatı ile inkübasyon sonrası eklenen peroksidaz substratı kutucuklarda mavi renk oluşumunu sağlar. Son aşamada ise, enzim-substrat reaksiyonu asidik bir çözelti ile sonlandırılarak oluşan sarı rengin yoğunluğu 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Serum örneklerindeki OSM konsantrasyonu absorbans değerlerine karşı çizilen dört parametrelili lojistik eğri üzerinden hesaplandı. Kitin duyarlılığı 9.38 pg/mL, deteksiyon aralığı ise 15.63-1000 pg/mL idi.

3.4. İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 20.0) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi dikkate alınarak incelenmiş olup; değişkenlerde normal dağılım gözlemlendiği için verilerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan “Independent-Samples T test” metodu kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm SE$) olarak belirtildi. Parametreler arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s Korelasyon Kat Sayısı” ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği’nde yapılan bu kontrollü çalışmaya Polikistik Over Sendromu tanısı almış 32 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 32 olgu dâhil edilmiştir. Tablo 5’te hasta ve kontrol grubunun temel demografik özellikleri özetlenmiştir. Yaş ortalaması PKOS grubunda $26 \pm 4,67$ kontrol grubunda $30 \pm 4,78$ olarak hesaplandı. PKOS grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,001$). VKİ, PKOS grubunda $26,09 \pm 6,49$ kg/m², kontrol grubunda $24,16 \pm 2,69$ kg/m² idi. VKİ ve kilo, PKOS grubunda daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,12$ ve $p=0,15$).

Tablo 4.5: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ölçümleri

Parametreler	PKOS Grubu (n = 32) $X \pm SE$	Kontrol Grubu (n = 32) $X \pm SE$	P değeri*
Yaş (yıl)	$26,00 \pm 4,67$	$30,50 \pm 4,78$	0,001
VKİ (kg/m ²)	$26,09 \pm 6,49$	$24,16 \pm 2,69$	0,12
Kilo	$68,63 \pm 17,1$	$63,91 \pm 6,4$	0,15
VKİ: Vücut Kitle İndeksi $X \pm SE$: Ortama değer $\pm$ standart hata *Independent-samples T test ($p < 0,05$)			

PKOS hasta grubunda LH/FSH oranı, total testosteron, AKŞ, HOMA-IR, LDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6).

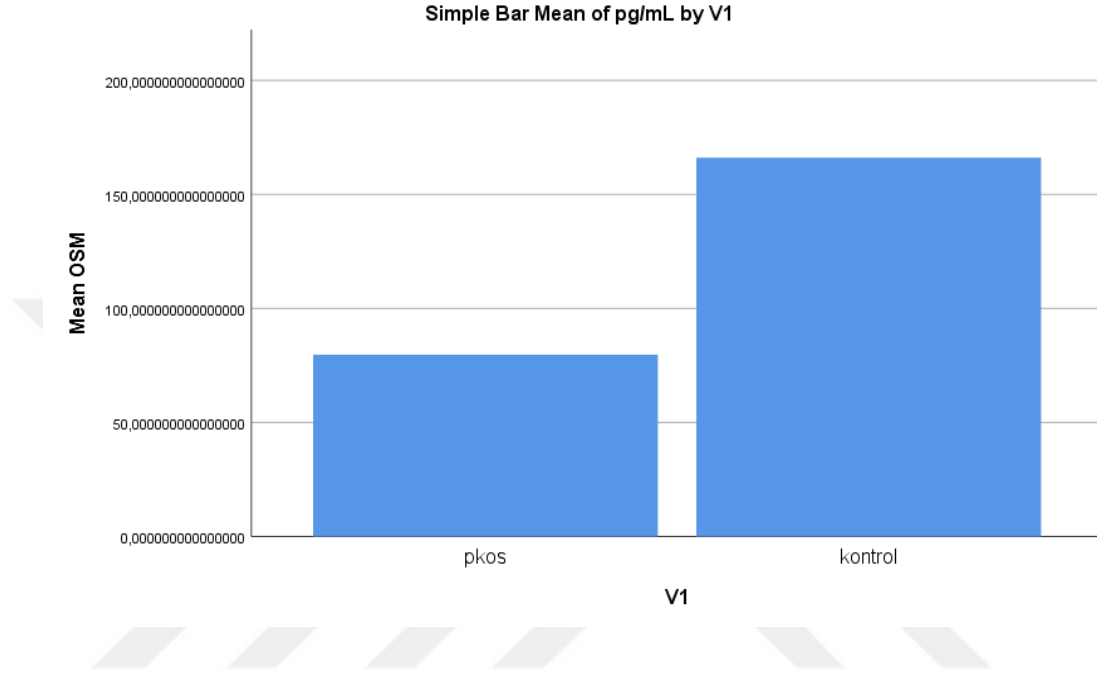
Trigliserit düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($119,31 \pm 60,68$ vs $103,53 \pm 31,04$ $p= 0,19$).

CRP ve WBC düzeyleri PKOS grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $4,37 \pm 3,01$ vs $3,08 \pm 4,14$ $p= 0,15$ ve 7859 ± 2299 vs 7159 ± 1719 $p= 0,17$).

Tablo 4.6: PKOS ve kontrol grubunun biyokimyasal sonuçları

Parametreler	PKOS Grubu (n = 32) X $\pm$ SE	Kontrol Grubu (n = 32) X $\pm$ SE	P değeri*
LH/FSH	$1,73 \pm 0,31$	$0,61 \pm 0,20$	0,001
T. testosteron ($\mu\text{g/L}$)	$0,64 \pm 0,21$	$0,40 \pm 0,11$	0,001
AKŞ (mg/dL)	$91,16 \pm 6,02$	$84,19 \pm 6,08$	0,001
HOMA-İR	$3,25 \pm 1,95$	$1,42 \pm 0,99$	0,001
HDL (mg/dL)	$53,88 \pm 3,93$	$55,00 \pm 7,59$	0,69
LDL (mg/dL)	$115,56 \pm 28,21$	$74,75 \pm 22,12$	0,001
Trigliserit (mg/dL)	$119,31 \pm 60,68$	$103,53 \pm 31,04$	0,19
CRP (mg/dL)	$4,37 \pm 3,01$	$3,08 \pm 4,14$	0,15
WBC	7859 ± 2299	7159 ± 1719	0,17
OSM	$79,70 \pm 107,23$	$166,11 \pm 196,04$	0,03
FSH: Foliküler stimülan hormon, LH: Lüteinizan hormon, AKŞ: Açlık kan şekeri HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-İnsulin resistance, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, WBC: Lökosit, OSM: Onkostatin-M X $\pm$ SE: Ortama değer $\pm$ standart hata *Independent-sample's T test ($p<0,05$)			

Bu çalışmada rutin laboratuvar testleri dışında her iki gruba da serum Onkostatin-M düzeyi ölçümü yapılmıştır. OSM seviyeleri PKOS grubunda $79,70 \pm 107,23$ kontrol grubunda $166,11 \pm 196,04$ bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,03$).



Şekil 4.10: PKOS ve kontrol grubu hastalarda OSM seviyeleri

PKOS grubu VKİ'ye göre normal ve kilolu/obez olarak gruplandırıldığında (Normal kilolu <25 , kilolu $25-30$, obez >30 kg/m²) OSM seviyeleri kilolu ve obez PKOS grubunda $72, 38 \pm 118,278$ normal kilolu PKOS grubunda ise $84, 71 \pm 102, 04$ olarak bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,75$).

Tablo 7: VKİ' ye göre normal kilolu PKOS hastaları ile kilolu ve obez PKOS hastalarındaki OSM seviyeleri

Parametre	VKİ normal PKOS (n =19)	VKİ kilolu ve obez PKOS (n=13)	P değeri*
OSM (pg/mL)	$84, 71 \pm 102, 04$	$72, 38 \pm 118,278$	0,75
VKİ: Vücut Kitle İndeksi X $\pm$ SE: Ortama değer $\pm$ standart sapma *Independent-sample's T test ($p<0,05$)			

Yapılan korelasyon değerlendirmesinde OSM düzeylerinin ölçülen parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmıştır.

Tablo 4.8:OSM’nin ölçülen parametrelerle korelasyon analizi

OSM		
Deęiřkenler (n=64)	Korelasyon	P değeri*
Kilo	-0,03	0,77
HOMA-IR	-0,13	0,28
LH/FSH	-0,01	0, 91
Testosteron	-0,06	0,62
Total Kolesterol	-0,06	0,61
CRP	-0,10	0, 42
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-İnsulin resistance CRP: C-Reaktif Protein, LH: Lüteinizan Hormon, FSH: folikül stimüle edici hormon *Pearson’s Korelasyon Katsayısı (p<0,05)		

5. TARTIŞMA

Stein ve Leventhal tarafından ilk olarak 1935 yılında tanımlanan polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin patolojidir. Uygulanan tanı kriterlerine bağlı olarak prevalans %5 ile %15 arasında değişmektedir (82). Hiperandrojenizm ile birlikte menstrüel disfonksiyon ve/veya polikistik ovaryan görünüm varlığı hastalığın tanı kriterleridir. Ayrıca hiperandrojenizme neden olan diğer faktörler dışlanmalıdır.

Hastalığın prevalansı yüksek olmasına rağmen etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu durum tanıda gecikmelere ve uzun dönemde komorbiditelerin ilerlemesine sebep olur. İnfertilite, metabolik sendrom, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus (DM-2), kardiyovasküler risk, depresyon, obstrüktif uyku apnesi, endometriyal kanser hastalığın uzun dönem sonuçlarındandır (82).

Kronik inflamasyon ve insülin direnci PKOS patogenezinde üzerinde durulan başlıca konulardır ve pek çok çalışmaya konu olmuşlardır. Buna dayanarak biz de inflamatuvar hücrelerden sentezlenen ve proliferasyon, inflamasyon ve apoptoz gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarda yer alan OSM'nin PKOS'un klinik ve biyokimyasal özellikleriyle olan ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

Öncelikle PKOS grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamasında anlamlı farklılık saptadık. PKOS'un daha genç yaşlarda klinik bulgu verdiği düşünüldüğünde PKOS grubunda yaş ortalamasının daha düşük olması öngörülebilir bir sonuçtur (83).

PKOS'da obezite %40-60 gibi normal popülasyona göre artmış sıklıkla izlenmektedir (33). Çalışmamızda da VKİ'nin PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Obezite ve hiperglisemisi olan hastalardan alınan subkutan ve viseral yağ dokusunda OSM ekspresyonu yükselmiştir. OSM, adipogenezi inhibe eder ve insan adipositlerinde inflamasyonu indükler (80). PKOS'da obezitenin serum OSM düzeyine etkisini değerlendirmek için çalışmamızda PKOS hasta grubunda VKİ ile serum OSM düzeyi korelasyon analizi ile incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu da bize PKOS'da serum OSM düzeyini obezite dışında etkileyen birçok faktör olduğunu ve tek başına obezitenin etkisinin çalışmamızda değerlendirilemeyeceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda PKOS hasta grubunda VKİ yüksek hasta sayısının az olması bu konudaki kısıtlamalardır

PKOS'lu hastalarda ovulasyondan sorumlu olan FSH ve LH hormon salınımı bozulmuştur. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatilitesinde değişiklikler sonucunda, teka hücrelerinden LH üretimi artması sonucunda PKOS hastalarında artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır. Malini ve ark 2018 yılında 745 infertil hastada yaptığı vaka kontrol çalışmasında LH/FSH oranı LH lehine arttığını göstermiştir (84). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PKOS hasta grubunda LH/FSH oranı düzeyleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. PKOS hastalarının %60'ında androjen düzeyleri artmıştır (85). Çalışmamızda total testosteron düzeylerinin PKOS hasta grubunda istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Klinik hiperandrojenizmi değerlendirebilmek için hirsutizm, akne, androjenik alopesi gibi semptomlara bakılır. Bu semptomlar arasında en çok kullanılan tanı kriteri hirsutizmdir (86). Hirsutizmi subjektif olarak değerlendirebilmek içinse modifiye Ferriman-Gallway Skorumu sistemi kullanılır (32). Schmidt ve ark, 401 PKOS'lu hastanın FG skorunu değerlendirmiştir ve istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (87). Klinik hiperandrojenizmi değerlendirerek bulgularımızı destekleyebilmek için çalışmamıza hastaların FG skorlarını eklemeye ihtiyaç vardır.

İnsülin direnci; genel popülasyonun % 10 ile 25'ini etkilerken polikistik over sendromlu hastaların ise %50 ile 70'ini etkiler (88). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'da kilodan bağımsız olarak zayıf hastalarda da gözlenebilir (89). Obez PKOS'lu kadınlarda % 75, obez olmayan PKOS'lu kadınlarda ise %30 oranında, insülin direnci ve hiperinsülinemi vardır (90). İnsülin direncinin saptanmasında PKOS hastalarında HOMA-İR indeksinin, açlık glukoz ve açlık insülin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (90). PKOS grubu ve kontrol grubunda AKŞ ve açlık insülin düzeylerine bakarak HOMA-İR değerlerini hesapladık. Literatüre benzer olarak çalışmamızda da AKŞ ve HOMA-İR değerleri PKOS grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç insülin direncinin, PKOS'un etyopatolojisinde başlıca faktörlerden biri olduğunu desteklemektedir.

İnflamatuvar patolojilerde arttığı gösterilen OSM serum düzeylerinin insülin direnci gelişen hastalarda da artması beklenmektedir (71). Hayvan çalışmaları OSM ve IR arasında bir ilişki olduğunu bildirmiş ve OSM'nin metabolik sendromda yeni bir terapötik hedef olabileceğini göstermiştir (60). Aynı zamanda 2020 yılında

Akarsu ve ark yaptığı çalışmada OSM ve IR arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (91). Çalışmamızda insülin direncinin serum OSM düzeyi üzerindeki etkisini görmek için çalışmaya dahil olan tüm kadınlarda serum OSM değerleri ile HOMA-İR ilişkisi değerlendirildi. Ancak aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yaşlanmayla birlikte insülin direnci ve özellikle abdominal obezite artar (92, 93).

PKOS patogenezinin düşük dereceli kronik inflamasyonla yüksek oranda ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. PKOS hastalarında C-reaktif protein (CRP), interlökin 18 (IL-18), tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), lökosit (WBC) ve monosit sayıları arttığı bilinen inflamatuvar belirteçlerdir (94). PKOS'lu hastalarda CRP düzeylerini anlamlı olarak yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95, 96). Bunlara ek olarak Blumenfed 2019 yılında yaptığı çalışmada hem zayıf PKOS hastalarında ($VKİ < 25$), hem de obez PKOS'ta ($VKİ > 30$) anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur (97). Çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerden CRP ve WBC düzeyleri çalışılmış ve PKOS grubunda daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuç, PKOS'ta inflamatuvar mediatörlerin arttığını gösteren çalışmaları desteklemektedir.

Dislipidemi PKOS'ta en yaygın görülen metabolik anormalliktir. Pek çok çalışmada en yaygın dislipidemik paternin düşük HDL kolesterol düzeyi ve artmış trigliserit düzeyi olduğu belirtilse de PKOS'u olan çoğu kadının normal popülasyonla karşılaştırıldığında trigliserit düzeyleri normal seviyelerde bulunmuştur (98). Son ESHRE/ASRM konsensusuna göre, PKOS'ta en belirgin lipid profil bozukluğu non-HDL kolesterol yüksekliğidir (99). Bizim çalışmamızda HDL kolesterol seviyeleri PKOS grubunda daha düşük bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde değildir. LDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri PKOS grubunda daha yüksek saptanmıştır ve LDL kolesterol yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Wild ve ark PKOS'lu hastaların lipid profilini inceledikleri bir metaanalizde bizim çalışmamıza benzer şekilde, PKOS grubunda HDL düzeyi kontrol grubuna göre düşük LDL düzeyi ise yüksek bulunmuştur (98). Valkenburg ve ark yaptığı bir PKOS vaka-kontrol çalışmasında; PKOS grubunda HDL seviyeleri düşük ve total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri ise yüksek bulunmuştur (100).

Nikanfar ve ark 2022 yılında PKOS'lu hastalarda foliküler sıvıda OSM ve OSM reseptör düzeylerini düşük bulmuş ve bu durumun oosit olgunlaşmasını ve fertilizasyon oranlarını olumsuz etkileyebileceğine dair sonuçlar elde etmiştir (81). Bizim çalışmamızda serum OSM değerleri PKOS hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. OSM'nin serumdaki stabilizasyonu ve seviyelerini etkileyecek diğer faktörlerin dışlanması önemlidir. PKOS'lu hastalarda infertilite şikayeti açısından ayrı bir değerlendirme yapılmamıştır. OSM'nin PKOS'da infertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha spesifik bir araştırma grubu planlanıp çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar ile OSM'nin PKOS'da yararlı bir potansiyel bir belirteç olduğu gösterilmiş olsa da PKOS gibi birçok fenotipi olan bir hastalıkta farklı fenotipleri ayrı olarak değerlendiren yeni çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışma grubuna düşen hasta sayısının az olması, hasta grubunun PKOS fenotiplerinin hepsini içermemesi, etyolojide yer alabilecek gen ekspresyonu ve mRNA düzeylerinin ölçülmemiş olması, hastaların VKİ'ye göre normal, aşırı kilolu, obez ve morbid obez olarak gruplandırılmaması çalışmamızın sınırlamalarındandır.

6. SONUÇ

PKOS hastaları ve kontrol olgularını içeren bu çalışmada, inflamatuvar patolojilerde arttığı gözlenen serum OSM seviyeleri araştırılmıştır. İki grup karşılaştırıldığında PKOS grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Grupların VKİ ve kilo oranları benzer olarak bulunmuştur. PKOS grubunda LH/FSH oranı, total testosteron, AKŞ, HOMA-IR ve LDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. CRP ve WBC düzeyleri PKOS grubunda yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. Çalışmamızın esas amacı olan serum OSM seviyesi PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır.

PKOS etyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır ve etyopatoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Tedavi hastalığın semptomlarına yöneliktir. OSM sinyal yolunun PKOS patogenezi üzerindeki etkisi PKOS patofizyolojisindeki moleküler temelin daha iyi anlaşılması ve yeni terapötik seçenekler sunmak için önemli bir yere sahiptir ve büyük hasta gruplarında daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456–88.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.
3. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2):359–67.
4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Nov 30];89(6):2745–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/89/6/2745/2870315>
5. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Sep 26];214(2):247.e1–247.e11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26704896/>
6. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2022 Sep 26];375(1):54–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406348/>
7. Belenkaia L V., Lazareva LM, Walker W, Lizneva D V., Suturina L V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 26];71(3):211–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089072/>
8. Osuka S, Nakanishi N, Murase T, Nakamura T, Goto M, Iwase A, et al. Animal models of polycystic ovary syndrome: A review of hormone-induced rodent models focused on hypothalamus-pituitary-ovary axis and neuropeptides. *Reprod Med Biol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Dec 3];18(2):151–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996678/>
9. Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2018 Apr 11 [cited 2021 Dec 3];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29642911/>
10. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 2];37(5):467–520. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27459230/>

11. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Sep 26];11(4):357–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941725/>
12. Abbott DH, Nicol LE, Levine JE, Xu N, Goodarzi MO, Dumesic DA. Nonhuman primate models of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373(1–2):21–8.
13. Corrie L, Gulati M, Singh SK, Kapoor B, Khursheed R, Awasthi A, et al. Recent updates on animal models for understanding the etiopathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Life Sci* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 26];280. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171379/>
14. Duan C, Pei T, Li Y, Cao Q, Chen H, Fu J. Androgen levels in the fetal cord blood of children born to women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2022 Sep 26];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782029/>
15. Hickey M, Sloboda DM, Atkinson HC, Doherty DA, Franks S, Norman RJ, et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 7];94(10):3714–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567524/>
16. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med Sci (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 Dec 7];7(9):89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466345/>
17. Ding H, Zhang J, Zhang F, Zhang S, Chen X, Liang W, et al. Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 20;12.
18. Pauli JM, Raja-Khan N, Wu X, Legro RS. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Sep 26];28(12):1445–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21950959/>
19. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2021 Dec 10];33(6):981–1030. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23065822/>
20. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2021 Dec 10];80(12):3788–

90. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/80/12/3788/2650190>
21. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Mar [cited 2021 Dec 10];86(3):1318–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11238527/>
22. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome--a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 10];4(5):272–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364705/>
23. Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Jan 10];5(1):69–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14966390/>
24. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Jan 10];149(5):R219–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628442/>
25. Vanková M, Vrbíková J, Hill M, Cinek O, Bendlová B. Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 26];967:558–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12079889/>
26. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1997 Apr 5 [cited 2022 Sep 26];349(9057):986–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9100625/>
27. Lentscher JA, Decherney AH. Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 26];64(1):3–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701517/>
28. Abdollahian S, Tehrani FR, Amiri M, Ghodsi D, Yarandi RB, Jafari M, et al. Effect of lifestyle modifications on anthropometric, clinical, and biochemical parameters in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2022 Sep 26];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429890/>
29. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5 SPEC. ISS.):671–83.
30. Knochenhauer ES, Hines G, Conway-Myers BA, Azziz R. Examination of the chin or lower

- abdomen only for the prediction of hirsutism. *Fertil Steril* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2022 Aug 29];74(5):980–3. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028200016022/fulltext>
31. Fauser BCJM, 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. 2012;
 32. FERRIMAN D, GALLWEY JD. CLINICAL ASSESSMENT OF BODY HAIR GROWTH IN WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1961 Nov 1 [cited 2022 Aug 29];21(11):1440–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/21/11/1440/2719628>
 33. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 31];26(7):883–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12080440/>
 34. Cela, Ester¹. Franik G, Bizon A, Wloch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A MPH and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *ERMPS* [Internet]. 2018 [cited 2022 A 31];22(14):4411–8. A from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058676/>, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2022 Aug 31];149(5):439–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585091/>
 35. Franik G, Bizon A, Wloch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A, Madej P. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 31];22(14):4411–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058676/>
 36. Barber TM, Franks S. The link between polycystic ovary syndrome and both Type 1 and Type 2 diabetes mellitus: what do we know today? *Womens Health (Lond Engl)* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Aug 31];8(2):147–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22375718/>
 37. Anagnostis P, Paparodis RD, Bosdou JK, Bothou C, Macut D, Goulis DG, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome is associated with obesity: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Aug 31];74(2):245–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176074/>
 38. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Oct 1;30(7):399–404.

39. Liu Q, Xie Y jie, Qu L hua, Zhang M xia, Mo Z cheng. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Aug 31];58(4):447–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307731/>
40. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2022 Sep 4];88(6):2562–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788855/>
41. Jabbour R, Ott, Eppel, Frigo. Carotid intima-media thickness in polycystic ovary syndrome and its association with hormone and lipid profiles. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Sep 4];15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330202/>
42. Kelly CJG, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JMC. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 4];87(2):742–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836314/>
43. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, Sauver JS, Brown JD, Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med* [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Sep 4];70(2):74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222222/>
44. Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Sep 14];50(1):295–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304043/>
45. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. 2009 [cited 2022 Sep 20];19:398–405. Available from: www.rbmonline.com/Article/4404
46. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/5/1327/697749>
47. Harris HR, Titus LJ, Cramer DW, Terry KL. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int J cancer* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2022 Sep 20];140(2):285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667654/>
48. 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. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748–58.
49. Li Z, Wang YH, Wang LL, Hu DT, Teng Y, Zhang TY, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: An updated meta-analysis.

<https://doi.org/101177/00369330221107099> [Internet]. 2022 Jun 9 [cited 2022 Sep 20];67(3):109–20. Available from:
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00369330221107099?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed

50. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Sep 14];97(1):225-230.e2. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028211027075/fulltext>
51. Patel SM, Nestler JE. Fertility in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Mar 1;35(1):137–55.
52. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2022 Sep 14];13(6):251–7. Available from: <http://www.cell.com/article/S1043276002006124/fulltext>
53. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: Use of lower doses. *Contraception* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Sep 19];73(1):23–9. Available from: <http://www.contraceptionjournal.org/article/S001078240500301X/fulltext>
54. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;106(3):1071–83. Available from: <https://academic.oup.com/jceme/1071>
55. Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2019 Nov 5 [cited 2022 Sep 19];25(6):717–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31647106/>
56. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1849162>
57. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2022 Sep 19];2018(12). Available from: <http://pmc/articles/PMC6516980/>
58. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Pharmacotherapeutic management of comorbid polycystic ovary syndrome and diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2018 Nov 22 [cited 2022 Sep 19];67(17):1915–26. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1528231>
59. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic

ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Feb 11 [cited 2022 Sep 19];2020(2). Available from: [/pmc/articles/PMC7013239/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3913239/)

60. Komori T, Morikawa Y. Oncostatin M in the development of metabolic syndrome and its potential as a novel therapeutic target. *Anat Sci Int* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Sep 4];93(2):169–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103176/>
61. Rose TM, Lagrou MJ, Fransson I, Werelius B, Delattre O, Thomas G, et al. The Genes for Oncostatin M (OSM) and Leukemia Inhibitory Factor (LIF) Are Tightly Linked on Human Chromosome 22. *Genomics*. 1993 Jul 1;17(1):136–40.
62. Mosley B, De Imus C, Friend D, Boiani N, Thoma B, Park LS, et al. Dual Oncostatin M (OSM) Receptors. *J Biol Chem* [Internet]. 1996 Dec 20 [cited 2022 Sep 18];271(51):32635–43. Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925819787584/fulltext>
63. Hermanns HM. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Oct 1;26(5):545–58.
64. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol* 2018 1812 [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2022 Sep 5];18(12):773–89. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-018-0066-7>
65. Su C-M, Chiang Y-C, Huang C-Y, Hsu C-J, Fong Y-C, Tang C-H. Osteopontin Promotes Oncostatin M Production in Human Osteoblasts: Implication of Rheumatoid Arthritis Therapy. *J Immunol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Sep 22];195(7):3355–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304992/>
66. O'Hara KA, Kedda MA, Thompson PJ, Knight DA. Oncostatin M: an interleukin-6-like cytokine relevant to airway remodelling and the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Sep 5];33(8):1026–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2222.2003.01714.x>
67. West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, Bullers SJ, Linggi B, Buonocore S, et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation in mice and its abundance predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 5];23(5):579. Available from: [/pmc/articles/PMC5420447/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420447/)
68. Beekhuizen M, van Osch GJVM, Bot AGJ, Hoekstra MCL, Saris DBF, Dhert WJA, et al. Inhibition of oncostatin M in osteoarthritic synovial fluid enhances GAG production in osteoarthritic cartilage repair. *Eur Cell Mater* [Internet]. 2013 Sep 11 [cited 2022 Sep 5];26:80–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24027021/>
69. Battello N, David Zimmer A, Goebel C, Dong X, Behrmann I, Haan C, et al. The role of HIF-1 in oncostatin M-dependent metabolic reprogramming of hepatic cells. 2016;

70. Traber KE, Hilliard KL, Allen E, Wasserman GA, Yamamoto K, Jones MR, et al. Induction of STAT3-dependent CXCL5 expression and neutrophil recruitment by oncostatin-M during pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015 Oct 1;53(4):479–88.
71. M A, M H, Z T, SA Y, Ö A, ID T, et al. Relationships among oncostatin M, insulin resistance, and chronic inflammation: a pilot study. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 18];65(2):253–253. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826839/>
72. Sanchez-Infantes D, White UA, Elks CM, Morrison RF, Gimble JM, Considine R V, et al. Oncostatin M Is Produced in Adipose Tissue and Is Regulated in Conditions of Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(2):217–25. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/2/E217/2537107>
73. van Krieken PP, Odermatt TS, Borsigova M, Blüher M, Wueest S, Konrad D. Oncostatin M suppresses browning of white adipocytes via gp130-STAT3 signaling. *Mol Metab*. 2021 Dec 1;54:101341.
74. Elks CM, Zha P, Grant RW, Hang H, Bailey JL, Burk DH, et al. Loss of Oncostatin M Signaling in Adipocytes Induces Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in Vivo. *J Biol Chem* [Internet]. 2016 Aug 12 [cited 2022 Sep 21];291(33):17066–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325693/>
75. Bailey JL, Hang H, Boudreau A, Elks CM. Oncostatin M Induces Lipolysis and Suppresses Insulin Response in 3T3-L1 Adipocytes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Sep 27];23(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35563078/>
76. Henkel J, Gärtner D, Dorn C, Hellerbrand C, Schanze N, Elz SR, et al. Oncostatin M produced in Kupffer cells in response to PGE 2 : possible contributor to hepatic insulin resistance and steatosis. *Lab Invest* [Internet]. 2011;91:1107–17. Available from: www.laboratoryinvestigation.org
77. Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y. Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia* [Internet]. 2015 Aug 23 [cited 2022 Sep 12];58(8):1868–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-015-3613-9>
78. Komori T, Tanaka M, Senba E, Miyajima A, Morikawa Y. Lack of oncostatin M receptor β leads to adipose tissue inflammation and insulin resistance by switching macrophage phenotype. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Jul 26 [cited 2022 Sep 6];288(30):21861–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760275/>
79. Komori T, Tanaka M, Senba E, Miyajima A, Morikawa Y. Deficiency of oncostatin M receptor β (OSMR β) exacerbates high-fat diet-induced obesity and related metabolic disorders in mice. *J Biol Chem* [Internet]. 2014 May 16 [cited 2022 Sep 6];289(20):13821–37.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24695736/>

80. Piquer-Garcia I, Campderros L, Taxerås SD, Gavalda-Navarro A, Pardo R, Vila M, et al. A Role for Oncostatin M in the Impairment of Glucose Homeostasis in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Jan 8 [cited 2022 Sep 18];105(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606738/>
81. Nikanfar S, Hamdi K, Haiaty S, Samadi N, Shahnazi V, Fattahi A, et al. Oncostatin M and its receptor in women with polycystic ovary syndrome and association with assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Sep 12];22(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35278823/>
82. Leon LIR, Anastasopoulou C, Mayrin J V. Polycystic Ovarian Disease. *Encycl Genet Genomics, Proteomics Informatics* [Internet]. 2022 May 9 [cited 2022 Sep 27];1528–1528. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>
83. Çelik Ö, Köse MF. An overview of polycystic ovary syndrome in aging women. *J Turkish Ger Gynecol Assoc* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Sep 27];22(4):326–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872233/>
84. Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) - Clinical based case control study. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Sep 27];260:51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273352/>
85. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome.
86. Makrantonaki E, Zouboulis CC. [Hyperandrogenism, adrenal dysfunction, and hirsutism]. *Hautarzt* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 27];71(10):752–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857168/>
87. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA dermatology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Sep 27];152(4):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720591/>
88. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 27];77(6):1095–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057712/>
89. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for Distinctive and Intrinsic Defects in Insulin Action in Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. Vol. 41, *Diabetes*. 1992. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/41/10/1257/358711/41-10-1257.pdf>

90. Quereda F, Villarroya E, López-Fernández JA, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: A heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):32–40.
91. Akarsu M, Toprak Z, Yoldemir A, Altun Ö, Özcan M, Yürüyen G, et al. Relationships among oncostatin M, insulin resistance, and chronic inflammation: a pilot study SÇ engül Ilkim Deniz Toprak 3 Bilal Ug5 urlukisÇ i 5. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;64(1). Available from: <https://orcid.org/0000-0002-9320-1252>
92. Wu C, Yu P, Sun R. Adipose tissue and age-dependent insulin resistance: New insights into WAT browning (Review). Vol. 47, *International Journal of Molecular Medicine*. 2021.
93. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr)* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Sep 27];38(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846415/>
94. Gnanadass SA, Divakar Prabhu Y, Abilash , Gopalakrishnan V. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021;303:631–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05951-2>
95. Kelly CCJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JMC, Sattar N. Low Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome [Internet]. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/6/2453/2848804>
96. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease. 2004; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/89/5/2160/2844315>
97. Blumenfeld Z. The Possible Practical Implication of High CRP Levels in PCOS. *Clin Med Insights Reprod Heal* [Internet]. 13:1–3. Available from: <https://doi.org/10.1177/1179558119861936>
98. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2022 Sep 18];95(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247558/>
99. Fauser BCJM, 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. *Fertil Steril*. 2012;97(1).
100. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RPM, Smedts HPM, Dallinga-Thie GM, Fauser BCJM, Westerveld EH, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2022 Sep 18];93(2):470–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056772/>

