



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARDA**  
**TRİGLİSERİD-GLUKOZ İNDEKSİNİN LİPİT PROFİLİ,**  
**HORMONAL, BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**Dr. Hamit GECÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2023**





**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR. SADI KONUK**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARDA**  
**TRİGLİSERİD-GLUKOZ İNDEKSİNİN LİPİT PROFİLİ,**  
**HORMONAL, BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**Dr. Hamit GECÜ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meral MERT**  
**Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem POLAT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2023**

## TEŞEKKÜR

*SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği  
Kliniği 'inde uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca deneyimleri ve bilgileri ile bana  
yol gösteren, asistanı olmaktan onur duyduğum, değerli hocam*

*Prof. Dr. Sadık Sami Hatipoğlu'na,*

*Bu çalışmanın gerçekleşmesinde çok büyük emeği olan, kendisine her danıştığında  
değerli bilgilerini ve zamanını paylaşan, tez yazım sürecimin her aşamasında ilgi,  
sabır ve hoşgörüyle bana destek olan tez danışmanım*

*Prof. Dr. Meral Mert'e*

*Kendisine her danıştığında değerli zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan, her  
zaman yanımda olan ve samimiyetini benden esirgemeyen kıymetli hocam ve aynı  
zamanda yardımcı tez danışmanım*

*Doç. Dr. Özlem Polat'a,*

*Aynı klinikte birlikte çalışmaktan her daim mutluluk duyduğum ve rotasyonlarım  
süresince tanıdığım asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere*

*tüm çalışma arkadaşlarıma,*

*Hayatımın her anında desteklerini ve sevgilerini eksiksiz hissettiğim, seçtiğim her  
yolda arkamda durup güvenle ilerlememi sağlayan ve beni güçlü kılan*

*sevgili eşim Meliha Gecü ve aileme en içten teşekkürlerimle...*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	v
TABLO LİSTESİ .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	2
2.1.1. Tanım ve Prevelans .....	2
2.1.2. Patofizyoloji .....	2
2.1.2.1. Hiperandrojenemi, Ovulatuvar Disfonksiyon ve Polikistik Overler ....	3
2.1.2.2. Hiperinsülinemi, İnsülin Direnci.....	4
2.1.2.3. Çevresel Faktörler .....	4
2.1.2.4. Diyet, Yaşam Tarzı .....	5
2.1.2.5. Gelişimsel Faktörler .....	5
2.1.2.6. Genetik Faktörler .....	6
2.1.2.7. Barsak Mikrobiyomu ve Disbiyozis .....	6
2.1.3. Prevelans .....	7
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	7
2.1.4.1. 1990 NIH Tanı Kriterleri .....	8

2.1.4.2. 2003 Rotterdam Tanı Kriterleri.....	8
2.1.4.3. 2006 AE-PKOS Tanı Kriterleri/Androgen Excess and PCOS Society Tanı Kriterleri.....	9
2.1.5. PKOS Fenotipleri .....	9
2.1.6. Klinik Özellikler.....	10
2.1.6.1. Klinik Hiperandrojenizm .....	10
2.1.6.2. Menstrüel Düzensizlikler .....	10
2.1.6.3. İnfertilite.....	11
2.1.6.4. Obezite .....	11
2.1.7. Uzun Dönem Riskler ve İlişkili Durumlar .....	12
2.1.7.1. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	12
2.1.7.2. Dislipidemi.....	12
2.1.7.3. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	12
2.1.7.4. Kanser / Endometrial Karsinoma.....	13
2.1.7.5. Depresyon .....	15
2.1.8. Tedavi.....	16
2.1.8.1. Oral Kontraseptifler ve Anti Androjenler .....	17
2.1.8.2. İnsülin Duyarlılığını Artıranlar .....	18
2.1.8.3. Ovulasyon İndükleyiciler .....	19
2.1.8.4. Kalsiyum ve Vitamin D .....	19
2.1.8.5. Yeni Geliştirilen Tedaviler.....	20
2.2. İnsülin Direnci ve Ölçüm Yöntemleri .....	21

2.2.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>36</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>



## KISALTMALAR

<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>TyG</b>	: Trigliseric Glukoz İndeksi
<b>PKOM</b>	: Polikistik Over Morfolojisi
<b>NIH</b>	: National Institutes of Health
<b>AE-PCOS</b>	: Androjen Excess and PCOS Society
<b>HHO</b>	: Hipotalamus Hipofiz Over Aksı
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Releasing Hormone
<b>FSH</b>	: Follicle Stimulating Hormone
<b>LH</b>	: Luteinizing Hormone
<b>IGF</b>	: Insulin Like Growth Factor
<b>ACTH</b>	: Adrenocorticotropic Hormone
<b>SHBP</b>	: Sex Hormone Binding Protein
<b>BPA</b>	: Bisphenol A
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>Non-HDL</b>	: Non High Density Lipoprotein
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>AMH</b>	: Anti Mullerian Hormone
<b>ESHRE/ASRM</b>	: The European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine Rotterdam

<b>AES</b>	: Androgen Excess Society
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>NICHD</b>	: National Institutes of Child Health and Human Development
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>KOK</b>	: Kombine Oral Kontraseptifler
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
<b>GLP-1</b>	: Glukagon Like Peptide-1
<b>DHEAS</b>	: Dihidroepiandrostenodion
<b>GIP</b>	: Glukoz Bağımlı İnsülinotrop Peptid
<b>TSH</b>	: Thyroid Stimulating Hormone
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>HIEC</b>	: Hiperinsülinemik-Öglisemik Klemp Testi
<b>IST</b>	: İnsülin Supresyon Testi
<b>QUICKI</b>	: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
<b>HBYS</b>	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Olguların Tanımlayıcı Değerleri.....	28
<b>Tablo 2:</b> Değişkenler ile TyG arasındaki ilişkiye yönelik bulgular .....	30
<b>Tablo 3:</b> İnsülin direncini ön görmede TyG düzeylerine yönelik ROC analizi .....	31
<b>Tablo 4:</b> TyG kesme değeri ile oluşturulan iki grubun tetkikleri arasındaki farklılıklar.....	32



## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> PKOS'ta patofizyoloji .....	3
<b>Şekil 2:</b> PKOS patofizyolojisinde rol oynayan genler .....	6
<b>Şekil 3:</b> Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi .....	10
<b>Şekil 4:</b> PKOS'ta jinekolojik kanser risk artış diyagramı.....	13
<b>Şekil 5:</b> PKOS'ta endometriyal karsinom fizyopatoloji diyagramı.....	14
<b>Şekil 6:</b> PKOS ve depresyon mekanizması .....	16
<b>Şekil 7:</b> Çalışmanın akış diyagramı .....	27
<b>Şekil 8:</b> Optimum TyG değeri için uygulanan ROC eğrisi analizi.....	32
<b>Şekil 9:</b> Kesme değerinin altındaki ve üstündeki hastalarda değişkenlerin dağılımı ...	33

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrin bozukluktur. Polikistik görünümdeki overler, insülin direnci, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon ile karakterizedir. Trigliserid glukoz indeksi (TyG), son dönemlerde insülin direncinin taranmasında kullanılan basit, güvenilir, kolay ulaşılabilir, maliyet etkin bir tarama yöntemidir. Çalışmamızda Polikistik Over Sendromu tanılı hastalarda TyG'nin hormonal, biyokimyasal, lipid parametreleri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 2015 ve 2022 yılları arasında ayaktan başvuran Polikistik Over Sendromu tanılı 696 hasta içerisinde 18 yaş altındaki, onkolojik hastalığı olan, PKOS dışı herhangi endokrin hastalığı veya gebe olan 463 kişi dışındaki 233 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların TyG düzeyleri ve laboratuvar tetkikleri arasında Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak ilişki varlığı araştırıldı. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanıldı. Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG)'nin optimum kesme değerinin araştırılmasında HOMA-IR seviyeleri ve ROC analizi kullanıldı. HOMA-IR > 2,5 olarak hesaplanan hastalarda insülin direnci varlığı kabul edildi. Elde edilen optimum kesme değeri kullanılarak hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında çalışmada kullanılan tetkikler için anlamlı farklılıkların varlığı araştırıldı. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastalarda TyG değerleri ile HB A1C, Yaş (düşük düzey), LDL Kolesterol, Total Kolesterol, Non-HDL Kolesterol, İnsülin, HOMA-IR (orta düzey) değerleri arasında pozitif yönde, HDL Kolesterol değerleri ile (düşük düzeyde) ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Sırasıyla r:0,27 r:0,16 r:0,35 r:0,45 r:0,33 r:0,40 r:-0,23;p<0,05). Çalışmaya katılan hastaların Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG) düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında insülin direnci tanısal değerini araştırmak için ROC analizi yapıldı. HOMA-IR değeri 2,5 üzerinde olan hastalarda insülin direnci varlığı kabul edildi. Eğri altındaki alan orta düzeyde

(AUC: 0.709) saptandı. (% 95 güven aralığı [CI]: 0.646– 0.767). Uygulanan çalışmada % 50,49 duyarlılık ve %85,38 özgüllük ile optimal kesme değeri >8,67 olarak hesaplandı. ROC eğrisi altındaki Alanın 0,5'ten önemli ölçüde farklı olduğu ve bu nedenle testin iki grup arasında insülin direnci ayırma yapma yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Yaş, İnsülin, LDL Kolesterol, Total Kolesterol, Non-HDL Kolesterol, HDL Kolesterol, Estradiol, HB A1C değerleri TyG için kesme değerin altında ve üstünde olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p<0,05). Ortalama ve medyan değerlerine bakıldığında TyG için kesme değerin üstünde olan hastalarda Yaş, İnsülin, LDL Kolesterol, Total Kolesterol, Non-HDL Kolesterol, HB A1C değerleri kesme değerin altında olan hastalara göre daha yüksek, HDL Kolesterol, Estradiol değerlerinin ise kesme değerin altında olan hastalara göre düşük olduğu saptandı.

**Sonuç:** Triglisericid Glukoz İndeksi son yıllarda insülin direncinin tespitinde kullanılabilecek alternatif ve maliyet etkin yöntemler arasında ön plana çıkmaktadır. İnsülin direncinin yaygın olarak gözlemlendiği diyabet, metabolik sendrom, PKOS, obezite gibi hastalıklarda TyG düzeylerinin bu hastalarda çeşitli parametrelerle ilişkisinin araştırılması için çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda artan TyG seviyelerinin glisemik kontrol için önemli olan HbA1c, HOMA-IR, insülin değerlerini öngörmeye önemli potansiyele sahip olduğunu gözlemledik. Artmış TyG düzeylerinin dislipidemik kan değerleri ile korele olması, TyG'nin bozulmuş kan kolesterol düzeyleri ile paralel seyrettiğini ve uzun dönemde oluşabilecek kardiyovasküler patolojiler için öngörücü nitelikte olduğunu göstermektedir. Çalışmanın retrospektif olması sebebi ile elde edilen veriler suboptimaldir. Triglisericid Glukoz İndeksinin son yıllarda tanımlanan yeni bir parametre olması ve literatürde yapılan çalışmaların henüz yeterli sayılarda olmaması sebebi ile bu konuda çeşitli ve detaylı çalışmalara gereklilik olduğunu, ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar ile TyG'nin PKOS gibi insülin direnci ile yüksek ilişkide olan hastalıklarda hormonal, biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin tam olarak aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** PCOS, TyG, Lipid Panel

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder childbearing aged women. Characterized with polycystic ovaries, insulin resistance, clinical or biochemical hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and also metabolic dysfunction, obesity, infertility, pregnancy complications and cardiovascular diseases are seen in the long term. Triglyceride Glucose Index (TyG) is a simple, cost effective method that has recently been used to diagnosing insulin resistance. This study aims to investigate the relationship between TyG and hormonal, biochemical and lipid parameters with 233 patients diagnosed Polycystic Ovary Syndrome.

**Materials and Methods:** Patients over 18 years of age, who were not pregnant and diagnosed with any endocrine disorder or oncological disorder who applied to Bakırköy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital Endocrinology and Metabolism outpatient clinic between 01.01.2015- 31.12.2022 were included in the study. Patients younger than 18 years of age, pregnant women, patients with any endocrine disorder or oncological disorder were not included in the study. The existence of a relationship between TyG levels and laboratory tests of the patients included in this study was investigated by using the Pearson Correlation Coefficient analysis. The significance level of 0.05 was used as a criterion to interpret whether the obtained values were significant or not. HOMA-IR levels and ROC analysis were used to investigate the optimum cut-off value of Triglyceride-Glucose Index (TyG). The presence of insulin resistance was accepted in patients with HOMA-IR>2.5. Using the optimum cut-off value obtained, the patients were divided into two groups. The existence of significant differences between the groups for the examinations used in the study was investigated. In the interpretation of whether the obtained values are significant or not, the significance level of 0.05 was used as a criterion.

**Results:** In the patients participating in the study, there is a statistically significant relationship between TyG values and HB A1C, Age (low level), LDL Cholesterol, Total Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, Insulin, HOMA-IR (moderate) values in a positive direction and in the opposite direction with HDL Cholesterol values (low level) in the opposite direction (respectively r:0.27 r:0.16 r:0.35 r:0.45 r:0.33 r:0.40 r:-

0.23;  $p < 0.05$ ). ROC analysis was performed to investigate the diagnostic value of insulin resistance between Triglyceride-Glucose Index (TyG) levels and HOMA-IR levels of the patients participating in the study. The presence of insulin resistance was accepted in patients with HOMA-IR value above 2.5. The area under the curve was found to be moderate (AUC: 0.709). (95% confidence interval [CI]: 0.646– 0.767). The optimal cut-off value was calculated as  $8.67 >$  with a sensitivity of 50.49% and a specificity of 85.38%. It was found that the Area under the ROC curve differed significantly from 0.5 and therefore the test had the ability to discriminate insulin resistance between the two groups ( $p < 0.05$ ). Age, Insulin, LDL Cholesterol, Total Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Estradiol, HB A1C values show a statistically significant difference according to whether they are above and below the cut-off value for TyG ( $p < 0.05$ ). When the mean and median values were examined, it was found that Age, Insulin, LDL Cholesterol, Total Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, HB A1C values were higher in patients with above the cut-off value, HDL Cholesterol and Estradiol values were higher in patients with below cut-off values.

**Conclusion:** Diseases such as diabetes, metabolic syndrome, PCOS, and obesity, where insulin resistance is commonly observed, studies are carried out to investigate the relationship between TyG levels and various parameters in these patients. In this study, we observed that increasing TyG levels have significant potential to predict HbA1c, HOMA-IR, and insulin values, which are important for glycemic control. The correlation of increased TyG levels with dyslipidemic blood values indicates that TyG is parallel to impaired blood cholesterol levels and is predictive of cardiovascular pathologies that may occur in the long term. Since the Triglyceride Glucose Index is a new parameter defined in recent years and the studies in the literature are not yet sufficient, we think that various and detailed studies are required on this subject, and with the studies to be carried out in the coming years, the relationship of TyG with hormonal and biochemical parameters in diseases with a high relationship with insulin resistance such as PCOS can be fully elucidated.

**Key words:** pcos, TyG, lipid panel

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrin bozukluktur [1]. Doğurganlık çağındaki kadınların %8-13'ünü etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yıllık 8 milyar dolardan fazla sağlık harcamasına neden olduğu gösterilmiştir [2]. Polikistik görünümdeki overler, insülin direnci, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve yumurtlama bozukluğu ile karakterize olmakla birlikte metabolik disfonksiyon, obezite, infertilite, gebelik komplikasyonları ve uzun dönemde kalp damar hastalıkları gözlenmektedir.

PKOS'un etiyolojisinde rol oynayan etkenler kesin olarak bilinmemekle birlikte sendrom genetik ve çevresel faktörlerin karışımı ile ortaya çıkmış, sık görülen ve komplike bir bozukluk olarak nitelendirilebilir. Tanıda sıklıkla Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre oligo/anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, polikistik görünümdeki yumurtalıklar kriterlerinden 2'sine sahip olmak tanı için yeterlidir. PKOS heterojen bir hastalıktır ve hiperandrojenizm tek patojenik faktör değildir. Obezite ve insülin direnci, hiperandrojenizm semptomlarını şiddetlendirerek PKOS gelişimini destekleyen bir kısır döngü oluşturur [3]. İnsülin doğurgan kadınlar için çok önemli bir hormondur. Santral sinir sistemindeki insülin aktivitesi ovulasyon için gereklidir. İnsülin direnci, yumurtlamanın gecikmesine veya yumurtalıkların daha küçük olmasına sebep olmaktadır [4].

Trigliserid glukoz indeksi (TyG), son dönemlerde insülin direncinin taranmasında kullanılan basit, güvenilir, kolay ulaşılabilir, maliyet-etkin bir tarama yöntemidir.  $TyG = \ln(\text{Serum TG [mg/dl]} \times \text{Kan Glukozu [mg/dl]} / 2)$  formülü ile hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda insülin direncinin tespiti ve takibi açısından klinikte kullanılabileceği gösterilmiştir [5]. Çalışmamızda Polikistik Over Sendromu tanımlı hastalarda insülin direnci belirteci olarak kullanılabilecek bir TyG kesme değeri bulmayı ve insülin direnci ile bağlantılı olan tetkiklerinin TyG ile olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

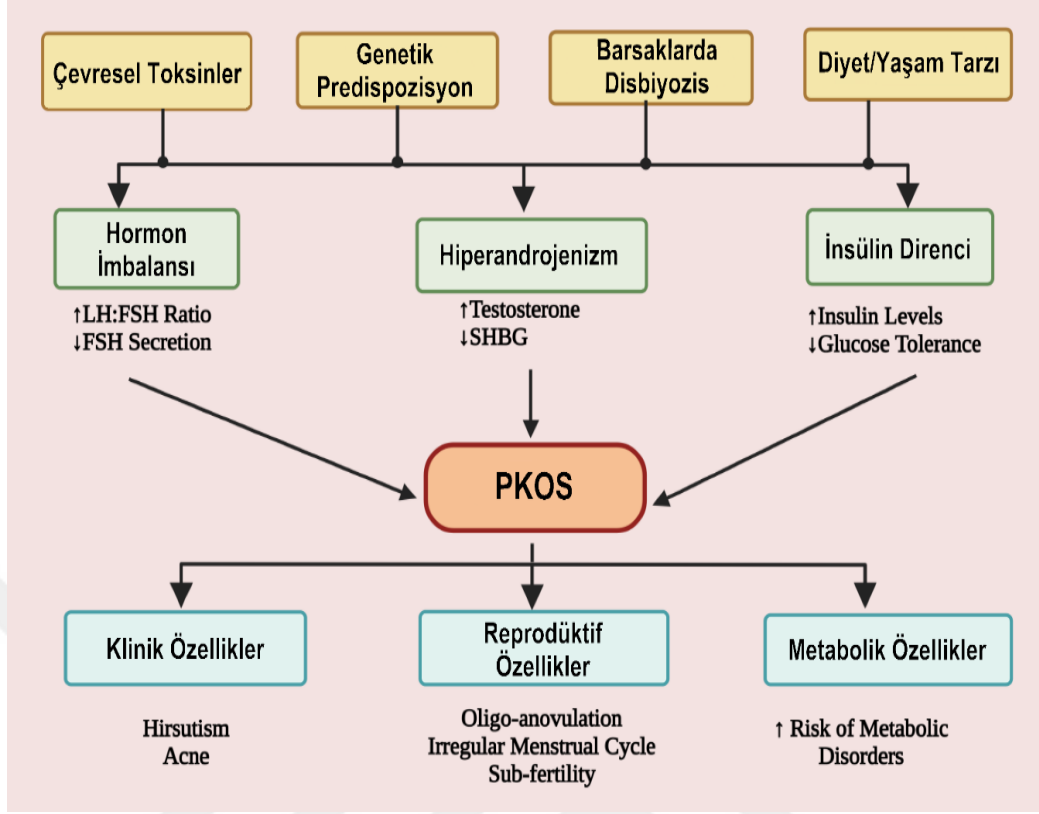
#### 2.1.1. Tanım ve Prevelans

Polikistik Over Sendromu (PKOS) ilk kez 1721 yılında İtalyan bilim adamı Vallisneri tarafından evli ve infertil bir kadında “beyaz, parlak ovaryum ve küçük yumurtalar” şeklinde ifade edilmiştir. 1935 yılında Stein ve Leventhal hastalığı menstrüel disfonksiyon, polikistik overler, androjenik özellikler ile tanımlamıştır [6]. Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen, androjen fazlalığı, kronik oligo/anovulasyonla seyreden ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisiyle (PKOM) ile karakterize olan bir endokrin bozukluktur.

Prevelansı tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre PKOS prevelansı NIH, AE-PCOS Society ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla % 6,1, %15,3 ve %19,9 bulunmuştur [7]. Dünya genelinde yapılan bir meta analiz çalışmasında ise NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre sırasıyla %6, %10 ve %10 bulunmuştur [8].

#### 2.1.2. Patofizyoloji

Polikistik Over Sendromu, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, patogenezinde çevresel toksinler, yaşam tarzı, insülin direnci, overler, adrenal bezler, hipofiz bezi ve genetik faktörlerin beraber rol aldığı multifaktöryel bir sendromdur. Bu etiyolojik faktörler arasında; hipotalamus-hipofiz-over aksının işleyişinin bozulması, over içi büyüme faktörlerindeki değişiklikler, genetik geçiş, insülin direnci ve artmış insülin sekresyonu söylenebilir. Patofizyolojide rol oynayan faktörler Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: PKOS'ta patofizyoloji [9]

### 2.1.2.1. Hiperandrojenemi, Ovulatuvar Disfonksiyon ve Polikistik Overler

Hiperandrojenemi PKOS'ta olmazsa olmaz faktörlerden biridir; bununla beraber, PKOS hastalarında fenotipe göre değişmekle beraber %75-90 civarında hiperandronejizm vardır. Klinik ya da biyokimyasal olarak tespit edilebilir. Hiperandrojeneminin en sık izlenen klinik bulgusu hirsutizm yani aşırı tüylenmedir. Akne ve yaygın alopesi ise daha da az bulunur ve daha az özgüldür. Ayrıca ultrasonografide polikistik görünüm olması da, PKOS'u tam olarak öngöremez çünkü polikistik overler, tüm kadınların %20-30'unda gözlenmektedir [10, 11]. Hirsutizm görsel skorlamalar ile tayin edilir ve hiperandrojenizm için güçlü bir göstergedir. Normal popülasyonda % 5-15 arasında tespit edilebilir [12].

Hipotalamustan salgılanan GnRH etkisi sonucu hipofizden FSH ve LH hormonları salgılanmaktadır. FSH, overlerdeki granulosa hücrelerini uyararak androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlar. LH ise ovaryen teka hücrelerinde androjenlerin üretimi için uyarı sağlar. Hipotalamus-Hipofiz-Over (HHO) aksındaki hormonal dengede LH:FSH oranının artması ile teka hücrelerinden aşırı androjen

salınımı gerçekleşir ve aynı zamanda teka hücrelerinde hiperplaziye sebep olur. Üretilen androjenler granuloza hücrelerinde östrojene dönüştürülür ve foliküllerin büyümesine neden olur [13]. Sonuç olarak östrojen etkisi ile büyüyen foliküller, LH etkisi ile hiperplaziye uğramış teka hücreleri arasında hapsolür. Overlerde birçok kistin yan yana dizilerek oluşturduğu bu yapı klinikte “inci dizisi” olarak isimlendirilmektedir [14].

#### **2.1.2.2. Hiperinsülinemi, İnsülin Direnci**

İnsülin, insüline duyarlı dokulardan glukoz alımını indükleyerek kan glukoz dengesini sağlarken lipolizi de bastırarak dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyelerini de düşürür. İnsülin direnci ise insülin reseptörlerinin hassasiyetlerinin azalması sebebi ile bu görevlerini tam olarak yapamamasıdır. İnsülin direncine karşılık olarak kompensatuar hiperinsülinemi görülür. Overler insülin direnci geliştirmeyen dokulardan olduğu için hiperinsülinemi sonucu aşırı uyarılırlar [15]. İnsülin ve LH teka hücreleri üzerinde sinerjistik etki yaparak overlerden androjen üretimini artırılırlar. Hiperinsülinemi iki farklı yolla ko-gonadotropik etki yapar. Birincil olarak granuloza hücrelerinde LH, insülin, IGF reseptörlerinin üretimini artırıp doğrudan LH etkisini artırır. İkincil olarak ise böbreküstü bezlerinin ACTH stimülasyonuna cevabını artırıp karaciğerden sex hormon bağlayıcı protein (SHBP) sentezini azaltarak kandaki serbest androjen seviyelerini artırması ile HHO aksına zarar vermektedir [16].

#### **2.1.2.3. Çevresel Faktörler**

Çeşitli çalışmalarda ağır metaller, tarımsal ilaçlar, endokrin bozucu kimyasallar gibi çevresel etkenlerin insan sağlığına ve doğurganlığına etki ettiği tespit edilmiştir [17]. Bisfenol A(BPA) endokrin bozucular arasında sağlık üzerine etkileri en kapsamlı araştırılan östrojenik aktiviteye sahip sentetik bir kimyasaldır. PKOS hastalarının plazma, üriner, foliküler sıvılarında normal popülasyona göre anlamlı derecede daha yüksek miktarda BPA tespit edilmiştir. Ayrıca ovaryan rezerv, SHBG ve vitamin D bağlayıcı proteinin BPA ile negatif kolere olduğu gösterilmiştir [18].

Birçok çalışmada PKOS insidansı ile sigara içme veya dumanına maruziyet arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir [19,20]. Doza bağımlı olarak ovulatuar disfonksiyon ile sigara arasında ilişki olduğu saptanmıştır [19].

Oksidatif stres de PKOS'a sebep olabilecek etkenlerden biridir. Mononükleer hücrelerin artışına sebep olabilecek enflamatuar ortam, mitokondriyal disfonksiyon, glutatyon gibi antioksidan maddelerin azlığı PKOS ile ilişkilidir [21]. Oksidatif stres sonucu teka hücrelerinden steroid üretimi artmaktadır. Nitrojen oksit, sülfür dioksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar da oksidatif stres nedeni ile PKOS riskini artırır.

#### **2.1.2.4. Diyet, Yaşam Tarzı**

Yüksek kalorili diyet ile beslenmek, sedanter yaşam biçimi PKOS için tetikleyici olmaktadır. Karbonhidrat ağırlıklı öğünler barsak florasını değiştirerek kronik enflamasyona, insülin direncine ve aşırı miktarda androjen salınmasına sebep olmaktadır. Karbonhidrat ağırlıklı olmayan öğünler ise HDL ve SHBG üretimini artırırken vücut yağ oranını düşürmektedir [22]. Karbonhidrat tüketiminin mümkün olduğunca azaltıldığı bir diyet türü olarak ketojenik diyetin, menstrüel siklusun düzenlenmesine yardımcı olduğu, kan glukozunu düşürdüğü, vücut ağırlığını ve yağ miktarını azalttığı, karaciğer fonksiyonlarda iyileşmeye sebep olduğu gösterilmiştir [23].

Obezite ve PKOS arasında doğrudan bağlantı vardır [24]. İnsülin direncini artırarak PKOS'u tetiklemektedir ve hiperinsülinemiye, HHO aksının bozulmasına, androjen salgılanmasına sebep olmaktadır [25]. Kilo vermenin ve vücut kitle indeksinde azalmanın menstrüasyonu regüle ettiği, iyileşmenin hızlanmasını sağladığı gösterilmiştir [26].

PKOS tedavisinde ilk adım yaşam tarzı değişiklikleri olmakla beraber farmakolojik tedavinin alternatifi değildir. Düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı sınırlarda vücut ağırlığı, tütün ve sigara gibi maddelerden uzaklaşmak bütün klavuzlarda önerilmektedir. Yapılan meta analizlerde uygulanan şiddetli egzersizlerin vücut kompozisyonunu olumlu etkilediği, insülin direncinde azalmayı sağladığı gösterilmiştir [27].

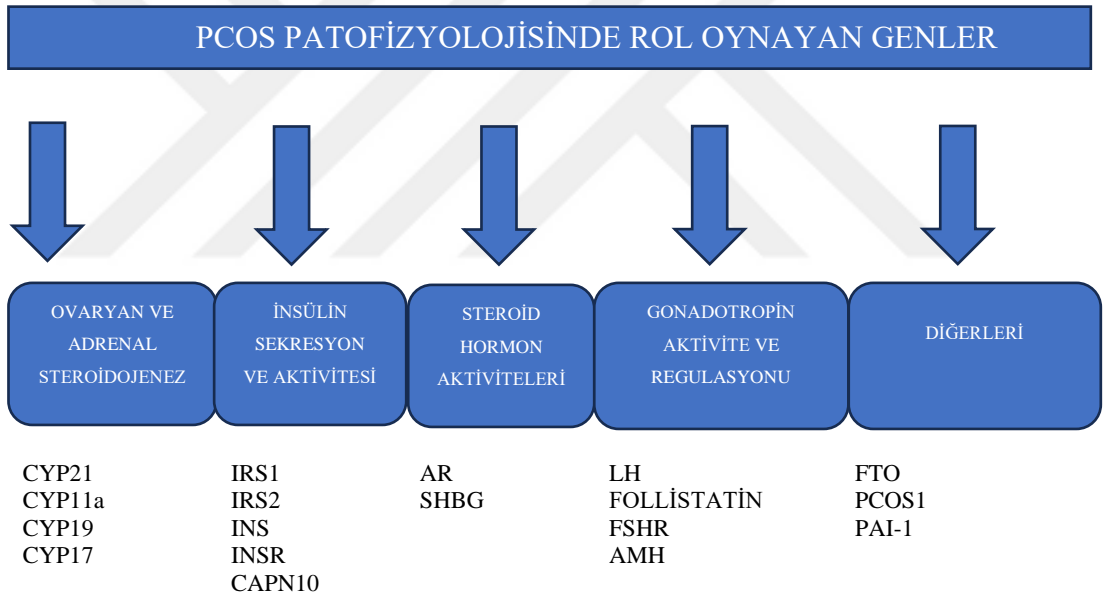
#### **2.1.2.5. Gelişimsel Faktörler**

PKOS'lu kadınların kız çocuklarında PKOS gelişme riski daha yüksek olabilir, çünkü bu kadınların hamilelikleri sırasında rahim içi ortamlarının hiperandrojenik olması daha olasıdır. Yakın tarihli bir çalışmada, PKOS'lu hamile kadınların kontrol

grubu kadınlara kıyasla AMH seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir ve farelerde deneysel bir modelde, gebelik sırasında bu hormona aşırı maruz kalmanın dişi yavruların fetüsün programlanmasına yol açabileceğini ve yetişkinlikte PKOS benzeri bir üreme fenotipine neden olabileceğini göstermiştir [28].

#### 2.1.2.6. Genetik Faktörler

PKOS poligenik ve multifaktöryel bir hastalıktır. Direkt etkili genler ya da PKOS meyili oluşturabilecek genler gösterilmiştir [29]. PKOS, overleri etkileyen tüm genlerle ve mutasyonlarla doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkilidir [30]. Overler üzerindeki sinyal proteinleri, steroidojenez ile ilişkili proteinler, enerji metabolizması, kronik inflamasyon ilişkili genler PKOS patofizyolojisinde rol oynamaktadır [31]. PKOS patofizyolojisinde rol oynayan genler Şekil 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 2:** PKOS patofizyolojisinde rol oynayan genler

\*CYP: Cytochrome Family p450; IRS: Insulin Receptor Substrate; INS: Insulin Gene; INSR: Insulin Receptor; AR: Androgen Receptor Gene; SHBG: Sex Hormone Binding Globulin; FSHR: Follicle-Stimulating Hormone Receptor; LH: Lutein Hormone; AMH: Anti-Mullerian Hormone; FTO: Fat Mass Obesity; PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor 1; ve CAPN10: Caplain-10.

#### 2.1.2.7. Barsak Mikrobiyomu ve Disbiyozis

Barsak mikrobiyomu tahmini olarak  $10^{13}$  ve  $10^{14}$  mikroorganizmadan oluşmaktadır. Barsaklardaki mikroorganizmaların dengesinin bozulması durumu ise

disbiyozis olarak isimlendirilmektedir. Barsak disbiyozisi sonucu inflamasyon ve damar geçirgenliğinin artması ile birçok hastalığın oluştuğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PKOS hastaları ile sağlıklı erişkinlerin barsak mikrobiyomları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi [32]. PKOS hastalarında barsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik ve yapının, hiperinsülinemi, SHBG, obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [33]. PKOS hastalarının barsak mikrobiyotaları laktobasiller ve bifidobakterialar gibi faydalı bakteriler açısından fakir iken Escherichia ve Shigella gibi patojenik bakteriler bakımından zengin olarak gözlemlenmiştir [34].

### **2.1.3. Prevelans**

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Hastalığın prevalansı ortalama %10-15 olmakla beraber, kullanılan tanı kriterine göre değişebilmektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre PKOS sıklığı PKOS prevalansı NIH, AE-PCOS Society ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla %6,1, %15,3 ve %19,9’dur [8]. Dünya genelinde yapılan bir meta analiz çalışmasında ise NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre sırasıyla %6, %10 ve %10 bulunmuştur [8]. Prevelansının yüksek olması PKOS’u toplum sağlığı çok önemli yapmaktadır.

### **2.1.4. Tanı Kriterleri**

Polikistik over sendromu tanı kriterleri yıllar içerisinde teknolojinin gelişimi ve patofizyolojinin aydınlatılmaya başlanması ile beraber değişim göstermiştir. İlk olarak Leventhal ve arkadaşları tarafından overlerde büyüme, hirsutizm ve menstrüel bozukluk bulguları ile açıklanmaktaydı. 1990 yılında NIH kriterleri, hiperandrojenizm ve düzensiz menstrüel sikluslar ile tanı konmakta idi. Rotterdam şehrinde 2003 yılında yapılan The European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine Rotterdam (ESHRE/ASRM) konsensusunda alınan kararlar ile NIH kriterleri genişletilmiştir. Overlerin ultrasonografideki boyut ve morfolojik özellikleri tanı kriterlerine eklenmiştir. Androgen Excess Society(AES) ise 2006 yılında PKOS semptomlarının oluşmasında ana faktör olarak hiperandrojenizm belirlenmiş ve tanı için oligoanovülasyon ve USG’de polikistik over

görünümü bulgularından en az birinin hiperandrojenizm ile birlikte olmasını yeterli görülmüştür.

#### **2.1.4.1. 1990 NIH Tam Kriterleri**

- 1) Kronik anovulasyon ve
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3) Bu kliniğe neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması olup 3 kriterin de varlığı gerekmektedir.

NIH kriterleri daha sonra modifiye edilmiş ve modifiye NIH ve NICHD (National Institutes of Child Health and Human Development) kriterleri olarak düzenlenmiştir.

#### **Modifiye NIH ve NICHD 1990 kriterleri**

- 1) Androjen fazlalığı (klinik ve/veya biyokimyasal)
- 2) Over disfonksiyonu (oligoanovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)
- 3) Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuvar hastalıkların dışlanması

#### **2.1.4.2. 2003 Rotterdam Tam Kriterleri**

2003 Rotterdam'da düzenlenen bir konferansta NIH kriterleri gözden geçirilmiş ve Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür.

- 1) Oligo-anovulasyon
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3) Ultrasonografide polikistik over görünümü

Bu kriterlere göre bir hastanın PKOS olarak tanımlanması için ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm kliniklerini aynı anda barındırma gerekliliği ortadan kalkmıştır.

En yeni ve en geniş katılımlı konsensus ise 2006 yılında yapılan Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu kriterleri ile açıklanmıştır.

### **2.1.4.3. 2006 AE-PKOS Tanı Kriterleri/Androgen Excess and PCOS Society Tanı Kriterleri**

- 1) Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
- 2) Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over)
- 3) PKOS tanısı koyulabilmesi için öncelikle benzer kliniğe neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gereklidir.

Ergenler için ayrı tanı kriterleri yoktur. 1990 NIH ve 2003 Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Fakat ergenlerde menarş sonrası 2 yıl anovulasyon olabileceği için fizyolojik anovulasyon ile PKOS'a bağlı anovulasyon karıştırılmamalıdır. Ergenlerde kistik overler görülebilir ve normal olabilir. Bu durum polikistik overlerden ayrılmalıdır. Kandaki androjen miktarlarına bakılarak ergenlerde androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür çünkü ergenler için tanımlanmış normal değerler yoktur.

### **2.1.5. PKOS Fenotipleri**

PKOS tanısı olan hastalar özelliklerine göre 4 farklı fenotipe ayrılabilir. Hastalar hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisine sahip olup olmamasına göre sınıflanır.

Fenotip A: Hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisinin her üçünün bulunduğu gruptur.

Fenotip B: Hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyonun olup polikistik over morfolojisi olmayan gruptur.

Fenotip C: Hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi olup ovulatuvar disfonksiyon olmayan gruptur.

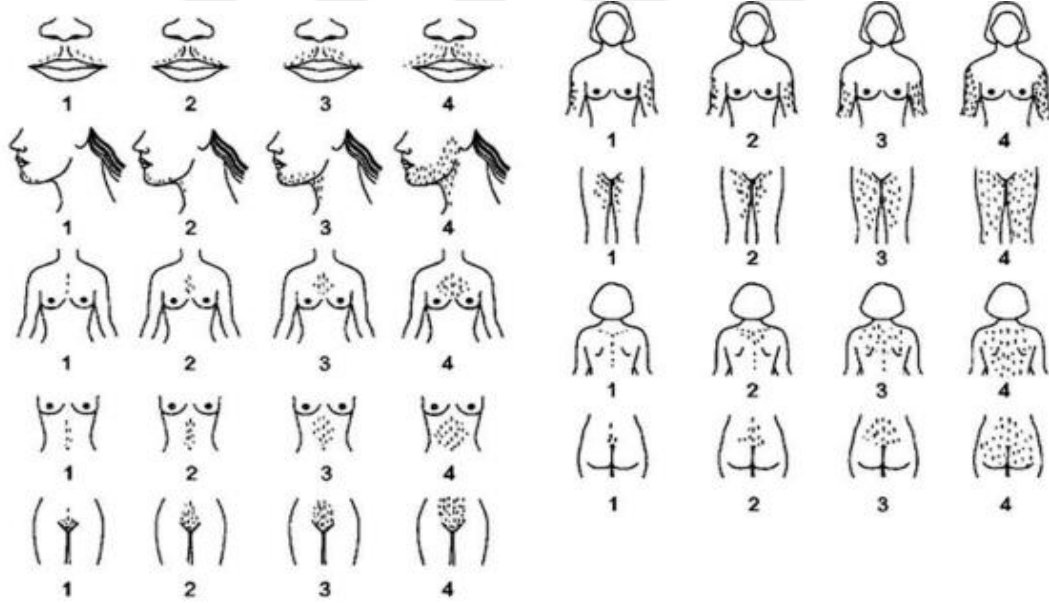
Fenotip D: Hiperandrojenizm olmayıp ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi olan gruptur.

### 2.1.6. Klinik Özellikler

PKOS klinik olarak reproduktif dönemde hirsutizm, infertilite, gebelik komplikasyonları gibi bulgular gösterirken ilerleyen dönemde insülin direnci, metabolik sendrom, obezite gibi metabolik problemlere de sebep olmaktadır.

#### 2.1.6.1. Klinik Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm en sık olarak hirsutizm, akne ve saç dökülmesi bulguları ile kendini gösterir. Hirsutizm, kadınlarda normalde kıllanma olmayan yüz, sırt, göğüs, karın ve uyluk gibi bölgelerde terminal dönem kılların görülmesi olarak tanımlanır. Hirsutizmin derecesini ölçmek için Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanılır [35]. Bu sisteme göre üst dudak, çene, göğüs, sırt, karın, kol ve bacaklar terminal kıllanma durumuna göre 0-4 arasında puanlanır ve toplam puan 8 veya daha fazla ise hirsutizm olarak tanımlanır. PKOS'ta %65-75 aralığında görülmektedir. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi

#### 2.1.6.2. Menstrüel Düzensizlikler

Klinikte oligomenore ve amenore PKOS'lu kadınlarda %80 oranında gözlenmektedir [36]. Oligomenore genel olarak adölesan dönemde başlamaktadır. Adölesanlarda Hipotalamus-Hipofiz-Over aksının tam olarak olgunlaşmamasından

dolayı menstüel siklusların düzenli hale gelmesi 5 yıla kadar uzayabilir [37]. Bu sebeple adölesan dönemde PKOS tanısı koymak oldukça zordur.

Uzamış foliküler faz sonrasında endometriyumda artan proliferasyon sonrasında anormal uterin kanama görülebilmektedir.

### **2.1.6.3. İnfertilite**

İnfertilite, dünya genelinde çiftlerin %8-12 sini etkiler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), düzenli cinsel ilişkiye giren çiftlerde (haftada 2 veya 3 kez) 12 ay geçmesine rağmen gebelik olmaması olarak tanımlamaktadır. Çiftlerin psikolojisi üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır.

Kadın infertilitesinin yönetimi iyi bir öykü alınması sonrasında fiziksel, jinekolojik ve endokrin muayene gerektirir. PKOS, anovulatuvar kadın infertilitesinin en sık görülen nedenidir ve etkilenmiş kadın grubunda infertiliteye %70-%80 oranında rastlanmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar PKOS'un düşük yapma riskinde artışa sebep olduğunu da göstermiştir [38].

### **2.1.6.4. Obezite**

Obezite, PKOS hastalarında %50-75 oranlarında görülmektedir. Vücut Kitle İndeksi'nde (VKİ) 0,1'lik artışın PCOS gelişim riskini %9 artırdığı gösterilmiştir [39]. En sık görülen obezite türü santral obezitedir. Karın duvarı ve viseral mezenterik bölgelerde yağ dokusunda artış olmaktadır. Bel çevresi genişleyerek bel/kalça oranı artmaktadır. Obezitenin sonucu olarak insülin direnci artar ve kompensatuvar olarak hiperinsülinemi meydana gelir. Adipositler reaktif oksijen türevlerinin üretimini artıran proinflamatuvar sitokinler üretirler. Oksidatif stresin artmasına sebep olurlar.

Obezite, teka hücrelerinin duyarlı hale gelmesine sebep olarak LH stimülasyonunu ve ovarian androjen üretimini artırır. Androjen düzeylerinin artması, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) miktarını azaltarak plazmadaki serbest androjen miktarını artırır ve hiperandrojenemiye bağlı semptomların ortaya çıkmasına sebep olur.

## **2.1.7. Uzun Dönem Riskler ve İlişkili Durumlar**

### **2.1.7.1. Tip 2 Diabetes Mellitus**

PKOS hastalarında yaş ve VKİ'den bağımsız olarak insülin hassasiyeti %27 azalmaktadır [40]. Gelişen insülin direnci, fizyopatolojide çok önemli bir yere sahiptir. İnsülin direncinin artması ve hiperinsülinemi glukoz toleransının bozulmasına da sebep olmaktadır. Tip 2 diyabet gelişimi aile öyküsünden bağımsız olarak yüksektir. 2018 yılında yapılan bir meta-analizde PKOS'lu kadınlarda PKOS olmayan kadınlara kıyasla Tip 2 diyabet prevalansı daha yüksek gözlenmiştir (OR 2.87; %95 CI: 1.44-5.72) [40].

### **2.1.7.2. Dislipidemi**

PKOS'lu kadınların lipit değerlerinde anormallikler bulunur. İnsülin rezistansı, hiperandrenemi ve eşlik eden obezite de dislipidemiye katkı sağlar. PKOS'ta düşük seviyelerde HDL, yüksek trigliserid, yüksek total kolesterol ve yüksek LDL ve önemli ölçüde daha yüksek lipoprotein konsantrasyonları gözlenir.

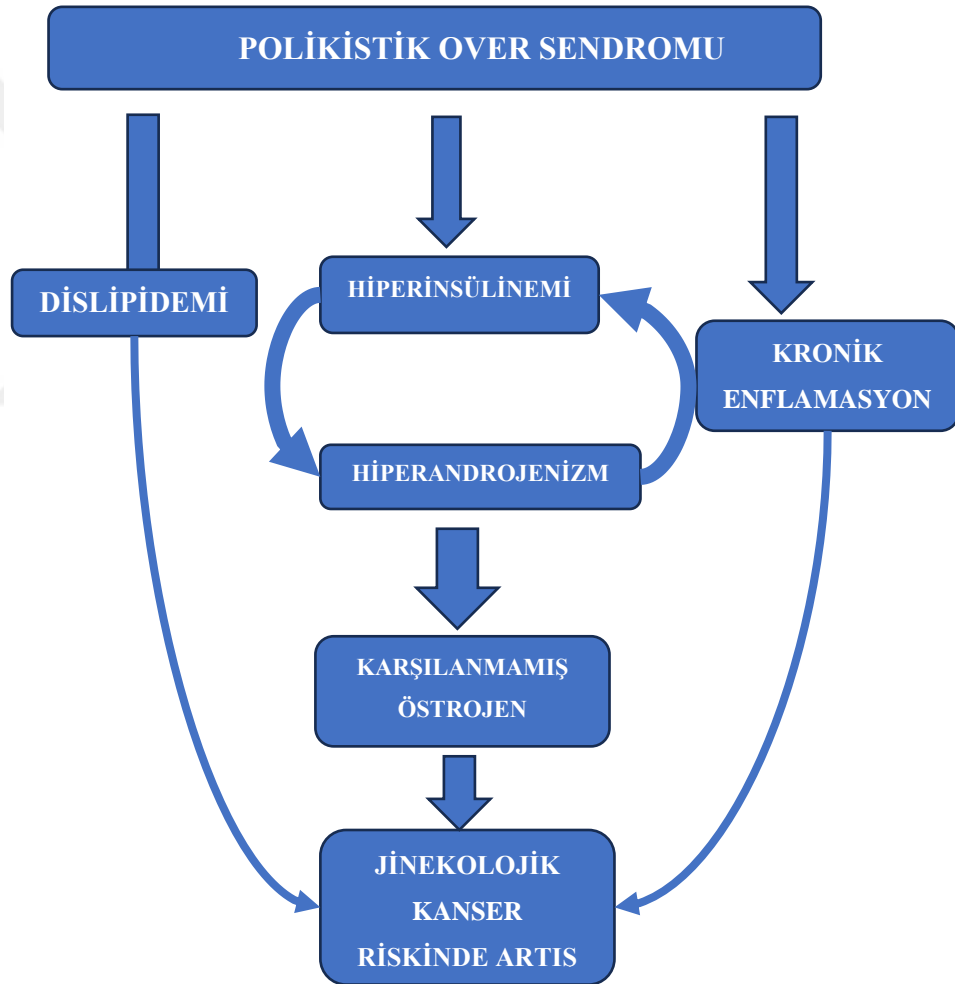
PKOS'ta viseral yağ dokularından salgılanan adipokinler kan lipitlerinin artmasına neden olmaktadır [41]. Bu lipitlerin ve lipoproteinlerin artışı sonucu uzun dönemde ateroskleroz ve karotis arter intima mediasında kalınlaşma görülür.

### **2.1.7.3. Kardiyovasküler Hastalıklar**

PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar açısından riski artıracak birçok durum gözlenmektedir. Özellikle hiperinsülinemi ve sonucunda glikoz intoleransı, obezite ve dislipidemi sonucu bu hastalarda hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gibi kardiyovasküler sonuçlar oluşmaktadır. Hiperinsülineminin endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olması ile beraber iskelet kasından nitrik oksit salınımı vasküler disfonksiyonun temelini oluşturmaktadır. Gunning ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada akım aracılı damar genişlemesi, karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsiyum ölçümü verilerinde PKOS'lu grup ile sağlıklı kontrol grup arasında anlamlı derecede fark olduğu gösterilmiştir [42].

Vasküler endotel ve düz kaslardaki hipertrofi, damar kompliyansını azaltması ile hipertansiyona da zemin hazırlamaktadır [43]. Joham ve arkadaşlarının 2021 de yaptıkları bir çalışmada PCOS'lu kadınların PKOS olmayan sağlıklı erişkinlere göre hipertansiyon riskleri VKİ ve obezite ile bağımsız olarak %37 artmıştır [44]. Selçuk Özkan ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada ise PKOS hastası olanlarda sağlıklı kontrol gruba göre maskeli hipertansiyon prevalansı anlamlı derecede daha yüksektir ve bu sebeple PKOS hastalarının ambulator kan basıncı monitörizasyonu ile takip edilmelerini önermektedirler [45].

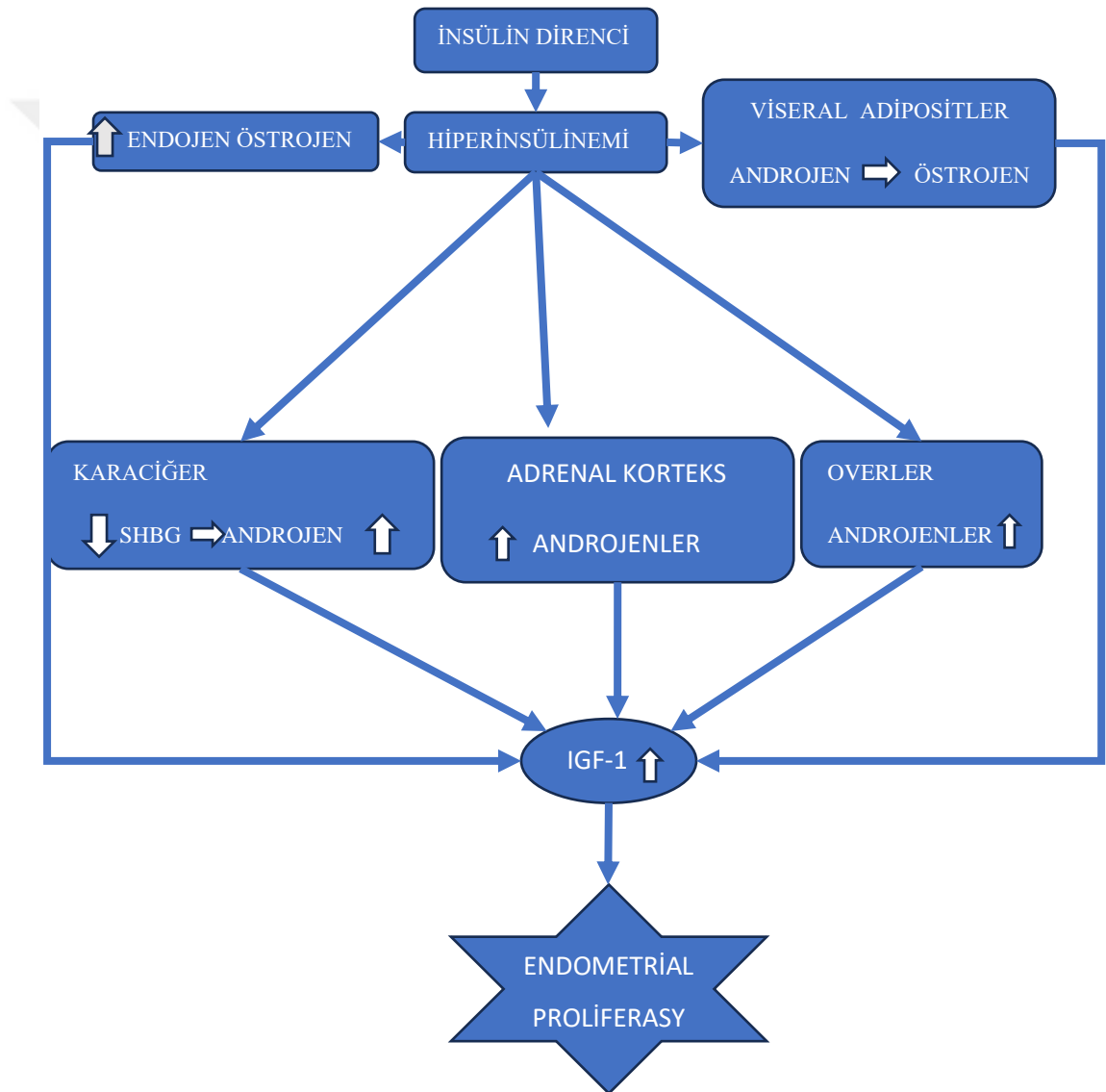
#### 2.1.7.4. Kanser / Endometrial Karsinoma



Şekil 4: PKOS'ta jinekolojik kanser risk artış diyagramı

PKOS ve kanser arasındaki ilişkiler 20. Yüzyılın ortalarından beri tahmin edilmekteydi [46]. Endometrial karsinoma riski sağlıklı popülasyona göre 3 kat daha

fazladır. Sağlıklı popülasyonda %3 iken PKOS'lu kadınlarda %9 dur. Hiperinsülinemi, adrenal ve ovaryen androjen sentezini artırırken SHBG üretimini azaltır ve progesterondan östrojen üretimini artırır. Visceral adipositlerdeki aromataz enzimi androjenleri östrojene dönüştürür. İnsülin, androjenler ve östrojenler, insülin benzeri büyüme faktörü aracılığı ile hücre proliferasyonunu uyarırlar. Bu aktiviteler sonucunda endometriumda proliferasyon, hiperplazi ve mutajenez ile endometriyal karsinoma sebep olduğu düşünülmektedir [47]. Jinekolojik kanser risk artışı ve PKOS arasındaki ilişki diyagramı Şekil 4'te gösterilmiştir.



**Şekil 5:** PKOS'ta endometriyal karsinom fizyopatoloji diyagramı

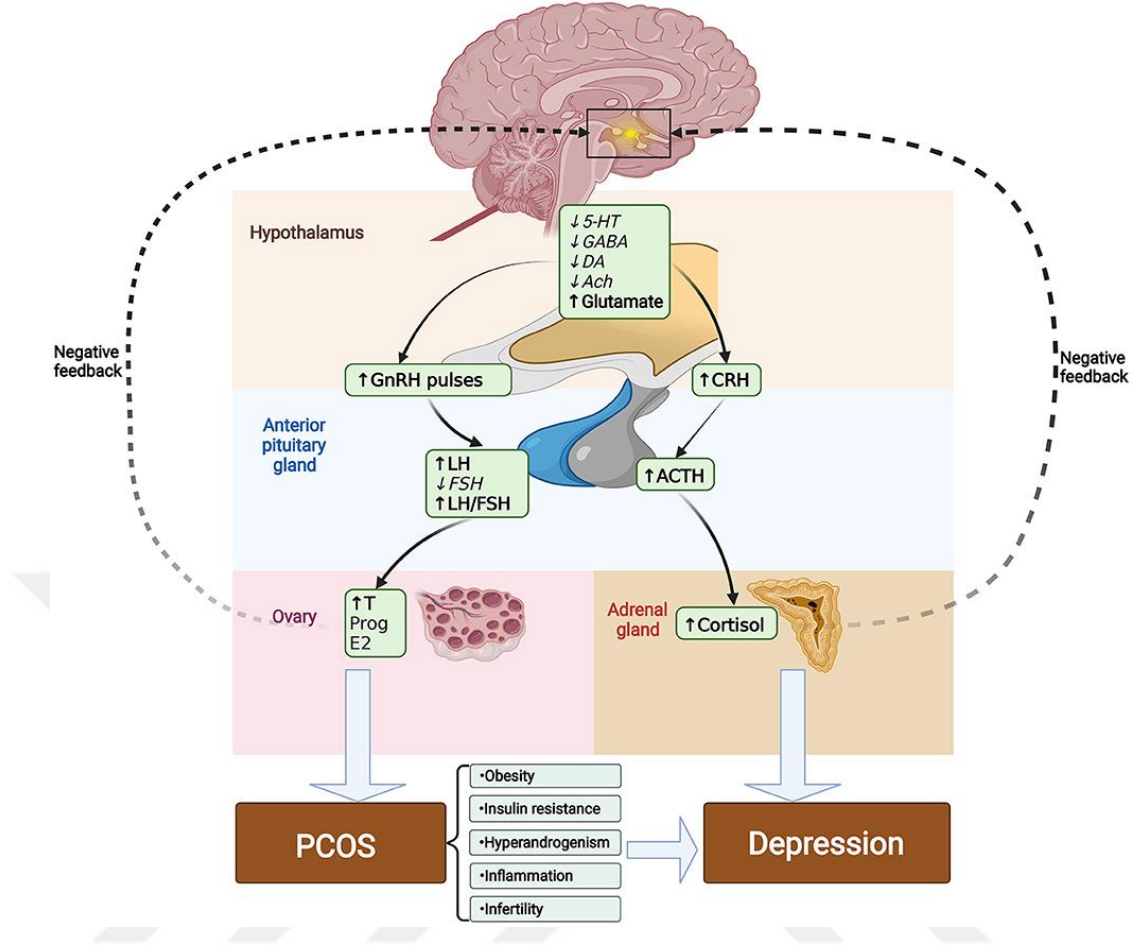
PKOS ve over kanserleri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Overlerdeki androjen reseptörleri ve PKOS'lu hastalarda gelişen hiperandrojenemi nedeni ile over kanserleri ve PKOS arasında ilişki olabileceği tahmin edilmektedir ancak yapılan çalışmalarda net veriler elde edilememiştir. Endometriyal karsinom ve PKOS arasındaki olası bağlantılar Şekil 5'te gösterilmiştir.

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır. İnsidansı, klinik özellikleri, prognozu hastanın etnisitesi ile yüksek derecede ilişkilidir [48]. PKOS'un artmış östrojen düzeylerine bağlı olarak meme kanseri riskinde azalmaya neden olabileceği düşünülse de yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına oranla anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir [49].

#### **2.1.7.5. Depresyon**

PKOS hastalarındaki depresyon insidansı normal popülasyona göre daha fazladır ve giderek daha da artmaktadır. Hastalığın seyrindeki semptomlar nedeniyle etkilenen kadınların yaşam kaliteleri düşmektedir. Benlik saygısı hem depresyonda hem PKOS'ta düşüktür. PKOS'ta depresyon mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber proenflamatuar moleküller, obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm ve infertilite suçlanmaktadır [50]. Depresyon mekanizmasının aydınlatılması için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PKOS hastalarında depresyon insidansının yüksek olması, yaşam kalitelerini ve fonksiyonelliklerini etkilemesi sebebi ile depresyon tedavisinin rutin PKOS tedavi planlarına dahil edilmelerinde fayda vardır.



Şekil 6: PKOS ve depresyon mekanizması

### 2.1.8. Tedavi

PKOS hastaları farklı fenotiplerde ve farklı klinik seyirler izleyebilecekleri için tedavileri de kişiselleştirilmelidir. Hastaların klinik özelliklerine göre uygulanacak tedavi protokolü özelleştirilmelidir. Tedavide ana hedefler: hiperandrojenik semptomların iyileştirilmesi, ovülasyonun sağlanması, menstrüasyonun regüle edilmesi ve uzun dönemde meydana gelebilecek kardiyometabolik semptomların önüne geçilmesidir.

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, PCOS tedavisinin temel taşlarıdır. Monoterapi ile birlikte uygulanmalarının metabolik faydaları, monoterapiye oranla belirgindir. Bu sebeple PCOS hastalarında ilk olarak diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini değerlendirmek gerekmektedir. Düşük karbonhidratlı diyet, egzersiz, kilo verme ilk öneriler olmalıdır. İnsülin direncinin azalmasını sağlayarak PKOS'ta görülen kısır döngünün kırılmasına yardımcı olmaktadır.

### 2.1.8.1. Oral Kontraseptifler ve Anti Androjenler

Oral kontraseptifler, LH sekresyonunu negatif feedback ile baskılamak için karaciğerden SHBG üretimini artırarak dolaşımdaki serbest androjen miktarını azaltırlar. Ek olarak periferdeki testosteronun, aktif formu olan dihidrotestosterona dönüşümünü engellerler. Androjen üretiminin azalmasına ve hiperandrojenizmin kontrol altına alınmasına yardımcı olurlar. Menstrüel düzensizlikler, hirsutizm ve akne gibi hiperandrojenemiye bağlı semptomların tedavisinde ilk seçenektir. Genellikle östrojen ve anti-androjen kombinasyonu ile kullanılırlar. Kombine oral kontraseptiflerin PKOS hastalarında metabolik duruma, lipid ve adipokin profiline olumlu etki ettiği gösterilmiştir.

Siproteronasetat, drospirenon, norgestimat, levonorgestrel, desogestrel, spironolakton, flutamid ve finasterid anti-androjen olarak kullanılmaktadırlar. Dolaşımdaki androjen miktarını azaltarak, androjen reseptörlerinde testosteron ve dihidrotestosteron ile yarışmalı inhibisyona girerek, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engelleyerek etki gösterebilirler [51].

#### Kombine Oral Kontraseptif Kullanımı Kontrendikasyonları

##### Kesin kontrendikasyonlar (Kabul Edilemez Sağlık Riski)

- Emzirme döneminde postpartum 6. hafta öncesi
- 35 yaş üzeri sigara içicisi (<sup>3</sup> 15 adet/gün)
- Hipertansiyon (sistolik <sup>3</sup> 160 mmHg ya da diastolik <sup>3</sup> 100 mm HG)
- Derin ven trombozu/pulmoner emboli geçirmiş ya da geçirmekte olmak
- Uzun süreli immobilizasyon beraberinde major cerrahi
- Bilinen trombojenik mutasyonlar (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri)\*
- İskemik kalp hastalığı öyküsü
- İnme öyküsü
- Komplike kalp kapak hastalığı
- Fokal nörolojik semptomlar eşliğinde migren
- Meme kanseri
- Nefropati/retinopati/nöropati gelişmiş diyabet

- Diğer vasküler hastalıklar
- Aktif viral hepatit
- Siroz veya karaciğer tümörleri

Seçilmiş Görece Kontrendikasyonlar (Risk Genellikle Yarardan Fazla)

- 35 Yaş üzeri sigara içicisi (<15 Adet/Gün)
- Hipertansiyon (Sistolik 140-159 mm Hg, Diastolik 90-99 mmHg)
- 35 Yaş üzerinde migren
- Safra kesesi hastalıkları
- Geçmişte oral kontraseptif kullanımı ilişkili kolestaz öyküsü
- Karaciğer enzimlerini etkileyen ilaç kullanımı

#### **2.1.8.2. İnsülin Duyarlılığını Artıranlar**

PKOS'un patofizyolojisindeki etmenlerden biri de insülin salınımının ve duyarlılığının etkilenmesidir. İnsülin direnci sonrasında gelişen hiperinsülinemi overlerdeki teka hücrelerini uyararak androjen sentezini arttırmaktadır. Uzun dönemde hiperinsülinemiye bağlı olarak tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunları da meydana gelmektedir. Bu sebeplerle PKOS hastalarında etkili bir tedavi süreci için insülin direncinin önüne geçmek önem arz etmektedir.

Rashid ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada metformin ve tiazolidindionlar gibi insülin duyarlılaştırıcıların insülin direncini düşürerek ovulasyonu tetiklediği gösterilmiştir [51]. Yine aynı çalışmada metformin kullanımının dolaşımdaki androjenleri düşürdüğü, menstüel siklus düzensizliklerine olumlu etki ettiği gözlenmiştir. Karaciğerdeki serbest yağ asitlerinin metabolizmasına etki ederek dislipidemi üzerine olumlu etkiler [52]. Son yıllarda yapılan çalışmalardan birinde sadece metformin kullanmaktansa metformin ve tiazolidindionların kombine kullanımının insülin direncine, lipit metabolizmasına ve total testosteron seviyelerinin düşürülmesine daha etkili olduğu gösterilmiştir [53].

### 2.1.8.3. Ovulasyon İndükleyiciler

PKOS'ta görülen anovulasyon düşük FSH seviyeleri ve antral foliküllerin tam olarak olgunlaşmaması ile ilişkilidir. Aşırı miktarda üretilen LH, androjenler ve insülin bu sürece doğrudan ya da dolaylı olarak katkıda bulunurlar.

Ovulasyon indüksiyonu için ilk tercih seçici östrojen reseptör modulatorlerinden klomifen sitrattır [54]. Östrojen reseptörlerini antagonize ederek östrojenin HHO aksındaki negatif feedback etkisini inhibe etmektedir. Bu sayede FSH üretimini artırarak foliküllerin olgunlaşmasına ve ovülasyonun meydana gelmesine sebep olmaktadır.

PKOS hastalarında ovaryen aromataz aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir [55]. Bu durum androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek foliküllerin gelişimine olumsuz etki etmektedir. Aromataz inhibitörleri HHO aksta östrojen yolaklarında pozitif feedback a sebep olarak GnRH üretimini artırırlar. GnRH üretimi sonucu artan FSH ile foliküler olgunlaşma sağlanır. Letrozol, anastrozol gibi seçici aromataz inhibitörleri ovülasyonun indüksiyonu için kullanılmaktadırlar. Letrozol endometrial dokulardaki anti-östrojenik etkisinin daha az olması avantajı ile tedavide ön plana çıkmaktadır.

### 2.1.8.4. Kalsiyum ve Vitamin D

D vitamini, Anti Müllerian Hormon (AMH) sinyalizasyonunu, FSH duyarlılığını ve granüloza hocrelerinden progesteron üretimini regüle ederek overlerde folikül gelişiminde ve luteinizasyonda önemli rol oynar [56]. PKOS'lu kadınlarda serum AMH düzeyleri yüksek seyretmektedir. Vitamin D desteği ile AMH düzeyleri kontrol altına alınarak folikülojeneze olumlu etki sağlanabilir.

Yapılan bir çalışmada metformin ve kalsiyum/vitamin D desteğinin menstrüel siklusu ve foliküler gelişimi regüle ettiği gösterilmişti [57]. Ayrıca serum insülin düzeylerinde, kan glukozunda, Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) değerlerinde anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir. Hirsutizm ve serum total testosteron seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.

### 2.1.8.5. Yeni Geliştirilen Tedaviler

Dislipidemi PKOS'ta sık görülmektedir. Artan LDL, trigliserid düzeyleri ve azalan HDL kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin ve simvastatin gibi statinler plazma lipit düzeylerini düzenleyerek PKOS tedavisine yardımcı olmaktadır [58]. Yapılan bir çalışmada metformin kullanan PKOS hastalarında atorvastatin tedavisi verilenlerin HOMA-IR, total testosteron, SHBG düzeylerinin plasebo gruba göre anlamlı olarak olumlu değişim gösterdiği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada atorvastatinin hiperandrojenizmi, enflamatuar markerları ve insülin direncini azalttığı ve hastalığa pozitif bir seyir kattığı gösterilmiştir [59]. 2022 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında statinlerin total testosteron, serbest testosteron, androstenedion, DHEAS, LH, prolaktin düzeylerini azalttığı saptanmıştır [60].

Glukagon Benzeri Peptit (GLP-1) ve Glukoz Bağımlı İnsülinotrop Polipeptit (GIP) gibi inkretin hormonlar glukozu bağımlı olarak insülin salgısını artırır. Özellikle öğün sonrası inkretin etkisi fenomeni ile bilinirler. İnsülin direncinin gelişmesi inkretinlerin etkilerini de bozmaktadır. Inkretinlerin insülin direncine doğrudan etki mekanizması bilinmese de özellikle kilo vermeyi sağlayarak insülin direncini azalttıkları tahmin edilmektedir. 2019 yılında yapılan bir meta-analizde insülin direnci, VKİ, bel çevresi değerlerine metformine kıyasla daha fazla etki ettiği gözlenmiştir [61].

İnozitoller hücre membranında yoğun olarak bulunmakla beraber TSH, FSH, LH ve insülinin etki yollarında ikincil mesajcılar olarak rol oynamaktadırlar. Bu yolların bozulması ile insülin direncinin gelişebileceği düşünülmektedir. İnozitol desteğinin PKOS hastalarında metabolik profile olumlu yansıdığı gözlenmiştir [62].

Doğal yapısı bozulan ve zarar gören barsak mikrobiyomu için probiyotikler, prebiyotikler kullanılabilir. Ahmadi ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada 12 haftalık probiyotik takviyesi alan PKOS hastalarında placeboya oranla anlamlı olarak kiloda azalma, VKİ azalması ve lipit düzeylerinde düşüş gösterilmiştir [63]. Fekal mikrobiyom transplantasyonları barsak mikroorganizmalarının doğal ortamlarının tekrardan sağlanması için umut verici olarak görülürken ilerleyen yıllarda PKOS tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilir. MikroRNA'lar ve interlökin-22

tedavileri üzerinde çalışmalar devam etse de henüz yeterli miktarda veri bulunmamaktadır.

## **2.2. İnsülin Direnci ve Ölçüm Yöntemleri**

İnsülin direnci, dolaşımdaki insülin seviyelerinin normal aralıklarda olmasına rağmen dokuların insüline olan biyolojik yanıtının yetersiz olmasıdır. İlk olarak 1922 yılında aşırı doz insülin kullanımına ihtiyaç duyulmasını tarif etmek için kullanılmıştır. Metabolik sendrom, PKOS, diyabet, obezite hastalarında yaygın olarak izlenmektedir.

### **2.2.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri**

İnsülin direncinin ölçülmesinde çeşitli formüller kullanılarak intekslar ve testler geliştirilmiştir. HIEC “altın standart” test olarak görülmesine rağmen karmaşık ve pahalı bir yöntem olması sebebi ile klinik pratikte kullanımı sınırlı olmaktadır. Klinikte bu yöntemin kullanımının sınırlı olması sebebi ile alternatif yöntemler geliştirilmiştir.

İnsülin direnci ölçüm yöntemleri;

- ✓ Hiperinsülinemik-Öglisemik Klemp Testi (HIEC)
- ✓ İnsülin Supresyon Testi (IST)
- ✓ Sık aralıklı İntravenöz Glukoz Tolerans Testi (minima model)
- ✓ Glukoz, insülin ve C-Peptit oranı
- ✓ Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)
- ✓ HOMA-IR
- ✓ TyG İndeksi

Hiperinsülinemik-Öglisemik Klemp Testi (HIEC)

Bir gecelik açlık sonrasında sabit hızla glukoz infüzyonu verilirken aralıklı olarak glukoz ölçümü yapılır. Pahalı ve karmaşık bir test olduğu için yalnızca araştırmalarda kullanılabilir.

İnsülin Supresyon Testi (IST)

Hastalara somatostatin, insulin ve glukoz eş zamanlı olarak verilir. Klinik pratikte kullanımı sınırlıdır.

#### Minimal Model

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılırken glukoz ve insülin seviyeleri ölçülür. Klinik pratikte uygulaması zor ve sınırlıdır.

#### HOMA-IR

İlk olarak 1985 yılında tarif edilmiştir. Pankreas beta hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlar. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir.

Formülü;

$$\text{Açlık Kan Glukozu(mg/dl)} \times \text{Açlık İnsülin(mu/ml)} / 405$$

TyG İndeksi

2008 yılında ilk olarak Simental-Mendía ve arkadaşları tarafından insülin direncinin tespitinde kullanılabilecek maliyet etkin bir test olarak tanımlanmıştır [64]. Trigliserid-Glukoz İndeksinde (TyG) diğerlerinden farklı olarak insülin seviyelerinin tespitine gerek yoktur. Glukoz ve trigliserid değerleri ile tespit edebiliyor olması testin hem maliyet etkin olmasına hem de hızlı şekilde uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır.

TyG indeksi için aşağıdaki formül kullanılır;

$$\text{Ln [TG (açlık) (mg/dL)} \times \text{glukoz (açlık) (mg/dL) /2]}$$

İnsülin direncini saptamak için kullanılabilecek kesme değer, çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Çalışmalara katılan hastaların ırkları, mevcut hastalıkları, yaş gruplarına göre farklı kesme değerler tespit edilmektedir. Simental-Mendía ve arkadaşlarının sağlıklı popülasyonda yaptığı çalışmada insülin direnci tayininde HOMA-IR testi referans olarak kabul edilerek kesme değeri Ln 4,65 olarak belirlendiğinde en yüksek duyarlılık (%84) ve özgüllük (%45) tespit edilmiştir [64]. Aynı bilim adamları 2010 yılında referans değer olarak HIEC testi kullandıklarında ise Ln 4,68 kabul edildiğinde en yüksek duyarlılık (%96,5) ve özgüllük (%85) tespit

edilmiştir [65]. Bu çalışmalarda kullanılan formül güncel olarak kullanılan formülden farklı olarak  $\text{Ln} [\text{TG (a\lıık) (mmol/L) x glikoz (a\lıık) (mmol/L) /2}]$  şeklindedir. Burada çıkan değerlerin hesaplanmasında kullanılan birimler ülkemizdeki birimlerden farklıdır. 2021 yılında yapılan bir çalışmada ise PKOS hastalarında optimal kesme değeri 4,55 olarak tespit edilmiştir [66].

2022 yılında Zheng ve arkadaşları tarafından PKOS hastalarında Çin’de yapılan bir çalışmada kesme değeri 8,51 olarak belirlendiğinde en yüksek duyarlılık (%63,2) ve özgüllük (%87) elde edilmiştir [67]. Kore’de yapılan başka bir çalışmada ise sarkopenik obezite tespiti için optimal TyG kesme değerleri erkek ve kadınlarda  $>8,72$  ve  $>8,67$  olarak hesaplanmıştır [68].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### **Etik Kurul:**

Bu araştırma için 06.02.2023 tarihinde Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (EK1).

#### **Çalışmaya Dahil Edilecek Hastalar:**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 2015 ve 2022 yılları arasında ayaktan başvuran Polikistik Over Sendromu tanılı 696 hasta içerisinde 18 yaş altındaki, onkolojik hastalığı olan, PKOS dışı herhangi hastalığı olan 463 kişi dışındaki 233 kişi çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden anamnez ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Hastaların foliküler fazda (menstrüasyonun 3. gününde) Yaş, Cinsiyet, İnsülin, Glukoz, Trigliserid, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, Total Kolesterol, Non-HDL Kolesterol, DHEA-S, 25-OH Vitamin D, HbA1c değerleri kaydedildi. Oligomenore ve amenore olan hastalarda ilaçla ovülasyon sağlanarak menstrüasyonun 3. gününde kan tetkikleri alındı. Trigliserid-Glukoz İndeksi= Ln [TG (açlık) (mg/dL) x glikoz (açlık) (mg/dL) /2] formülü ile hesaplandı.

#### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:**

- 18 yaş altı
- Gebeler
- Onkolojik hastalığı olan
- PKOS dışında endokrin hastalık öyküsü olanlar (Diyabet vs.)

#### **Çalışma Yöntemi:**

Tüm hastaların hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden anamnez ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Yaş, Cinsiyet, HOMA-IR, İnsülin, Glukoz, Trigliserid, HDL, LDL, Non-HDL, Total Kolesterol, TSH, Serbest t4, FSH,

LH, Estradiol, Serbest Testosteron, HbA1c, 25-OH Vitamin D , DHEA-S değerleri kaydedildi.

Katılımcıların kan tetkikleri foliküler fazda alındı. Amenore ve oligomenore Őikayetleri olan hastalarda ilaçla yumurtlama sağlanarak menstüasyonun 3. günde tetkikleri uygulandı.

Çalışmada uygulanan tetkiklerin kesme değerleri aşağıda belirtilmiştir;

- ✓ İnsülin: 2,6 - 24,9
- ✓ Glukoz: 74 – 106
- ✓ DHEAS: 65,1 – 368
- ✓ Serbest Testosteron: 0 – 2,85
- ✓ Estradiol: < 84 pg/mL (Foliküler 2-3. Gün)
- ✓ FSH: 3,5 – 12,5 mIU/mL (Foliküler faz)
- ✓ LH: 1 – 18 mIU/mL
- ✓ LDL: < 100 mg/dL
- ✓ HDL: 40 – 60 mg/dL
- ✓ Total Kolesterol: 90- 200 mg/dL
- ✓ Trigliserid: <150 mg/dL
- ✓ Non HDL: <160 mg/dL
- ✓ 25-OH Vitamin D: >30 ng/mL
- ✓ HbA1c: %4 - %6

Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG)= Ln[TG (açlık) (mg/dL) x glukoz (açlık) (mg/dL)/2] formülü ile hesaplandı.

HOMA-IR = Glukoz(açlık)(mg/dL)xİnsülin(açlık)(mU/L)/405 formülü ile hesaplandı.

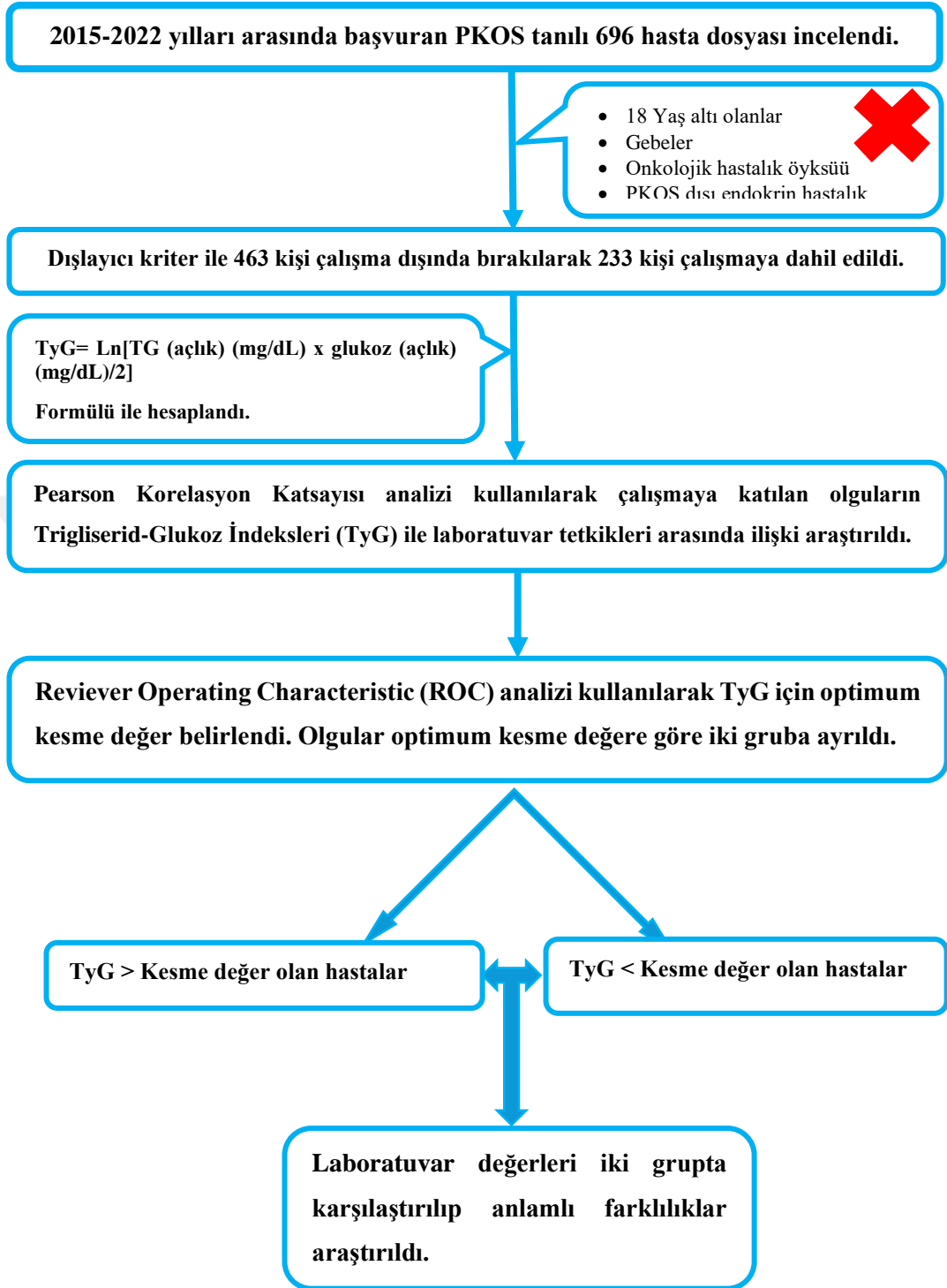
Çalışmamıza dahil edilen hastaların TyG düzeyleri ve laboratuvar tetkikleri arasında Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak ilişki varlığı araştırıldı. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanıldı. Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG)' nin optimum kesme değerinin araştırılmasında HOMA-IR seviyeleri ve ROC analizi kullanıldı. HOMA-IR > 2,5

olarak hesaplanan hastalarda insülin direnci varlığı kabul edildi. Elde edilen optimum kesme değeri kullanılarak hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında çalışmada kullanılan tetkikler için anlamlı farklılıkların varlığı araştırıldı. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır.

### **İstatistiksel Yöntem:**

#### Verilerin analizi

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 22 programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Verilerin analizinde ilk olarak hangi testlerin (parametrik/nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek için karşılanması gereken varsayımlar test edilmiştir. Dağılımın normalliğine karar vermek için Kolmogorov-Smirnov, normal dağılımın diğer varsayımları olan basıklık ve çarpıklık değerleri ve histogram grafiğinden yararlanılmıştır. Parametrelerinin tanısal değerini araştırmak için ROC analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Man Whitney-U test ve bağımsız örneklem t test kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişkiye Pearson Korelasyon Katsayısı analizi ile bakılmıştır. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır.



Şekil 7: Çalışmanın akış diyagramı

## 4. BULGULAR

Çalışmada 01.01.2015-01.01.2023 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 2243 hasta dosyası incelendi. Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) ve Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan 696 hasta dosyası taranıp uygun olan 233 olgu belirlenerek çalışmaya dahil edilmiştir. Tablo 1’de olguların tanımlayıcı özellikleri belirtilmiştir.

**Tablo 1:** Olguların Tanımlayıcı Değerleri

	Ortalama ve Standart Sapma	Medyan ve Ranj Değerler	n
Yaş	28,71±6,35	27,00(31,00)	233
Glukoz	90,37±10,33	90,9(75,3)	233
Trigliserid	115,95±69,1	96(485)	233
İnsülin	13,36±9,85	10,54(76,22)	217
LDL Kolesterol	113,95±35,87	110,9(184,5)	201
Total Kolesterol	188,48±43,26	182(259,20)	214
Non-HDL Kolesterol	141,47±46,82	138,5(251,4)	193
HDL Kolesterol	54,31±13,25	52,5(65)	193
HB A1C	5,30±0,33	5,3(2,1)	162
25-OH vitamin D	20,78±12,42	17,8(78,8)	131
TyG	8,42±0,52	8,35(2,79)	233
DHEA-S	278,5±108,98	276,3(585,9)	188
Estradiol	55,03±54,21	40,61(449)	164
LH	8,4±6,15	6,51(33,57)	166
FSH	6,34±3,3	6,11(35,7)	169
HOMA-IR	3,03±2,61	2,42(26,04)	216
Serbest Testosteron	0,54±0,27	0,51(1,51)	175

Çalışmaya katılan hastalarda ortalama, standart sapma ve medyan, ranj değerler yaş için  $28,71 \pm 6,35$  ve 27 (31), glukoz için  $90,37 \pm 10,33$  ve  $89,9(75,3)$ , trigliserid için  $115,95 \pm 69,1$  ve 96 (485), insülin için  $13,36 \pm 9,85$  ve  $10,54(76,22)$ , LDL kolesterol için  $113,95 \pm 35,87$  ve  $110,9(184,5)$ , Total kolesterol için  $188,48 \pm 43,26$  ve  $182(259,2)$ , Non-HDL kolesterol için  $141,47 \pm 46,82$  ve  $138,5(251,4)$ , HDL kolesterol için  $54,31 \pm 13,25$  ve  $52,5(65)$ , HbA1c için  $5,30 \pm 0,33$  ve  $5,3(2,1)$ , 25 hidroksi vitamin D için  $20,78 \pm 12,42$  ve  $17,8(78,8)$ , TyG için  $8,42 \pm 0,52$  ve  $8,35(2,79)$ , DHEAS için  $278,5 \pm 108,98$  ve  $276,3(585,9)$ , Estradiol için  $55,03 \pm 54,21$  ve  $40,61(449)$ , LH için  $8,4 \pm 6,15$  ve  $6,51(33,57)$ , FSH için  $6,34 \pm 3,3$  ve  $6,11(35,7)$ , HOMA-IR için  $3,03 \pm 2,61$  ve  $2,42(26,04)$ , serbest testosteron için  $0,54 \pm 0,27$  ve  $0,51(1,51)$  olduğu tespit edildi.

Katılımcıların HOMA-IR, Yaş, İnsülin, LDL Kolesterol, Total Kolesterol, Non-HDL Kolesterol, HDL Kolesterol, DHEA-S, Estradiol, LH, FSH, Serbest Testosteron, HB A1C, 25-OH vitamin D değerleri ile TyG arasında Pearson Korelasyon Katsayısı analizi uygulanarak korelasyon ilişkisi araştırması yapıldı. Hastaların incelenen değerleri ile TyG arasındaki korelasyon ilişkisine yönelik bulgular Tablo 2’de belirtildi.

Çalışmaya katılan hastalarda TyG değerleri ile HB A1C, Yaş (düşük düzey), LDL Kolesterol, Total Kolesterol, Non-HDL Kolesterol, İnsülin, HOMA-IR (orta düzey) değerleri arasında pozitif yönde, HDL Kolesterol ve değerleri ile (düşük düzeyde) ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Sırasıyla r: 0,27 r: 0,16 r: 0,35 r: 0,45 r: 0,33 r: 0,40 r: -0,23 ;  $p < 0,05$ ). DHEAS, Estradiol, LH, FSH, Serbest Testosteron, 25-OH vitamin D değerleri için anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

**Tablo 2:** Değişkenler ile TyG arasındaki ilişkiye yönelik bulgular

Değişkenler		TyG
<b>HOMA-IR</b>	r	0,40
	p	<b>0,00</b>
<b>Yaş</b>	r	0,16
	p	<b>0,01</b>
<b>İnsülin</b>	r	0,40
	p	<b>0,00</b>
<b>LDL Kolesterol</b>	r	0,35
	p	<b>0,00</b>
<b>Total Kolesterol</b>	r	0,45
	p	<b>0,00</b>
<b>Non-HDL Kolesterol</b>	r	0,33
	p	<b>0,00</b>
<b>HDL Kolesterol</b>	r	-0,23
	p	<b>0,00</b>
<b>DHEA-S</b>	r	-0,10
	p	0,16
<b>Estradiol</b>	r	-0,09
	p	0,27
<b>LH</b>	r	-0,14
	p	0,08
<b>FSH</b>	r	-0,04
	p	0,60
<b>Serbest Testosteron</b>	r	-0,02
	p	0,78
<b>HB A1C</b>	r	0,27
	p	<b>0,00</b>
<b>25-OH vitamin D</b>	r	0,03
	p	0,72

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

$r < 0.2$  ise çok zayıf ilişki yada korelasyon yok.  $0.2-0.4$  arasında ise zayıf korelasyon.  $0.4-0.6$  arasında ise orta şiddette korelasyon.  $0.6-0.8$  arasında ise yüksek korelasyon.  $0.8 >$  ise çok yüksek korelasyon olduğu yorumu yapılır.

Çalışmaya katılan hastalarda insülin direnci varlığını belirlemek için Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) kullanılmıştır. HOMA-IR değeri  $> 2,5$  olan hastalarda insülin direnci olduğu kabul edilmiştir.

Hastaların 103'ünde insülin direnci tespit edilirken 130 kişide insülin direnci tespit edilmemiştir. Olguların HOMA-IR düzeyleri kullanılarak TyG için optimal kesme değeri hesaplanmış ve Tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 3:** İnsülin direncini ön görmeye yönelik TyG düzeylerine yönelik ROC analizi

	Kesme Değer	UC	%95 CI	p	Hassasiyet	5% CI	Özgüllük	5% CI	+LR	-LR
TyG	8,67	0,709	00,646 - 0,767	<b>0,01</b>	0,49	0,5 - 60,5	5,38	8,1 - 91	0,45	0,58

*Kısaltmalar: AUC: Eğri altında kalan alan, SE: Standart Hata, CI: Güven aralığı, LR +: Pozitif likelihood ratio, LR -: Negatif likelihood ratio*

*Eğri altındaki alanların yorumlanmasında aşağıda verilen derecelendirmeler kullanılabilir Kanık E.A., Erden S., Tanı Testlerinin değerlendirilmesinde ROC (Receive Operating Characteristics) Eğrisinin Kullanımı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;3:260-264)*

*.90-1.00 = mükemmel*

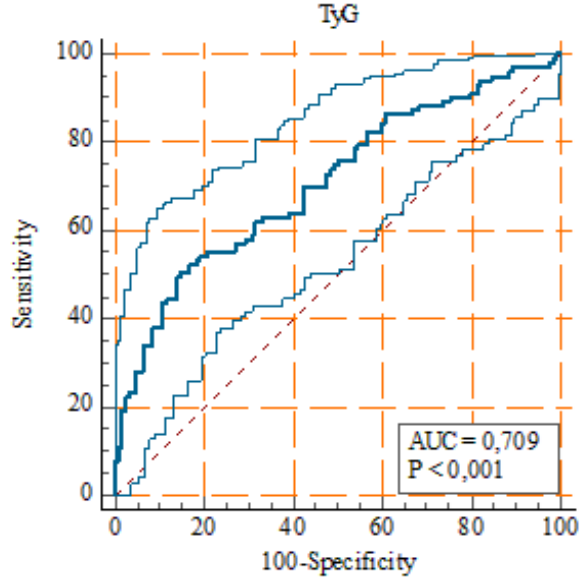
*.80-.90 = iyi*

*.70-.80 = orta .*

*60-.70 = zayıf*

*.50-.60 = başarısız*

Çalışmaya katılan hastaların Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG) düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında insülin direnci tanısal değerini araştırmak için ROC analizi yapıldı. HOMA-IR değeri 2,5 üzerinde olan hastalarda insülin direnci varlığı kabul edildi. Eğri altındaki alan orta düzeyde (AUC: 0.709) saptandı. (% 95 güven aralığı [CI]: 0.646– 0.767). Uygulanan çalışmada % 50,49 duyarlılık ve %85,38 özgüllük ile optimal kesme değeri >8,67 olarak hesaplandı. ROC eğrisi altındaki Alanın 0,5'ten önemli ölçüde farklı olduğu ve bu nedenle testin iki grup arasında insülin direnci ayırma yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir. (p<0,05). Uygulanan ROC eğrisi analizi Şekil 8'de gösterilmiştir.



**Şekil 8:** Optimum TyG değeri için uygulanan ROC eğrisi analizi

Eğri altındaki alanların yorumlanmasında aşağıda verilen derecelendirmeler kullanılabilir Kanık E.A., Erden S., Tanı Testlerinin değerlendirilmesinde ROC (Receive Operating Characteristics) Eğrisinin Kullanımı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;3:260-264)

.90-1.00 = mükemmel, 80-.90 = iyi , 70-.80 = orta, 60-.70 = zayıf, 50-.60 = başarısız

Çalışmaya katılan hastalar TyG kesme değerine göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasında analiz edilen tetkikler için anlamlı farklılık araştırması uygulandı. Uygulanan analiz Tablo 4’te belirtilmiştir. Kesme değerinin altında ve üstünde kalan gruplarda değişkenlerin dağılımı Şekil 9’da gösterilmiştir.

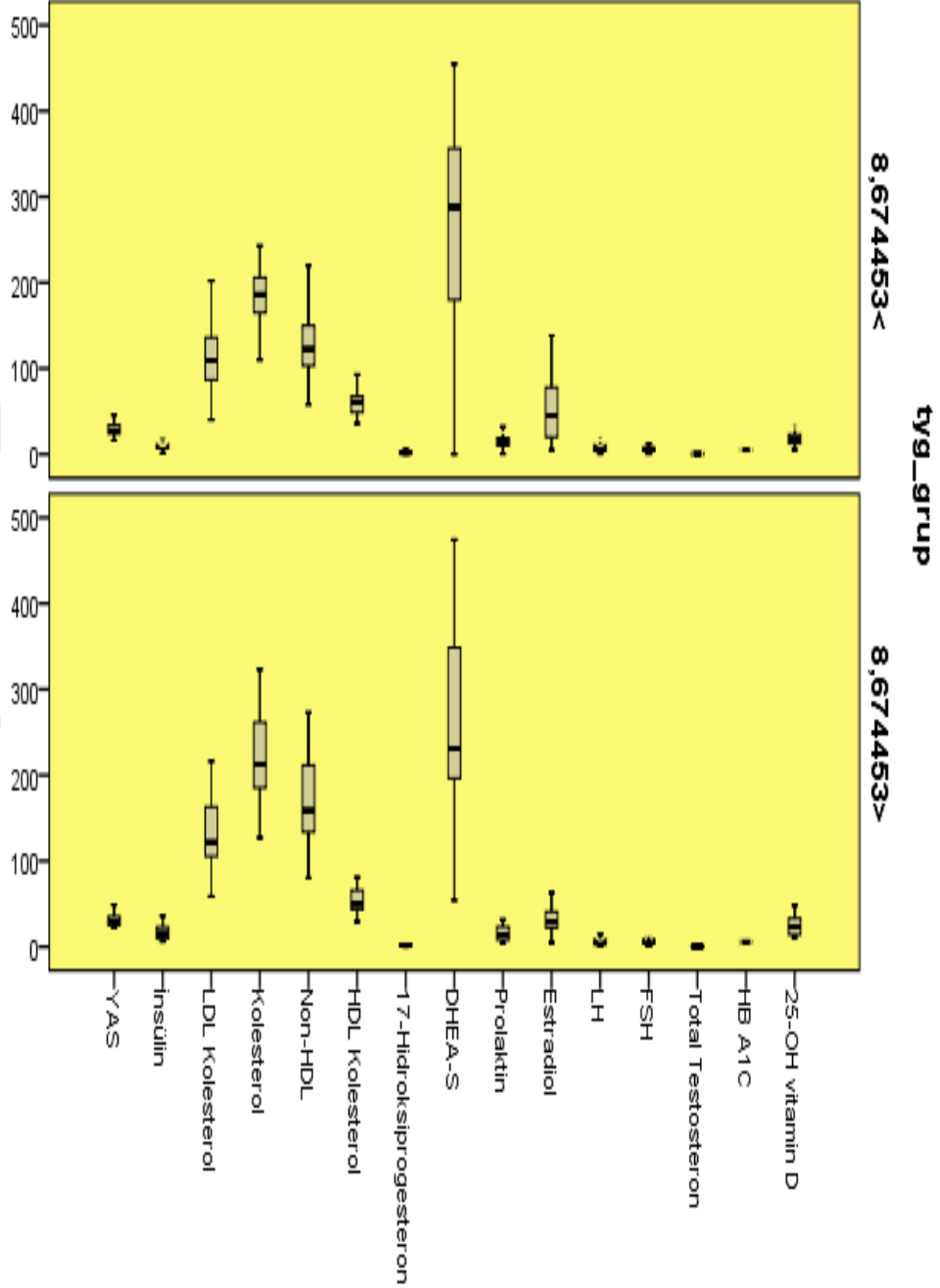
**Tablo 4:** TyG kesme değeri ile oluşturulan iki grubun tetkikleri arasındaki farklılıklar

	TyG<8,674453		TyG>8,674453		İstatistik test	p
	$\bar{x}\pm Ss$	Medyan(Ranj)	$\bar{x}\pm Ss$	Medyan(Ranj)		
Yaş	28,08±6,01	27,00(30,00)	30,10±6,96	28,50(31,00)	t:-2,25	0,03
İnsülin	10,97±7,00	8,71 (36,46)	18,45±12,77	15,01 (74,14)	t:-5,55	0,00
LDL Kolesterol	107,83±31,99	105,00 (184,50)	130,13±52,26	121,10 (341,20)	t:-3,12	0,00
Total Kolesterol	177,95±37,14	175,00 (244,20)	211,60±46,90	204,00 (203,00)	t:-5,65	0,00
Non-HDL	126,78±47,87	124,75 (282,00)	156,39±60,08	156,00 (273,20)	t:-3,96	0,00
HDL Kolesterol	55,83±12,45	54,90 (60,10)	51,04±14,40	47,30 (65,00)	t:2,36	0,02
DHEAS	283,45±111,82	280,75 (640,10)	262,68±107,27	247,00 (441,80)	t:1,19	0,24
Estradiol	60,75±60,93	43,70 (449,00)	42,38±32,10	32,00 (155,00)	t:2,03	0,04
LH	9,01±6,14	7,17 (26,77)	7,04±6,01	5,77 (33,53)	t:1,92	0,06
FSH	6,34±3,57	6,14 (35,70)	6,35±2,62	5,98 (15,92)	t:-0,01	0,99
Serbest Testosteron	0,56±0,27	0,52 (1,51)	0,53±0,27	0,50 (1,16)	t:0,58	0,56
HB A1C	5,25±0,28	5,30 (1,40)	5,42±0,37	5,40 (1,7)	t:-3,22	0,00
25-OH vitamin D	19,91±13,12	17,30 (78,86)	22,47±10,92	20,60 (41,90)	t:-1,73	0,08

$\bar{x}$  = Ortalama değer,  $SS$  = Standart sapma

t: Bağımsız örneklem t test,

*p* değeri 0,01 ile 0,05 aralığında; İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır. *p* değeri 0,001 ile 0,01 aralığında; Yüksek düzeyde olarak anlamlı fark vardır. *p* değeri 0,001 den daha küçük ise; Çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.



**Şekil 9:** Kesme değerin altındaki ve üstündeki hastalarda değişkenlerin dağılımı

Trigliserid-Glukoz İndeksi kesme değerin altında olan hastalarda insülin değerleri ortalaması  $10,97\pm 7,00$  olarak tespit edilirken kesme değerin üzerinde olan hastalarda insülin değerleri ortalaması  $18,45\pm 12,77$  olarak ölçülmüştür ve iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı fark vardır ( $p<0,05$ ).

Kesme değerinin üzerinde kalan grupta DHEAS seviyeleri  $283,45\pm 111,82$  olarak izlenirken diğer grupta  $262,68\pm 107,27$  olarak izlenmiştir. İki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p: 0,24$ ).

Kesme değerinin üzerinde kalan grupta LDL Kolesterol değerleri ortalaması  $130,13\pm 52,26$  olarak ölçülmüş ve kesme değerin altında kalan grupta ise ortalama olarak  $107,83\pm 31,99$  hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark vardır ( $p<0,05$ ).

Total Kolesterol seviyeleri kesme değerin üzerinde kalan grupta  $211,60\pm 46,90$  olarak hesaplanmıştır. Kesme değerin altında kalan grupta ise ortalama olarak  $177,95\pm 37,14$  ölçülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir fark vardır ( $p<0,05$ ).

Katılımcılar içinde TyG kesme değerinin üzerinde kalan grupta Non-HDL seviyeleri ortalama olarak  $156,39\pm 60,08$  ölçülürken kesme değerin altında kalan grupta ortalama olarak  $126,78\pm 47,87$  hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

HDL Kolesterol düzeyleri kesme değerin üzerinde kalan grupta  $51,04\pm 14,40$  olarak ölçülmüştür. Kesme değerin altında kalan grupta ise  $55,83\pm 12,45$  olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak yüksek seviyede anlamlı fark bulunmaktadır.

Hemoglobin A1c(HbA1c) düzeyleri, kesme değerin üzerinde kalan grupta  $5,42\pm 0,37$  olarak hesaplanmıştır. Kesme değerin altında kalan grupta ise  $5,25\pm 0,28$  olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı fark gözlenmiştir.

Estradiol düzeyleri, kesme değerinin üzerinde kalan hastalarda  $60,75\pm 60,93$  olarak hesaplanırken kesme değerinin altında kalan hastalarda  $42,38\pm 32,10$  olduğu

tespit edildi. Kesme değerinin üzerindeki hastalarda Estradiol düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Lüteinizan hormon düzeyleri TyG kesme değerinin üzerinde kalan grupta  $9,01\pm 6,14$  izlenirken kesme değerin altında kalan grupta  $7,04\pm 6,01$  olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p: 0,06).

Foliküler stimüle edici hormon düzeyleri TyG kesme değerinin üzerinde olan grupta  $6,34\pm 3,57$  hesaplanmıştır. Kesme değerin altında kalan grupta ise  $6,35\pm 2,62$  olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p: 0,99).

Serbest testosteron seviyeleri TyG kesme değerin üzerinde olan grup için  $0,56\pm 0,27$  ve kesme değerin altında kalan grupta  $0,53\pm 0,27$  olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,51).

25-OH Vitamin D değerleri TyG kesme değerinin üzerinde olan grupta  $19,91\pm 13,12$  olarak hesaplanırken kesme değerin altında kalan grupta ise  $22,47\pm 10,92$  olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,08).

Trigliserid Glukoz İndeksi optimum kesme değerinin üzerinde kalan grupta yaş için ortalama ve standart sapma değerler  $28,08\pm 6,01$  olarak hesaplanırken kesme değerin altında kalan grupta  $30,10\pm 6,96$  olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmektedir (p: 0,03).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık izlenen hastalıktır. Hastalığın seyrinde görülebilen hiperandrojenizm, oligomenore, amenore, metabolik bozukluklar gibi durumlar nedeniyle toplum sağlığını tehdit etmektedir. Hastalar bu komorbiditeler sebebi ile sık sık sağlık kuruluşlarına başvurumaktadırlar. Bu durum sonucunda ise sağlık sistemine ağır bir mali yük olmaktadır.

İnsülin direnci, dolaşımdaki insüline dokular tarafından oluşan cevabın yeterli olmamasıdır. Polikistik Over Sendromu hastalığında (PKOS), hastalığın patofizyolojisinde insülin direnci önemli bir yer teşkil etmektedir. Hastalığın ortaya çıkmasında ve ilerleyen süreçte meydana gelen komorbid durumlarda suçlanan ana unsurlardan birisidir. İnsülin direnci, PKOS tanılı hastalarda sık olarak gözlenmesine rağmen tüm hastalarda insülin direncine rastlanmamaktadır.

İnsülin direncinin ölçülmesinde farklı yöntemler vardır. Mevcut yöntemler içerisinde klinik pratikte en fazla kullanılan Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)'dir. Ancak maliyeti nedeniyle alternatif modeller aranmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde birinci basamak sağlık hizmetlerinde her zaman ulaşılabilen bir model değildir.

Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) son yıllarda insülin direncinin varlığını tespit etmek için maliyet etkin bir yöntem olarak birçok çalışmada kullanılmıştır. İnsülin direncinin belirlenmesinde HOMA-IR ve diğer modellerle yapılan çalışmalarda TyG kullanımının klinik pratikte hem hızlı hem maliyet etkin bir yöntem olması, kullanılan modellerin sonuçlarına yakın cevaplar üretebilmesi bu indeksi ön plana çıkarmaktadır.

Çalışmamızda Polikistik Over Sendromu hastalarında Trigliserid Glukoz İndeksinin, bu hastaların biyokimyasal, hormonal, lipit parametreleri ile Pearson Korelasyon Katsayısı analizi kullanılarak ilişkisinin varlığı araştırıldı. Trigliserid Glukoz İndeksi için uygun olabilecek bir kesme değer için ROC analizi yapıldı. Kesme değer için klinik pratikte mevcutta en çok kullanılan yöntem olan Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) kullanıldı. HOMA-IR>2,5 olarak

saptanan hastalarda insülin direnci varlığı kabul edildi. Hastalar Saptanan kesme değer kullanılarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında biyokimyasal, hormonal, lipid düzeylerinde anlamlı farklılık varlığı araştırıldı.

Kan glukoz seviyeleri yüksek seyrettiğinde alyuvarlardaki glukolize hemoglobin miktarı artmaktadır. HbA1c düzeyleri halihazırda insülin direncinin sıklıkla gözlemlendiği diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda glisemik kontrolün iyiliğinin takibi amacıyla kullanılmaktadır. TyG seviyelerinin artması, insülin direncinin artması ve glisemik kontrolün iyi olmadığına işaret edeceği için çalışmamızda TyG seviyeleri ile HbA1c seviyeleri arasında korelasyon ilişkisi beklemekte idik. Sivakumar NANDHINI ve arkadaşlarının 2021 yılında Hindistan’da tip 2 diyabetik olgularla yaptıkları bir çalışmada HbA1c ve TyG arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir [68]. Nermina Babic ve arkadaşlarının 2019 yılında Bosna Hersek’te tip 2 diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise kötü glisemik kontrol ölçütü olarak HbA1c>%7 olan hastalarda iyi glisemik kontrollü hastalara göre TyG değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [69]. Çalışmamızda beklentilerimiz ve literatüre paralel olarak olguların TyG düzeyleri ile HbA1c değerleri arasında düşük düzeyde korelasyon ilişkisi saptanırken(r:0,27) TyG kesme değerine göre oluşturulan iki grup arasında HbA1c değerleri için anlamlı farklılık izlenmiştir. Klinik pratikte artan TyG seviyelerinin PKOS hastalarında HbA1c yüksekliği için öngörücü olabileceğini ve glisemik kontrolün iyiliğinin takibi için kullanılabileceğini düşünmekteyiz ancak bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

İnsülin direnci ile vitamin D arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmasına rağmen insülin direncinin yaygın olarak görüldüğü birçok hastalık grubunda (Diyabetes Mellitus, Polikistik Over Sendromu, Obezite, Metabolik Sendrom vs.) yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyleri ile insülin direnci arasında ilişki gözlenmiştir. Szymczak ve arkadaşlarının 2019 yılında Polonya’da yaptıkları çalışmada 1980-2019 arasında Pubmed’de yayınlanan çalışmaları inceleyip yaptıkları derlemede vitamin D eksikliğinin ve yetersizliğinin insülin direnci ile ilişkide olduğu, insülin direncinin moleküler arka planının vitamin D eksikliği ile bağlantılı olduğu ve insülin direnci ile bağlantılı olan hastalıklarda vitamin D tedavisinin yakın gelecekte

kullanılabileceği vurgulanmıştır [18]. Yujiao Jia ve arkadaşlarının Çin’de 2022 yılında tip 2 diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada erkeklerde yüksek TyG seviyelerinin vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu tespit edilirken kadınlarda herhangi bir ilişki tespit edilememiştir [70]. Akif Mustafa ve arkadaşlarının 2022 yılında Hindistan’da adölesanlarda yaptıkları bir çalışmada cinsiyetten bağımsız olarak TyG ve Vitamin D eksikliği arasında ters oranda ilişki tespit edilmiştir [71]. Elham Ehrampoush ve arkadaşlarının 2021 yılında İran’da yaptıkları bir çalışmada insülin direnci göstergesi olarak HOMA-IR değerleri kullanılmış ve TyG ile insülin direnci arasında ters oranda anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [72]. Çalışmamızdaki olguların TyG değerleri ile 25-OH vitamin D değerleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamasına ( $r:0,09$ ) rağmen hastaların 25-OH vitamin D ortalama ve standart sapma değerleri  $20,78 \pm 12,42$  olarak ölçüldü. Trigliserid Glukoz İndeksi kesme değerine göre oluşturulan iki grubun vitamin D değerleri karşılaştırmasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Çalışmaya katılan olguların vitamin D değerleri ortalamalarının yetersizlik ve eksiklik sınırında olması vitamin D eksikliği ile insülin direnci ya da PKOS arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Polikistik Over Sendromu hastalarında vitamin D eksikliği, yetersizliği durumları için düzenli olarak tanı, tedavi, takip protokollerinin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. İnsülin direnci, PKOS ve vitamin D arasındaki ilişkinin ne olduğu ve mekanizmasının tam olarak açıklanabilmesi için daha geniş kapsamlı ve çeşitli araştırmalara ihtiyaç vardır.

İnsülin direncinin artması ile yağ metabolizmasında bozukluk ve lipit parametrelerinde aterojenik dislipidemi görünümü beklenmektedir. Çalışmaya katılan tüm hastalar için TyG değerleri ile total kolesterol, Non-HDL kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri arasında pearson korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analizde TyG değerleri ile LDL Kolesterol, total kolesterol, Non-HDL kolesterol değerleri arasında pozitif yönde, HDL Kolesterol (düşük düzeyde) değerleri ile ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki beklentilerimiz ve literatüre paralel olarak tespit edilmiştir. (Sırasıyla  $r:0,35$   $r:0,45$   $r:0,33$   $r: -0,23$ ;  $p<0,05$ ). Lipit parametreleri kardiyovasküler hastalıklar için risk düzeyleri ölçümlerinde kullanılmaktadır. Total kolesterol, LDL kolesterol seviyelerinin yükselmesi ateroskleroz riskini artırırken HDL düzeylerinin düşük olması ateroskleroz riskini arttırmaktadır.

Trigliserid Glukoz İndeksinin dolaşımdaki aterojenik göstergelerle korelasyon göstermesi sebebi ile TyG ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mahdavi-Roshan ve arkadaşlarının 2022 yılında İran'da yaptıkları bir çalışmada artan TyG düzeylerinin koroner arter hastalığı için risk teşkil ettiği ve aterojenik indekslerle korele olduğu tespit edilmiştir [73]. Mustafa Kaplangöray ve arkadaşlarının 2023 yılında Türkiye'de yaptıkları retrospektif bir çalışmada TyG ile koroner yavaş akım arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir [74]. Song Zhao ve arkadaşlarının 2019'da Shanghai'da yaptıkları bir çalışmada damar sertliği ve nefrik mikrovasküler hasar ile TyG arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş ancak alt ekstremitte aterosklerozu ve karotis plağı ile herhangi anlamlı ilişki gözlenmemiştir [75]. Çeşitli çalışmalarda ise Trigliserid Glukoz İndeksi ile koroner arter hastalıkları, vasküler hedef organ hasarları ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir [76,77].

Jong-Seo Yoon ve arkadaşlarının 2022 yılında Güney Kore'de çocuk ve adolesanlarda yaptıkları bir çalışmada TyG ile kan lipit parametreleri arasında çalışmamızdaki ile paralel olarak HDL kolesterol ile negatif korelasyon izlenirken LDL kolesterol, total kolesterol, Non-HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir [78]. Preeklampitik gebelerde ve defne yaprağı ekstresi kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [79, 80].

Çalışmamızda ve literatürdeki verileri de incelediğimiz zaman TyG ile dolaşımdaki lipit parametreleri arasında aterojenik dislipidemiye paralel olarak korelasyon ilişkisi olduğunu gözlemledik. Anormal kan lipit düzeyleri ve uzun dönem riskleri açısından yüksek TyG düzeylerinin PKOS hastalarında ateroskleroz, hedef organ hasarları, periferik vasküler patolojiler için risk oluşturduğunu ve kardiyovasküler patolojiler için yüksek riski öngörebileceğini düşünmekteyiz. Yapılacak yeni çalışmalar ile PKOS gibi insülin direnci ile ilişkili olan hastalıklarda veya sağlıklı kişilerde TyG düzeyleri ile plazma aterojenik indeksler, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalıkları, hedef organ hasarları gibi periferik vasküler patolojilerin ilişkisi net olarak ortaya çıkarılabilir.

Trigliserid Glukoz İndeksinin insülin direnci göstergesi olarak kullanılabilmesi için optimum kesme değeri yaş grubu, cinsiyet, ırk, hastalık tanılarına göre değişiklik göstermektedir. Brito ve arkadaşlarının 2020 yılında Brezilya'da 4 ve 9 yaş arası

çocuklarda yaptıkları çalışmada erkekler için 7,9 kız çocukları için 8,1 olarak belirlenmiştir [81]. Guerrero-Romero ve arkadaşlarının 2010 yılında Meksika’da sağlıklı erişkinlerde yaptıkları çalışmada ideal kesme değer için 8,36 hesaplanmıştır [64]. Lokateli ve arkadaşlarının 2019 yılında ABD’de, kilolu çocuklar ve adölesanlar ile yapılan çalışmada optimum kesme değer 8,12 olarak saptanmıştır [82]. Polikistik Over Sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda da çeşitli kesme değerler saptanmıştır. Yitong Zheng ve arkadaşlarının 2022 yılında Çin’de PKOS tanılı hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise ideal kesme değer 8,51 olarak belirlenmiştir (Hassasiyet: %63,2 Özgüllük: %87) [66]. Gayatri Chandrashekhar Gawade ve arkadaşlarının 2021 yılında Hindistan’da PKOS tanılı hastalarda yaptıkları bir çalışmada ideal kesme değer 8,24 olarak hesaplanmıştır [83].

Çalışmaya katılan hastaların Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG) düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında insülin direnci tanısız değerini araştırmak için ROC analizi yapıldı. HOMA-IR > 2,5 olan hastalarda insülin direnci olduğu kabul edilmiştir. Eğri altındaki alan orta düzeyde (AUC: 0.709) saptandı (% 95 güven aralığı [CI]: 0.646– 0.767). Uygulanan analizde Polikistik Over Sendromlu hastalarda % 50,49 duyarlılık ve %85,38 özgüllük ile optimal kesme değeri 8,67 olarak hesaplandı. Literatürü kontrol ettiğimiz zaman birbirine yakın değerler görmekte beraber net olarak bir kesme değeri saptanamamıştır. Optimum kesme değeri PKOS hastaları ve diğer polülasyonlarda tam olarak aydınlatılabilmesi için çeşitli ve detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Olguları TyG kesme değerine göre iki gruba ayırıp biyokimyasal, hormonal ve lipit değerlerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı olarak farklılıklar gözlemledik. Yaş, İnsülin, LDL Kolesterol, Total Kolesterol, Non-HDL, HDL Kolesterol, Estradiol, HB A1C değerleri TyG için kesme değeri altında ve üstünde olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p<0,05). Ortalama ve medyan değerlerine bakıldığında TyG için kesme değeri altında olan hastalarda Yaş, İnsülin, LDL Kolesterol, Kolesterol, Non-HDL, HB A1C değerleri kesme değeri üzerinde olan hastalara göre daha düşük, HDL Kolesterol, Estradiol değerlerinin ise kesme değeri üzerinde olan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05). Estradiol hormonu östrojen hormonunun kandaki aktif formlarından biridir.

Yüksek oranda yumurtalıklardan üretilmektedir. İnsülin direnci, kadınlarda androjenlerin östrojenlere dönüşümünü etkilemektedir. Artmış TyG düzeyleri izlenen grupta estradiol seviyelerinin düşük olarak izlenmesi, insülin direncinin androjenden östrojen üretim mekanizmasını etkilemesi ve PKOS hastalarında bozulmuş östrojen üretim mekanizmasını düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan olguların serbest testosteron seviyelerinin ortalama ve standart sapma değerleri  $0,54 \pm 0,27$  olarak ölçülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalara baktığımız zaman düşük testosteron seviyelerinin insülin direnci için öngörücü olabileceğine dair sonuçlar alındığını gözlemledik [84]. İnsülin direncinin androjenlerin üretimi ve SHBP üzerine etki ederek dolaşımdaki serbest androjen düzeylerini etkilemesi sebebi ile testosteron seviyeleri ve TyG arasında ilişki olması beklenmekte idi. Uygulanan testler sonucunda Trigliserid Glukoz İndeksi ile serbest testosteron düzeyleri arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı. Optimal kesme değerine göre oluşturulan iki grupta anlamlı farklılık gözlenmedi. Androjenler ve TyG düzeyleri arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için çeşitli ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Polikistik over sendromunda FSH ve LH değerleri hastalığın fizyopatolojisinde önemli bir yer teşkil etmektedir. LH:FSH oranındaki dengenin bozulması sonucu sağlıklı yumurtlamanın sağlanamaması, overlerde kistik görünüm ve androjenlerin fazla miktarda üretimi izlenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında artan LH:FSH oranının insülin direnci ile korele olduğu izlenmiştir [85]. Çalışmamızda TyG seviyelerinin LH ve FSH ile ilişkide olması bekleniyordu. Çalışmaya katılan olguların ortalama LH seviyeleri  $8,4 \pm 6,15$  olarak ölçülürken ortalama FSH seviyelerinin  $6,34 \pm 3,3$  olduğu tespit edilmiştir. Optimal kesme değere göre oluşturulan iki grupta LH ve FSH seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilememiştir. İnsülin direncinin PKOS hastalığının fizyopatolojisindeki yerinin net olarak aydınlatılabilmesi, TyG düzeyleri ile FSH ve LH gibi hipofizer hormonlar arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için ek çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Özetle; Trigliserid Glukoz İndeksi son yıllarda insülin direncinin tespitinde kullanılabilecek alternatif ve maliyet etkin yöntemler arasında ön plana çıkmaktadır. İnsülin direncinin yaygın olarak gözlemlendiği diyabet, metabolik sendrom, PKOS,

obezite gibi hastalıklarda TyG düzeylerinin bu hastalarda çeşitli parametrelerle ilişkisinin araştırılması için çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda artan TyG seviyelerinin glisemik kontrol için önemli olan HbA1c, HOMA-IR, insülin değerlerini öngörmeye önemli potansiyele sahip olduğunu gözlemledik. Artmış TyG düzeylerinin dislipidemik kan değerleri ile korele olması, TyG'nin bozulmuş kan kolesterol düzeyleri ile paralel seyrettiğini ve uzun dönemde oluşabilecek kardiyovasküler patolojiler için öngörücü nitelikte olduğunu göstermektedir. Çalışmanın retrospektif olması sebebi ile elde edilen veriler suboptimaldir. Trigliserid Glukoz İndeksinin son yıllarda tanımlanan yeni bir parametre olması ve literatürde yapılan çalışmaların henüz yeterli sayılarda olmaması sebebi ile bu konuda çeşitli ve detaylı çalışmalara gereklilik olduğunu, ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar ile TyG'nin PKOS gibi insülin direnci ile yüksek ilişkide olan hastalıklarda hormonal, biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin tam olarak aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Ricardo Azziz, Keslie S. Woods, Rosario Reyna, Timothy J. Key, Eric S. Knochenhauer, Bulent O. Yildiz, The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 89, Issue 6, 1 June 2004, Pages 2745–2749, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
2. Riestenberg, C.; Jagasia, A.; Markovic, D.; Buyalos, R.P.; Azziz, R. Health Care-Related Economic Burden of Polycystic Ovary Syndrome in the United States: Pregnancy-Related and Long-Term Health Consequences. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022, 107, 575–585.
3. Zeng X, Xie Y-j, Liu Y-t, Long S-l, Mo Z-c. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica chimica acta.* 2020;502:214-21.
4. Purwar A, Nagpure S. Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Cureus.* 2022 Oct 16;14(10):e30351. doi: 10.7759/cureus.30351. PMID: 36407241; PMCID: PMC9665922.
5. Bilginer M. C. , Tüfekçi D. , Emür Günay Y. , Usta O. , Coşkun H. , Üçüncü O. , Nuhoglu İ. , Koçak M. Evaluation of Insulin Resistance Measurement Methods in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi.* 2022; 6(1): 24-31.
6. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2017 May-Jun;26(3):555-558. doi: 10.17219/acem/61987. PMID: 28791833.
7. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction.* 2012;27 (10):3067- 73.
8. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016 Dec;31(12):2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27664216.
9. Singh, Samradhi, Namrata Pal, Swasti Shubham, Devojit Kumar Sarma, Vinod Verma, Francesco Marotta, and Manoj Kumar. 2023. "Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics" *Journal of Clinical Medicine* 12, no. 4: 1454. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>
10. Clayton R, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin D, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clinical endocrinology.* 1992;37(2):127-34.
11. Hassan MA, Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility. *Fertility and sterility.* 2003;80(4):966-75.

12. Bulent O. Yildiz, Sheila Bolour, Keslie Woods, April Moore, Ricardo Azziz, Visually scoring hirsutism, *Human Reproduction Update*, Volume 16, Issue 1, January-February 2010, Pages 51–64, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp024>
13. Bulsara, J.; Patel, P.; Soni, A.; Acharya, S. A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocr. Metab. Sci.* 2021, 3, 100085.
14. Walters, K.A.; Gilchrist, R.B.; Ledger, W.L.; Teede, H.J.; Handelsman, D.J.; Campbell, R.E. Metabolism. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine origins. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018, 29, 841–852.
15. Diamanti-Kandarakis, E.; Papavassiliou, A.G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol. Med.* 2006, 12, 324–332.
16. Armanini, D.; Boscaro, M.; Bordin, L.; Sabbadin, C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4110.
17. Kandaraki, E.; Chatzigeorgiou, A.; Livadas, S.; Palioura, E.; Economou, F.; Koutsilieris, M.; Palimeri, S.; Panidis, D.; Diamanti-Kandarakis, E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): Elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, E480–E484.
18. Srnovršnik, T.; Virant-Klun, I.; Pinter, B. Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)—A Systematic Review. *Life* **2023**, *13*, 138. <https://doi.org/10.3390/life13010138>
19. Zhang, B.; Zhou, W.; Shi, Y.; Zhang, J.; Cui, L.; Chen, Z.-J. Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr. Disord.* 2020, 20, 19.
20. Yang, Q.; Zhao, Y.; Qiu, X.; Zhang, C.; Li, R.; Qiao, J. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): A case–control study. *Hum. Reprod.* 2015, 30, 1964–1973.
21. Victor, V.M.; Rocha, M.; Banuls, C.; Alvarez, A.; de Pablo, C.; Sanchez-Serrano, M.; Gomez, M.; Hernandez-Mijares, A. Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 3115–3122.
22. Kazemi, M.; Hadi, A.; Pierson, R.A.; Lujan, M.E.; Zello, G.A.; Chilibeck, P.D. Effects of dietary glycemic index and glycemic load on cardiometabolic and reproductive profiles in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv. Nutr.* 2021, 12, 161–178.
23. Shishehgar, F.; Mirmiran, P.; Rahmati, M.; Tohidi, M.; Ramezani Tehrani, F. Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome? *BMC Endocr. Disord.* 2019, 19, 93. [

24. Barber, T.M.; Hanson, P.; Weickert, M.O.; Franks, S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin. Med. Insights. Reprod. Health* 2019, 13, 1179558119874042.
25. Glueck, C.J.; Goldenberg, N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism* 2019, 92, 108–120.
26. Kshetrimayum, C.; Sharma, A.; Mishra, V.V.; Kumar, S. Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2019, 20, 255–263.
27. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin A-L, Malone SA, Loyens A, Pigny P, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nature medicine.* 2018;24(6):834-46.
28. Kumar, R.; Minerva, S.; Shah, R.; Bhat, A.; Verma, S.; Chander, G.; Bhat, G.R.; Thapa, N.; Bhat, A.; Wakhloo, A.; et al. Role of genetic, environmental, and hormonal factors in the progression of PCOS: A review. *J. Reprod. Healthc. Med.* 2022, 3, 3.
29. Khan, M.J.; Ullah, A.; Basit, S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl. Clin. Genet.* 2019, 12, 249–260.
30. Ajmal, N.; Khan, S.Z.; Shaikh, R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X* 2019, 3, 100060.
31. Yurtda,s, G.; Akdevelioglu, Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. *J. Am. Coll. Nutr.* 2020, 39, 371–382.
32. Gu Yuanyuan, Zhou Guannan, Zhou Fangyue, Li Yao, Wu Qiongwei, He Hongyu, Zhang Yi, Ma Chengbin, Ding Jingxin, Hua Keqin. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women’s Health. *Frontiersin Endocrinology*, Volume=13, 2022, DOI=10.3389/fendo.2022.808508, ISSN=1664-2392
33. Liu, R.; Zhang, C.; Shi, Y.; Zhang, F.; Li, L.; Wang, X.; Ling, Y.; Fu, H.; Dong, W.; Shen, J.; et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 324.
34. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics.* 2022; 12(8):1922. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081922>
35. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1967–71.
36. Witchel, S. F., Oberfield, S., Rosenfield, R. L., Codner, E., Bonny, A., Ibáñez, L., ... & Lee, P. A. (2015). The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 83(6), 376-389.
37. Katulski, K., Czyzyk, A., Podfigurna-Stopa, A., Genazzani, A. R., & Meczekalski, B. (2015). Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological Endocrinology*, 31(2), 87-91

38. Marciniak, A., Nawrocka Rutkowska, J., Brodowska, A., Wiśniewska, B., & Starczewski, A. (2016). Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome-the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention. *Ann Agric Environ Med*, 23(4), 537-41.
39. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016;31:2619–2631
40. Liu Q, Xie Y-j, Qu L-h, Zhang M-x, Mo Z-c. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(4):447-53
41. M. N. Gunning & B. C. J. M. Fauser (2017) Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life?, *Climacteric*, 20:3, 222-227, DOI: 10.1080/13697137.2017.1316256
42. Ollila MME, Kaikkonen K, Järvelin MR, et al. Self-reported polycystic ovary syndrome is associated with hypertension: a northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1221–1231.
43. Anju E Joham, Nadira S Kakoly, Helena J Teede, Arul Earnest, Incidence and Predictors of Hypertension in a Cohort of Australian Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 106, Issue 6, June 2021, Pages 1585–1593, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab134>
44. Selçuk Özkan, Ömer Çağlar Yılmaz & Bünyamin Yavuz (2020) Increased masked hypertension prevalence in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), *Clinical and Experimental Hypertension*, 42:8, 681-684, DOI: 10.1080/10641963.2020.1772815
45. Speert H. Carcinoma of the endometrium in young women. *Surg Gynecol Obstet* 1949;88:332–336.
46. Holm NS, Glintborg D, Andersen MS, Schledermann D, Ravn P: The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012, 91:1173-6. 10.1111/j.1600-0412.2012.01458.x
47. Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, Malm M, Drop K, Polz-Dacewicz M: Oral contraceptive use and breast cancer risk assessment: a systematic review and meta-analysis of case-control studies, 2009-2020. *Cancers (Basel)*. 2021, 13:10.3390/cancers13225654
48. Harris HR, Terry KL: Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016, 2:10.1186/s40738-016-0029-2
49. Kolhe, J.V., Chhipa, A.S., Butani, S. et al. PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets. *Reprod. Sci.* 29, 3106–3123 (2022). <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00765-2>
50. Rashid, R.; Mir, S.A.; Kareem, O.; Ali, T.; Ara, R.; Malik, A.; Amin, F.; Bader, G.N. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2022, 61, 40–50.

51. Sin, H.Y., Kim, J.Y. & Jung, K.H. Total cholesterol, high density lipoprotein and triglyceride for cardiovascular disease in elderly patients treated with metformin. *Arch. Pharm. Res.* 34, 99–107 (2011). <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0112-5>
52. Zhao, H., Xing, C., Zhang, J. et al. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health* 18, 171 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01207-7>
53. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction*, Volume 23, Issue 3, 1 March 2008, Pages 462–477, <https://doi.org/10.1093/humrep/dem426>
54. Chen, J., Shen, S., Tan, Y. et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 8, 11 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0139-1>
55. Lin, M.W.; Wu, M.H. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. *Indian J. Med. Res.* 2015, 142, 238–240. [
56. Shojaeian, Z.; Sadeghi, R.; Latifnejad Roudsari, R. Calcium and vitamin D supplementation effects on metabolic factors, menstrual cycles and follicular responses in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Casp. J. Intern. Med.* 2019, 10, 359–369.
57. Sathyapalan, T., Kilpatrick, E.S., Coady, A.M. et al. (2009) The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 103–108.
58. Chen, Lin-Lin MM; Zheng, Jian-Hong MB\*. Effects of atorvastatin on the insulin resistance in women of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 100(24):p e26289, June 18, 2021. | DOI: 10.1097/MD.00000000000026289
59. Miao, K. and Zhou, H. (2022), Effect of statins combined or not combined with metformin on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 48: 1806-1815. <https://doi.org/10.1111/jog.15301>
60. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019 Aug;39(2):332-342. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.017. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31229399.
61. Unfer, Vittorio, Fabio Facchinetti, Beatrice Orrù, Barbara Giordani, and John Nestler. "Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials". *Endocrine Connections* 6.8 (2017): 647-658. < <https://doi.org/10.1530/EC-17-0243>>. Web. 20 Oct. 2023.
62. Shahnaz Ahmadi, Mehri Jamilian, Maryam Karamali, Maryam Tajabadi-Ebrahimi, Parvaneh Jafari, Mohsen Taghizadeh, Mohammad Reza Memarzadeh & Zatollah Asemi (2017) Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in

- women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Human Fertility*, 20:4, 254-261, DOI: 10.1080/14647273.2017.1283446
63. Luis E. Simental-Mendía, Martha Rodríguez-Morán, and Fernando Guerrero-Romero. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. Dec 2008. 299-304. <http://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
  64. Fernando Guerrero-Romero, Luis E. Simental-Mendía, Manuel González-Ortiz, Esperanza Martínez-Abundis, María G. Ramos-Zavala, Sandra O. Hernández-González, Omar Jacques-Camarena, Martha Rodríguez-Morán, The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 95, Issue 7, 1 July 2010, Pages 3347–3351, <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
  65. Gawade GC, Wadadekar GS, Padwal MK et.al. Correlation between TyG (fasting triglyceride-glucose) index, TyG BMI index & liver transaminases in women with polycystic ovary disease syndrome. *International Journal of Research and Review*. 2021; 8(5): 193-201. DOI: <https://doi.org/10.52403/ijrr.20210527>
  66. Zheng Y, Yin G, Chen F, Lin L, Chen Y. Evaluation of Triglyceride Glucose Index and Homeostasis Model of Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Womens Health*. 2022;14:1821-1829 <https://doi.org/10.2147/IJWH.S387942>
  67. 68. Kim, B.; Kim, G.; Lee, Y.; Taniguchi, K.; Isobe, T.; Oh, S. Triglyceride–Glucose Index as a Potential Indicator of Sarcopenic Obesity in Older People. *Nutrients* 2023, 15, 555. <https://doi.org/10.3390/nu15030555>
  68. Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, Lokesh S, Srinivasan AR, Sumathi S. Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur)*. 2021 Sep;16(3):375-381. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.375. PMID: 34925590; PMCID: PMC8643546.
  69. Babic N, Valjevac A, Zaciragic A, Avdagic N, Zukic S, Hasic S. The Triglyceride/HDL Ratio and Triglyceride Glucose Index as Predictors of Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Med Arch*. 2019 Jun;73(3):163-168. doi: 10.5455/medarh.2019.73.163-168. PMID: 31404127; PMCID: PMC6643328.
  70. Jia Y, Song T, Li Z, Zhou L, Chen S. The Relationship Between Triglyceride Glucose Index and Vitamin D in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:511-525 <https://doi.org/10.2147/DMSO.S348845>
  71. Mustafa, A., Shekhar, C. Association between serum 25-hydroxyvitamin-D and Triglycerides-Glucose index among Indian adolescents. *BMC Nutr* 8, 69 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40795-022-00568-x>
  72. Ehrampoush E, Mirzay Razzaz J, Arjmand H, Ghaemi A, Raeisi Shahraki H, Ebrahim Babaei A, Osati S, Homayounfar R. The association of vitamin D levels and insulin resistance. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Apr;42:325-332. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.012. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33745601.
  73. Mahdavi-Roshan, M., Mozafarihashjin, M., Shoaibinobarian, N. et al. Evaluating the use of novel atherogenicity indices and insulin resistance surrogate markers in predicting the risk of coronary artery disease: a case–control investigation with comparison to traditional biomarkers. *Lipids Health Dis* 21, 126 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01732-9>

74. Kaplangoray, M., Toprak, K., Başanalan, F., Palice, A., Aydın, C., Demirkıran, A., & Cekici, Y. (2023). Investigation of the Relationship Between Triglycerides-Glucose Index and Coronary Slow Flow: A Retrospective Case-Control Study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 120(6). <https://doi.org/10.36660/abc.20220679>
75. Zhao, S., Yu, S., Chi, C., Fan, X., Tang, J., Ji, H., ... Xu, Y. (2019). Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: The Northern Shanghai Study. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0898-x>
76. Ji, W., Gao, L., Sun, P., Jia, J., Li, J., Wang, X., ... Zhang, Y. (2022). Association of the triglyceride-glucose index and vascular target organ damage in a Beijing community-based population. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.948402>
77. Lu, Y. W., Tsai, C. T., Chou, R. H., Tsai, Y. L., Kuo, C. S., Huang, P. H., & Lin, S. J. (2023). Sex difference in the association of the triglyceride glucose index with obstructive coronary artery disease. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36135-y>
78. Yoon, J. S., Lee, H. J., Jeong, H. R., Shim, Y. S., Kang, M. J., & Hwang, I. T. (2022). Triglyceride glucose index is superior biomarker for predicting type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Endocrine Journal*, 69(5), 559–565. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0560>
79. Priawari, C., & Santi Syafril. (2020). Relationship Between Triglycerides And Glucose Index (TyG) And Lipid Profile In Patients With Dyslipidemia Treated With Bay Leaf Extract [*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp]. *Journal of Endocrinology, Tropical Medicine, and Infectious Disease (JETROMI)*, 2(4), 177–182. <https://doi.org/10.32734/jetromi.v2i4.4778>
80. Poveda, N. E., Garcés, M. F., Darghan, A. E., Jaimes, S. A. B., Sánchez, E. P., Díaz-Cruz, L. A., ... Caminos, J. E. (2018). Triglycerides/Glucose and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Indices in Normal and Preeclamptic Pregnancies: A Longitudinal Study. *International Journal of Endocrinology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8956404>
81. Brito, A., Hermsdorff, H., Filgueiras, M., Vieira-Ribeiro, S., Franceschini, S., & Novaes, J. (2021). TAG–glucose (TyG) index in childhood: An estimate of cut-off points and the relation to cardiometabolic risk in 4- to 9-year-old children. *Public Health Nutrition*, 24(9), 2603-2610. doi:10.1017/S1368980020000944
82. Locateli, João Carlos, Lopes, Wendell Arthur, Simões, Caroline Ferraz, de Oliveira, Gustavo Henrique, Oltramari, Karine, Bim, Ricardo Henrique, de Souza Mendes, Victor Hugo, Remor, Jane Maria, Lopera, Carlos Andrés and Nardo Junior, Nelson. "Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents" *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 32, no. 10, 2019, pp. 1163-1170. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0037>
83. Gawade, G.C., Wadadekar, G.S., & Padwal, M.K. (2021). Correlation between TyG (Fasting Triglyceride-glucose) Index, TyG BMI Index & Liver Transaminases in Women with Polycystic Ovary Disease Syndrome. *International Journal of Research*, 8, 193-201.

84. Ottarsdottir K, Nilsson AG, Hellgren M, Lindblad U, Daka B. The association between serum testosterone and insulin resistance: a longitudinal study. *Endocr Connect.* 2018 Dec 1;7(12):1491-1500. doi: 10.1530/EC-18-0480. PMID: 30592706; PMCID: PMC6311464.
85. Revathi R, Julius A. Effect of LH/FSH ratio and its correlation with insulin resistance in PCOS obese woman of reproductive age group. *Research Journal of Pharmacy and Technology* Year : 2018, Volume : 11, Issue : 6. Doi 10.5958/0974-360X.2018.00410.9

