



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

**İNFERTİL VE FERTİL POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU (PKOS) KADINLAR İLE
NORMAL OVER REZERVİ OLAN FERTİL
KADINLARDA SERUM KİSSPEPTİN
DÜZEYLERİNİN VE BUNUN KLİNİK VE
METABOLİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yücel GÜLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Şubat 2023
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNFERTİL VE FERTİL POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU (PKOS) KADINLAR İLE
NORMAL OVER REZERVİ OLAN FERTİL
KADINLARDA SERUM KİSSPEPTİN
DÜZEYLERİNİN VE BUNUN KLİNİK VE
METABOLİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yücel GÜLER

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT**

**TEZ EŞ DANIŞMANI
Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Şubat 2023
İSTANBUL**

ONAY

İNFERTİL VE FERTİL POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) KADINLAR İLE
NORMAL OVER REZERVİ OLAN FERTİL KADINLARDA SERUM KİSSPEPTİN
DÜZEYLERİNİN VE BUNUN KLİNİK VE METABOLİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tez Eş Danışmanı

Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Doç. Dr. Reyhan Ayaz BİLİR
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Op. Dr. Gamze ERDEM
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Op. Dr. Ergül DEMİRÇİVİ
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: 28/02/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“İNFERTİL VE FERTİL POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) KADINLAR İLE NORMAL OVER REZERVİ OLAN FERTİL KADINLARDA SERUM KİSSEPTİN DÜZEYLERİNİN VE BUNUN KLİNİK VE METABOLİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Yücel GÜLER

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Yücel GÜLER



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, akademik çalışma yapılması yönüyle son derece destekleyici ve motive edici olan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT'a asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince bana olan katkılarından dolayı saygılarımı sunarak teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimi süresince her sorumda güncel yeni bilgilerle beni aydınlatan, literatür taramanın, akademik yazı yazmanın gerekliliği ve inceliklerini öğreten Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU'na, tez danışmanım olduğu için, bana aktardığı kıymetli bilgiler ve tecrübeler için, asistanlık boyunca ve özellikle tez yazma döneminde gösterdiği sabır, güler yüz ve nezaket için sonsuz saygılarımı sunar teşekkür ederim .

Hasta yönetimi esnasında net karar verebilmenin ve özgüvenin oluşması için gerekenleri ve arka planını gösteren, bilgi, tecrübe ve vicdanla hasta yönetimi yaparken terazi kadranını hep ortada tutmak için gösterdiği çabayla, insani yönden ve doktorluk yönüyle örnek aldığım Doç. Dr. Reyhan Ayaz BİLİR'e verdiği tüm emekler için, hep yüksek enerjisi, güler yüzü, samimi muhabbeti için çok teşekkür eder, kendisine saygı ve sevgilerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince mesleki becerilerimin gelişmesine katkısı olan Op. Dr. Oğuz Devrim Yardımcı, Op. Dr. Cemalletin Özarpacı, Op. Dr. Özgür Aydın Tosun, Op. Dr. Gamze Erdem, Op. Dr. Ergül Demirçivi, Op. Dr. Canan Satır Özel'e teşekkürlerimi sunarım.

Cerrahi becerilerimin gelişmesinde ve üzerimde çok emeği olan Doç.Dr. Mehmet Küçükbaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İlk ameliyatlarımın birçoğunu yaptıran abimiz merhum Op. Dr. Taner Günay'a saygılarımı sunar Allah'tan rahmet dilerim.

Dört yıllık asistanlık sürecimde beraber hem zor zamanlar hem de çok güzel günler geçirdiğimiz çok sevdiğim değerli asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığımız ebe, hemşire ve hastanemizin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde benim kadar emeği bulunan, her daim sevgi ve desteklerini üzerimde hissettiğim Babam İbrahim Güler ve Annem Zuhale Güler'e minnet, sevgi ve saygılarımı sunarım

Her daim yanımda olup beni destekleyen sevgili eşim Op. Dr Cansu Kanlıoğlu Güler'e tez yazma sürecindeki yardımları, sabrı, güler yüzü için sonsuz teşekkürler ve sevgiler. Ve tabi ki dört aydır hayatımda olup iş hayatının yorgunluğunu, stresini bir gülüşüyle unutturan; hayata dair umutlarımı her daim canlı tutan canım kızım Göksu Güler, iyi ki hayatımızdasın.

Dr. Yücel GÜLER



İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Tanı Kriterleri, Prevalans ve PKOS Fenotipleri	4
2.1.3. Patofizyoloji	7
2.1.3.1. Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon	7
2.1.3.2. Overyan ve Adrenal Hiperandrojenizm (Artmış Steroidogenez)	9
2.1.3.3. Hiperinsülinemi	11
2.1.3.4. Obezite	12
2.1.3.5. Prenatal veya Postnatal Dönemde Androjen Maruziyeti.....	12
2.1.3.6. Genetik Faktörler	12
2.1.4. Semptom ve Klinik Bulgular	13
2.1.4.1. Ovulatuvar ve Menstrüel Disfonksiyon.....	14
2.1.4.2. Hiperandrojenemi	15
2.1.4.2.1. Klinik Hiperandrojenemi	15
2.1.4.2.2. Biyokimyasal Hiperandrojenemi	17
2.1.4.3. İnfertilite	18
2.1.4.4. PKOS ve Gebelik.....	19
2.1.4.5. Uzun Dönem Sağlık Riskleri	20
2.1.4.5.1. Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabetes Mellitus	20
2.1.4.5.2. Obezite	22
2.1.4.5.3. Dislipidemi ve Metabolik Sendrom	22
2.1.4.5.4. Kardiyovasküler Hastalık.....	23
2.1.4.5.5. Endometrial Hiperplazi ve Kanser	23
2.1.4.5.6. Duygudurum Bozukluğu	24

2.1.5. Laboratuvar ve USG Bulguları	24
2.1.6. PKOS ve Benzer Klinik Durumların Ayırıcı Tanısı	26
2.1.6.1. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları.....	27
2.1.6.2. Hiperprolaktinemi.....	27
2.1.6.3. Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	27
2.1.6.4. Cushing Sendromu	28
2.1.6.5. Adrenal ve Overyan Androjen Salgılayan Tümörler.....	28
2.1.6.6. Şiddetli İnsülin Direnci Sendromları (HAIR-AN Sendromu)	29
2.1.7. PKOS Klinik Yönetim	29
2.1.7.1. Yaşam Tarzı ve Beslenme Alışkanlığında Değişiklik.....	29
2.1.7.2. Menstrüasyon Regülasyonu ve Endometriumun Korunması	29
2.1.7.3. Hiperandrojenemi Semptomlarının Tedavisi.....	30
2.1.7.4. Metabolik Bozuklukların Tedavisi	31
2.1.7.5. İnfertilite Yönetimi	32
2.2. KİSSPEPTİN	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI SEÇİMİ	38
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	39
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	40
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	65
KAYNAKÇA.....	70
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	

KISALTMALAR

A.....	Androstenedion
ACTH.....	Adrenokortikotropik hormon
AE-PCOS.....	‘Androgen Excess and PCOS Society’ (Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu)
AES.....	‘Androgen Excess Society’ (Androjen Fazlalığı Topluluğu)
AFS.....	Antral folikül sayısı
AMH.....	Anti-müllerian hormon
Apo.....	Apolipoprotein
ARC.....	Arkuat nükleus
ASRM.....	‘American Society for Reproductive Medicine’ (Amerika Üreme Tıbbı Derneği)
AVPV.....	Antero-ventrikül periventriküler nükleus
BKO.....	Bel kalça oranı
cAMP.....	siklik adenzin monofosfat
CYP450.....	Sitokrom p450
DHEA.....	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S.....	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT.....	Dihidrotestosteron
DM.....	Diabetes mellitus
Dyn.....	Dynorphin
E2.....	Estradiol
ELISA.....	Enzyme-linked immuno sorbent assay
ESHRE.....	‘European Society for Human Reproduction and Embryology’ (İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Avrupa Topluluğu)
GDM.....	Gestasyonel diabetes mellitus GHT: Gestasyonel hipertansiyon
GnRH.....	Gonadotropin salgılatıcı hormon GPR: G protein ilişkili reseptör FSH: Foliküler stimulan hormon
hCG.....	İnsan koryonik gonadotropin
HDL.....	Yüksek dansiteli lipoprotein
HH.....	Hipogonadotropik hipogonadizm
HHG.....	Hipotalamo-Hipofizer -Gonadal
HOMA-IR.....	Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance Homeostatik model değerlendirme

IDF	Uluslararası diyabet federasyonu
IGF-1.....	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
KAH.....	Konjenital adrenal hiperplazi
KNDy.....	Kisspeptin-Nörokinin-Dynorfin
KOK.....	Kombine oral kontraseptif
KVH.....	Kardiyovasküler hastalık
LDL.....	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Lüteinizan hormon
mFG	Modifiye Ferriman- Gallwey
MMP	Matriks metalloproteinaz
MS.....	Metabolik sendrom
NIH	'National Institute of Health' (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
NKAH.....	Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
NKB	Nörokinin-B
NOR.....	Normal over rezervi
OGTT.....	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1.....	aktivatör inhibitör
PKO	Polikistik over
PKOS	Polikistik over sendromu
PRL	Prolaktin
RIA.....	Radyoimmun assay
SAİ.....	Serbest androjen indeksi
SHBG.....	Seks steroid hormon bağlayıcı globülin
S-T4	Serbest T4
TAC	Taşikinin
tPA	Doku plazminojen aktivatör
TSH.....	Tiroid stimulan hormon
TT.....	Total testosteron
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL.....	Çok düşük dansiteli lipoprotein
17β-HSD	17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz
17-OHP	17 hidroksi-progesteron

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri.	6
Tablo 2.2. PKOS kliniği ve bulgular.....	14
Tablo 2.3. Kılavuzlara göre polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) tarama programları	21
Tablo 2.4. PKOS ayırıcı tanı.	27
Tablo 2.5. PKOS’lu infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu tedavi seçenekleri.....	32
Tablo 4.1. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.	44
Tablo 4.2. Fertil PKOS grubu ile infertil PKOS grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.3. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.	45
Tablo 4.4. İnfertil PKOS grubu ile kontrol grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.	45
Tablo 4.5. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.	46
Tablo 4.6. Fertil PKOS grubu ile infertil PKOS grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.	46
Tablo 4.7. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.	47
Tablo 4.8. İnfertil PKOS grubu ile kontrol grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.	47
Tablo 4.9. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.	48
Tablo 4.10. Fertil PKOS grubu ile infertil PKOS hasta grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.11. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.	49
Tablo 4.12. İnfertil PKOS grubu ile kontrol grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.	50
Tablo 4.13. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.14. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.15. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.16. İnfertil PKOS hasta grubu ile kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.17. Yaş faktörü kontrolü ile grupların Kisspeptin düzeyleri analizi.	53

Tablo 4.18. Yaş kontrolü altında Kisspeptin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	54
Tablo 4.19. Fertil PKOS grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.	54
Tablo 4.20. İnfertil PKOS hasta grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.	57
Tablo 4.21. Kontrol grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.	60
Tablo 4.22. Fertil PKOS grubundaki hastalarda Kisspeptin düzeylerine etki eden parametrelerin belirlenmesi.	62
Tablo 4.23. İnfertil PKOS grubundaki hastalarda Kisspeptin düzeylerine etki eden parametrelerin belirlenmesi.	63
Tablo 4.24. Kontrol grubundaki hastalarda Kisspeptin düzeylerine etki eden parametrelerin belirlenmesi.	63
Tablo 4.25. Kisspeptin ROC analizi sonuçları.	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks.	8
Şekil 2.2.	Overyan androjen ve östrojen üretimi.....	10
Şekil 2.3.	Modifiye Ferriman Galleway skorlaması.	16
Şekil 2.4.	Ludwig ölçeği.	17
Şekil 2.5.	Kisspeptinlerin oluşumu.	33
Şekil 2.6.	Seks steroidlerinin ARC ve AVPV üzerine etkisi.	35
Şekil 3.1.	Güç analizi.	41
Şekil 4.1.	Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grupları arasında Kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.	53
Şekil 4.2.	Fertil PKOS grubundaki hastalar ile infertil PKOS grubundaki hastaların Kisspeptin değerine göre kestirim noktasının belirlenmesi için yapılan ROC (Alıcı işletim karakteristiği)(receiver operating characteristic) analizi.	64

ÖZET

İNFERTİL VE FERTİL POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) KADINLAR İLE NORMAL OVER REZERVİ OLAN FERTİL KADINLARDA SERUM KİSSEPTİN DÜZEYLERİNİN VE BUNUN KLİNİK VE METABOLİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS), reproduktif dönemdeki kadınlarda sıklıkla görülen bir endokrin hastalıktır. Revize edilmiş Rotterdam kriterlerine göre tanı konulmuş PKOS'lu hastalar incelendiğinde hirsutizm, akne, alopesi gibi hiperandrojenizm bulguları, obezite, insülin direnci, uzun vadede Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve genellikle anovulasyona bağlı infertilite gibi klinik ve metabolik sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. PKOS, anovulatuvar infertilitenin başlıca sebebidir. Kisspeptin, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta önemli bir role sahip olan ve puberteyi tetikleyen, ovulasyon, trofoblast invazyonu, fertilite regülasyonu, doğum ve laktasyonun düzenlenmesinde rol oynayan GPR-54 olarak bilinen G protein bağlantılı reseptör ailesinin doğal ligandı olan hipotalamik bir peptittir. Bu tez çalışmasında infertil ve fertil PKOS'lu kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlarda serum kisspeptin düzeylerinin ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Jinekoloji ve İnfertilite Polikliniklerine başvuran 18-45 yaş arası, PKOS tanılı infertil hastalar (n=30) (Grup 1), PKOS tanılı fertil hastalar (n=30) (Grup 2) ve normal over rezervi (NOR) olan fertil, non-PKOS kadınlar (n=30) (Grup 3) grubu çalışmaya dahil edildi. PKOS tanısı, revize edilmiş Rotterdam kriterlerine göre kondu. Jinekolojik muayene esnasında transvajinal ultrason ile antral folikül sayımı yapıldı. Antropometrik ve klinik parametrelerden beden kitle indeksi (BMI), infertilite süresi, menstrüel siklus uzunluğu ve menstrüel period süresi; metabolik parametrelerden bel-kalça çevresi kaydedildi. Katılımcılardan mensesin 2-3. günlerinde, uzun gece açlığını takiben sabah saat 8⁰⁰-10⁰⁰'da periferik venöz kan örneği alınarak açlık kan şekeri, açlık insülin, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid, glikolize

hemoglobin (HbA1C), homeostasis model assesment insülin resistance (HOMA-IR) değerleri; hormonal parametrelerden anti-mülleryan hormon (AMH), total testosteron, serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), estradiol, dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), 17-hidroksiprogesteron (17-OH progesteron), androstenedion, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4, kisspeptin düzeyleri ve hemogram çalışıldı. Hemogram sonucunda inflamatuvar belirteçlerden eritrosit dağılım genişliği (RDW), mean platelet volüme (MPV), nötrofil, lenfosit, monosit, platelet düzeyleri değerlendirildi. Hastalar Ferriman Gallwey skorlama (FGS) sistemine göre hirsutizm bulguları için değerlendirildi. Serbest androjen indeksleri ve HOMA-IR değerleri hesaplandı. Sonuçlar üç grup arasında karşılaştırıldı. Verilerin analizi SPSS 24.0 ile yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (Ortalama, Standart Sapma) yararlanıldı. Çalışmada 3 grup arasındaki parametreler karşılaştırılırken ANOVA testi (tek yönlü varyans analizi) kullanılırken grupların ikili karşılaştırılmalarında Student-t testi kullanıldı. Çalışmada grupların kisseptin üzerindeki etkisinin yaş etkisinden ayrıştırılarak incelenmesi için ANCOVA testi yapıldı. Yapılan çalışma kapsamında kisseptin ile diğer parametreler arasındaki ilişki korelasyon testi ile incelenirken yaş etkisi arındırılarak kisseptin ile diğer parametreler arasındaki ilişki kısmi korelasyon testi ile incelendi. Bununla birlikte her bir grupta kisseptin üzerinde etkili değişkenlerin belirlenmesi için regresyon analizi yapıldı. Son olarak çalışmada grup 1 ve grup 2 arasında kisseptin açısından kesme değerinin belirlenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Elde edilen tahminler %95 güven aralığında oluşturulmuştur. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olması kabul edildi.

Bulgular: Yapılan ANOVA testi araştırma sonuçlarına göre üç grup arasında Kisspeptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$); Kisspeptin ortalama 444,80 pg/ml değeri ile en yüksek infertil PKOS hasta grubunda, ortalama 333,02 pg/ml değeri fertil PKOS grubunda ve ortalama 244,20 pg/ml değeri kontrol grubunda ölçülmüştür. Yapılan ROC analizine göre infertil PKOS ve fertil PKOS gruplarının ayırımında kestirim değeri 258,59 pg/ml'dir. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunun yapılan ikili grup analizlerinde Kisspeptin düzeylerinin ikili her karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Fertil PKOS hasta grubunda Kisspeptin ile menses süresi arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,041$; $r: 0,376$). İnfertil PKOS hasta grubunda Kisspeptin ile FGS ($p: 0,035$; $r: 0,387$), total AFS ($p: 0,016$; $r: 0,437$), AMH ($p: 0,024$; $r: 0,411$) ve total testosteron ($p: 0,036$; $r: 0,385$) arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır.

Kisspeptin ile mens süresi ve serbest T4 arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. AMH pozitif yönde ve anlamlı düzeyde etki göstermektedir. Kontrol grubu korelasyon analizleri Kisspeptin ile FGS (p: 0,004; r: 0,522), DHEA-S (p: 0,008; r: 0,474), total testosteron (p: 0,012; r: 0,454), androstenedion (p: 0,044; r: 0,370) ve SAI (p: 0,015; r: 0,44) arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Çalışmamızda infertil PKOS grubunda ortalama Kisspeptin düzeyi fertil PKOS grubuna göre; fertil PKOS grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Kisspeptin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Kisspeptin düzeyleri ölçümü PKOS ve PKOS nedenli infertilitenin öngörülmesinde kullanılabilir. Fakat kisspeptinin klinik, biyokimyasal, hormonal ve inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini daha iyi anlayabilmek ve reproduktif sistem üzerine etkisini tam olarak aydınlatılabilmek için daha fazla sayıda hasta ve PKOS fenotiplerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, kisspeptin, oligo-anovulasyon, infertilite

ABSTRACT

ASSOCIATIONS OF SERUM KISSPEPTIN LEVELS WITH CLINICAL AND METABOLIC PARAMETERS IN INFERTILE AND FERTILE WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) AND FERTILE WOMEN WITH NORMAL OVARIAN RESERVE

Aim: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine system disease in women who are in the reproductive period. When we examined patients with PCOS diagnosed according to the revised Rotterdam criteria, findings of hyperandrogenism such as hirsutism, acne, alopecia, clinical and metabolic findings such as obesity, insulin resistance, Type 2 Diabetes Mellitus (DM), cardiovascular diseases (CVD), and generally infertility due to anovulation results appear. PCOS is the main cause of anovulatory infertility. Kisspeptin is a hypothalamic peptide, a natural ligand of a G protein-linked peptide family known as GPR-54, which plays an important role in the hypothalamo-pituitary-gonadal hormonal axis, triggering puberty, ovulation, trophoblast invasion, fertility regulation, and retention of birth and lactation. In the light of all this information, we aimed to investigate associations of serum kisspeptin levels with clinical and metabolic parameters in infertile and fertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and fertile women with normal ovarian reserve.

Material and method: 30 infertile patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (group 1) and 30 fertile patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (group 2) and 30 fertile patients with normal ovarian reserve (NOR) (non-PCOS group 3), aged between 18-45 years, who visited Istanbul Medeniyet University School of Medicine Prof Dr Suleyman Yalçın City Hospital Gynecology and Infertility out-patient clinics were included in the study. The diagnosis of PCOS was made according to the revised Rotterdam criteria. Antral follicle count was performed by transvaginal ultrasound during the gynecological examination. Anthropometric and clinical parameters such as body mass index (BMI), infertility duration, menstrual cycle length and menstrual period duration;

waist-hip circumference were recorded. 2-3. on days, after a long night fasting, peripheral venous blood sample was taken at 8: 00-10: 00 in the morning, fasting blood glucose, fasting insulin, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglyceride, HbA1C, homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA-IR) values; hormonal parameters, anti-mullerian hormone (AMH), total testosterone, free testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), 17-hydroxyprogesterone (17-OH progesterone), androstenedione, prolactin, thyroid stimulating hormone (TSH), free T4, kisspeptin levels and complete blood count (CBC) were studied. Erythrocyte distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), neutrophil, lymphocyte, monocyte and platelet levels of the patients were taken from the CBC work-up and were measured as inflammatory markers. Patients were evaluated for hirsutism according to the Ferriman Gallwey scoring system. Free androgen indices and HOMA-IR values were calculated. The results were compared between the three groups. Data analysis was done with SPSS 24.0. Descriptive statistical methods (Mean, Standard Deviation) were used while evaluating the study data. In the study, ANOVA test (one-way analysis of variance) was used when comparing the parameters between the 3 groups, while Student-t test was used for pairwise comparisons of the groups. To evaluate kisspeptin levels independent from the patient age, the difference of kisspeptin levels between study and control groups was determined using ANCOVA test. Within the scope of the study, the relationship between kisspeptin and other parameters was examined with the correlation test. However the age-independent relationship between kisspeptin and other parameters was examined with the partial correlation. In addition, regression analysis was performed to determine the variables affecting the kisspeptin levels in each group. Finally, ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis was performed to determine the cut-off value for kisspeptin between group 1 and group 2. The estimations obtained were formed with a confidence interval of 95%. A p value of <0.05 was accepted for statistical significance.

Findings: According to the results of the ANOVA test research, there was a statistically significant difference between the three groups in terms of Kisspeptin values ($p < 0.05$); Kisspeptin level was highest in the infertile PCOS group with a mean value of 444.80 pg/ml, a mean value of 333.02 pg/ml in the fertile PCOS group, and a mean value of 244.20 pg/ml in the control group. According to the ROC analysis, the cut-off value was 258.59 pg/ml in the differentiation of infertile PCOS and fertile PCOS groups. In the double group analyzes of the fertile PCOS, infertile PCOS and control groups, kisspeptin levels were statistically significant in each paired comparison ($p < 0.05$). In the fertile PCOS group,

there was a positive and moderately strong correlation between Kisspeptin and menses time ($p < 0.041$; $r: 0.376$). There is a positive and moderately strong relationship between Kisspeptin with FGS ($p: 0.035$; $r: 0.387$), total AFS ($p: 0.016$; $r: 0.437$), AMH ($p: 0.024$; $r: 0.411$) and total testosterone ($p: 0.036$; $r: 0.385$) in the infertile PCOS group. There is a negative and moderately strong relationship between Kisspeptin and duration of menstruation and free T4. AMH has a positive and significant effect to Kisspeptin. Control group correlation analysis show that, there is a positive and moderately strong relationship between Kisspeptin with FGS ($p: 0.004$; $r: 0.522$), DHEA-S ($p: 0.008$; $r: 0.474$), total testosterone ($p: 0.012$; $r: 0.454$), androstenedione ($p: 0.044$; $r: 0.370$) and SAI ($p: 0.015$; $r: 0.44$).

Results: In our study, the mean KP level was significantly higher in the infertile PCOS group compared to the fertile PCOS group. And the mean KP level was significantly higher in fertile PCOS group compared to the control group. The differences were statistically significant. According to our study, measurement of Kisspeptin levels can be used to predict PCOS and PCOS-induced infertility. However, studies involving more patients and PCOS phenotypes are needed in order to better understand the relationship of kisspeptin with clinical, biochemical, hormonal and inflammatory markers and to fully elucidate its effect on the reproductive system.

Keywords: PCOS, kisspeptin, oligo-anovulation, chronic anovulation, infertility

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda adet düzensizlikleri, androjen yüksekliğine ait belirtiler, obezite ve infertilite gibi değişik klinik durumlarla karakterize reproduktif dönemin en sık görülen endokrin hastalığıdır. Görülme sıklığı National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre %6-10, revize edilmiş Rotterdam kriterlerine göre %10-15 civarındadır (1, 2). Revize edilmiş Rotterdam kriterlerine göre; 1-oligo-anovulasyon, 2-klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, 3- ultrasonografide overde polikistik over görünümünün olması (2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış 10 ml üzerine over volümü) kriterlerinin en az ikisinin varlığı ile tanı konulur (3). PKOS'un özellikleri ile benzerlik gösteren non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu ve anovulasyon için yetersiz lutein hormonu ve prolaktin artışı tanı koyulmadan önce dışlanmalıdır (4). PKOS etiyolojisinde hipotalamo–hipofizer–gonadal eksenin işleyişin bozulması, steroidogenez defektleri, intraovaryen büyüme faktörlerinin salgısında bozukluk, genetik faktörler, insülin direnci gibi farklı mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir (5, 6). Fakat PKOS'un etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

PKOS'lu kadınlarda anovulasyona bağlı oligomenore ve amenore gibi menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenemi bulguları, uzun vadede ise infertilite, lipid metabolizma bozuklukları, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (7, 8). Bu nedenle PKOS tanısını net olarak koyabilmek ve bu hastalığa bağlı gelişebilecek sağlık problemlerini önleyebilmek ya da tedavi edebilmek toplum sağlığı açısından önem arz eder. Bununla birlikte PKOS, anovulatuvar infertilitenin başlıca nedenlerinden biridir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofiz bezinden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) salınmasından sorumludur ve bu mekanizmanın doğru çalışması insanlarda ovulasyonu sağlayarak üreme fonksiyonunun kontrolünde öncü bir role sahiptir. PKOS'lu hastalarda tüm menstrüel siklus boyunca persiste eden hızlı bir GnRH pulse salınım frekansı söz konusudur (9). GnRH pulsatilitesindeki bu değişiklik tüm siklus boyunca aşırı LH salgılanmasına yol açar. Aşırı LH salgılanması PKOS'un yaygın bir endokrinolojik bulgusudur ve normal ovulasyonu engeller. Bu durumun GnRH'nin ana düzenleyicisi olduğu düşünülen hipotalamik kisspeptin

ekspresyonu ile yakın bir ilişkisi olabilir (9,10). GnRH salınımı çeşitli hormonal uyarılar negatif ve “pozitif feedbackler” ve kisspeptin başta olmak üzere çeşitli nöropeptitler ile kontrol edilir.

Kisspeptin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta önemli bir rol oynayan, ilk olarak insan plasentasından elde edilmiş, GPR-54 olarak bilinen 54 aminoasitten oluşan G protein bağlantılı reseptör ailesinin doğal ligandıdır (11). Hipotalamo- hipofizer-gonadal aksı etkileyerek puberteyi başlattığı, ovulasyonun regülasyonu ve fertilitede önemli rol oynadığı düşünülmektedir (12, 13). Kiss-1 geni tarafından kodlanır. Kiss-1 gen ekspresyonu defektleri hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili olarak saptanmıştır. Bu nedenle kisspeptinin GnRH pulsatiliyeti üzerinde etkili olduğu fikri ortaya çıkmıştır. PCOS'ta yüksek serum kisspeptin seviyelerine ilişkin gözlemler, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen aşırı aktivitesinden kisspeptin sistemindeki aşırı aktivitenin sorumlu olduğu hipotezine karşılık gelir. Bu da adet bozukluklarına, hiperandrojenemiye ve hiperandrojenizme, anovulasyona ve infertiliteye neden olur (10).

Literatüre bakıldığında PKOS'lu hastalarda serum kisspeptin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmaların bir kısmında serum kisspeptin düzeyleri PKOS hasta grubunda sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat infertil ve fertil PKOS'lu kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlardaki kisspeptin düzeylerinin değerlendirildiği yeterli çalışma olmamakla birlikte literatürde farklı sonuçlar yer almıştır. Bu nedenle, PKOS'ta bir biyobelirteç olarak kisspeptinin infertilite ile ilişkisinin araştırılması amacıyla, infertil ve fertil PKOS'lu kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlarda serum kisspeptin düzeylerinin ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisinin araştırılmasını planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

PKOS, oligomenore, amenore gibi menstrüel düzensizlikler, klinik ve/veya laboratuvar hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide polikistik over morfolojisi kriterleri ile karakterize reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (4). Polikistik over tanımı ilk olarak 1814 yılında yapılmıştır. 1935 yılında ise Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal, anovulasyon ile seyreden bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardır. Stein ve Leventhal amenore saptanan ve büyük polikistik overleri olan hastalardan bilateral olarak yaptıkları “wedge” rezeksiyon sonucunda hastaların tamamında düzenli menstruasyonun yeniden başladığını göstermişlerdir. Bazı histolojik çalışmalar polikistik yapıdaki overlerin normal overlerden iki kat daha fazla yüzey alanına sahip olduklarını göstermiştir. Ayrıca bu overlerin folikül sayısının iki kat fazla olduğunu, %50 daha kalın ve daha fazla kollajen içeren tunika tabakasından, 5 kat daha kalın subkortikal stromadan ve dört kat daha fazla sayıda hilar hücre alanından oluştuklarını göstermiştir. Bu çalışmalar sonucu hilar hücrelerin aşırı artışı ve aşırı artmış stroma ile karakterize hipertekozis terimi ortaya çıkmıştır (14). 1958’de Mc Arthur, Ingersoll ve Worcester PKOS’lu hasta grubunda idrarda LH seviyelerinin yüksek olduğunu saptadı (15). 1980’de Yen ve arkadaşları PKO görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen salgılanmasında anormallikler olduğunu bildirmiş, serum LH/FSH oranının arttığını ortaya koyarak PKOS’un tanısında kullanılmasını önermiştir (16). Bütün bu bilgiler ışığında biyokimyasal hiperandrojenizm belirlenebilmiş, ultrasonografi ile polikistik overler saptanmış, insülin direnci – PKOS bağlantısı da ortaya konmuş ve PKOS multisistemik metabolik- reproduktif bir sendrom olarak kabul görmüştür.

2.1.2. Tanı Kriterleri, Prevalans ve PKOS Fenotipleri

PKOS kadınlarda görülen en sık endokrin bozukluk olup prevalansı tanıda kullanılan kriterlere ve toplumlara göre değişiklik göstermektedir. PKOS tanısı için şu ana kadar aşağıda belirtilen 4 konsensus bildirilmiştir.

1. National Institute of Health (NIH) (Milli Sağlık Enstitüsü) 1990
2. Rotterdam Consensus 2003
3. Androgen Excess Society 2006 (AES) (Androjen Fazlalığı Derneği)
4. Androgen Excess and PCOS Society 2009 (AE-PCOS) (Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği)

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) 1990 yılındaki PKOS Konferansı'nda, PKOS tanısı için kabul edilen spesifik kriterler önem sırasına göre (a) hiperandrojenizm ve /veya hiperandrojenemi, (b) kronik anovulasyon ve bu iki kriterle birlikte (c) benzer klinik tabloya sebep olan tiroid hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi gibi diğer hastalıkların dışlanması olarak tanımlanmıştır (3, 17). O dönemde Kuzey Amerika'da ultrasonografinin kullanımı yaygın olmadığı için ultrasonda polikistik over görüntüsünün tanı kriterleri arasında yeri yoktu. 2003 yılında Rotterdam'da, 'The American Society for Reproductive Medicine' ve 'European Society of Human Reproduction and Embryology' (ASRM/ESHRE) tarafından PKOS tanımı ultrasonda polikistik over görüntüsü de tanı kriteri olarak eklenerek yeniden düzenlenmiştir (3). Hiperandrojenemi yapan diğer etiyolojik sebepler dışlanarak aşağıdaki üç kriterden ikisinin olması ile tanı konulmuştur (3).

- Oligo-anovulasyon
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- Ultrasonografide polikistik over görünümü

Polikistik over tanımı ultrasonografik olarak en az bir overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 folikül olması, $\geq 10\text{cm}^3$ over hacmi olarak yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tanımlar tanıda yer almamıştır. Oligo- anovulasyon ise yılda 8 veya daha az adet görme olarak tanımlanmıştır. Androjen Fazlalığı Derneği'nin 2006 ve 2009 yıllarında belirlediği PCOS tanı kriterleri ise; klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme ek olarak over disfonksiyonu olarak tanımlandı. Oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik over görünümünün olması over disfonksiyonu olarak kabul edildi (4). ESHRE 2008'de, 2003 Rotterdam kriterlerine ek olarak sadece ultrasonografik olarak polikistik over görünümü kriterinde değişiklik yaptı. Böylece $\geq 10\text{cm}^3$ over hacmi ve ≥ 20 antral follikül sayısı polikistik over görünümü olarak kabul gördü (18).

National Institutes of Health (NIH) 2012 yılında, PCOS tanı kriterleri olarak, 2003 Rotterdam kriterlerini kabul etti. Yapılan yeni düzenleme ile ilk kez PKOS için fenotipler tanımlandı (19). Tanımlanan fenotiplerden Fenotip A (tam PKOS veya klasik tip), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve ultrasonografik olarak polikistik over görünümü; Fenotip B (klasik tip), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon; Fenotip C (ovulatuar tip), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografik PKO görünümünün yer aldığı tip; Fenotip D (hiperandrojenik olmayan tip) ise, oligo-anovulasyon ve ultrasonografik PKO görünümünün yer aldığı PKOS fenotipi olarak belirlendi. NIH kriterlerinin yalnızca A ve B fenotiplerini, Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği kriterlerinin A, B ve C fenotiplerini ve Rotterdam kriterlerinin dört fenotipin tümünü içerdiğine dikkat edilmelidir. PKOS’lu kadınların yaklaşık üçte ikisini klasik PKOS tipi oluşturur ve klasik tipte menstrüel düzensizliklerle daha sık karşılaşılır (20). PKOS fenotipleri arasında metabolik özellikleri karşılaştıran bazı çalışmalar diğer tiplere kıyasla klasik tipte, insülin seviyesinin, insülin direncinin, obezite ve metabolik sendrom görülme riskinin arttığını göstermiştir (21). Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hiperandrojenik olmayan tip fenotip D’ye sahip PKOS’lu kadınlarda, lipid metabolizma bozuklukları diğer tiplere kıyasla daha az oranda görülmektedir (22). Klasik tipte karşılaştırdığımızda daha düşük LH/FSH ve testosteron seviyelerinin yanı sıra daha yüksek seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri saptanmıştır (23). Ayrıca yapılan tüm konsensuslarda, hastalarda androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi, ‘Cushing’ Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları ve hiperprolaktineminin dışlanması gerektiğinin PKOS tanısını koyabilmek için gerekli olduğu belirtilmiştir. PKOS tanısında bu zamana kadar kullanılan tüm kriterler dernek kararlarına göre aşağıda (Tablo 2.1) özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri.

1990 National Institutes of Health	• Kronik anovulasyon • Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2003 European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)-American Society for Reproductive Medicine (ASRM)-Rotterdam	• Oligo-anovulasyon • Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm • Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü * USG kriteri; $\geq 10\text{cm}^3$ over hacmi veya 12'den fazla antral follikül * 3 kriterden en az 2'sine sahip olması gerekli
2006-2009 Androgen Excess and PCOS Society	• Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm • Over disfonksiyonu* * Over disfonksiyonu; oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik over görünümü
2008 European Society of Human Reproduction and Embriology	• 2003 Rotterdam kriterlerine ilaveten ultrasonografik polikistik over görünümü kriteri düzenlendi. * USG kriteri; $\geq 10\text{cm}^3$ veya USG ile saptanan 20'den fazla antral follikül sayısı
2012 National Institutes of Health	• 2003 Rotterdam kriterlerini kabul etti. * 2003 Rotterdam kriterlerine ek olarak, PKOS fenotipleri belirlendi. ➤ Fenotip A, oligoanovulasyon, biyokimyasal ve/veya klinik hiperandroejnizm ve ultrasonografik olarak PCO görünümü ➤ Fenotip B, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligoanovulasyon ➤ Fenotip C, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografik olarak PCO görünümü ➤ Fenotip D ise, oligo-anovulasyon ve ultrasonografik olarak PCO görünümü

Avrupa, Asya, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'ni kapsayan 2016 yılında yapılan bir metaanalize göre, PKOS prevalansı tanıda kullanılan kriterlere göre değişmektedir (1).

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

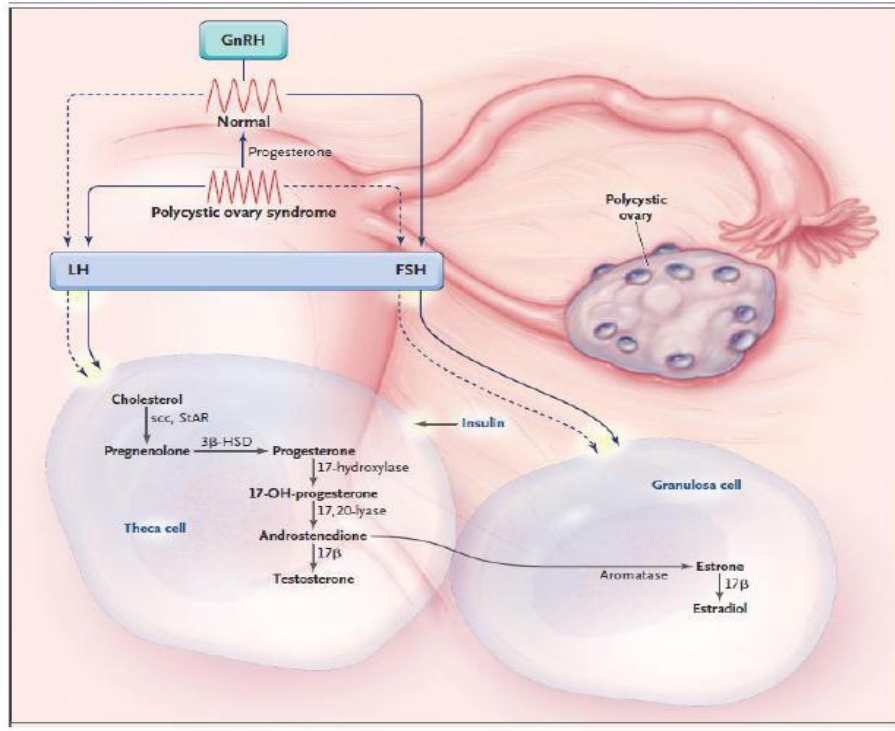
Kliniklerde sıklıkla kabul gören Rotterdam kriterlerinin 2012 yılında revize edilmiş haline göre prevalans ortalama %15 civarındadır. Anovuluar kadınlarda PKO görülme sıklığı %75'tir (24). Düzenli adet gören kadınların ise %25'inde ultrasonografik incelemelerinde PKO saptanabilmektedir (23).

2.1.3. Patofizyoloji

Etiyolojisi tam olarak bilinmemek beraber PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan kompleks endokrin hastalıktır. PKOS'lu kadınların yaklaşık yüzde 90'ında ovaryan hiperandrojenizm vardır. Vakaların yaklaşık yarısında da insülin direnci, obezite veya LH düzeyinde yükselme görülür. etiyopatogeneizde, hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksta anormalliğe yol açıp LH sekresyon sıklığı ve amplitüdünde artışa sebep olan, nöroendokrin bozuk ile seyreden çeşitli mekanizmalar speküle edilmektedir. PKOS'ta görülen metabolik ve reproduktif sorunların polikistik over morfolojisine bağlı gelişen kronik anovulasyona mı yoksa kronik anovulasyon sonucunda oluşan polikistik over morfolojisine mi bağlı olup olmadığı halen net olarak ortaya konulamamıştır (25). Özetle PKOS patogenezinde suçlanan mekanizmalar, hipotalamohipofizer disfonksiyon (nöroendokrin bozukluğa bağlı LH salınım frekansında ve amplitüdünde artış), ovaryan ve adrenal hiperandrojenizm (artmış steroidogenez), hiperinsülinemi (insülin direncine sekonder gelişen), obezite, prenatal veya postnatal dönemde androjen maruziyeti ve genetik faktörlerdir (6).

2.1.3.1. Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon

Steroidogenez ve folikülogenez, GnRH nöron ağı ile kontrol edilen nöroendokrin mekanizmaların hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerindeki etkisi sonucu gerçekleşir. Bu aks normal işlediğinde median eminensten ve hipofiz portal sistemindeki GnRH terminallerinden pulsatil bir şekilde GnRH salınır. Salınan GnRH hipofiz bezinden LH ve FSH salgılanmasını uyarır. FSH, foliküler gelişim için ilk uyarıyı yapar ve ayrıca granülosa hücre aromatisasyonu ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlar (Şekil 2.1). LH'nin primer görevi luteal fazda pik yaparak ovulasyonu sağlayıp progesteron salınımını arttırmak olmakla birlikte foliküler fazda da kritik bir role sahiptir. LH teka hücrelerinden androjen sentezini indüklemek ve menstrüel siklus ortasında oosit olgunlaşmasını başlatmaktan sorumludur.



Şekil 2.1. Hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks.

Gonadotropin sekresyonu için pulsatil GnRH uyarısı gereklidir. Menstrüel siklus boyunca GnRH sekresyonunun pulsatilite ve amplitüdündeki değişiklikler FSH ve LH salınımının amplitüdünü ve sıklığını düzenler; bu da folikülogenez ve steroidogeneze aracılık edecek sinyalleri sağlar (26). Üretilen ovaryan steroidler ve GnRH nöronları arasında bir “feedback” mekanizma vardır. Yüksek seviyelerde karşılanmamış serbest östrojen direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek FSH düzeylerini baskılar; daha sonraki süreçte baskılanan FSH’a sekonder GnRH düzeyleri artar ya da dolaylı olarak GnRH’ın kendi GnRH reseptörlerini arttırmasını stimüle ederek hipofiz bezinin duyarlılığını arttırabilir (27). GnRH nöronları, östrojen reseptörü-alfa gibi, seks steroidlerinin feedback etkilerini gösterebilmesi için başlıca reseptörlerden yoksundur dolayısıyla böyle bir merkezi düzenlemenin gerçekleşebilmesi için GnRH nöronlarından daha yukarı seviyede etki gösteren bir mediatör ya da nöropeptit olmalıdır hipotezi akıllara gelmektedir. Bu yönde Kiss-1 sisteminin işlev bozukluğu olabileceğini öngören yeni kanıtlar vardır (10,28).

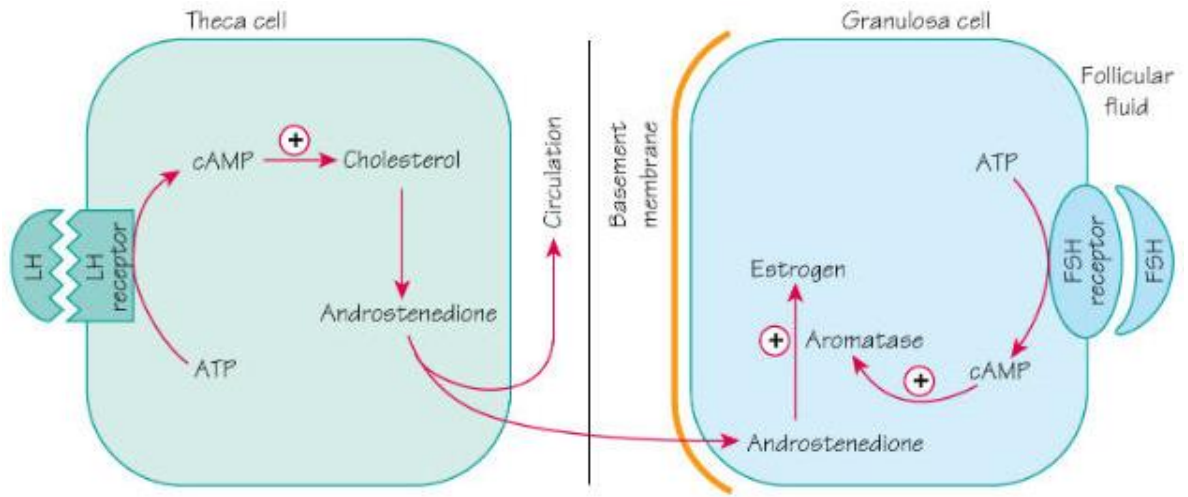
Yukarıda bahsedilen mekanizmalar yoluyla artmış GnRH pulsatilitesinin LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırmasının patogeneizde rol oynadığı düşünülür (29). Böylelikle LH’nın hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde artışı söz konusu olur. Tüm bu gözlemler sonucunda aşırı LH sekresyonu, artmış aşırı androjen üretiminin, over foliküllerinin gelişim bozukluğu ile dominant folikülün seçilememesinin ve anovulasyonun önemli bir nedenidir (28, 29). PKOS’lu

hastalarda LH/FSH oranı yüksek saptanır. Bu değişikliklere GnRH puls sıklığının artışı, GnRH'a yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir.

GnRH'nin pulsatil salınımı lokal olarak çeşitli nöropeptitler, katekolamin ve opiatlar tarafından kontrol edilmektedir. Son yıllarda, Kiss-1 geni tarafından kodlanan bir nöropeptit olan kisspeptinin ve arkuat nükleustan salınan kisspeptin, nörokinin B ve dinorfin (KNDy nöronları olarak da adlandırılır ve Kiss 1 sistemini oluşturur) olarak ifade edilen nöronal bir subpopülasyonun GnRH pulsatilitesini etkilediği gösterilmiştir (32). Yapılan çalışmalarda kisspeptinin GnRH'nin artışına neden olduğu, nörokinin B ve dinorfinden gelen parakrin uyarı ve inhibisyonların ise pulsatil GnRH salınımını kontrol etmek için GnRH nöronlarına doğrudan sinyal gönderdiği gösterilmiştir. B-endorfin ve opioid peptitleri, anjiyotensin II, serotonin, nöropeptit-Y, nörotensin, somatostatin, kortikotropin releasing faktör, dopamin, melatonin, norepinefrin, oksitosin ve substans P gibi birçok ek nöropeptit ve nörohormonun da GnRH aktivitesini etkilediği yine çalışmalarda gösterilmiştir (32).

2.1.3.2. Overyan ve Adrenal Hiperandrojenizm (Artmış Steroidogenez)

Androjen üretimi kadınlarda hem overde hem adrenalde gerçekleşir. Overde hormon üretiminin ana kaynağı, olgunlaşan foliküllerdir. Folikülün yapısını granüloza hücreleri, teka hücreleri ve primer oosit oluşturur. Overde bulunan her hücrenin farklı enzim üretmesi nedeni ile her hücrede farklı hormonlar sentezlenir. LH hormonu uyarısı sonucu teka hücrelerinde cAMP artışı ile steroidogenez olur ve overyan androjenler üretilir (Şekil 2.2) (33,34). Teka hücreleri çoğunlukla androstenedion olmak üzere bir miktar da testosteron sentezler; sentezlenen bu hormonlar bazal membrandan granüloza hücrelerine geçer. Bu androjenler FSH reseptörü içeren granüloza hücrelerinde, FSH uyarısı ile üretilen aromataz enzim aktivitesi ile estron ve estradiole dönüştürülür (34). Sağlıklı kadınlarda testosteron üretiminin %60'ı overyan, %40'ı ise adrenal kaynaklıdır. Testosteron periferik dokularda intrasellüler 5- α redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT androjen reseptörüne en güçlü bağlanan ve en potent androjendir.



Şekil 2.2. Overyan androjen ve östrojen üretimi (33).

PKOS'lu kadınlarda, overyan androjen üretimi aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının sonucu olarak artabilir:

- Teka hücre hacminde artış
- Teka hücrelerine artmış LH uyarısı (35)
- LH uyarısına artmış teka hücre duyarlılığı (36)
- Hiperinsülinemi ile artmış LH etkisi (insülinin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2 (IGF-1, IGF-2) reseptörlerini uyarması)(37)
- Teka hücrelerinde artmış LH reseptörü, CYP11A ve CYP17 mRNA'larında artış ve yine teka hücrelerinde CYP17 ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesinde artış (38)

Androjen baskın bir mikroçevrede foliküler gelişim oluşum olumsuz etkilenir. Foliküller gelişemez, dominant folikül seçilemez ve dolayısıyla ovulasyon gerçekleşemez. Bu duruma sebep yukarıda bahsettiğimiz mekanizmalar olabileceği gibi steroid sentez disfonksiyonuna yol açan intrinsik intraovaryan bir defekt de olabilir.

PKOS'lu hastalarda adrenal ve overyan sitokrom p450c17 α enzim aktivitesinde artış saptanmıştır. Sitokrom p450c17 α , 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri olan, over ve adrenal bezde önemli role sahip bir enzim grubudur (36, 37). Bu enzim aktivitesi artar ise steroidogeneizde de artış görülür (41). PKOS'lu kadınların yaklaşık %20 ila %50'sinde adrenal bezde androjen üretiminde artış olduğu dikkati çekmektedir (42).

2.1.3.3. Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, hücrelerin insuline verdiği azalmış metabolik yanıttır. Yapılan çalışmalar obez PKOS'lu kadınların %75'inde, non-obez PKOS'lu kadınların ise %30'unda insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğunu göstermektedir (43). PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansının ve hiperinsülineminin etiopatogenezi net olmamakla birlikte bu hastalarda insülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşan tirozin ve serin otofosforilasyonunda bir defekt olduğu ortaya konmuştur (44,45). Normalde yağ doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein- 4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz transportu gerçekleşir. Postreseptör defekte bağlı olarak tirozin rezidüleri fosforile olamayıp serin rezidüleri fosforilasyona uğrar; böylece hücre içine glukoz transportu gerçekleşemez (46,47). İnsülin direncinden sorumlu tutulan bir başka mekanizma ise GLUT-4 glukoz transport molekülünün normal yapıda olmaması ve pankreas beta hücre disfonksiyonudur (48). PKOS'lu kadınlarda insülin direncine sekonder gelişen hiperinsülinemi overlerden direkt olarak androjen üretimini uyararak ve karaciğerden SHBG üretimini inhibe ederek hiperandrojenemiye yol açar (49). Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1ve 2 (IGF-1 ve IGF-2) reseptörleri bulunur (50). Yüksek insülin düzeyleri overlerdeki insülin reseptörleri veya IGF-1 reseptörlerini uyarmak kaydıyla steroidogenezi, aromataz enzim aktivitesini ve overlerdeki gonadotropin reseptör sayısında artışa yol açar. Artan IGF-1, LH reseptörlerinin sayısını artırır. Artan LH reseptörlerine daha fazla miktarda LH bağlanır. Artmış olan insülin düzeyleri insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1'i (IGFBP-1) baskılar ve böylece serbest IGF-1ve IGF-2 düzeyleri artar. IGF-1, IGF-2 ve LH hepsi birlikte teka hücrelerinde sinerjistik bir etki ile sitokrom p450c17 α enzim aktivitesini artırır. Artan p450c17 α enzim aktivitesi ile ovaryan androjen sekresyonunda artış görülür (6). Hem insülin direncine sekonder artan insülin düzeyleri hem de artan IGF-1ve IGF-2 düzeylerinin etkisi ile teka hücrelerinde hiperandrojenemi olur. Artan androjen düzeyleri granülosa hücrelerini lüteinize ederek kolesterol birikimine neden olur. Artan LH granülosa hücrelerinden östradiol salınmasına yol açar; estradiol da negatif feedback ile FSH salınımını azaltır. Folikül maturasyonu bozulur; dominant folikül seçilemez, atreziye uğrayan folikül sayısı artar ve ovulasyon olmaz. Böylelikle polikistik over sendromunun tanı kriterleri içinde olan polikistik over morfolojisi oluşur. Yapılan çalışmalar insülin ve IGF-1'in bir diğer mekanizma olan karaciğerden SHBG sekresyonunda inhibisyon yolu ile serbest androjenlerde artışa yol açarak seks steroid etkinliğini arttırdığını göstermektedir. Böylelikle östrojen ve androjenin biyolojik etkinliği artmış olur (51).

2.1.3.4. Obezite

PKOS hastalarının yaklaşık yarısı obezdir olup obez olmayan PKOS hastalarının en az üçte birinde karın içi yağ artışı vardır. Obezite insülin direncini ağırlaştırarak hiperandrojenizme katkıda bulunur. PKOS'ta obezite prevalansının yüksek olmasının nedeni henüz net değildir. PKOS'lu kadınlarda visceral yağ tabakası, cilt altı yağ tabakasına göre insülin direncine daha fazla katkıda bulunur. Obezitede insülin direncine yol açan mekanizmalardan biri de insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olan adiponektin eksikliği ve proinflamatuar sitokinlerdeki artıştır. Proinflamatuar sitokinler yalnızca insülin direncine neden olmayıp ek olarak ovaryan hiperandrojenemiye de arttırır (52,53). Hiperandrojenizm, glukoz ve doymuş yağ asidi alımına yanıt olarak dolaşımdaki monükleer hücreleri inflamatuar sitokin sekrete etmeleri için daha duyarlı hale getirir; bu durum da tekrar hiperandrojenizmi ve insülin direncini ağırlaştırarak böylece kısır bir döngü oluşur (54).

Obezite, PKOS gelişme ihtimalini, insülin direncini, insülin düzeyini arttırıp kardiyovasküler ve metabolik sonuçlarda kötüleşme yapar. Ancak obezitenin PKOS etyolojisindeki rolü henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (55). Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki, kilo kaybı androjen seviyelerini azaltarak hirsutizmde azalma, menstrüel döngüde düzelme, gebelik oranlarında artış ve glukoz ile lipid profilinde iyileşme sağlamaktadır.

2.1.3.5. Prenatal veya Postnatal Dönemde Androjen Maruziyeti

Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında prenatal ve postnatal dönemde yüksek doz androjene maruziyet olan dişi fetuslarda GnRH salınım frekansı artarak hipofiz bezinden LH sekresyonunda artış olur; bu durum folliküler gelişimin bozulması, hiperandrojenemiye bağlı menstrüel düzensizlikler ve insülin direnci ile ilişkilidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, prenatal dönemde artmış androjen maruziyetinin arkuat nukleusta (ARC) kisspeptin düzeylerinde artışa yol açtığı görülmektedir (56). Prenatal dönemdeki androjen maruziyetinin yol açtığı bu durum non-obez PKOS'lardaki yüksek LH seviyesini açıklar. Postnatal androjen maruziyetinin ise obez olup normal LH seviyesine sahip PKOS tipi ile daha çok bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir (57).

2.1.3.6. Genetik Faktörler

İkizler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları ve 1. derece akrabalarda saptanan artmış PKOS prevalansı, PKOS'un genetik geçişisinin olabileceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde yüksek androjen düzeyi ve menstrüel düzensizliklerde artış olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, baba ve erkek

kardeşlerde de androjen düzeyleri artmış olarak rapor edilmiştir (58). Monozigot ikizlerde yapılan başka bir çalışmada, PKOS bulgularının görülme oranının dizigot ikizlere göre fazla olduğu ve genetik faktörlerin PKOS etiopatogenezinde %70'den fazla oranda rol oynadığı gösterilmiştir (59). PKOS'tan sorumlu olabilecek geninin kromozom 19p13.3 üzerinde insülin reseptör geni yakınında bir bölgede yerleştiğini destekleyici çalışmalar mevcuttur. Bu bölgedeki muhtemel PKOS geni henüz tanımlanmamış olmasına rağmen steroidogenez ve insülin üretimi üzerinde etkili genlerin ekspresyonunda rolü olan sinyal ileti mekanizmalarında görevli olduğu düşünülmektedir. Etiopatogenezde rolü olabileceği düşünülen genler içinde gonadotropin salgılanmasını ve etkisini, ovaryan folikülogenezi, insülin salgılanmasını ve etkisini, enerji metabolizmasını, androjen biyosentezini düzenleyen genler sayılabilir.

Genom ilişkilendirme çalışmaları (Genom-wide association study- GWAS) kapsamında PKOS'lu hastalarda insülin ve kalsiyum sinyal yolağı ile tip II diyabetes mellitus (DM) ile ilişkili genler olduğu saptanmıştır (60). Ayrıca bu genlerin LH/human koryonik gonadotropin (hCG) reseptörleri ve FSH reseptörlerini etkileyerek infertiliteye yol açabileceği ifade edilmiştir (61,62). McAllister ve arkadaşlarının yaptığı GWAS çalışmasında ise saptanan "Differentially Expressed in Normal and Neoplastic Development isoform A1 (DENND1A)" genin V1 ve V2 varyantlarının PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizme neden olduğu rapor edilmiştir. PKOS'lu kadınlarda teka hücrelerinde DENND1A V2'nin kodladığı proteinin artışı, DENND1A V1'in kodladığı proteinin azaldığı, CYP17A1 ve CYP11A1 ekspresyonunun arttırdığı ortaya konmuştur. CYP17A geni sitokrom P450c-17 α enzimini kodlarken, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A geni ve insülin genidir. Böylelikle, teka hücrelerinde steroidogenezin indüklenmesi ile androjen sentezinin artmasına neden olduğu ifade edilmektedir (38). Tüm bu bilgiler ışığında PKOS poligenik multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Etiopatogenezde etkili olan tüm genleri ortaya koymak, PKOS fenotiplerinin heterojenitesi, PKOS'un kesin patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılamamış olması, yapılan çalışmalardaki hasta sayılarının yetersizliği gibi nedenler ile zordur.

2.1.4. Semptom ve Klinik Bulgular

PKOS anovulasyona bağlı anormal uterin kanama, infertilite, androjen yüksekliğine bağlı hirsutizm, akne, alopesi ile karşımıza gelebilir (Tablo 2.2) (59). Uzun dönemde ise insülin direnci, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve lipid metabolizma bozuklukları görülebilir.

Tablo 2.2. PKOS kliniği ve bulgular (93).

PKOS Belirti ve Bulguları	Sıklığı
Hirsutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Anormal Uterin Kanama	%30
Normal Menstrüel Patern	%22

2.1.4.1. Ovulatuvar ve Menstrüel Disfonksiyon

Menarş ve sonrasındaki 2-3 yıl içerisinde anovulatuvar sikluslar nedeniyle düzensiz menses kanaması görülebilir. Düzenli olarak 24-35 günde bir olan menstrüel siklusun daha uzun ya da kısa aralıklarla olması “menstrüel disfonksiyon” olarak adlandırılır (63). PKOS’lu hastaların yaklaşık %60 ile %85’inde menstrüel disfonksiyon görülür. Menstrüel düzensizlikler PKOS’lu hastalarda tipik olarak peripubertal dönemde başlar ve menarşta gecikmeler görülebilir. Bazen de kliniğin başlangıcı hızlı kilo alımını takiben olabilir. Mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da, PKOS’lu birçok obez kadın az miktarda (vücut ağırlığının %5-10’u) kilo kaybıyla bile daha düzenli adet görmeye başlar (64,65).

Hastalardaki menstrüel düzensizliğin şekli tipik olarak %50-90 oranında oligomenore (35 günden uzun süren aralıklarda veya yılda sekiz defadan daha az adet görme) ve daha az sıklıkla amenore (menstrüel siklusları düzenli olan bir kadında arka arkaya 3 ay, menstrüel siklusları düzensiz olan bir kadında 6 ay süre ile adet görmeme) şeklindedir (66). Bununla birlikte %20 vakada normal adet döngüsü görülürken %30 vakada ise polimenore (menstrüel siklusun 21 günden kısa sürmesi) ya da anormal uterin kanama (aşırı yoğun, sık ve uzamış adet kanaması) şeklinde menstrüel bozukluklar da görülebilmektedir. Görülen oligomenore ve amenore ovulasyonun seyrek olması ya da hiç olmamasından kaynaklanır. Ovulasyon menstrüel siklusun 21. günü bakılan serum progesteron seviyesi ile değerlendirilir. 21. gün mid-luteal progesteron seviyesinin 2,5 ng/dL’nin üzerinde olması ovulasyon varlığını gösterir. Bazı klinisyenlere göre ard arda 3 siklusun total progesteron değerlerinin ≥ 15 ng/mL üzerinde olması normal kabul edilir (63). 2,5 ng/mL’den küçük değerler ise anovulasyona işaret eder. Ancak, günümüzde mid-luteal progesteron seviyesi ile ovulasyon takibi birçok klinisyen tarafından kullanılmamaktadır. Ovulasyon takibi sıklıkla transvaginal ultrason (TVUS) ile yapılmaktadır. Menstrüel siklusları düzenli olan kadınlarda da anovulasyon olabilir. PKOS’lu kadınlar genellikle 40 yaşından sonra daha

düzenli menstrüel döngü yaşarlar. PKOS kronik anovulasyon nedenlerinin %80'lik kısmını oluşturur. Hastaların %40-60'ı kronik anovulasyona bağlı infertildir (49).

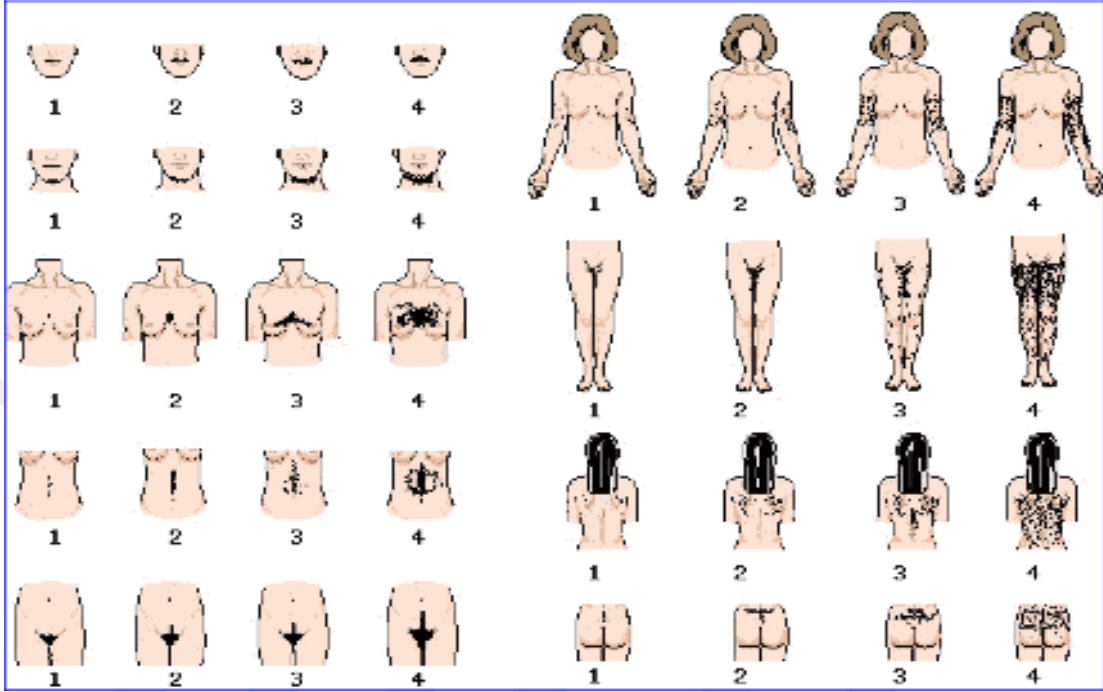
2.1.4.2. Hiperandrojenemi

Hiperandrojenizm, PKOS'un menstrüel düzensizlikten sonraki en önemli ikinci tanımlayıcı özelliğidir. Klinik olarak hirsutizm, akne ve androjenik alopesi ile kendini gösterir (67). Hiperandrojenemi klinik olarak kendini gösterebileceği gibi bazen kliniğe yansımayıp sadece biyokimyasal hiperandrojenemi de olabilir. Hiperandrojeneminin biyokimyasal göstergeleri androstenedion, dehidroksiepiandrosteron sülfat, serbest ve total testosteron değerleridir (65, 66). Azalmış SHBG değerleri de dolaylı olarak androjen düzeyini etkiler.

2.1.4.2.1. Klinik Hiperandrojenemi

Hirsutizm PKOS'lu hastalarda en sık görülen hiperandrojenemi bulgusudur. PKOS'lu kadınların %60-90'ında hirsutizm görülür (67, 68). Kıl yapısı genel olarak lanugo, vellus, terminal tip olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Lanugo erken postpartum dönemde dökülür. Vellus, kısa, yumuşak ve non-pigmente kıllardır. Terminal tip ise uzun, kalın ve pigmente erkeksi tip kıl yapısını ifade eder. Hirsutizm dolaşımdaki artmış androjen seviyeleri ve kıl foliküllerinin artmış androjen duyarlılığı sonucu üst dudak, çene, areola çevresi, üst ve alt sırt bölgeleri, üst ve alt karın bölgeleri gibi yerlerde terminal kılların erkeksi yapıda ve yoğunlukta yoğunlaşması olarak tanımlanır (72). Hirsutizmin derecesi ırklara göre değişkenlik göstermektedir. Asyalı kadınlarda Amerikalı ve Ortadoğulu kadınlara göre hirsutizmin derecesi daha azdır. Hirsutizmin derecesi Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorumla sistemine göre belirlenir (Şekil 2.3) (70, 71). Bu sistemde androjene duyarlı 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 0-4 arasında puanlandırılır. ırklara göre değişmekle birlikte genel olarak ≥ 6 - 8 eşik değerleri hirsutizm olarak kabul edilir (4). Yapılan bir çalışmada PKOS fenotip grupları arasında mFG skorunun en yüksek fenotip 2'de, en düşük ise fenotip 4'te olduğu görülmüştür (75). Hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS'tur (76). Hirsutizmin PKOS ile ilişkili olarak tanımlanması için hirsutizm yapan diğer durumların dışlanması gerekir. Androjen üreten adrenal tümörler, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, 'Cushing' Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları ve hiperprolaktinemi hirsutizme yol açabilen dışlanması gereken durumlardır. Bu nedenle özellikle menstrüel düzensizlik olan olgularda tiroid hastalıkları ve hiperprolaktinemi dışlamak için TSH, prolaktin değerleri; konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamak içinise foliküler fazda 17- hidroksiprogesteron değerlerinin bakılması gerekmektedir. Adrenal bir

neoplaziyi dışlamak için bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Hirsutizme neden olan hastalığın Cushing Sendromu olduğu düşünülen olgularda ise (santral obezite, aydede yüz, buffalo hörgücü, proksimal kas güçsüzlüğü) 24 saatlik idrarda serbest kortizol bakılması gerekir.

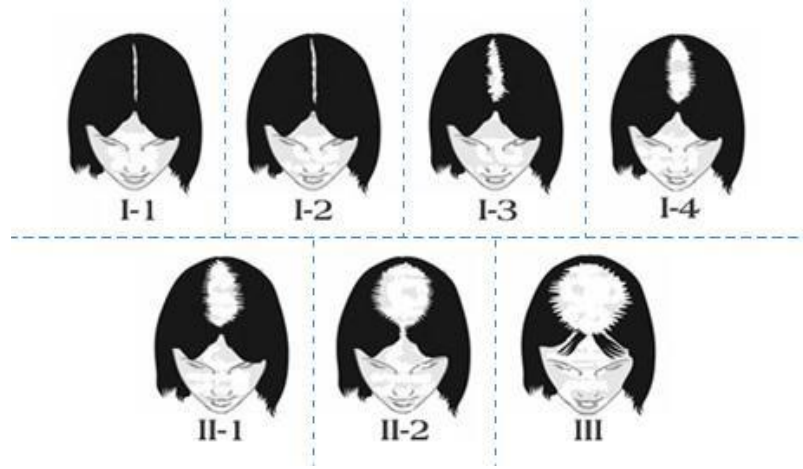


Şekil 2.3. Modifiye Ferriman Galleway skorlaması.

Hiperandrojeneminin klinik bulgularından diğer ikisi ise akne ve alopesidir. Akne hiperandrojeneminin kutanöz formudur. Eğer akne problemi ergenlik döneminden sonra da devam ediyor topikal ya da oral tedavilere cevap vermiyor ve hastada menstrüel siklus düzensizliği de var ise PKOS'a bağlı hiperandrojeneminin neden olduğu akneyi düşünmek gerekir. Yapılan çalışmalarda SHBG düzeyi düşük olan hastalarda daha ciddi seviyede akne görülmüştür (77). PKOS'ta akne görülme oranı %15-25 arasındadır (4). Akne vulgaris, androjen artışına bağlı pilosebace folliküllerden kaynaklanan aşırı sebum üretiminin neden olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Alopesi, hiperandrojeneminin bir diğer klinik bulgusudur; fakat demir eksikliği gibi çeşitli durumlarda da karşımıza çıkabildiği için tek başına güvenilir bir kriter değildir (63). PKOS'lu kadınlarda androjenik alopesi görülme sıklığı %3-34 arasındadır (20). Androjenler sakal bölgesindeki terminal kılların büyümesini uyarır; fakat saçlı derideki kıl büyümesini aksine engeller. Artan aktif androjen düzeyi saçın anagen fazını kısaltarak alopesiye neden olabilmektedir. Bu durum da santral, frontal, parietal bölgelerde saçların dökülmesi ile karakterize androjenik tip alopesiye yol açar (78). Bu hastalarda alopesi derecesini belirleyebilmek için Ludwig ölçeğinden faydalanılır (Şekil 2.4) (79). Gerek androjenik

alopesi gerek akne vulgaris olsun her ikisi de hiperandrojenemi kliniği için hirsutizm kadar iyi bir klinik gösterge değildir.



Şekil 2.4. Ludwig ölçeği.

2.1.4.2.2. Biyokimyasal Hiperandrojenemi

Hiperandrojenemi klinik olarak kendini gösterebileceği gibi bazen kliniğe yansımayıp sadece biyokimyasal hiperandrojenemi de olabilir. Hiperandrojeneminin biyokimyasal göstergeleri androstenedion, dehidroksiepiandrosteron sülfat, serbest ve total testosteron değerleri ve dolaylı olarak da seks hormon bağlayıcı globülin değerleridir (80). Testosteron, overlerden salınan başlıca androjendir ve kanda SHBG veya albümin gibi proteinlere bağlı halde bulunur. Hedef dokularda sadece serbest formdaki testosteron etki gösterir (77, 78). Denge diyalizi veya gaz-sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi gibi metodlarla ölçülen serbest testosteron düzeyleri daha güvenilirdir; ölçüm yöntemleri daha duyarlıdır (69). Fakat bu yöntemlerin kullanımı hem teknik açıdan zordur hem mali açıdan efektif değildir; bu sebeple laboratuvarlarda rutin olarak bu yöntemler yerine direkt radyoimmün test (RİA) yöntemi kullanılır (4). RİA yöntemi ile ölçülen total testosteron düzeyleri de güvenilir değildir, neredeyse %50 hastada düşük SHBG düzeyleri nedeni ile total testosteron düzeyleri de düşük saptanır (78, 79). Testosteronun dokulardaki etkisini serum ölçümleri ile belirleyemeyiz çünkü testosteron dokularda 5- α redüktaz enzimi ile daha aktif metaboliti olan DHT'ye dönüşür (4, 78). Hormonal kontraseptif ilaçlar SHBG düzeylerinde ve gonadotropin uyarısı ile salınan androjen miktarında değişikliklere yol açar. Bu sebeple, bu hastaların hormon düzeylerini en doğru şekilde değerlendirebilmek için ilacın bırakılmasını takiben en az üç ay geçmesi beklenmelidir (83). Biyokimyasal hiperandrojenemiye değerlendirebilmek için serbest androjen indeksi (SAİ) kullanılabilir. SAİ total testosteronun, SHBG'ye oranının 100 ile çarpılması sonucu ortaya çıkan değerdir (84). Dehidroksiepiandrosteron sülfat (DHEA-S) adrenal hiperandrojenizmin belirtecidir.

Androjenler, steroidler, antiepileptikler, progestagen ajanlar gibi bazı ilaçlar da androjen düzeylerini vücutta arttırarak hiperandrojenemiye sebep olabilirler. Hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularına eşlik eden çok yüksek testosteron düzeyleri (>200 ng/dl) ve DHEAS düzeyleri (700 ng/dl) androjen salgılayan ovaryan ya da adrenal kaynaklı bir tümörü akla getirmelidir (3, 78). Serum androstenedion ölçümü yine PKOS'a bağlı hiperandrojenemi tanısında yol gösterici olabilir. Eğer androstenedion yüksekliğine ek olarak 21 hidroksilaz eksikliği de var ise non-klasik konjenital adrenal hiperplaziden şüphelenebiliriz.

2.1.4.3. İnfertilite

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl boyunca düzenli korunmasız cinsel birlikteliğe rağmen (>35 yaş kadınlarda bu süre 6 ay kabul edilir) gebelik olmamasıdır. Daha önce hiç gebelik olmamışsa primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın, en az bir gebelik olmuşsa sekonder infertilite olarak tanımlanır. Anovulasyon infertil hastalardaki başlıca infertilite nedenlerinden biridir ve infertilite nedenlerinin yaklaşık %40-60'lık kısmını oluşturmaktadır. Anovulasyonun en sık sebebi ise PKOS'tur (85). PKOS'lu hastalarda infertilitenin başlıca nedeni anovulasyon olmakla birlikte oosit ve embriyo kalitesinde azalma, endometrial reseptivitede azalma, implantasyon anomalileri gibi nedenlerle de infertilite olabilir. Ayrıca artmış gebelik komplikasyonları (abortus, preterm doğum, preeklampsi, gestasyonel diyabet, kötü obstetrik sonuçlar) eşlik edebilir (86,87).

PKOS'da meydana gelen anovulasyona yüksek androjen düzeyleri neden olur. Aşırı artmış androjen düzeyleri vücutta aromataz aktivitesini inhibe eder; böylelikle östrojene dönüşüm azalırken 5α -redükte androjenlere dönüşüm artmaktadır. Artan potent yapıdaki 5α -redükte androjenler granüloza hücrelerindeki FSH ile uyarılan LH reseptörlerini inhibe ederler. Bunun sonucunda foliküler gelişim durma noktasına gelir (88). Olgun hale gelemeyen foliküller, çevresindeki teka hücrelerinden salınan yüksek doz LH nedeniyle lüteinize olur ve büyümeden atrezik foliküller olarak overde kalır. Overe polikistik görünümü veren ve over hacmini artıran bu atreziye uğramış çok sayıdaki küçük foliküllerdir (89). PKOS'lu fare modellerinde PKOS'lu hastalardaki infertiliteyi açıklayabilecek şekilde artmış LH salınım frekansı ve arkuat nükleusta artmış kisspeptin düzeyleri saptanmıştır(90). Rehman ve ark yaptıkları bir çalışmada fertil ve infertil kadın ve erkek hastalar arasındaki kisspeptin düzeylerine bakmışlar; fertil hasta grubunda kisspeptin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (91). Fakat buradaki hastaların infertilite sebebi bilinmediği için PKOS, açıklanamayan infertilite gibi farklı sebeplere bağlı infertilite durumlarında kisspeptin

düzeylerinin farklı yönde değişebileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Kaya ve ark'nın yaptıkları çalışmada ise açıklanamayan infertil, PKOS'lu infertil ve erkek faktör kaynaklı infertil üç hasta grubu arasındaki kisspeptin düzeyleri karşılaştırılmış; PKOS'lu hasta grubunda kisspeptin düzeyleri en yüksek, açıklanamayan infertil hasta grubunda ise en düşük bulunmuştur (92).

PKOS'lu hastalardan özellikle fenotip C (ovulatuvar tip PKOS) hastalarda ovulasyon gerçekleşmesine rağmen yine de infertilite problemi görülebilmektedir. Buradaki infertilitenin sebebi yüksek insülin düzeyleri, oosit ve embriyo kalitesinde azalma, endometrial reseptivitede azalma, implantasyon anomalileri olabilir (59, 87, 88). Hiperinsülinemi direkt olarak teka hücre hiperplazisine neden olur ve lüteinizasyonu artırır. İndirekt olarak da SHBG'yi azaltarak vücutta dolaşan serbest testosteron seviyesini artırmaktadır. Dominant folikül uygun büyüklüğe ulaşp seçilemediği için ovulasyon da olmaz. Bu durum PKOS'taki anovulatuvar siklusların nedenidir.

İnfertilite tedavisinde öncelikle hasta kilolu ise kilo verme, sigara ve alkol kullanımının bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilir (65). Bununla gebelik elde edilemezse tedavide ovulasyon indüksiyonu kullanılır (96).

2.1.4.4. PKOS ve Gebelik

PKOS'lu bir kadın gebe kaldığı takdirde bu gebelikte komplikasyon riski yüksektir. Spontan abortus oranı genel popülasyona oranla artmıştır. Oran genel popülasyonda %15 iken ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalan PKOS'lu kadınlarda %20 ila 40 oranındadır (95). Obezite, hiperinsulinemi, LH düzeylerindeki artış ve endometriyal disfonksiyon gebelik kaybına sebep olan etiyolojik faktörlerdir. Ayrıca PKOS'lu kadınlarda serumda artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) anormal plasentasyona ve hipofibrolizise neden olarak, tekrarlayan gebelik kayıpları için bir risk faktörü olabileceği gösterilmektedir. PKOS etiyopatogenezinin sorumlu olan yüksek androjen ve insülin düzeyleri ve dislipidemi gibi faktörler kötü obstetrik sonuçlara neden olmaktadır. PKOS hastalarındaki insülin direnci gebelik hormonlarının etkisiyle artarak gestasyonel diyabete zemin hazırlamaktadır. Gebe PKOS hastalarında insülin direnci, obezite ve hiperandrojenizm gestasyonel hipertansiyon ve preklampsi gelişme ihtimalini artırır; ve bebeğin nöroendokrin sisteminde olumsuz sonuçlara neden olabilir. Eğer PKOS'lu hastada gestasyonel diyabet var ise makrozomik bebek doğma riski; androjen yüksekliği var ise gestasyonel hipertansiyon ve plasental yetmezliğe bağlı düşük doğum ağırlıklı bebek doğma riski artar. Fetusun yüksek androjene maruziyeti plasental hasar, fetal hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi yapabilmektedir (100,101). Ovulasyon indüksiyonu yapılan PKOS'lu hastalarda çoğul

gebelik olma ihtimali yüksektir. Oluşan çoğul gebelikler preterm doğum için bir risk oluşturmaktadır. Bu durumda preterm doğan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olacaktır (102).

2.1.4.5. Uzun Dönem Sağlık Riskleri

- Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM
- Obezite
- Dislipidemi
- Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık
- Endometrial Hiperplazi ve Kanser
- Duygudurum Bozukluğu

PKOS hastalarında tanı ve tedavide gecikme olursa uzun dönemde insülin direnci ve obezite nedeniyle glukoz intoleransı ve tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, menstrüel siklus ve hormonal bozukluklar nedeniyle endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser görülebilir (3). Bu komorbid durumlar hastaları hem metabolik hem de psikolojik anlamda olumsuz etkiler. PKOS tanısı alan hastalar önerilen yaşam tarzı değişikliklerine uymadığı takdirde yeme bozuklukları, hızlı kilo alımı ve bunun sonucunda anksiyete, depresyon kaçınılmazdır (103,104).

2.1.4.5.1. Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Hiperinsulinemi olmasına rağmen hücre içine azalmış glukoz alımının olması insülin direnci olarak tanımlanır (105) PKOS'lu kadınların yaklaşık %50-70'sinde insülin direnci görülür. İnsülin direncinden birkaç mekanizma sorumludur. Bu mekanizmalar, periferik dokulardaki direnç, karaciğerde insülin klirensinin azalması, pankreasta insülin duyarlılığının artmasıdır. İnsülin direkt olarak overin teka hücrelerinden androjen üretimini uyarırken, indirekt olarak da karaciğerden SHBG üretimini baskılayarak plazma serbest testosteron düzeyini arttırması ile hiperandrojenizme katkı sağlar. PKOS hastalarındaki insülin direnci ve buna bağlı hiperinsülineminin neden olduğu hiperandrojenemi periferik dokuların insüline direncini arttırır ve karaciğerden klirensi azaltır (105). Artmış olan bu yükü pankreas kompanse edemez hale geldiğinde beta hücre rezervinde azalma olur ve glukoz intoleransı ve en son olarak da tip 2 DM gelişir (106).

İnsülin direnci tanısı için pratikte en sık kullanılan testler açlık insülin düzeyleri, açlık glukoz/ insülin oranı, “Homeostatic Model Assessments of Insülin Resistant (HOMA-IR)” düzeyleri ve OGTT'dir. PKOS'lu hastalarda açlık glukoz/açlık insülin oranı 4,5'den az ise insülin direnci tanısı için anlamlıdır (107). İnsülin direnci tanısında kullanılan diğer

yöntemler HOMA-IR ve kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi (the quantitative insulin sensitivity check index – QUICKI) olarak adlandırılır. Bu testler beta hücrelerinin fonksiyon yüzdesini ve insülin sekresyonunu gösterir (4). PKOS’lu hastalarda HOMA-IR, QUICKI’ye göre insülin direncini göstermede daha güvenilir bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmaya göre tedavi almamış PKOS’lu kadınlarda HOMA-IR sonuçlarına göre insülin direnci görülme oranı %64 olarak rapor edilmiştir (108). Açlık plazma glukozu, 75 gr OGTT ve HbA1c değerlerine bakarak hastalar takibe alınabilir. Kılavuzlara göre öneriler değişmekle birlikte PKOS’lu hastaların ilk değerlendirmesinde OGTT önerenler de vardır. 75 gr OGTT’nin sonucuna göre takip sıklığı değişmektedir (Tablo 2.3) (109). İnsülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı saptanan hastalarda öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo verilmesi önerilir. Bunlara rağmen glukoz düzeyleri yüksek saptanırsa ise insülin duyarlılaştırıcı ajanlar tedaviye eklenir ve yıllık takip önerilir (110). Var olan insülin direncini saptamak gelişebilecek tip2 DM hastalığı riskini öngörmek ve tanısını koymak için gereklidir.

Tablo 2.3. Kılavuzlara göre polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) tarama programları (106).

Kılavuzlar	PKOS’lu kadınlara tanı için OGTT önerilmesi	OGTT’nin takipte kullanımı
AE-PCOS society	Hayır Bir veya daha fazlası var ise önerilir: VKİ ≥ 30 , yaş ≥ 40 , GDM öyküsü veya ailede TİP 2 DM öyküsü	Risk faktörleri olan kadınlarda iki yılda bir fakat Tip2 DM için ek risk faktörleri gelişirse daha kısa sürelerde*
Australian NHMRC	Evet	İki yılda bir ama tip 2 DM için ek faktörler varsa yıllık**
Endocrine Society	Evet	3-5 yılda bir fakat Tip 2 DM için ek risk faktörleri varsa daha sık***
Royal College of Obstetricians and Gynecologist	Hayır Bir veya daha fazlası var ise önerilir. VKİ ≥ 25 , yaş ≥ 40 , GDM öyküsü veya ailede TİP 2 DM öyküsü	Bozulmuş açlık glukozu veya glukoz toleransı olan kadınlarda yıllık
ESHRE and ASRM	Hayır ancak VKİ ≥ 27 ise önerilir.	Gerekli değil

*Obezite, sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, subklinik vasküler hastalık, **Yaş, cinsiyet, etnik köken, ailede hipertansiyon ve Tip2 DM öyküsü, Hipertansiyon ilaç kullanımı, fiziksel inaktivite, bel çevresi, ***Santral obezite, hızlı kilo artışı, diyabetik semptomlar

Kısaltmalar: AE-PCOS Society, Androgen Excess and PCOS Society, Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu; Australian NHMRC, National Health and Medical Research Council, Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi; Endocrine Society; Endokrin Derneği; Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG), Kraliyet Kadın Doğum ve Jinekolog Koleji; ASRM, American Society for Reproductive Medicine, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği; ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology, Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği.

2.1.4.5.2. Obezite

Obezite tanısında vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Bu indeks, vücut ağırlığının (kg) ölçülen boy uzunluğunun karesine (m^2) oranı ile hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), VKİ 25-30 arasını kilolu, 30-35 arasını 1. derece obez, 35-40 arası 2. derece obez ve 40 üzerini 3. derece obez olarak kabul etmiştir (111). Obezite genel tanımı ile vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olmasıdır. PKOS hastalarının %50-60'ında görülmektedir. PKOS'da görülen obezite tipi android tip obezitedir ve bel kalça oranı artmıştır. PKOS'taki obezite oranı çevresel faktörler ve çeşitli düzenleyici genler ile ilişkili olabilir. Obezite insülin direncini artırır. Hiperinsülinemi de ovaryen androjen salınımını artırarak ve karaciğerden SHBG üretimini azaltarak androjen düzeyinin artışını sağlar. Artan androjenler yağ dokuda aromatisasyon ile östrojene dönüştürülür. PKOS'taki artmış kronik karşılanmamış östrojen de özellikle endometrial neoplazilerin etyolojisinde rol oynar (112). Adiponektin denilen bir adipokinin obezite gelişimine karşı koruyucu ve overlerden androjen sentezinde sınırlayıcı etkisi olduğu speküle edilmektedir. PKOS'lu hastaların overlerindeki teka hücrelerinde adiponektin reseptör üretimi normal overe kıyasla daha düşük seviyededir. LH reseptör gen ekspresyonu, adiponektin seviyesi ile ters orantılıdır. Yapılan çalışmalarda düşük adiponektin düzeyleri yüksek oranda LH reseptör gen ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Obez PKOS olgularında androstenedion değeri yüksekliği göz önünde bulundurularak hiperandrojenik PKOS etiyopatogenezinde adipokinin etkinliği olduğu öne sürülmüştür (52). PKOS'lu obez kadınlarda, zayıf kadınlara göre menstrüel bozukluklar ve infertilite görülme sıklığı da daha yüksektir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hastalar vücut ağırlığının %10-15'ini verdiklerinde dolaşımdaki androjen seviyeleri azalır ve hastalar tekrar düzenli adet görmeye başlarlar; eş zamanlı olarak metabolik ve endokrin fonksiyonlar da düzelir (113).

2.1.4.5.3. Dislipidemi ve Metabolik Sendrom

PKOS'lu kadınlarda lipid profili bozuklukları, insülin direnci ve obezite gibi metabolik risk faktörleri ile birlikte var olduğunda ateroskleroze zemin hazırlayarak kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. PKOS'lu kadınlardaki lipid profiline baktığımızda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliseritte (TG) yükseklik; yüksek dansiteli lipoproteininde (HDL) ise düşüklük mevcuttur. Bu duruma insülin direncinde artış ile birlikte VLDL salınımının artması ve HDL'nin ana kaynağı olan apolipoprotein A (apo A)'nın azalması yol açar (114). Diğer yandan, artan glukoz seviyelerine bağlı olarak, apolipoprotein CIII (Apo CIII) üretimi artar ve apo CIII'ün apo CII'ye oranında artış görülür. VLDL'nin taşıdığı trigliserid, küçük

LDL partiküllerine yıkılarak damar duvarında inflamasyona; bu inflamasyon da ateroskleroza yol açar (115). Koroner arter hastalığına zemin hazırlama riski en yüksek olan lipid VLDL'dir. Yaşam tarzı değişikliği, kilo verilmesi, insülin direnci ya da bozulmuş glukoz toleransı ya da tip2 DM var ise tedavi edilmesi lipid metabolizma bozukluğu gelişme riskini azaltabilir. PKOS'lu olup da dislipidemi mevcut olup kadınların bir kısmı metabolik sendrom kriterlerine de sahiptir; bu sendrom kardiyovasküler hastalık riski açısından büyük önem arz etmektedir. Metabolik sendromun Uluslararası Diyabet Federasyonunun (International Diabetes Federation-IDF) 2009 yılında belirlediği tanı kriterleri içerisinde obezite ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü oluşturan komponentler bulunmaktadır. Bu komponentler aşağıda tanımlanmıştır. Aşağıdaki komponentlerden en üç tanesinin olması metabolik sendrom tanısı koydurur (107, 108).

- Bel çevresinin > 88 cm olması
- Sistolik kan basıncının ≥ 130 mm/Hg, diyastolik kan basıncının ≥ 85 mm/Hg olması
- Trigliserid seviyesinin ≥ 150 mg/dL olması
- HDL kolesterol seviyesinin <50 mg/dL
- Açlık glukoz seviyesinin ≥ 100 mg/dL

PKOS'lu hastalara tedavide ilk olarak yüksek insülin düzeylerini düşürmek, diyabet ve hipertansif hastalığa yol açabilecek risk faktörlerini ortadan kaldırmak için yaşam tarzı değişikliği, diyet, egzersiz mutlaka önerilmelidir; gerekirse antihipertansif ajanlar ve insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar başlanır (118).

2.1.4.5.4. Kardiyovasküler Hastalık

PKOS hastalarında görülen insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM, obezite, lipid metabolizma bozuklukları, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Yüksek insülin düzeyleri kronik inflamatuvar bir süreci başlatır (119). Hiperinsülinemi aynı zamanda hipertansiyon ve PAI-1 artışına da yol açar. Plazminojen aktivatör inhibitörü, doku plazminojen aktivatörünü (tPA) inhibe ederek fibrinolizisi engellemiş olur (111, 112). Artan tromboemboli riski nedeni ile aterosklerotik hastalıklara yatkınlık artar. Yapılan çalışmalar PKOS'lu hastalarda yüksek oranda metabolik sendrom gelişme riski olduğunu göstermektedir (122).

2.1.4.5.5. Endometrial Hiperplazi ve Kanser

PKOS'lu hastalarda kronik anovulasyona bağlı düşük progesteron seviyeleri ve bu sebeple artan karşılanmamış aşırı östrojen maruziyeti mitojenik uyarıya yol açarak

endometrial hiperplazi ve endometrial adenokarsinom riskini arttırabilir (123). Yine yüksek karşılanmamış östrojen düzeylerine ilave olarak hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve artmış IGF-1 düzeyleri endometrial disfonksiyona yol açarak infertilite, tekrarlayan düşükler, endometrial hiperplazi ve endometrium kanserine neden olabilir (124). Endometrial hiperplazi ya da endometrial kanser gelişen PKOS'lu anovulatuvar kadınların piyeslerine immunhistokimyasal inceleme yapıldığında, hCG reseptör gen ve protein ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür (125).

Menstrüel düzensizliği olan PKOS'lu kadınların düzenli adet görmesini sağlamak ilerde gelişebilecek endometrial hiperplazi ya da kanser gelişimini önlemek açısından önem arz etmektedir. Bu sebeple hastalara siklik kanama oluşturabilmek amacıyla siklik progestin tedavileri ya da kombine oral kontraseptifler verilebilir (126) Hormonal tedavi almak istemeyen hastalar riskler anlatılarak 6 aylık periyotlar ile endometrial kalınlığı ölçmek amacıyla muayeneye çağırılmalıdır (127).

2.1.4.5.6. Duygudurum Bozukluğu

PKOS'lu kadınların, benzer BMI'ye sahip non-PKOS kadınlarla karşılaştırıldığında, duygudurum bozukluklarına (depresyon ve anksiyete) sahip olma olasılığı daha yüksek olabilir (93). Ayrıca yeme bozuklukları, hızlı kilo verememeye bağlı fiziksel görüntüden hoşnutsuzluk, cinsel istekte azalma gibi durumlar da karşımıza çıkabilir. PKOS'lu tüm kadınların depresyon ve anksiyete açısından taranması bazı çalışmalar ve dernekler tarafından önerilmektedir (128).

2.1.5. Laboratuvar ve USG Bulguları

PKOS tanı kriterleri arasında klinik bulguların yanı sıra laboratuvar da hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonda polikistik over görünümü de bulunmaktadır (82) Hiperandrojenizmi laboratuvar ile destekleyebilmek için serbest ya da total testosteron (TT), androstenedion (A), DHEA, DHEAS ve dolaylı olarak da SHBG düzeylerine bakılması gerekir (80). Sağlıklı kadınlar ile karşılaştırdığımızda özellikle anovulasyonu olan PKOS'lu kadınlarda LH düzeyi daha yüksek, FSH düzeyi ise daha düşük ya da normal saptanmıştır (129). PKOS'lu hastalarda LH/FSH oranının $\geq 1,5-2$ civarında olması her ne kadar bir tanı kriteri olmasa da yüksek LH düzeyleri PKOS'lu olgularda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. LH salınım sıklığı ve amplitüdündeki artıştan hipofiz bezindeki artmış GnRH duyarlılığı sorumlu tutulmuştur. LH düzeyinde yükselme de serbest östradiol düzeyindeki yükselme ile pozitif bir bağlantı gösterir. Östradiol düzeyindeki yükselmeye seks steroidlerini bağlayan protein olan SHBG'nin azalması yol açar. SHBG, karaciğerde sentezlenen, üretimi

testesteron tarafından baskılanan, E2 ve tiroksin tarafından stimule edilen bir proteindir. Artmış testosteron ve bazı olgularda hiperinsulineminin karaciğer üzerine etkisi ile PKOS olgularının yaklaşık yarısında SHBG azalmış bulunmaktadır; bu da serbest E2 seviyelerini artırmaktadır (130). LH uyarısı ile teka hücrelerinden salgılanan androjenler periferik dokularda E2'ye dönüştürülür. Yüksek androjen ve E2 seviyelerine bağlı olarak SHBG üretimi baskılanır. SHBG'de azalma, serbest testosteronda artışa neden olur (131). Her ne kadar PKOS için bir tanı kriteri olmasa da olguların yaklaşık %25-60'ında hiperinsülinemi ve insülin direnci görülebilir (46). PKOS'lu hastalarda prolaktin düzeylerinde de hafif bir artış görülebilir.

PKOS tanısı koyabilmek için benzer klinik bulgulara sebep olan tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, primer overyan yetmezlik, adrenal ve overyan tümörler gibi hastalıkları dışlamak gerekir. Bu hastalıkları dışlamak için hastalardan TSH, prolaktin, 17-OH progesteron, DHEAS ve total testosteron düzeylerine bakılır. Aniden gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulguları olduğunda androjen salgılayan adrenal veya over kaynaklı tümörleri düşünmek gerekir. Testosteron >150 ng/dl ve DHEA-S >700 ng/dl ise adrenal veya over kaynaklı bir tümör aklımıza gelmelidir. Gerekirse görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilir. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziyi dışlayabilmek için bakılan 17-OH progesteron düzeyi <2ng/ml olmalıdır.

TT, androstenodion ve DHEA doğrudan overler tarafından salgılanırken; DHEA-S'in neredeyse tamamı sürrenallerden salgılanır (132). PKOS'lu olguların %50'sinde DHEAS yüksektir. PKOS'da hiperandrojenemide adrenal bez de etkili olmakla beraber esas kaynak overlerdir (127). Total testosteron seviyeleri serumda 45-60 ng/dl düzeyindedir. Serbest testosteron seviyeleri total testosteroonla kıyasla PKOS'lu hastalarda daha sensitiftir. Fakat piyasada bulunan her serbest testosteron kiti ve ölçüm yöntemi güvenilir olmadığı için total testosteron bakılması önerilir. Serbest aktif formdaki testosteronu saptamak için serumda bakılması dışında diğer yöntemler ya direkt olarak SHBG düzeylerinin ölçülmesidir ya da bir formülasyon yardımı ile SHBG ve total testosteron düzeylerini ölçerek hesaplamaktır. Anormal derecede düşük saptanan SHBG düzeyleri artmış serbest testosteron düzeyleri için bir risk faktörüdür (133). Normal DHEA-S düzeyleri ise 100-350 µg/dl aralığındadır. DHEAS esas olarak adrenal kaynaklı bir androjendir fakat az bir miktarda overlerden de salgınır. Çok yüksek >700 ng/dl DHEAS değerleri adrenal kaynaklı bir neoplaziyi düşündürmelidir (134). Primer overyan yetmezliği dışlamak için serum FSH ve östradiol değerlerine bakmak gerekir. FSH> 20 ise overyan yetmezlikten bahsedilir.

Serum antimüllerian hormon (AMH) düzeyleri PKOS'lu hastalarda sıklıkla yüksek saptanmaktadır. AMH, küçük antral ve preantral foliküllerden (<8 mm) salgılanan ve

primordial folikül havuzunun miktarını gösteren hormonal bir parametredir (135). AMH seviyesi yaşla birlikte azalma gösterir. AMH PKOS tanısında bir tanı kriteri değildir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar serum AMH konsantrasyonunun > 4.7 ng/mL olması halinde PKOS tanısı için %79 spesifite ve %83 sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir (136). Klinik bulgular AMH düzeyi ile bir arada değerlendirildiğinde bu oranlar artmaktadır (137,138). Genel olarak tüm laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde hiçbirini direkt olarak PKOS tanısı koydurmamakla birlikte, klinik bulgular eşliğinde tanıyı desteklemekte rol oynarlar.

PKOS'un ultrason bulgusu foliküler fazda yapılan TVUS'de en az bir overde 2 ila 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül varlığı ve/veya artmış over volümüdür (>10 mL) (139). Bununla birlikte yapılan çalışmalar kadınların en az %50'sinin polikistik yapıda overlere sahip olduğunu göstermektedir. PKOS'u destekleyici klinik ya da laboratuvar bulguları olmadığı sürece polikistik yapıda overlere sahip olmanın tek başına tanısal değeri yoktur (17). 2014'te yapılan bir sistematik araştırmaya göre PKOS'un ultrason kriteri için 2018'de uluslararası kanıta dayalı tıp grubunun yaptığı araştırmaya göre her bir overde ≥ 20 folikül eşiği önerildi; fakat kliniklerde sıklıkla tanı için ≥ 12 sayıda folikül varlığı kullanılır (140–142).

2.1.6. PKOS ve Benzer Klinik Durumların Ayırıcı Tanısı

PKOS tanısını netleştirebilmek için hiperandrojenemi, hirsutizm, oligomenore, amenore, infertilite gibi PKOS ile benzer biyokimyasal veya klinik durumlara yol açabilecek diğer klinik durum ve hastalıkların dışlanması gerekir. PKOS için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. PKOS tanısı için yapılan tüm konsensuslarda Rotterdam kriterleri kabul görmüş ve bu kriterlere ilaveten hastalarda benzer klinik tabloya neden olabilecek aşağıdaki tabloda (Tablo 2.4) belirtilen hastalıkların dışlanması gerektiği vurgusu özellikle yapılmıştır (4).

Tablo 2.4. PKOS ayırıcı tanı.

Klinik Durum	Ayırıcı Tanı Testi
Tiroid fonksiyon bozuklukları	Serum TSH düzeyi
Hiperprolaktinemi	Serum PRL düzeyi
Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi	ACTH uyarısı sonrası mensin 2-3, günü bakılan 17-OH progesteron düzeyi
Cushing Sendromu	Düşük doz deksametazon supresyon testi/ 24 saatlik idrarda kortizol ölçümü
Adrenal ve overyan androjen salgılayan tümörler	Serum androjen düzeyleri, over ve adrenal bezin görüntülenmesi
Şiddetli insülin direnci sendromları (HAIR-AN sendromu)	Açlık insülin düzeyleri ve OGTT sonrası bakılan insülin düzeyleri

2.1.6.1. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Hipertiroidi ya da hipotiroidi menstrüel düzensizliğe yol açabilmektedir. Hipotiroidi hastalarında SHBG düzeylerinde azalma, testosteron düzeylerinde de artış saptanmıştır (143). Bu sebeple adet düzensizliği, anormal menstrüel kanama paterni ve hiperandrojenizm klinik bulguları ile başvuran kadınlarda tiroid disfonksiyonunu dışlamak için öncelikle serum TSH düzeylerine bakılmalıdır (144).

2.1.6.2. Hiperprolaktinemi

Yüksek prolaktin düzeyleri adet düzensizliğine özellikle de amenoreye yol açabildiği gibi adrenallerden androjen salınımını da arttırmaktadır (25,145). Bu sebeple adet düzensizliği ve androjenemi klinik bulguları ile gelen bir hastada PKOS tanısını koymadan önce serum PRL düzeylerine bakarak olası bir hiperprolaktinemiye dışlamak gerekmektedir. Gebelik, laktasyon, meme başı uyarısı, stres, aşırı fiziksel aktivite, bazı ilaçlar ve hipofiz tümörleri PRL düzeylerini yükseltebilir (146).

2.1.6.3. Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) otozomal resesif kalıtılan, adrenal bezde steroidogenez basamaklarında enzim defektlerinin neden olduğu kalıtsal bir hastalıktır. Başlıca 21-hidroksilaz enzimi olmak üzere, 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz ve 11 β hidroksilaz enzimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşur. Steroidogenez basamaklarında kortizol üretiminin azalması sonucu hipofiz bezinden feedback mekanizmalar ile ACTH sekresyonu artar ve böylelikle adrenal bezde hiperplazi oluşur. Kortizol prekürsörleri artar ve aşırı androjen üretimine yol açar (147).

Bu enzimatik defektler arasında PKOS ile en çok karışan 21-hidroksilaz eksikliğinin sebep olduğu klasik olmayan KAH formudur. Sonuç olarak bir androjen prekürsörü olan 17-

OH progesteron birikir; androstenedion ve testosteron düzeyleri artar, hiperandrojenizm meydana gelir. Klasik olmayan KAH formu geç başlangıçlı olup klinik kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle menstruasyon bozuklukları ve infertilitenin yanısıra hirsutizm, frontal/temporal alopesi, akne, ciltte yağlanma gibi hiperandrojenemi bulguları ya da kliteromegali, erkek tipi kas yapısı, ses kalınlaşması ve meme atrofisi gibi virilizm bulguları ile puberte çağında dikkat çeker (138, 139).

Klasik olmayan KAH'ı dışlayabilmek için adet 2-3. günü aç karına 17-hidroksi progesteron (17-OHP) seviyesi bakılmaktadır. 17-OHP düzeyinin <200ng/dl olması tanıyı dışlarken; 200 – 400 ng/dL arasındaki değerler için 0,25 mg kosintropin (sentetik ACTH) verilmesi sonrası ACTH stimülasyon testi yapılır. ACTH stimülasyon testi sonuçlarının 1000 ng/dl üzerinde olması, KAH tanısı için anlamlı yüksekliktir (150).

2.1.6.4. Cushing Sendromu

Cushing sendromunda da PKOS hastalığında gördüğümüz hiperandrojenemi, hirsutizm, adet düzensizliği, obezite gibi ortak bulgular görülebilir. Fakat Cushing sendromunda farklı olarak yüksek kortizol düzeylerine bağlı gelişen aydede yüz, abdominal strialar, bufalo hörgücü, proksimal kaslarda güç kaybı gibi spesifik bulgular yer alır (139, 141). Cushing sendromu tanısı için gece 23: 00 civarında 1 mg deksametazon uygulanması sonrası supresyon testi ile tarama yapılır. Ardından sabah 08: 00'de bakılan kortizol düzeyi <1,8 mcg/ dl ise deksametazona cevap olarak süpresyonda yetersizlikle karakterize anormal kortizol sekresyonu olduğu kabul edilerek ileri tetkik yapılması önerilir (24, 139).

2.1.6.5. Adrenal ve Overyan Androjen Salgılayan Tümörler

Bir anda ortaya çıkan ve hızlı ilerleme gösteren akne, seste kalınlaşma, erkek tipi saç dökülmesi, meme atrofisi, klitoromegali, hirsutizm gibi virilizasyon bulguları androjen salgılayan adrenal veya ovaryan kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir (147). Erken dönemdeki hafif semptomlar PKOS ile karışabilmektedir. Semptomların ani başlaması tanıda önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan laboratuvar analizlerde 200 ng/dl ve üzeri testosteron düzeyleri ovaryan kaynaklı bir neoplaziyi düşündürürken; 800 mikrogram/dl ve üzeri DHEA-S düzeylerinin olması adrenal kaynaklı bir neoplaziyi akla getirmelidir. Over kaynaklı kitlelerin tanısı TVUS ile konulabilir. Adrenal kaynaklı kitlelerin tanısı ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulur (147).

2.1.6.6. Şiddetli İnsülin Direnci Sendromları (HAIR-AN Sendromu)

Şiddetli insülin direnci sendromlarının üç tipi bulunmaktadır. Şiddetli insülin direnci ile ilişkili hiperandrojenizmin görülmesi bu hastalıklardaki patofizyolojiyi oluşturur. Tip A ve B sendromunda insülin reseptör bozukluğu görülürken; tip C sendromunda ise insülin reseptöründe bozukluk olmadan hiperandrojenizm, obezite, şiddetli insülin direnci ve akantosis nigrikans görülür. Hiperandrojenemi, insülin direnci, yüksek insülin seviyeleri, akantosis nigrikans ve hiperandrojenizm ile karakterize olan bu tabloya HAIR-AN sendromu adı verilir. Açlık kan insülin seviyesinin >80 mU/ml, OGTT sonrası insülin seviyesinin $>300-500$ mU/ml olması ve LH düzeylerinde düşüş görülmesi ile tüm bu laboratuvar parametrelerinin klinik ile tamamlanması ile tanı konmaktadır (142).

2.1.7. PKOS Klinik Yönetim

2.1.7.1. Yaşam Tarzı ve Beslenme Alışkanlığında Değişiklik

Beslenme alışkanlığında değişiklik (yeşil yapraklı sebze ve liften zengin beslenme) ve fiziksel aktivite PKOS'ta tedavinin ilk basamağını oluşturur. PKOS'lu kadınlarda egzersiz ve mevcut kilonun en az %5'ini verdirecek bir diyet programı ile metabolik ve reproduktif fonksiyonlarda ciddi anlamda iyileşme sağlanmaktadır (62, 139). Obez olan PKOS hastalarının kilo vermesi, ilk ve en etkili tedavi yöntemidir (143, 144). Kilo verilmesi SHBG düzeylerinde artışa yol açarak serbest androjen düzeylerini azaltır. Böylece ovulatuvar fonksiyonlarda düzelme sağlanmış; hiperandrojeneminin klinik etkileri de azalmış olur (155). Kilo verme diyet yolu ile ya da bazı medikal tedaviler yardımı ile olur. Kilo verilmesi için kullanılabilen medikal tedavi ajanları orlistat ve sibütramindir. Orlistat lipid emilimine etki ederek, sibütramin ise iştahı azaltarak kilo vermeye yardımcı olur (156). Yapılan çalışmalar insülin duyarlılaştırıcı bir ajan olan metforminin tedavide yaşam tarzı değişikliğine eklenmesinin anlamlı bir faydası olmadığını ortaya koymuştur (157).

2.1.7.2. Menstrüasyon Regülasyonu ve Endometriumun Korunması

Yakın zamanda gebelik planı olmayan ve adet döngüleri düzensiz olan PKOS'lu kadınlarda kronik anovulasyonun endometrium üzerindeki proliferatif etkisinden korunmak için ilk önerilen medikal tedavi ajanı düşük doz kombine oral kontraseptiflerdir (KOK). Burada primer amaç adet döngülerini düzenlemek, endometrial hiperplazi ve karsinom riskini azaltmak ve ayrıca yüksek olan androjen düzeylerini de baskılamaktır. KOK kullanımı kontraendike olan hastalara siklik progesteron da önerilebilir (146, 148). Gebelik

planlayan PKOS'lu hastalarda ise adetleri düzenleme ve ovulasyonu sağlamak için metformin tedavide kullanılabilir (149, 150).

2.1.7.3. Hiperandrojenemi Semptomlarının Tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde amaç androjen düzeylerinin düşürülmesi ve sistemik etkilerinin azaltılmasıdır. Hafif veya bölgesel hirsutizm bulguları olan hastalara medikal tedaviden önce epilasyon önerilebilir (161). Ek olarak 6-8 hafta süre ile ornitin dekarboksilaz inhibitörü içeren %13,9'luk eflornitin kremlerin kullanımı da yüz bölgesinde faydalı olabilmektedir (162). Tedavide kullanılan ajanlar KOK, antiandrojenler, uzun etkili GnRH analogları ve glukokortikoidlerdir. Tedavide öncelikle kullanılacak ajanlar KOK'lar ve antiandrojenler (spironolakton) olmalıdır (103). KOK'lar overde LH bağımlı androjen üretimini baskılayarak hepatik SHBG yapımını arttırmaktadırlar (163–165). İçerisinde esogestrel, gestoden, norgestimate ya da siproteron asetat, klormadinon ve drospiridon bulunan KOK'ların androjenik etkisi düşük olup hirsutizmli hastalarda kullanılabilir (166). Klinik hiperandrojenizm bulgularının şiddetli olduğu hastalarda altı ay süre ile verilen KOK tedavisine yanıt yok ise anti-androjenik ilaçların tedaviye eklenmesi önerilir. Fakat gebelik planlayan hastalarda prenatal dönemde bu ilaçların kullanılmasının erkek fetusta feminizasyon yapabileceği göz önünde bulundurularak bu hastalara önerilmemelidir (167). “Bu grupta androjen reseptör blokörleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamid) ve 5 α -redüktaz inhibitörü finasterid bulunur. Spironolakton bir aldosteron antagonisti olup progestinler ile yapısal benzerlik gösterir ve androjen reseptör antagonisti etkisi bulunur. DHT ile androjen reseptörü için yarışır; ek olarak ovaryan ve adrenal androjen sentezini inhibe ettiği bilinmektedir (168). Siproteron asetat androjen reseptör antagonisti olarak etki gösteren ve gonadotropin salgılanmasını inhibe eden bir 17-OH progesteron türevidir. Siproteron asetat KOK'lar içindeki progesterondur. Bir başka antiandrojenik ilaç olan flutamid, spironolaktondan daha etkilidir fakat karaciğer toksisite riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (169). Glukokortikoidler ise adrenal androjen yüksekliği durumunda tercih edilebilir fakat uzun süreli kullanım önerilmez. Hirsutizm tedavisinde kullanılan diğer tüm medikal tedavilerin en az 6 ay süre ile kullanılması önerilmektedir. GnRH agonistleri de KOK'lara yanıt vermeyen hastalarda hipofizer inhibisyon ile androjen ve östrojen sekresyonunu azaltarak etkili olabilmektedir (170). Fakat östrojeni de azalttığı için çeşitli yan etkilere yol açabileceğinden hastaların tedavisine ek olarak düşük doz KOK eklenmesi önerilir. Akne ve alopesi durumlarında da tedavide yine KOK'lar ve antiandrojenler kullanılabilir. KOK'lar 3-6 aylık kullanımda inflamatuvar akne miktarında %30-60 oranında azalma sağlar (171).

2.1.7.4. Metabolik Bozuklukların Tedavisi

PKOS'lu hastalarda özellikle uzun dönemde artmış insülin direnci, tip 2 DM, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık risklerinden dolayı ESHRE-ASRM'nin önerisi ile hastaların 6-12 ay aralıklarla düzenli kontrol olmaları gerekmektedir (141). Kontrollerde hastaların beden kitle indeksi, bel çevresi ölçülmeli; açlık kan şekeri, açlık lipidi, lipoprotein seviyeleri bakılmalı ve metabolik sendrom risk faktörleri göz önünde bulundurularak kardiyovasküler hastalık ve diyabet risk değerlendirmesi yapılmalıdır (141). Derneklerin önerisi doğrultusunda tüm PKOS'lu hastalara insülin direncinin tanısını koymak amacı ile ilk vizitte ve sonrasında 2 sene aralıklarla 75 gram OGTT yapılması önerilmektedir (172). İnsülin direnci tanısı konulan hastalarda tedavide en sık olarak insülin duyarlılığını arttıran oral ajanlardan biguanid türevi olan metformin kullanılmaktadır. Metformin, karaciğerde glukoz üretimini ve bağırsakta glukoz absorpsiyonunu azaltır; periferik dokuların insüline olan duyarlılığını artırır; lipolizi inhibe eder (173). Ayrıca androjen düzeylerini azaltması sonucu spontan ovulasyon oranlarını da arttırdığı bilinmektedir (174). Yapılan bir Cochrane metaanalizinde ise ovulasyon indüksiyonu için tek başına klomifen sitrat kullanımı ile klomifen sitrat ile birlikte metformin kullanıldığında ovulasyon ve klinik gebelik oranları daha yüksek saptanmıştır (175). Yaşam tarzı değişikliklerine uyum gösteremeyen, bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabeti olan ve menstrüel düzensizliği olup KOK kullanımı kontrendike olan ya da kullanmak istemeyen PKOS'lu hastalarda ikinci alternatif olarak metformine geçilebilir. Metforminin ayrıca vasküler fonksiyonları iyileştirdiği, nitrik oksit sentezini artırarak oksidatif stresi azalttığı ve aort gerginliğini iyileştirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (44,176). Metformin dozu günlük 250- 500 mg ile başlanır ve etkin doz olan 1000-1500 mg'a kadar arttırılır (25). Fakat böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda laktik asidoza sebep olabileceği için metformin kullanımından kaçınılmalıdır (177). Tiazolidinedionların metformine benzer olarak bazı olgularda ovulasyon sağladığı gösterilmiştir; fakat bu grubun da karaciğer toksisitesine neden olma riskleri olduğu için rutinde kullanımı önerilmemektedirler (178). Ayrıca D- chiroinositol'ün de PKOS'lu kadınlarda ovulasyon sıklığını ve insülin duyarlılığını artırdığı 2003 yılında yapılan bir Cochrane metaanalizinde ortaya konmuştur (179). Frusetti ve ark. 2017 yılında yaptığı bir başka Cochrane metanalizinde ise metformin ve D- chiroinositol karşılaştırılmış, insülin direncini azaltma, menstruasyon regülasyonu ve BMI'da azalma sağlama oranları her iki ajanın da %50 oranında olup benzer bulunmuştur (180). Dislipidemisi olan PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda statin kullanımının olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (20). Statinlerin LDL kolesterol düzeylerinde azalma, inflamatuvar parametrelerde azalma, insülin direncinde gerileme ve testosteron (serbest – total) seviyesinde azalma ile beraber endotelial

fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (181,182). İlacın teratojenik etkisi nedeni ile gebelik planı olan hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır (20).

2.1.7.5. İnfertilite Yönetimi

PKOS anovulatuvar infertilitenin en sık sebebidir (183). 2018 yılında ESHRE'nin yayımladığı “Polikistik Over Sendromunun Uluslararası Kanıta Dayalı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu” nda PKOS'da infertilite tedavisinde yaşam tarzı değişikliğinden sonra 3 basamaklı medikal tedavi önerilmektedir (Tablo 2.5) (184,185).

Tablo 2.5. PKOS'lu infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu tedavi seçenekleri (88).

Yaşam Tarzı Değişikliği
Diyet, egzersiz, davranışsal teknikler
Birinci Basamak Farmakolojik Ovulasyon İndüksiyon Tedavisi
1. Letrozol
2. Metformin, klomifen sitrat veya metformin ve klomifen sitratin kombine kullanımı gibi alternatif olarak daha az efektif tedaviler.
3. Gonadotropinler (gonadotropinler ultrason izlemi yapılabildiğinde, maliyet ve potansiyel multipl gebelik risk danışmanlığını takiben, klomifen sitrattan (terapi görmemiş kadınlar) daha etkili olduğundan, birinci basamak farmakolojik tedavi olarak düşünülebilir.)
İkinci Basamak Farmakolojik Ovulasyon İndüksiyon Tedavisi
Gonadotropinler veya laparoskopik over cerrahisi
Üçüncü Basamak Tedavi
IVF/ICSI (IVF/ICSI için kesin endikasyon varsa birinci basamak tedavidir.

Ovulasyon indüksiyonu için ilk olarak oral yolla kullanılabilecek ajanlar letrozol ve klomifen sitrattır. Klomifen sitrat bir östrojen reseptör antagonistidir; östrojen negatif feedback ile FSH'nin etkinliğini artırır. Artan FSH, folliküler büyümeyi sağlar ve LH piki ile ovulasyon gerçekleşir. Letrozol ise selektif aromataz inhibitörüdür; hipotalamo-hipofizer akstan östrojen üretimini engeller ve böylece GnRH ve FSH düzeylerinde artış sağlar (186). Yapılan bir Cochrane meta-analizinde letrozolün klomifen sitrata göre gebelik ve canlı doğum oranları elde etmede daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (184). Letrozol menstrüel siklusun 3-7. günleri arasında ve 2,5- 7,5 mg/gün doz aralığında başlanarak her gün 2,5 mg arttırılabilir. Klomifen sitrat ise menstrüel siklusun 5. günü 50 mg/ gün olacak şekilde başlanır; genellikle 5 gün süre ile kullanılır. Ovulasyon indüksiyonunda yardımcı olarak kullanılabilecek bir diğer ajan ise metformindir. Yapılan bir Cochrane metaanalizinde ise ovulasyon indüksiyonu için tek başına klomifen sitrat kullanımı ile klomifen sitrat ve metformin birlikte kullanımı karşılaştırılmış. Klomifen sitrat ve metformin birlikte kullanıldığında tek başına klomifen sitrat kullanımına kıyasla ovulasyon ve klinik gebelik oranları daha yüksek saptanmıştır (174). ESHRE kılavuzunda obez BMI> 30 olan PKOS'u

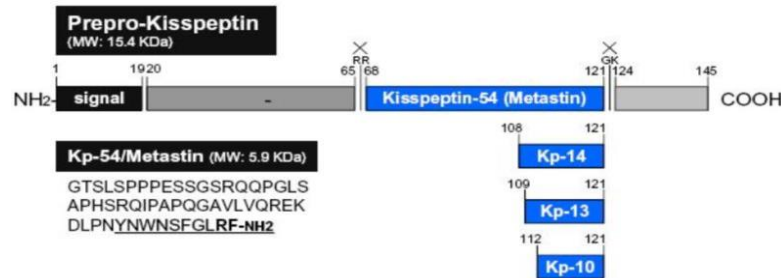
infertil hastalarda klomifen sitrat tedavisine metformin eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alınacağı belirtilmiştir (141).

Klomifen sitrat ve letrozole dirençli ya da yanıt alınamayan vakalarda ovulasyon indüksiyonu için kullanılabilecek bir diğer seçenek gonadotropinlerdir. Gonadotropinler çok sayıda folikül gelişimini stimüle ettiği için overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik riskini artırırlar bu sebeple bu hastaların yakın takibi gereklidir (176, 178). Tüm bu tedavilere dirençli ya da yakın takip edilme imkanı olmayan hastalara ikinci basamak bir tedavi yöntemi olarak laparoskopik overyan drilling yapılabilir (176, 179). Fakat laparoskopik overyan drilling invaziv bir işlem olduğu, operasyon sonrası batın içi yapışıklığa yol açma riski olduğu ve over rezervini azaltabileceği gibi risklerden dolayı sıklıkla tercih edilen bir yöntem değildir (190).

2.2. KISSPEPTİN

Kisspeptin ilk olarak 1996 yılında malign melanom hücrelerinde metastaz supresör geni olan Kiss-1 gen ürünü olarak keşfedilmiş ve Kiss-1 geninden elde edilen 54 aminoasitlik olan bu ürün ‘metastin’(Kisspeptin 54) olarak isimlendirilmiştir (191). Bu gen ürünü, Pensilvanya’nın bir şehrinde bulunmuş olup bu şehre ait bir çikolata markasının adından (Hershey Kisses) esinlenerek adlandırılmıştır. Kiss sözcüğünün sonundaki “ss” takısı ise supresör diziyi (suppressor sequence) tanımlamaktadır (192).

145 amino asit içeren Kiss-1 proteininden dolaşımdaki ve dokulardaki esas olan Kisspeptin-54 ve buna ilaveten daha kısa formlar olan Kisspeptin-14, Kisspeptin-13 ve Kisspeptin-10 oluşmaktadır. Tüm bu Kisspeptin formlarının C- terminalinde GPR-54 reseptörüne bağlanmadan sorumlu olan 10 aminoasitlik ortak bir amidleştirilmiş dizi bulunur (Şekil 2.5) (11,193–195).



Şekil 2.5. Kisspeptinlerin oluşumu.

Kisspeptinler, sıçanda GPR-54, insanlarda AXOR12 olarak tanımlanan G protein bağımlı reseptör ailesine (G protein coupled receptor- GPCR) bağlanırlar (182, 186). Fakat kolaylık olması nedeni ile çalışmalarda yalnızca GPR-54 ismi kullanılır. GPR-54,

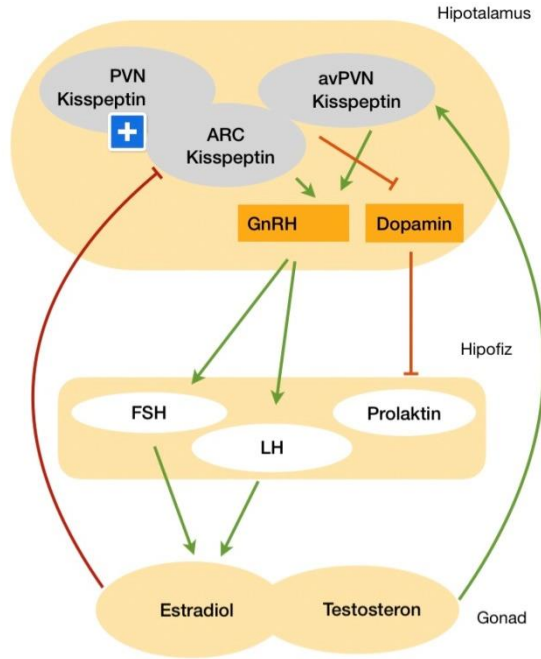
memelilerde yüksek oranda korunmuştur, insan reseptörü, sıçan reseptörü ile %85 homolog, fare ile %80 homolog memeli olmayan omurgalılarla %40 homologtur (195). Kisspeptin GPR54 reseptörüne bağlanarak fosfolipaz- C'yi aktive eder ve intrasellüler inozitol trisfosfat ve Ca^{+2} konsantrasyonu artar, ERK ve p38 mitojen-aktifli protein kinaz yolu aktive olur (187, 188). Kanseri metastazını önleme yolları ve hipotalamusta GnRH salınımının düzenlenmesi bu mekanizma ile gerçekleşir (190, 191). Kisspeptin nöronları hipotalamusta yerleşmektedir. Gottsch ve arkadaşları 2004 yılında hipotalamusun GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larını eksprese eden Kisspeptin nöronları bulunduğunu kanıtlamışlardır. Bu bölgeler arkuat nükleus, periventriküler nükleus (PeN) ve anteroventral periventriküler nükleus (AVPV)'dur (29). Bu bölgelerde bulunan Kisspeptin nöronları HHG aksın kontrolünde önemli rol oynarlar (201). ARC Kiss-1 nöronları, aynı zamanda taşıyıcının (TAC), nörokinin-B (NKB) ve dinorfin (Dyn) de sentezlediği için KNDy (Kisspeptin/Nörokinin/Dynorfin) nöronları olarak da adlandırılırlar. NKB Kisspeptin nörosekresyonunu stimüle ederken; Dyn Kisspeptin nörosekresyonunu inhibe eder (202).

Kisspeptin ve GPR-54'ün kanser metastazındaki rolünün tanımlanmasından sonra 2003 yılında HHG aksında GnRH sekresyonundaki majör görevi tanımlanmıştır. HH ile ilişkisi bildirildikten sonra insanlarda GPR-54 reseptörü özellikle plasenta, hipofiz, over, prostat, pankreas ve medulla spinaliste yüksek olduğu görülmüştür ve endokrin fonksiyonları üzerine daha da yoğunlaşmıştır (11). Yapılan çalışmalar GPR-54 reseptöründeki mutasyonların idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizme (HH) yol açtığını göstermiştir. Böylelikle Kisspeptinin reproduktif sistemdeki rolü ilk olarak gösterilmiştir (194, 195). Seminara ve arkadaşları farelerdeki GPR54 geninin mutasyonu ile farelerde pubertenin başlamadığını gözlemlemişlerdir (204). Bir başka çalışmada ise primatlar ve sıçanlarda, puberteye geçiş sırasında Kiss1 nöronlarının ve Kiss1 mRNA'larının sayısında artış olduğunu gösterilmiştir (205). Yapılan bir başka çalışmada ise sıçanlara dışarıdan Kisspeptin uygulanması sonrası üreme sisteminde olgunlaşma ve pubertenin erken başladığı gözlemlenmiştir (206). İlk insan çalışmasında ise kadınlara Kisspeptin deri altı enjeksiyonu sonrasında ovulasyondan hemen önce LH'da 7 kat daha fazla olmak üzere hem LH hem FSH düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (207).

Kisspeptin reproduktif sistemde GnRH salınımını prolaktin ile olan bağlantısı nedeniyle de etkiler. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelere prolaktin uygulanmış ve prolaktin etkisi ile hipotalamusta Kisspeptin ekspresyonunun büyük oranda azaldığı ve dolaylı olarak GnRH salınımının da azaldığı bildirilmiştir. Bu durum laktasyon sürecindeki yüksek prolaktin düzeylerine bağlı Kisspeptin salınımının baskılanmasını ve buna bağlı anovulasyonu açıklayabilir (196, 199).

Gebelik süresince plasentadan üretime bağlı olarak Kisspeptin düzeylerinde yüksek oranda artış görülür. Histokimyasal çalışmalarda sinsityotrofoblastlarda Kiss1 mRNA saptanması Kisspeptinin trofoblast invazyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir (209). Reynold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kisspeptinin matriks metalloproteinazlarının (MMP) etkisini azaltarak, trofoblast invazyonunu düzenlediği gösterilmiştir (210).

Kisspeptinler hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanarak medyan eminenslerden portal hipofizer dolaşıma GnRH salgılatır. GnRH hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerine bağlanır ardından hipofizden gonadotropinler (FSH, LH) salınır (29). Yavaş GnRH pulsatilitesi, FSH sekresyonunu artırırken (2 ila 3 saatte <1 puls), hızlı puls frekansları LH sekresyonunu artırır (saatte > 1 puls). Menstrüel siklus süresince GnRH puls frekansı değişir. Foliküler fazın sonunda dominant folikül 12 mm çapa ulaştığında, artmış östrojen, Kisspeptin nöronları üzerinde bulunan reseptörüne bağlanarak Kisspeptin sekresyonunu uyarır (196). Salınan Kisspeptin, GnRH nöronları üzerinde bulunan GPR54 reseptörüne bağlanarak, gonadotropin salgılanmasını sağlar (28). Hızlı GnRH puls frekansı sayesinde LH salınımı artar ve ovulasyon gerçekleşir (196, 203). GnRH ve LH salınımı östrojen bağımlıdır. Östrojen ve testosteron preovulatuvar GnRH/LH artışında rol oynayan AVPV Kiss-1 ekspresyonu üzerinde pozitif etki gösterirken; ARC Kiss-1 ekspresyonu üzerinde negatif etki gösterir (Şekil-2.6) (204, 205).



Şekil 2.6. Seks steroidlerinin ARC ve AVPV üzerine etkisi.

Östrojen preovulatuvar dönemde LH pikini tetiklerken eş zamanlı olarak yükselen östrojen ve progesteron hipofizer gonadotropin salınımını negatif feedback mekanizmalar ile inhibe eder (214). Yüksek düzeydeki progesteron LH salınımını hızla baskılar ve primatlarda yapılan çalışmalarda GnRH/LH puls frekansını azalttığı da gösterilmiştir (207, 208). HHG aks negatif feedback mekanizmasında majör rolü hipotalamusta yer alan iki adet progesteron reseptörü oynamakla birlikte medial bazal hipotalamus içerisindeki birkaç nöropeptitten biri olan Kisspeptinin de rol oynadığı gösterilmiştir (30, 209). Tüm bu bilgiler ışığında Kisspeptinin foliküler gelişim ve ovulasyon aşamalarında anahtar bir role sahip olduğu ve reproduktif fonksiyonlara katkı sağladığı söylenebilir. Ve özellikle yüksek androjene maruz kalan PKOS'lu hasta grubundaki reproduktif ve metabolik değişikliklerin Kisspeptin molekülünün HHG akstaki etkilerine bağlı olduğu söylenebilir (188, 210).

PKOS'ta yüksek düzeydeki androjenlerden dolayı GnRH ritmi ovaryan steroid negatif geri bildirimlerine (özellikle progesterona) daha az yanıt verir ve FSH'a oranla LH sekresyonu daha çok artar; böylelikle LH-FSH oranı da artar (219). Bu durum, polikistik overleri olan HH'li kadınlarda, normal overleri olan HH'li kadınlarla karşılaştırıldığında pulsatil GnRH ile ovulasyon indüksiyonunu takiben daha yüksek serum LH konsantrasyonları görülmesi ile desteklenir (220). Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, prenatal dönemde aşırı androjen maruziyetinin hipotalamus arcuat nukleusta Kisspeptin ekspresyonunun artışına yol açtığı gösterilmiştir (212). Literatüre baktığımızda PKOS'u hastalarda serum Kisspeptin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur; ve bu çalışmaların bir kısmında serum Kisspeptin düzeyleri PKOS hasta grubunda sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (210, 213–217). Bu çalışmaların bazılarında LH, AMH, antral folikül sayısı ve Kisspeptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise Kisspeptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamış ya da düşük bulunmuştur (198,226). Panidis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez ve normal vücut kitle indeksi olan hastalar arasındaki Kisspeptin düzeyleri değerlendirilmiş; obez hastalarda Kisspeptin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (198).

PKOS ve Kisspeptin arasındaki ilişkiyi göstermek üzere yapılan çalışmalara baktığımızda her bir çalışmada farklı sonuç çıkmasının nedeni PKOS'un 4 farklı fenotipinin olması ve fenotipler arasında farklı metabolik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin olması olabilir. PKOS'nun dört fenotipi arasında Kisspeptin düzeylerini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda ise hem PKOS ile kontrol grubu arasında hem de PKOS kendi içinde infertil ve fertil olarak alt gruba ayrılarak bu iki grup arasında Kisspeptin düzeyleri ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Fertil PKOS grubu

ovulatuardır. Bu sebeple çalışmamız PKOS'ta fertilite ve Kisspeptin ilişkisini ortaya koyması bakımından bir ilk olma özelliğini taşımaktadır. İnfertil ve fertil PKOS'lu kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlardaki Kisspeptin düzeylerinin değerlendirildiği yeterli çalışma olmamakla birlikte literatürde farklı sonuçlar yer almıştır. (225,227).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Medeniyet Üniversitesi (İMÜ), Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.01.2023 tarihinde 2023/0007 nolu etik kurul onayı (Ek-1) alındı. Çalışma öncesi tüm katılımcılardan yazılı, aydınlatılmış gönüllü onam formu alındı (Ek-2).

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI SEÇİMİ

Bu prospektif kohort çalışma, Ocak 2023- Şubat 2023 tarihleri arasında, İMÜ, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi jinekoloji ve infertilite polikliniklerine başvuran 18-45 yaş arası PKOS tanılı infertil (n=30), PKOS tanılı fertil (n=30) ve normal over rezervi olan (NOR) PKOS tanısı almayan fertil (n=30) kadın dahil edilerek gerçekleştirildi. Kontrol grubu, jinekoloji polikliniğine rutin muayene amacıyla başvuran PKOS tanısı almayan, fertil sağlıklı kadınlardan oluştu. PKOS tanısı, aşağıda belirtilen ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam kriterlerinden ez az ikisinin tespiti ile konuldu (3).

- Ultrasonografik incelemede overlerin polikistik görünümde (2 ila 9 mm çapında ≥ 12 folikül ve/veya artmış over hacmi (>10 ml) olması
- Oligomenore veya amenore izlenmesi
- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulgularının varlığı

Çalışmanın dışlama kriterleri içinde <18 yaş, >45 yaş, gebelik, laktasyon, menopoz, hipogonadotropik hipogonadizm, steroid, hormonal ve/veya antidepresan ilaç kullanımı, insülin duyarsızlaştırıcı ilaç kullanımı, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, abdominopelvik cerrahi öyküsü, diyabet, hipertansiyon, renal hastalık vs kronik hastalık varlığı, Cushing Sendromu, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümör, akut veya kronik enfeksiyöz ve/veya inflamatuvar hastalık varlığı, sigara kullanımı, otoimmün hastalıklar, endometriozis, myoma uteri, servikal, tubal veya uterin patolojiler, infertilite yapan diğer nedenle ve hastanın herhangi bir kanser hastalığı olması veya kanser öncülü lezyonu olması yer ald. Oligomenore, hastalarda 45 günden uzun sürede veya yılda 8'den az sayıda menstrüel periyodun olması; amenore ise ardışık ≥ 3 siklusta menstruasyonun olmaması olarak tanımlandı. Klinik hirsutizmin varlığı ve şiddetini değerlendirmede, vücudun 9 bölgesinin kıl dağılımını inceleyen Modifiye Ferriman-

Gallwey skorlama (mFGS) sistemi kullanıldı (228) ve skoru 7 ve üzerinde olan kadınlar klinik olarak hiperandrojenemik kabul edildi. Total testosteron seviyesi ≥ 3.96 nmol/L (1.14 ng/mL) üzerinde olması biyokimyasal hiperandrojenemi olarak kabul edildi. İnfertil PKOS grubu, en az 1 yıl süre ile (bu süre 35 yaş üzeri hastalarda 6 ay kabul edildi) düzenli cinsel birlikteliğe rağmen gebe kalamayan anovulatuvar kadınlardan oluştu. Bu grupta infertilite değerlendirmesinde eşlerinde normal sperm parametreleri ve iki taraflı açık fallop tüpleri olduğu tespit edildi. Fertil PKOS grubu korunmasız ilişki ile bir yıl içinde gebe kalmış ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış kadınlardan oluştu. Normal over rezervli fertil hasta grubu ise korunmasız ilişki ile bir yıl içinde gebe kalan ve normal bazal hormon seviyeleri (FSH, <8 mIU/mL; LH, <6 mIU/mL; and E2, <60 pg/mL); antral folikül sayısı (AFS) her bir overde en az 5 olan; ve AMH seviyesi >1.1 ng/mL olan hastaları içerdi.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya katılan tüm hastalar menstrüel siklusun 2- 3. gününde sabah 08:00-11:00 saatlerinde değerlendirildi. Hastaların jinekolojik ve demografik öyküleri alındı. Yaş, menstrüel siklus düzeni (uzunluğu ve sıklığı) ve reproduktif özellikleri kaydedildi. Profesyonel olarak kalibre edilmiş cihazlar kullanılarak kilo (kg) ve boy (m) hesaplamaları ve arteriyel tansiyon ölçümleri (mmHg) yapıldı. Hastaların kiloları ince kıyafetle ve ayakkabısız, 12 saatlik açlık sonrasında standart klinik baskülü ile kilogram cinsinden ölçüldü. Stadiyometre ile boyları metre cinsinden ayaktan ölçülerek kaydedildi. VKİ, vücut ağırlığının (kg) boyun m^2 'sine bölünmesi ile hesaplandı. Hastaların bel çevresi (cm) onuncu kaburga ile spina iliaca anterior superiorun birleşiminin orta noktasından; kalça çevresi (cm) ise yandan bakıldığında kalçadaki en yüksek bölgeden mezura ile ölçüldü. Böylelikle hastaların bel çevresi/kalça çevresi oranı tespit edildi. TVUS ile overlerdeki antral folikül sayımı tek gözlemci (Y.G) tarafından yapıldı. Total antral follikül sayısı, bir overe transvers ve sagittal planda bakıldığında 2-9 mm boyutundaki foliküllerin toplam sayısının manuel olarak değerlendirilmesi ile bulundu. Gece 12 saat açlık sonrası ertesi sabah katılımcılardan alınan kanda açlık glukoz (mg/dL), açlık insülin (uU/mL), hemoglobin A1C (%), HOMA-IR, total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), LDL (mg/dL), HDL (mg/dL), serbest testosteron (pg/mL), total testosteron (ng/mL), SHBG (nmol/L), östradiol (E2) (pg/mL), LH (mIU/mL), FSH (mIU/mL), DHEA-S (μ g/dL), androstenedion (ng/dL), 17-hidroksi progesteron (ng/mL), prolaktin (ng/dL), TSH (uIU/mL), serbest T4 (fT4) (ng/dL), AMH (pmol/l) ve hemogram değerleri çalışıldı. İnsülin direncini gösteren HOMA-IR = $[Açlık\ glukozu\ nmol/L \times açlık\ insülin\ \mu U/mL / 22.5]$ formülü ile hesaplandı. Hastaların serbest androjen indeksleri (SAI) $SAI = 100 \times (Total\ Testosteron\ (ng/mL) / SHBG\ (nmol/L))$

formülü ile belirlendi. Hemogram değerlerinde inflamatuvar belirteç olarak lökosit (WBC) ($\times 10^3$ uL), platelet (PLT) ($\times 10^3$ uL), ortalama trombosit hacmi (MPV) (fL), eritrosit dağılım genişliği- standart sapma (RDW-SD) (fL), eritrosit dağılım genişliği- varyasyon katsayısı (RDW-SW) (%), nötrofil ($\times 10^3$ uL), lenfosit ($\times 10^3$ uL), monosit ($\times 10^3$ uL) sayımları ve yanısıra nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve lenfosit/monosit oranları kaydedildi. PKOS'lu hastalardan ve normal over rezervi olan fertil hastalardan rutinde istenilen ve dosyalarından alınan tüm metabolik, hormonal ve inflamatuvar değerlendirmelere ek olarak Kisspeptin (pg/mL) düzeyi için de kan alındı.

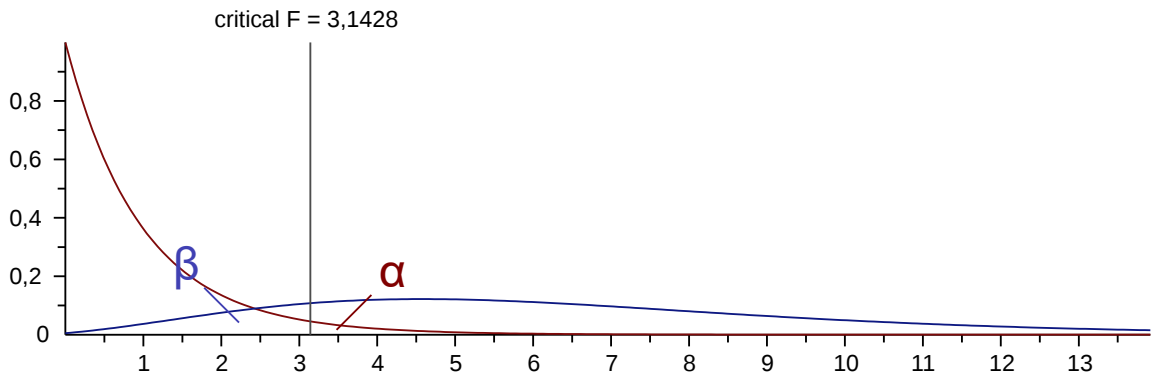
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışma protokolünde belirtilen koşullarda ön koldan alınan venöz kan örnekleri, İMÜ Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde bulunan İSLAB Merkezinde çalışıldı. Kan glukoz düzeyi Hekzokinaz enzimatik referans yöntem ile ölçüldü (Roche Cobas c System). HbA1c düzeyi yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile Premier HB9210 cihazında belirlendi. Lipid panelindeki trigliserid, total kolesterol ve HDL testleri enzimatik kalorimetrik yöntemler ile analiz edildi (Roche Cobas c 8000). LDL değerleri ise trigliserid düzeyi <400 mg/dl olan kan örneklerinde Friedewald denklemi ile [Total Kolesterol- (HDL+ Trigliserid/5)] hesaplanırken; trigliserid seviyesi >400 mg/dl olan numunelerde Roche Cobas c system otoanalizöründe homojen enzimatik kalorimetrik yöntem ile ölçüldü. Hormon parametrelerinden FSH, LH, TSH, serbest (FT4), prolaktin, total testosteron, SHBG, DHEA-S ve insülin parametreleri sandviç immünometrik yöntemlerle E2 ise yarışmalı immünometrik yöntemlerle Roche Cobas c 8000 otoanalizöründe çalışıldı. Serbest testosteron ve 17-OH progesteron değeri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile Maglumi 2000 plus cihazında çalışıldı. Serum AMH düzeyleri Beckman Coulter Access 2- Immunoassay Analyzer ile üreticiye ait ticari test kitleri kullanılarak ölçüldü. Tam kan sayımı, fotometrik impedans ve “flow sitometrik” yöntem ile Mindray BC-6800 Plus'ta uygulandı. Kisspeptin için seçilen kan örnekleri sabah aç karnına 5 ml olacak şekilde tek kullanımlık, pirojenik olmayan ve endotoksin içermeyen jelli tüplere alındı. Örneklerin pıhtılaşması için oda sıcaklığında 10-20 dakika bekletildikten sonra örnekler 3000 r.p.m de 20 dakika santrifüje edildikten sonra serum örnekleri ependorflara alınarak hemen -80°C 'de dondurularak saklandı. Ölçümde kullanılan kit, Human Kisspeptin 1 (KISS1) ELISA Kit (Catalogue No. 201-12-4106) (SunRed Biotechnology Company)'tir. Kisspeptin-1 analizi Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle plak okuyucusunda (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA) yapıldı. Standartlardan hareketle hazırlanan kalibrasyon grafiği yardımıyla her bir örnekteki

serum Kisspeptin 1 konsantrasyonları hesaplandı. Konsantrasyon değerleri ise pg/mL olarak ifade edildi. Ardından örnekler ve kit oda ısısına getirildi. 5 adet standart; kitin içerisinde çıkan 800 pg/ml lik stok standartın seri dilüsyonu ile üretildi. Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 50'şer µl konuldu. Ardından standartların üzerlerine 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Standartlar kuyucuklara pipetlendikten sonra sırasıyla serum örnekleri, her bir alana 40 µl olacak şekilde eklendi. Serum örneklerinin üzerlerine sırasıyla 10 µl Streptavidin- HRP konuldu. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kit içerisinde bulunan 30X lik yıkama solusyonu hazırlandıktan sonra, ELISA plate yıkayıcıda 350 µl de 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 50 'ser µl Chromogen Solution A ve Chromogen Solution B pipetlendi. 10 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl Stop Solusyon eklendi. Mikroplaka 10 dakika içerisinde 450 nm absorbanda okundu. Kisspeptin için intra- ve inter-assay varyasyon katsayıları sırasıyla <%10 ve <%15 idi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Üç gruplu çalışma kapsamında örneklem sayısının belirlenmesi için güç analizi yapıldı. Araştırmada G*Power (Version 3.1.9.6) ile yapılan güç analizinde etki düzeyi 0,40 ve α değeri 0,05 (güvenilirlik %95) olup güç değeri (1- β) 0,80 olarak hesaplandı. Bu bilgilere göre en küçük örneklem genişliği 66 olarak hesaplandı. Buna göre her bir grupta en az 22 kişi olması gerektiği hesaplandı.



Şekil 3.1. Güç analizi.

Verilerin analizi SPSS 24.0 ile yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (Ortalama, Standart Sapma) yararlanıldı. Çalışmada 3 grup arasındaki parametreler karşılaştırılırken ANOVA testi (tek yönlü varyans analizi) kullanılırken grupların ikili karşılaştırılmalarında Student-t testi kullanıldı. Çalışmada grupların kisseptin üzerindeki etkisinin yaş etkisinden ayrıştırılarak incelenmesi için

ANCOVA testi yapıldı. Yapılan çalışma kapsamında Kisspeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile incelenirken yaş etkisi arındırılarak Kisspeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişki kısmi korelasyon testi ile incelendi. Bununla birlikte her bir grupta Kisspeptin üzerinde etkili değişkenlerin belirlenmesi için regresyon analizi yapıldı. Son olarak çalışmada grup 1 ve grup 2 arasında Kisspeptin açısından kesme değerinin belirlenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Elde edilen tahminler %95 güven aralığında oluşturulmuştur. İstatistiksel anlamlılık için p değeri $<0,05$ olması kabul edildi.



4. BULGULAR

Fertil PKOS'lu grubun yaş ortalaması $27,57 \pm 5,39$, infertil PKOS'lu grubun yaş ortalaması $26,30 \pm 4,85$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $35,70 \pm 3,95$ olarak bulunmuştur ($p: 0,000^*$). VKİ ortalamaları ise fertil PKOS'lu grupta $24,27 \pm 2,96$ (kg/m^2), infertil PKOS'lu grupta $25,64 \pm 3,30$, kontrol grubunda ise $24,94 \pm 3,55$ olarak saptandı ($p>0,276$). Tablo 4.1'de tüm grupların antropometrik, demografik ve klinik parametreleri ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında VKİ (kg/m^2), menses sıklığı (gün) ve süresi (gün) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında FGS, yaş, total AFS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$). Antropometrik, demografik ve klinik parametreler açısından gruplar kendi içerisinde ikili olarak Student-t test ile karşılaştırıldı. Buna göre fertil ve infertil PKOS'lu hasta grubu arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2). Fertil PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FGS ($p<0,000^*$), menses sıklığı (gün) ($p<0,026$), total AFS ($p<0,000^*$). fertil PKOS'lu hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı .Yaş ortalaması ve bel kalça oranı (BKO) değerleri ise kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,037$) (Tablo 4.3). İnfertil PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise FGS ve total AFS infertil PKOS'lu hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Yaş ortalaması ise kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,000^*$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.1. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	X	ss	M	F	p
FGS	11,20	5,54	10,00	13,93	6,25	12,00	2,21	1,93	2,00	43,235	0,000*
YAŞ	27,57	5,39	28,00	26,80	4,85	26,00	35,70	3,95	35,50	32,122	0,000*
VKİ	24,27	2,96	23,95	25,64	3,30	26,68	24,94	3,55	25,61	1,308	0,276
BKO	0,74	0,08	0,73	0,77	0,09	0,75	0,79	0,11	0,81	2,447	0,092
TA SİSTOL	113,4	12,72	120	112,4	13,17	120	112,9	12,81	120,00	0,045	0,956
TA DİYASTOL	70,93	7,12	72,00	70,73	6,79	71,00	70,37	7,31	72,00	0,049	0,952
MENSES SIKLIK	33,93	14,92	29,50	30,00	13,19	28,50	27,33	5,24	28,00	2,340	0,102
MENSES SÜRE	5,47	2,03	5,00	5,00	1,08	5,00	5,40	2,06	5,00	0,601	0,551
AFS TOTAL	32,83	10,44	28,50	34,83	11,32	31,50	11,23	1,45	11,00	64,426	0,000*

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

ANOVA TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu FGS: Ferriman Gallwey Skor, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg/m², kilogram/ metrekaire, BKO: bel kalça oranı, TA: tansiyon, AFS: antral folikül sayısı

Tablo 4.2. Fertil PKOS grubu ile infertil PKOS grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
FGS	11,20	5,54	10,00	13,93	6,25	12,00	-1,794	0,078
YAŞ	27,57	5,39	28,00	26,80	4,85	26,00	0,579	0,565
VKİ	24,27	2,96	23,95	25,64	3,30	26,68	-1,692	0,096
BKO	0,74	0,08	0,73	0,77	0,09	0,75	-1,374	0,175
TA SİSTOL	113,40	12,72	120,00	112,40	13,17	120,00	0,299	0,766
TA DİYASTOL	70,93	7,12	72,00	70,73	6,79	71,00	0,111	0,912
MENSES SIKLIK	33,93	14,92	29,50	30,00	13,19	28,50	1,082	0,284
MENSES SÜRE	5,47	2,03	5,00	5,00	1,08	5,00	1,111	0,271
AFS TOTAL	32,83	10,44	28,50	34,83	11,32	31,50	-0,711	0,480

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu FGS: Ferriman Gallwey Skor, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg/m², kilogram/metrekaire, BKO;Bbel kalça oranı, TA: tansiyon, AFS: Antral Follikül Sayısı

Tablo 4.3. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
FGS	11,20	5,54	10,00	2,21	1,93	2,00	8,135	0,000*
YAŞ	27,57	5,39	28,00	35,70	3,95	35,50	-6,665	0,000*
VKİ	24,27	2,96	23,95	24,94	3,55	25,61	-0,788	0,434
BKO	0,74	0,08	0,73	0,79	0,11	0,81	-2,144	0,037*
TA SİSTOL	113,40	12,72	120,0	112,90	12,81	120,00	0,152	0,880
TA DİYASTOL	70,93	7,12	72,00	70,37	7,31	72,00	0,304	0,762
MENSES SIKLIK	33,93	14,92	29,50	27,33	5,24	28,00	2,286	0,026*
MENSES SÜRE	5,47	2,03	5,00	5,40	2,06	5,00	0,126	0,900
AFS TOTAL	32,83	10,44	28,50	11,23	1,45	11,00	11,221	0,000*

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu FGS: Ferriman Gallwey Skor, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg/m², kilogram/metrekare, BKO;Bbel kalça oranı, TA: tansiyon, AFS: Antral Follikül Sayısı

Tablo 4.4. İnfertil PKOS grubu ile kontrol grubunda antropometrik, demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması.

	İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
FGS	13,93	6,25	12,00	2,21	1,93	2,00	9,506	0,000*
YAŞ	26,80	4,85	26,00	35,70	3,95	35,50	-7,799	0,000*
VKİ	25,64	3,30	26,68	24,94	3,55	25,61	0,796	0,429
BKO	0,77	0,09	0,75	0,79	0,11	0,81	-0,908	0,367
TA SİSTOL	112,40	13,17	120,00	112,90	12,81	120,00	-0,149	0,882
TA DİYASTOL	70,73	6,79	71,00	70,37	7,31	72,00	0,201	0,841
MENSES SIKLIK	30,00	13,19	28,50	27,33	5,24	28,00	1,029	0,308
MENSES SÜRE	5,00	1,08	5,00	5,40	2,06	5,00	-0,941	0,351
AFS TOTAL	34,83	11,32	31,50	11,23	1,45	11,00	11,329	0,000*

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu FGS: Ferriman Gallwey Skor, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg/m², kilogram/metrekare, BKO; bel kalça oranı, TA: tansiyon, AFS: Antral Follikül Sayısı

Üç grubun metabolik parametreleri ANOVA testi ile karşılaştırıldığında yalnızca insülin değeri infertil PKOS grubunda, fertil PKOS ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,042) (Tablo 4.5). PKOS'lu fertil hastalar ile infertil PKOS'lu hastalar karşılaştırıldığında insülin değerleri infertil PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,048) (Tablo 4.6). Fertil PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu

karşılaştırıldığında iki grup arasında metabolik parametreler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7). Ayrıca kontrol grubunda infertil PKOS grubuna göre HDL anlamlı yüksek bulundu ($p<0,049$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.5. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	X	ss	M	F	p
HBA1C (%)	5,30	0,35	5,20	5,30	0,69	5,30	5,42	0,36	5,40	0,597	0,553
İNSÜLİN (uU/mL)	9,95	6,02	9,20	18,61	22,70	9,45	11,07	7,61	8,60	3,278	0,042*
GLUKOZ (mg/dL)	89,59	31,08	84,50	87,97	14,35	85,00	91,03	10,02	88,00	0,166	0,847
HOMA-IR	2,14	1,26	1,96	4,66	6,97	2,26	2,54	1,99	2,02	3,050	0,052
T-KOLESTEROL (mg/dL)	175,17	39,59	162,50	166,33	25,63	163,50	176,30	41,14	169,50	0,684	0,507
HDL (mg/dL)	52,27	11,69	54,00	49,77	10,88	51,00	56,37	14,35	55,50	2,167	0,121
TRİGLİSERİD (mg/dL)	109,30	54,87	97,00	136,67	118,60	124,00	119,57	159,02	73,50	0,406	0,668
LDL (mg/dL)	101,23	32,40	98,00	90,20	22,05	88,50	96,33	31,71	93,50	1,082	0,343

* $p<0,05$

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

ANOVA TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: insülin direnci testi, T-KOLEST: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein,

Tablo 4.6. Fertil PKOS grubu ile infertil PKOS grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
HBA1C (%)	5,30	0,35	5,20	5,30	0,69	5,30	-0,024	0,981
İNSÜLİN (uU/mL)	9,95	6,02	9,20	18,61	22,70	9,45	-2,020	0,048*
GLUKOZ (mg/dL)	89,59	31,08	84,50	87,97	14,35	85,00	0,260	0,796
HOMA-IR	2,14	1,26	1,96	4,66	6,97	2,26	-1,950	0,056
T-KOLESTEROL (mg/dL)	175,17	39,59	162,50	166,33	25,63	163,50	1,026	0,309
HDL (mg/dL)	52,27	11,69	54,00	49,77	10,88	51,00	0,857	0,395
TRİGLİSERİT (mg/dL)	109,30	54,87	97,00	136,67	118,60	124,00	-1,147	0,256
LDL (mg/dL)	101,23	32,40	98,00	90,20	22,05	88,50	1,542	0,129

* $p<0,05$

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: insülin direnci testi, T-KOLESTEROL: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Tablo 4.7. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
HbA1C (%)	5,30	0,35	5,20	5,42	0,36	5,40	-1,328	0,189
İNSÜLİN (uU/mL)	9,95	6,02	9,20	11,07	7,61	8,60	-0,628	0,532
GLUKOZ (mg/dL)	89,59	31,08	84,50	91,03	10,02	88,00	-0,242	0,810
HOMA-IR	2,14	1,26	1,96	2,54	1,99	2,02	-0,937	0,353
T-KOLESTEROL (mg/dL)	175,17	39,59	162,50	176,30	41,14	169,50	-0,109	0,914
HDL (mg/dL)	52,27	11,69	54,00	56,37	14,35	55,50	-1,213	0,230
TRİGLİSERİD (mg/dL)	109,30	54,87	97,00	119,57	159,02	73,50	-0,334	0,739
LDL (mg/dL)	101,23	32,40	98,00	96,33	31,71	93,50	0,592	0,556

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu, HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: insülin direnci testi, T-KOLEST: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Tablo 4.8. İnfertil PKOS grubu ile kontrol grubunda metabolik parametrelerin karşılaştırılması.

	İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
HbA1C (%)	5,30	0,69	5,30	5,42	0,36	5,40	-0,839	0,405
İNSÜLİN (uU/mL)	18,61	22,70	9,45	11,07	7,61	8,60	1,727	0,090
GLUKOZ (mg/dL)	87,97	14,35	85,00	91,03	10,02	88,00	-0,960	0,341
HOMA-IR	4,66	6,97	2,26	2,54	1,99	2,02	1,601	0,115
T-KOLESTEROL (mg/dL)	166,33	25,63	163,50	176,30	41,14	169,50	-1,126	0,265
HDL (mg/dL)	49,77	10,88	51,00	56,37	14,35	55,50	-2,007	0,049*
TRİGLİSERİD (mg/dL)	136,67	118,60	124,00	119,57	159,02	73,50	0,472	0,639
LDL (mg/dL)	90,20	22,05	88,50	96,33	31,71	93,50	-0,870	0,388

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: insülin direnci testi, T-KOLEST: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Yapılan ANOVA testi araştırma sonuçlarına göre üç grup arasında AMH, DHEA-S, LH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, 17-OH progesteron, SAİ, LH/FSH ve Kisspeptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 4.9). Yapılan analiz sonucunda kisspeptin 444,80 pg/ml değeri ile en yüksek infertil PKOS grubunda saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,000^*$). Yapılan ikili grup analizlerinde fertil PKOS'lu hastalar ile infertil PKOS'lu hastalar arasında DHEA-S, S-T4, SAİ, Kisspeptin açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$); infertil PKOS'lu hastalarda DHEA-S, S-T4, SAİ, Kisspeptin değerleri anlamlı olarak daha yüksektir. İnfertil PKOS grubunda Kisspeptin seviyesi ortalama 444,80 pg/ml gelmiş olup, fertil PKOS grubuna

kıyasla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,002$) (Tablo 4.10). Fertil PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan analizlerde fertil PKOS'lu hasta grubunda AMH, LH, FSH, LH/FSH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, 17-OH progesteron, SAI ve Kisspeptin değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,05$); E2 değeri ise kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.11). Kisspeptinin fertil grupta ortalama değeri 333,02 pg/ml olup, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,001$). İnfertil PKOS'lu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise AMH, DHEA-S, LH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, SAI, LH/FSH, Kisspeptin değerler infertil PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Kisspeptinin infertil grupta ortalaması 444,80 pg/ml olup kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,000^*$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.9. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	X	ss	M	F	p
AMH	3,75	2,05	3,28	4,60	2,48	3,53	1,63	0,53	1,55	19,922	0,000*
DHEA-S (µg/dL)	258,08	84,29	249,00	306,73	94,86	302,00	214,64	85,79	195,00	8,141	0,001*
E2 (pg/mL)	71,29	81,08	46,85	50,75	30,98	42,60	40,07	11,53	42,45	2,955	0,057
FSH	5,45	1,49	5,50	5,97	2,55	5,65	6,61	1,27	6,85	2,916	0,059
LH	9,67	6,82	7,30	8,89	5,24	7,35	4,02	1,49	4,00	11,098	0,000*
PROLAKTİN	15,86	7,01	14,65	16,62	6,62	15,50	14,71	13,60	12,70	0,299	0,742
S-TESTOSTERON (pg/mL)	2,70	1,89	2,03	2,38	0,85	2,24	1,69	0,55	1,65	5,247	0,007*
S-T4	1,18	0,12	1,18	1,27	0,15	1,30	1,21	0,15	1,19	2,835	0,064
SHBG (nmol/L)	50,33	28,97	41,90	49,44	30,99	45,75	57,27	25,93	51,55	0,669	0,515
T-TESTOSTERON (ng/mL)	32,37	13,81	29,30	38,23	14,26	36,20	21,31	11,60	19,95	12,572	0,000*
TSH	2,28	1,21	2,04	2,05	1,36	1,72	1,94	1,03	1,75	0,620	0,54
ANDROSTENODİON (ng/mL)	3,21	0,94	3,24	2,96	0,93	3,07	2,12	1,00	1,80	10,801	0,000*
17-OH PROG (ng/mL)	1,31	1,00	0,91	1,05	0,69	0,89	0,78	0,49	0,68	3,694	0,029*
SAI	75,61	39,81	76,84	111,98	88,17	85,76	41,72	26,96	40,21	11,017	0,000*
LH/FSH	1,90	1,42	1,40	1,59	1,00	1,26	0,63	0,28	0,57	12,846	0,000*
KİSSPEPTİN (pg/mL)	333,02	131,10	289,88	444,80	136,61	388,35	244,20	59,78	239,23	23,066	0,000*

* $p<0,05$

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

ANOVA TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu AMH, antimüllerian hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrostenedion sülfat; E2, estradiol; FSH, Folikül stimüle edici hormon; LH, Luteinize Hormon; PRL, prolaktin; S-TESTOS, serbest testosteron; S-T4, serbest T4; SHBG, Seks hormon bağlayıcı globülin; T-TESTOS, total testosteron; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; ANDROST, androstenedion; 17-OH PROG, 17 hidroksi progesteron; SAI, serbest androjen indeksi

Tablo 4.10. Fertil PKOS grubu ile infertil PKOS hasta grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
AMH	3,75	2,05	3,28	4,60	2,48	3,53	-1,442	0,155
DHEA-S (µg/dL)	258,08	84,29	249,00	306,73	94,86	302,00	-2,100	0,040*
E2 (pg/mL)	71,29	81,08	46,85	50,75	30,98	42,60	1,296	0,200
FSH	5,45	1,49	5,50	5,97	2,55	5,65	-0,963	0,339
LH	9,67	6,82	7,30	8,89	5,24	7,35	0,497	0,621
PROLAKTİN	15,86	7,01	14,65	16,62	6,62	15,50	-0,434	0,666
S-TESTOSTERON (pg/mL)	2,70	1,89	2,03	2,38	0,85	2,24	0,854	0,397
S-T4	1,18	0,12	1,18	1,27	0,15	1,30	-2,351	0,022*
SHBG (nmol/L)	50,33	28,97	41,90	49,44	30,99	45,75	0,114	0,910
T-TESTOSTERON (ng/mL)	32,37	13,81	29,30	38,23	14,26	36,20	-1,619	0,111
TSH	2,28	1,21	2,04	2,05	1,36	1,72	0,680	0,499
ANDROSTENODİON (ng/mL)	3,21	0,94	3,24	2,96	0,93	3,07	1,036	0,304
17-OH PROGESTERON (ng/mL)	1,31	1,00	0,91	1,05	0,69	0,89	1,195	0,237
SAİ	75,61	39,81	76,84	111,98	88,17	85,76	-2,059	0,044*
LH/FSH	1,90	1,42	1,40	1,59	1,00	1,26	0,964	0,339
KİSSPEPTİN (pg/mL)	333,02	131,10	289,88	444,80	136,61	388,35	-3,233	0,002*

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu AMH, antimüllerian hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrostenedion sülfat; E2, estradiol; FSH, Folikül stimüle edici hormon; LH, Luteinize Hormon; PRL, prolaktin; S-TESTOS, serbest testosteron; S-T4, serbest T4; SHBG, Seks hormon bağlayıcı globülin; T-TESTOS, total testosteron; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; ANDROST, androstenedion; 17-OH PROG, 17 hidroksi progesteron; SAİ, serbest androjen indeksi

Tablo 4.11. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
AMH	3,75	2,05	3,28	1,63	0,53	1,55	5,506	0,000*
DHEA-S (µg/dL)	258,08	84,29	249,00	214,64	85,79	195,00	1,978	0,053
E2 (pg/mL)	71,29	81,08	46,85	40,07	11,53	42,45	2,088	0,041*
FSH	5,45	1,49	5,50	6,61	1,27	6,85	-3,233	0,002*
LH	9,67	6,82	7,30	4,02	1,49	4,00	4,438	0,000*
PROLAKTİN	15,86	7,01	14,65	14,71	13,60	12,70	0,411	0,683
S-TESTOSTERON (pg/mL)	2,70	1,89	2,03	1,69	0,55	1,65	2,817	0,007*
S-T4	1,18	0,12	1,18	1,21	0,15	1,19	-0,693	0,491
SHBG (nmol/L)	50,33	28,97	41,90	57,27	25,93	51,55	-0,978	0,332
T-TESTOSTERON (ng/mL)	32,37	13,81	29,30	21,31	11,60	19,95	3,358	0,001*
TSH	2,28	1,21	2,04	1,94	1,03	1,75	1,176	0,245
ANDROSTENODİON (ng/mL)	3,21	0,94	3,24	2,12	1,00	1,80	4,372	0,000*
17-OH PROGESTERON (ng/mL)	1,31	1,00	0,91	0,78	0,49	0,68	2,608	0,012*
SAİ	75,61	39,81	76,84	41,72	26,96	40,21	3,860	0,000*
LH/FSH	1,90	1,42	1,40	0,63	0,28	0,57	4,816	0,000*
KİSSPEPTİN (pg/mL)	333,02	131,10	289,88	244,20	59,78	239,23	3,376	0,001*

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu AMH, antimüllerian hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrostenedion sülfat; E2, estradiol; FSH, Folikül stimüle edici hormon; LH, Luteinize Hormon; PRL, prolaktin; S-TESTOS, serbest testosteron; S-T4, serbest T4; SHBG, Seks hormon bağlayıcı globülin; T-TESTOS, total testosteron; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; ANDROST, androstenedion; 17-OH PROG, 17 hidroksi progesteron; SAİ, serbest androjen indeksi

Tablo 4.12. İnfertil PKOS grubu ile kontrol grubunda hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

	İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
AMH	4,60	2,48	3,53	1,63	0,53	1,55	6,437	0,000*
DHEA-S (µg/dL)	306,73	94,86	302,00	214,64	85,79	195,00	3,944	0,000*
E2 (pg/mL)	50,75	30,98	42,60	40,07	11,53	42,45	1,770	0,082
FSH	5,97	2,55	5,65	6,61	1,27	6,85	-1,223	0,226
LH	8,89	5,24	7,35	4,02	1,49	4,00	4,902	0,000*
PROLAKTİN	16,62	6,62	15,50	14,71	13,60	12,70	0,692	0,492
S-TESTOSTERON (pg/mL)	2,38	0,85	2,24	1,69	0,55	1,65	3,754	0,000*
S-T4	1,27	0,15	1,30	1,21	0,15	1,19	1,548	0,127
SHBG (nmol/L)	49,44	30,99	45,75	57,27	25,93	51,55	-1,061	0,293
T-TESTOSTERON (ng/mL)	38,23	14,26	36,20	21,31	11,60	19,95	5,043	0,000*
TSH	2,05	1,36	1,72	1,94	1,03	1,75	0,370	0,713
ANDROSTENEDİON (ng/mL)	2,96	0,93	3,07	2,12	1,00	1,80	3,393	0,001*
17-OH PROGESTERON (ng/mL)	1,05	0,69	0,89	0,78	0,49	0,68	1,721	0,091
SAİ	111,98	88,17	85,76	41,72	26,96	40,21	4,174	0,000*
LH/FSH	1,59	1,00	1,26	0,63	0,28	0,57	5,102	0,000*
KİSSEPTİN (pg/mL)	444,80	136,61	388,35	244,20	59,78	239,23	7,368	0,000*

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu AMH, antimüllerian hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrostenedion sülfat; E2, estradiol; FSH, Folikül stimüle edici hormon; LH, Luteinize Hormon; PRL, prolaktin; S-TESTOS, serbest testosteron; S-T4, serbest T4; SHBG, Seks hormon bağlayıcı globülin; T-TESTOS, total testosteron; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; ANDROST, androstenedion; 17-OH PROG, 17 hidroksi progesteron; SAİ, serbest androjen indeksi

İnflamatuvar belirteç parametrelerinin üç grup arasında yapılan ANOVA testi araştırma sonuçlarına göre RDW değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,005^*$) (Tablo 4.13). İnflamatuvar parametreler açısından ikili gruplar arasında yapılan student-t test analizlere baktığımızda fertil ve infertil PKOS'lu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14). Fertil PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise RDW ve nötrofil/ lenfosit oranı fertil PKOS'lu grupta anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (RDW: $p<0,008$; nötrofil/ lenfosit: $p<0,011$) (Tablo 4.15). İnfertil PKOS'lu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise yine RDW ve nötrofil/ lenfosit oranları infertil PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (RDW: $p<0,005$; nötrofil/ lenfosit: $p<0,039$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.13. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	X	ss	M	F	p
Lökosit (x1000 uL)	7,16	1,53	6,80	7,16	1,95	6,65	6,98	1,63	7,10	0,107	0,899
Platelet (x1000 uL)	303,43	57,52	313,00	297,80	64,98	288,00	304,17	96,42	270,00	0,065	0,937
MPV (fL)	10,23	1,13	10,10	10,19	1,05	9,75	10,10	1,25	10,20	0,097	0,908
Nötrofil (x1000 uL)	4,31	1,18	4,16	4,38	1,39	4,23	4,49	1,26	4,47	0,147	0,863
Lenfosit (x1000 uL)	2,82	3,48	2,20	2,20	0,78	2,00	1,90	0,53	1,85	1,537	0,221
Monosit (x1000 uL)	0,46	0,16	0,43	0,50	0,55	0,40	0,41	0,14	0,41	0,496	0,611
RDW (fL)	41,30	2,68	41,00	40,26	5,08	41,00	43,70	3,98	43,00	5,723	0,005*
Nötrofil/ lenfosit oranı	1,98	0,65	1,99	2,09	0,64	2,00	2,51	0,86	2,30	4,318	0,016
Platelet/ lenfosit oranı	142,07	51,60	131,47	144,06	39,65	140,14	176,94	95,04	150,67	2,602	0,080
Lenfosit/ monosit oranı	6,78	9,05	4,86	5,47	1,89	5,65	5,04	1,86	4,74	0,830	0,440

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

ANOVA TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu, RDW, Eritrosit dağılım genişliği; MPV, ortalama trombosit hacmi; %, yüzde; fL, femtolitre; uL, mikrolitre.

Tablo 4.14. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			İNFERTİL PKOS GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
Lökosit (x1000 uL)	7,16	1,53	6,80	7,16	1,95	6,65	0,015	0,988
Platelet (x1000 uL)	303,43	57,52	313,00	297,80	64,98	288,00	0,356	0,723
MPV (fL)	10,23	1,13	10,10	10,19	1,05	9,75	0,130	0,897
Nötrofil (x1000 uL)	4,31	1,18	4,16	4,38	1,39	4,23	-0,195	0,846
Lenfosit (x1000 uL)	2,82	3,48	2,20	2,20	0,78	2,00	0,958	0,342
Monosit (x1000 uL)	0,46	0,16	0,43	0,50	0,55	0,40	-0,415	0,680
RDW (fL)	41,30	2,68	41,00	40,26	5,08	41,00	0,988	0,327
Nötrofil/ lenfosit oranı	1,98	0,65	1,99	2,09	0,64	2,00	-0,641	0,524
Platelet/ lenfosit oranı	142,07	51,60	131,47	144,06	39,65	140,14	-0,168	0,867
Lenfosit/ monosit oranı	6,78	9,05	4,86	5,47	1,89	5,65	0,774	0,442

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu, RDW, Eritrosit dağılım genişliği; MPV, ortalama trombosit hacmi; %, yüzde; fL, femtolitre; uL, mikrolitre.

Tablo 4.15. Fertil PKOS grubu ile kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.

	FERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
Lökosit (x1000 uL)	7,16	1,53	6,80	6,98	1,63	7,10	0,442	0,660
Platelet (x1000 uL)	303,43	57,52	313,00	304,17	96,42	270,00	-0,036	0,972
MPV (fL)	10,23	1,13	10,10	10,10	1,25	10,20	0,411	0,682
Nötrofil (x1000 uL)	4,31	1,18	4,16	4,49	1,26	4,47	-0,562	0,576
Lenfosit (x1000 uL)	2,82	3,48	2,20	1,90	0,53	1,85	1,437	0,156
Monosit (x1000 uL)	0,46	0,16	0,43	0,41	0,14	0,41	1,154	0,253
RDW (fL)	41,30	2,68	41,00	43,70	3,98	43,00	-2,738	0,008*
Nötrofil/ lenfosit oranı	1,98	0,65	1,99	2,51	0,86	2,30	-2,643	0,011*
Platelet/ lenfosit oranı	142,07	51,60	131,47	176,94	95,04	150,67	-1,766	0,083
Lenfosit/ monosit oranı	6,78	9,05	4,86	5,04	1,86	4,74	1,031	0,307

*p<0,05

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu, RDW, Eritrosit dağılım genişliği; MPV, ortalama trombosit hacmi; %, yüzde; fL, femtolitre; uL, mikrolitre.

Tablo 4.16. İnfertil PKOS hasta grubu ile kontrol grubunda inflamatuvar belirteç parametrelerinin karşılaştırılması.

	İNFERTİL PKOS GRUBU			KONTROL GRUBU			Karşılaştırma Testi	
	X	ss	M	X	ss	M	t	p
Lökosit (x1000 uL)	7,16	1,95	6,65	6,98	1,63	7,10	0,374	0,710
Platelet (x1000 uL)	297,80	64,98	288,00	304,17	96,42	270,00	-0,300	0,765
MPV (fL)	10,19	1,05	9,75	10,10	1,25	10,20	0,301	0,764
Nötrofil (x1000 uL)	4,38	1,39	4,23	4,49	1,26	4,47	-0,328	0,744
Lenfosit (x1000 uL)	2,20	0,78	2,00	1,90	0,53	1,85	1,748	0,086
Monosit (x1000 uL)	0,50	0,55	0,40	0,41	0,14	0,41	0,844	0,402
RDW (fL)	40,26	5,08	41,00	43,70	3,98	43,00	-2,915	0,005*
Nötrofil/ lenfosit oranı	2,09	0,64	2,00	2,51	0,86	2,30	-2,111	0,039*
Platelet/ lenfosit oranı	144,06	39,65	140,14	176,94	95,04	150,67	-1,749	0,086
Lenfosit/ monosit oranı	5,47	1,89	5,65	5,04	1,86	4,74	0,895	0,375

*p<0,05

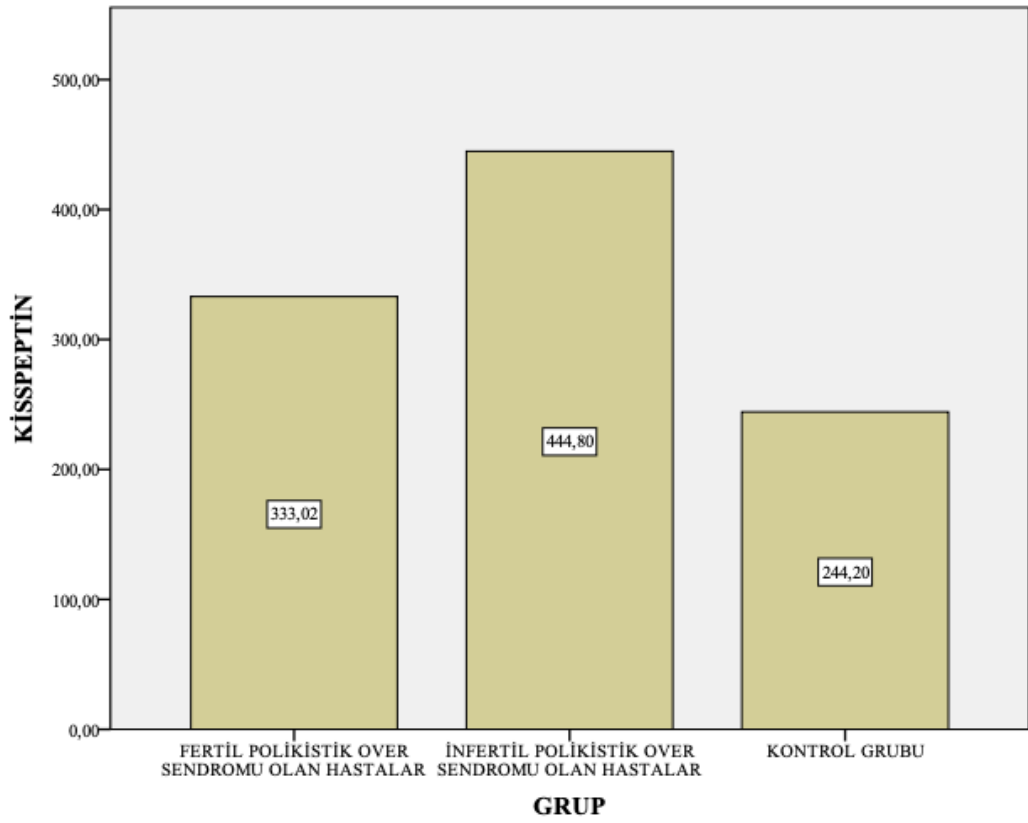
X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

M: Medyan

STUDENT-T TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu, RDW, Eritrosit dağılım genişliği; MPV, ortalama trombosit hacmi; %, yüzde; fL, femtolitre; uL, mikrolitre.



Şekil 4.1. Fertil PKOS, infertil PKOS ve kontrol grupları arasında Kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.

Yaş faktörü kontrol edilerek değerlendirildiğinde fertil PKOS'lu hastalarda Kisspeptin değeri ortalaması $339,89 \pm 21,84$; infertil PKOS'lu hastalarda $453,81 \pm 22,50$ ve kontrol grubunda $228,31 \pm 25,52$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Yaş faktörü kontrolü ile grupların Kisspeptin düzeyleri analizi.

	X	SS	Düzeltilmiş X	Düzeltilmiş SS	%95 CI	
FERTİL PKOS GRUBU	333,02	131,10	339,89	21,84	296,47	383,32
İNFERTİL PKOS GRUBU	444,80	136,61	453,81	22,50	409,09	498,53
KONTROL GRUBU	244,20	59,78	228,31	25,52	177,59	279,04

X: Ortalama

Ss: Standart Sapma

Yaş faktörü kontrolü sonrası değerlendirmede grupların Kisspeptin değerleri açısından karşılaştırılması amacıyla yapılan Univariate ANCOVA testi sonuçları tablo 4.18'de verilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre yaş, Kisspeptin üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir. Yaş etkisinden bağımsız olarak gruplar arasında Kisspeptin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,280$).

Tablo 4.18. Yaş kontrolü altında Kisspeptin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

	KT	sd	KO	F	p
Düzeltilmiş Model	621721,874	3	207240,625	15,802	0,000*
Sabit	141040,913	1	141040,913	10,755	0,002*
YAŞ	15468,537	1	15468,537	1,179	0,280
GRUP	500534,618	2	250267,309	19,083	0,000*
Hata	1127849,825	86	13114,533		
Toplam	12194772,809	90			
Düzeltilmiş Toplam	1749571,699	89			

*p<0,05

KT: Kareler Toplamı

Sd: Serbestlik Derecesi

KO: Kareler Ortalaması

Univariate ANCOVA TESTİ

Fertil PKOS grubundaki hastalarda Kisspeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Bununla birlikte kısmi korelasyon analizi ile yaş kontrol altına alındığında Kisspeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 4.19). Kisspeptin ile menses süresi arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,041$; $r: 0,376$). Yaş kontrol altına alındığında da Kisspeptin ile menses süresi arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,046$; $r: 0,380$).

Tablo 4.19. Fertil PKOS grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

FERTİL PKOS GRUBU		KİSSPEPTİN ^a	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon ^b
YAŞ	r	0,129	
	p	0,498	
FGS	r	-0,024	-0,061
	p	0,899	0,759
BMI	r	0,026	0,010
	p	0,891	0,958
BKO	r	0,002	0,013
	p	0,990	0,949
TA SİSTOL	r	0,359	0,399
	p	0,052	0,032
TA DİYASTOL	r	0,232	0,260
	p	0,218	0,173
MENSES SIKLIK	r	0,060	0,035
	p	0,754	0,858
MENSES SÜRE	r	,376*	0,380
	p	0,041	0,046
AFS TOTAL	r	-0,183	-0,245
	p	0,334	0,208

Tablo 4.19 (devam). Fertil PKOS grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

FERTİL PKOS GRUBU		KİSSPEPTİN ^a	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon ^b
AMH	r	-0,182	-0,200
	p	0,335	0,309
DHEA-S	r	0,207	0,226
	p	0,273	0,249
E2	r	-0,023	-0,028
	p	0,903	0,887
FSH	r	0,022	0,021
	p	0,906	0,915
HBA1C	r	-0,154	-0,181
	p	0,424	0,356
LÖKOSİT(x1000)	r	0,039	0,029
	p	0,837	0,882
PLATELET(x1000)	r	-0,002	0,031
	p	0,994	0,876
MPV	r	-0,293	-0,341
	p	0,116	0,076
NÖTROFİL	r	0,113	0,095
	p	0,553	0,631
LENFOSİT	r	0,079	0,077
	p	0,678	0,698
MONOSİT	r	0,111	0,108
	p	0,561	0,584
RDW	r	-0,023	0,037
	p	0,903	0,850
İNSÜLİN	r	-0,084	-0,053
	p	0,658	0,789
GLUKOZ	r	-0,144	-0,136
	p	0,448	0,489
HOMA-IR	r	-0,138	-0,114
	p	0,467	0,565
LH	r	-0,007	-0,009
	p	0,970	0,963
PRL	r	0,097	0,087
	p	0,610	0,660
S-TESTOSTERON	r	-0,090	-0,106
	p	0,638	0,591
S-T4	r	0,041	0,056
	p	0,828	0,776
SHBG	r	0,032	0,030
	p	0,865	0,881

Tablo 4.19 (devam). Fertil PKOS grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

FERTİL PKOS GRUBU		KİSSPEPTİN ^a	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon ^b
T-KOLESTEROL	r	-0,110	-0,133
	p	0,561	0,499
HDL	r	-0,042	0,017
	p	0,826	0,933
TRİGLİSERİD	r	-0,184	-0,217
	p	0,329	0,267
LDL	r	-0,062	-0,103
	p	0,746	0,603
T-TESTOSTERON	r	0,107	0,089
	p	0,574	0,652
TSH	r	0,107	0,107
	p	0,575	0,587
ANDROSTENODİON	r	-0,006	0,011
	p	0,975	0,955
17-OH PROGESTERON	r	-0,193	-0,181
	p	0,308	0,356
NÖTROFİL/LENFOSİT	r	0,155	0,138
	p	0,414	0,484
PLATELET/LENFOSİT	r	-0,002	0,015
	p	0,993	0,941
LENFOSİT/ MONOSİT	r	0,060	0,059
	p	0,753	0,767
SAİ	r	-0,001	-0,029
	p	0,994	0,883
LH/FSH	r	-0,050	-0,036
	p	0,794	0,856

*p<0,05; **p<0,01

a: PEARSON KORELASYON TESTİ

b: KISMI KORELASYON TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu FGS: Ferriman Gallwey Skor, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg/m², kilogram/metrekare, BKO: bel kalça oranı, TA: tansiyon, AFS: antral folikül sayısı, RDW, Eritrosit dağılım genişliği; MPV, ortalama trombosit hacmi; %, yüzde; fL, femtolitre; uL, mikrolitre. AMH, antimüllerian hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrostenedion sülfat; E2, estradiol; FSH, Folikül stimüle edici hormon; LH, Luteinize Hormon; PRL, prolaktin; S-TESTOSTERON, serbest testosteron; S-T4, serbest T4; SHBG, Seks hormon bağlayıcı globülin; T-TESTOSTERON, total testosteron; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; 17-OH PROGESTERON, 17 hidroksi progesteron; SAİ, serbest androjen indeksi, HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: insülin direnci testi, T-KOLESTEROL: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

İnferil PKOS hasta grubunda Kisspeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyon testi uygulandı. Bununla birlikte kısmi korelasyon testi ile yaş kontrol altına alındığında Kisspeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişki incelendi; tablo 4.20’de gösterildi. Kisspeptin ile FGS (p: 0,035; r: 0,387), total AFS(p: 0,016; r: 0,437), AMH (p: 0,024; r: 0,411) ve total testosteron(p: 0,036; r: 0,385) arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Yaş kontrol altına alındığında da bu

pozitif yönlü ve orta kuvvetli ilişki devam etmektedir; FGS (p: 0,036; r: 0,390), total AFS (p: 0,006; r: 0,495), AMH (p: 0,024; r: 0,419) ve total testosteron (p: 0,015; r: 0,449). Kisspeptin ile mens süresi ve serbest T4 arasında negatif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Yaş kontrol altına alındığında da negatif yönlü ve orta kuvvetli ilişki devam etmektedir.

Tablo 4.20. İnfertil PKOS hasta grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

İNFERTİL PKOS GRUBU		KİSSPEPTİN	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon
YAŞ	r	0,204	
	p	0,280	
FGS	r	,387*	0,390
	p	0,035	0,036
VKİ	r	0,036	0,001
	p	0,850	0,997
BKO	r	-0,014	-0,053
	p	0,0942	0,786
TA SİSTOL	r	-0,184	-0,200
	p	0,331	0,299
TA DİYASTOL	r	-0,243	-0,253
	p	0,196	0,185
MENSES SIKLIK	r	0,028	0,020
	p	0,885	0,918
MENSES SÜRE	r	-,437*	-0,457
	p	0,016	0,013
AFS TOTAL	r	,437*	0,495
	p	0,016	0,006
AMH	r	,411*	0,419
	p	0,024	0,024
DHEA-S	r	0,196	0,280
	p	0,300	0,142
E2	r	-0,021	0,040
	p	0,912	0,838
FSH	r	-0,062	-0,130
	p	0,745	0,502
HBA1C	r	0,069	0,024
	p	0,716	0,901
LÖKOSİT(x1000)	r	-0,005	0,005
	p	0,980	0,979
PLATELET(x1000)	r	0,071	0,062
	p	0,711	0,749

Tablo 4.20 (devam). İnfertil PKOS hasta grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

İNFERTİL PKOS GRUBU		KİSSPEPTİN	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon
MPV	r	-0,121	-0,165
	p	0,525	0,392
NÖTROFİL	r	-0,029	-0,030
	p	0,879	0,877
LENFOSİT	r	0,006	0,022
	p	0,977	0,911
MONOSİT	r	0,007	0,048
	p	0,971	0,803
RDW	r	-0,152	-0,181
	p	0,424	0,346
İNSÜLİN	r	-0,170	-0,186
	p	0,368	0,335
GLUKOZ	r	-0,073	-0,124
	p	0,703	0,520
HOMA-İR	r	-0,174	-0,180
	p	0,358	0,350
LH	r	0,002	0,022
	p	0,992	0,908
PRL	r	-0,077	-0,108
	p	0,685	0,578
S-TESTOSTERON	r	-0,012	0,042
	p	0,949	0,829
S-T4	r	-,372*	-0,408
	p	0,043	0,028
SHBG	r	0,059	0,112
	p	0,757	0,562
T-KOLESTEROL	r	0,007	-0,042
	p	0,969	0,830
HDL	r	0,022	-0,042
	p	0,909	0,829
TRİGLİSERİD	r	0,129	0,115
	p	0,498	0,554
LDL	r	-0,029	-0,040
	p	0,877	0,838
T-TESTOSTERON	r	,385*	0,449
	p	0,036	0,015
TSH	r	0,013	0,008
	p	0,944	0,966
ANDROSTENEDİON	r	0,246	0,335
	p	0,189	0,076

Tablo 4.20 (devam). İnfertil PKOS hasta grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

İNFERTİL PKOS GRUBU		KİSSPEPTİN	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon
17-OH PROGESTERON	r	-0,012	0,072
	p	0,950	0,711
NÖTROFİL/ LENFOSİT	r	0,116	0,100
	p	0,541	0,604
PLATELET/ LENFOSİT	r	0,224	0,195
	p	0,235	0,310
LENFOSİT/ MONOSİT	r	-0,009	-0,032
	p	0,963	0,871
SAİ	r	0,284	0,275
	p	0,129	0,149
LH/FSH	r	-0,034	0,037
	p	0,858	0,847

*p<0,05; **p<0,01

a: PEARSON KORELASYON TESTİ

b: KISMI KORELASYON TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu FGS: Ferriman Gallwey Skor, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg/m², kilogram/metrekare, BKO: bel kalça oranı, TA: tansiyon, AFS: antral folikül sayısı, RDW, Eritrosit dağılım genişliği; MPV, ortalama trombosit hacmi; %, yüzde; fL, femtolitre; uL, mikrolitre. AMH, antimüllerian hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrostenedion sülfat; E2, estradiol; FSH, Folikül stimüle edici hormon; LH, Luteinize Hormon; PRL, prolaktin; S-TESTOSTERON, serbest testosteron; S-T4, serbest T4; SHBG, Seks hormon bağlayıcı globülin; T-TESTOSTERON, total testosteron; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; 17-OH PROGESTERON, 17 hidroksi progesteron; SAİ, serbest androjen indeksi, HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: insülin direnci testi, T-KOLESTEROL: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Kontrol grubunda yapılan analizler Kisspeptin ile FGS (p: 0,004; r: 0,522), DHEA-S (p: 0,008; r: 0,474), total testosteron (p: 0,012; r: 0,454), androstenedion (p: 0,044; r: 0,370) ve SAİ (p: 0,015; r: 0,44) arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yaş kontrol altına alındığında yine aynı şekilde bu pozitif yönlü orta kuvvetli ilişkinin devam ettiği görülmüştür. (FGS (p: 0,006; r: 0,519), DHEA-S (p: 0,023; r: 0,437), total testosteron (p: 0,028; r: 0,424), androstenedion (p: 0,068; r: 0,356), SAİ (p: 0,031; r: 0,415) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Kontrol grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

KONTROL GRUBU		KİSSPEPTİN	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon
YAŞ	r	-0,149	
	p	0,432	
FGS	r	,522**	0,519
	p	0,004	0,006
VKI	r	-0,270	-0,218
	p	0,149	0,276
BKO	r	-0,246	-0,234
	p	0,190	0,222
TA SİSTOL	r	-0,053	-0,050
	p	0,780	0,796
TA DİYASTOL	r	-0,062	-0,066
	p	0,745	0,734
MENSES SIKLIK	r	-0,039	-0,066
	p	0,838	0,744
MENSES SÜRE	r	0,011	-0,017
	p	0,952	0,932
AFS TOTAL	r	-0,047	-0,079
	p	0,805	0,696
AMH	r	-0,004	0,020
	p	0,983	0,919
DHEA-S	r	,474**	0,437
	p	0,008	0,023
E2	r	0,078	0,082
	p	0,683	0,686
FSH	r	0,000	-0,028
	p	0,998	0,889
HBA1C	r	0,078	0,094
	p	0,682	0,641
LÖKOSİT(x1000)	r	0,140	0,288
	p	0,462	0,144
PLATELET(x1000)	r	0,126	0,151
	p	0,507	0,452
MPV	r	0,136	0,146
	p	0,473	0,467
NÖTROFİL	r	0,138	0,249
	p	0,467	0,210
LENFOSİT	r	0,101	0,188
	p	0,596	0,348

Tablo 4.21 (devam). Kontrol grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

KONTROL GRUBU		KİSSPEPTİN	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon
MONOSİT	r	-0,015	0,112
	p	0,938	0,578
RDW	r	0,166	0,097
	p	0,382	0,631
İNSÜLİN	r	-0,179	-0,057
	p	0,344	0,777
GLUKOZ	r	-0,178	-0,213
	p	0,345	0,286
HOMA-IR	r	-0,193	-0,095
	p	0,308	0,638
LH	r	0,130	0,118
	p	0,492	0,557
PRL	r	0,057	0,039
	p	0,765	0,849
S-TESTOSTERON	r	-0,014	-0,044
	p	0,940	0,829
S-T4	r	0,264	0,328
	p	0,158	0,095
SHBG	r	0,093	0,066
	p	0,625	0,745
T-KOLESTEROL	r	-0,160	-0,030
	p	0,398	0,882
HDL	r	-0,121	-0,234
	p	0,525	0,240
TRİGLİSERİD	r	-0,298	-0,138
	p	0,109	0,492
LDL	r	0,138	0,155
	p	0,467	0,441
T-TESTOSTERON	r	,454*	0,424
	p	0,012	0,028
TSH	r	-,495**	-0,513
	p	0,005	0,006
ANDROSTENEDİON	r	,370*	0,356
	p	0,044	0,068
17-OH PROGESTERON	r	0,035	0,000
	p	0,853	0,998

Tablo 4.21 (devam). Kontrol grubunda Kisspeptin ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

KONTROL GRUBU		KİSSPEPTİN	Yaş Kontrol Altına Alındığında Korelasyon
NÖTROFİL/ LENFOSİT	r	-0,028	-0,012
	p	0,883	0,953
PLATELET/ LENFOSİT	r	-0,065	-0,086
	p	0,732	0,670
LENFOSİT/ MONOSİT	r	0,093	0,047
	p	0,623	0,817
SAİ	r	,440*	0,415
	p	0,015	0,031
LH/FSH	r	0,075	0,068
	p	0,694	0,735

*p<0,05; **p<0,01

a: PEARSON KORELASYON TESTİ

b: KISMI KORELASYON TESTİ

Kısaltmalar: PKOS, polikistik over sendromu FGS: Ferriman Gallwey Skor, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, kg/m², kilogram/metrekaare, BKO: bel kalça oranı, TA: tansiyon, AFS: antral folikül sayısı, RDW, Eritrosit dağılım genişliği; MPV, ortalama trombosit hacmi; %, yüzde; fL, femtolitre; uL, mikrolitre. AMH, antimüllerian hormon; DHEA-S, Dihidroepiandrostenedion sülfat; E2, estradiol; FSH, Folikül stimüle edici hormon; LH, Luteinize Hormon; PRL, prolaktin; S-TESTOSTERON, serbest testosteron; S-T4, serbest T4; SHBG, Seks hormon bağlayıcı globülin; T-TESTOSTERON, total testosteron; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; 17-OH PROGESTERON, 17 hidroksi progesteron; SAİ, serbest androjen indeksi, HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: insülin direnci testi, T-KOLESTEROL: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Fertil PKOS'lu hastalarda Kisspeptin üzerinde etkili olan değişkenlerin belirlenmesi amacıyla yapılan lineer regresyon analizi sonuçları tablo 4.22'de verildi. Stepwise metodu sonucunda Kisspeptin üzerinde anlamlı etki gösteren mens süresi değişkeni ile model oluşturuldu. Analiz sonuçlarına göre fertil PKOS'lu hastalarda Kisspeptin üzerinde menses süresi pozitif yönde ve anlamlı düzeyde etki göstermektedir (Beta=0,384; p<0,05). Kurulan modelin açıklama oranı %14,7 olarak hesaplandı. Bu sonuç, infertil PKOS olan hastalarda Kisspeptin düzeyindeki değişimin %14,7'sinin menses süresine bağlı olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.22. Fertil PKOS grubundaki hastalarda Kisspeptin düzeylerine etki eden parametrelerin belirlenmesi.

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	B	sh	Beta	t	p	R ²	F
KİSSPEPTİN	Sabit	195,176	66,751		2,924	0,007*	0,147	4,662
	MENSES SÜRESİ	24,655	11,419	0,384	2,159	0,040*		

*p<0,05

Lineer Regresyon Analizi

İnferil PKOS grubunda Kisspeptin üzerinde etkili olan değişkenlerin belirlenmesi amacıyla yapılan lineer regresyon analizi sonuçları aşağıdaki tablo 4.23'te verildi. Stepwise

metodu sonucunda Kisspeptin üzerinde anlamlı etki gösteren menses süresi ve AMH değişkenleri ile model oluşturuldu. Analiz sonuçlarına göre infertil PKOS grubu hastalarda Kisspeptin üzerinde menses süresi negatif yönde ve anlamlı düzeyde (Beta=-51,711; $p<0,05$); AMH ise pozitif yönde ve anlamlı düzeyde etki göstermektedir (Beta=21,035; $p<0,05$). Kurulan modelin açıklama oranı %33,6 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç infertil PKOS grubu hastalarda Kisspeptindeki değişimin %33,6'sının mens süresi ve AMH'a bağlı olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.23. İnfertil PKOS grubundaki hastalarda Kisspeptin düzeylerine etki eden parametrelerin belirlenmesi.

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	B	sh	Beta	t	p	R ²	F
KİSSPEPTİN	Sabit	606,614	111,578		5,437	0,000*		
	MENSES SÜRE	-51,711	19,840	-0,410	-2,606	0,015*	0,336	6,625
	AMH	21,035	8,678	0,381	2,424	0,022*		

* $p<0,05$

Lineer Regresyon Analizi

Kontrol grubunda Kisspeptin üzerinde etkili olan değişkenlerin belirlenmesi amacıyla yapılan lineer regresyon analizi sonuçları da aşağıdaki tablo 4.24'te verildi. Stepwise metodu sonucunda Kisspeptin üzerinde anlamlı etki gösteren FGS ve DHEA-S değişkenleri ile model oluşturuldu. Analiz sonuçlarına göre kontrol grubunda Kisspeptin üzerinde FGS pozitif yönde ve anlamlı düzeyde (Beta=14,904; $p<0,05$); DHEA-S da pozitif yönde ve anlamlı düzeyde etki göstermektedir (Beta=0,272; $p<0,05$). Kurulan modelin açıklama oranı %42,8 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç kontrol grubunda Kisspeptin'deki değişimin %42,8'inin FGS ve DHEA-S'a bağlı olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.24. Kontrol grubundaki hastalarda Kisspeptin düzeylerine etki eden parametrelerin belirlenmesi.

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	B	sh	Beta	t	p	R ²	F
KİSSPEPTİN	Sabit	153,718	25,736		5,973	0,000*		
	FGS	14,904	4,673	0,485	3,190	0,004*	0,428	9,346
	DHEA-S	0,272	0,105	0,395	2,602	0,015*		

* $p<0,05$

Lineer Regresyon Analizi

Fertil PKOS grubundaki hastalar ile infertil PKOS grubundaki hastaların Kisspeptin değerine göre kestirim noktasının belirlenmesi için ROC (Alıcı işletim karakteristliği) (receiver operating characteristic) analizi yapılmış ve kestirim değeri 285,59 olarak

belirlenmiştir. Kisspeptin düzeyinin PKOS'lu hastalarda infertiliteyi öngörebilmesi için güçlü bir değişken olduğu görüldü [AUC=0,618]. Ayrıca, 285,59'luk kestirim noktasında PKOS'lu hastalarda infertilite tanısı koymada %96,7 duyarlılık ve %50 özgüllük saptandı. Kisspeptinin PKOS'lu hastalarda infertilite tanısındaki pozitif tahmini değeri %65,9, negatif tahmini değeri ise %6,3 olarak bulundu (Şekil 4.25). Buna göre Kisspeptin değeri 285,59 ve altında olan hastalar fertil PKOS grubundadır.

Tablo 4.25. Kisspeptin ROC analizi sonuçları.

	Cut Off	Area	se	AUC (%95 CI)	Sensitivity	Specificity	p	PPV	NPV	OR	(%95 CI)
KİSSPEPTİN	285,59	0,743	0,064	0,618 0,869	96,7%	50,0%	0,001	65,9%	6,3%	0,034	0,004 0,287

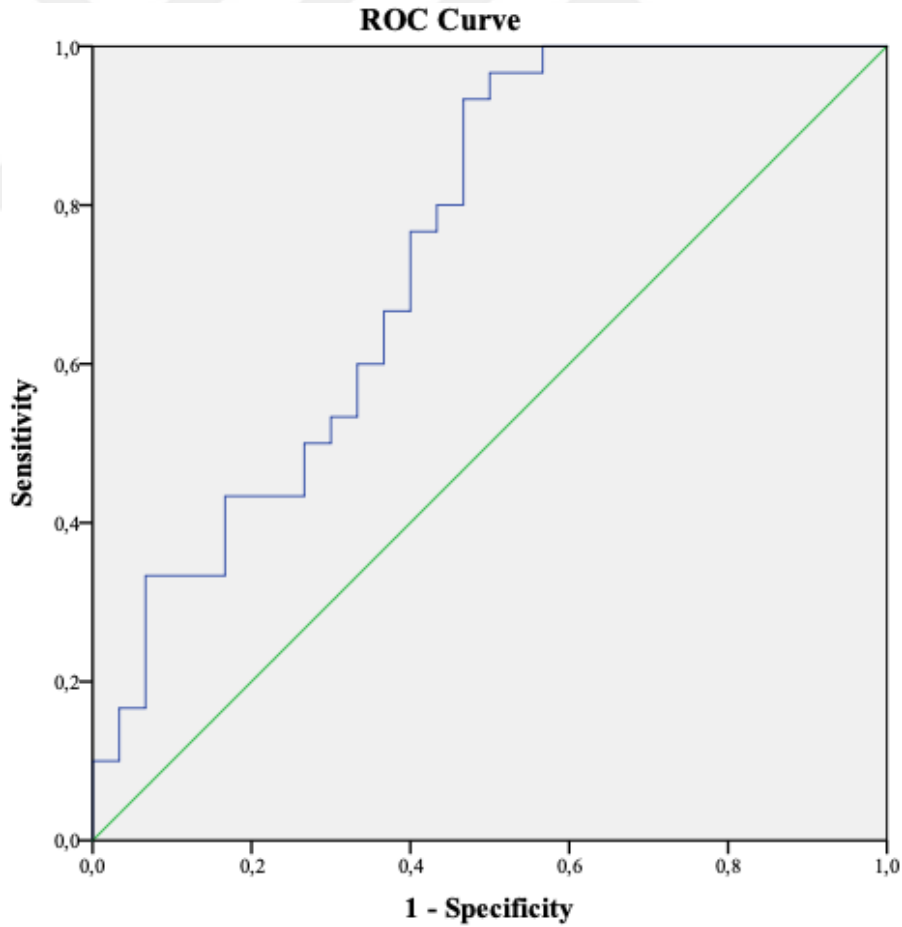
ROC: Alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic)

Cut Off: Kestirim değeri

Sensitivity: Duyarlılık

Specificity: Özgüllük

Kısaltmalar: AUC: Area under curve; CI: Confidence interval PPV: Positive predictive value NPV: Negative predictive value



Şekil 4.2. Fertil PKOS grubundaki hastalar ile infertil PKOS grubundaki hastaların Kisspeptin değerine göre kestirim noktasının belirlenmesi için yapılan ROC (Alıcı işletim karakteristiği) (receiver operating characteristic) analizi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında, PKOS'ta bir biyobelirteç olarak Kisspeptinin infertilite ile ilişkisinin araştırılması amacıyla, infertil ve fertil PKOS'lu kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlarda serum Kisspeptin düzeylerinin ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisi araştırıldı. PKOS tanılı fertil 30 hasta (grup 1) ve PKOS tanılı infertil 30 hasta (grup 2) ve normal over rezervi (NOR) olan fertil 30 kontrol (non-PKOS grup 3) grubu olarak değerlendirilen 90 olgu çalışmaya dahil edildi. İnfertil PKOS'lu hastalarda fertil PKOS'lu olgularla karşılaştırıldığında DHEA-S, S-T4, SAI, Kisspeptin değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Fertil PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan analizlerde fertil PKOS'lu hasta grubunda AMH, LH, FSH, LH/FSH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, 17-OH progesteron, SAI ve Kisspeptin değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca, infertil PKOS'lu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise AMH, DHEA-S, LH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, SAI, LH/FSH, Kisspeptin değerleri infertil PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yaşın etkisi düzenlenerek yapılan analizde serum Kisspeptin düzeylerinin infertil PKOS'lu olgularda fertil PKOS'lu olgulara ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte, infertil PKOS'lu olgularda Kisspeptin ile FGS, total AFS, AMH ve total testosteron arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulundu. ROC analizi sonucunda Kisspeptin düzeyinin PKOS'lu hastalarda infertiliteyi öngörebilen güçlü bir değişken olduğu görüldü.

Literatürde, Kisspeptin ile obezite ilişkisini değerlendiren çeşitli yayınlardan mevcuttur. Panidis ve ark. çalışmalarında, Kisspeptin seviyelerinin fazla kilolu PKOS ve fazla kilolu sağlıklı kadınlarda, normal kilolu PKOS'lardan daha düşük olduğunu göstermişlerdir (198). Kolodziejski ve ark. obez olan ve olmayanlar kadınlar arasında Kisspeptin düzeylerini karşılaştırmıştır (229). Obez grupta Kisspeptin seviyesi obez olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Rashad ve ark. ise PKOS ve kontrol grubunda ilaveten PKOS grubunu kendi içinde VKİ'ine göre alt gruplara ayırarak Kisspeptin düzeylerini karşılaştırmıştır. Buldukları sonuçlara göre normal VKİ'ye sahip hastalara kıyasla; çok zayıf, fazla kilolu ve obez PKOS'lu hastalarda Kisspeptin düzeylerini daha düşük saptamışlardır (230). Buradan yola çıkarak sağlıklı bir insanda sağlıklı işleyen bir

HHG'de Kisspeptin sentezinin periferik yağ dokusu ve onunla ilişkili metabolik parametrelerden etkilendiği söylenebilir. Olumlu ya da olumsuz enerji dengesizliği durumunda, hipotalamik Kisspeptin sinyal yolundaki bir dizi değişiklikler, insan olmayan primatlar ve insanlar dahil olmak üzere farklı memeli modellerinde ispatlanmıştır (231). Kiss1 geninin hipotalamik ekspresyonu hem diyabetli sıçan modelinde hem de obez kemirgen modellerinde önemli ölçüde azalmıştır (232). Çalışmamızda Kisspeptin düzeylerinin obezite faktöründen etkilenmemesi öngörülerek çalışma grupları arasında VKİ değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Böylelikle obezitenin Kisspeptin üzerindeki etkisi ortadan kaldırılmakta ve daha güvenilir sonuçlar elde etmemiz sağlanmaktadır.

Çalışmamızda üç grup arasında yaş ortalaması anlamlı farklı saptanırken; PKOS'lu fertil ve infertil hasta grupları arasında yaş anlamlı farkı değildi. Bunun üzerine yaş etkisi kontrol altına alınarak yapılan analiz sonucunda infertil PKOS grubunda Kisspeptin düzeyi PKOS'lu fertil gruba ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptandı. Yaşın, Kisspeptin üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı saptandı. Yılmaz ve ark., PKOS ve kontrol grubunu yaş açısından karşılaştırdığında PKOS grubunun yaş ortalamasını daha düşük saptamıştır (224). Bu çalışmada yaş ile Kisspeptin arasındaki ilişkide ters korelasyon izlenmiştir; ancak korelasyon analizi sonucu sınırda anlamlı çıkmıştır.

Çalışmamızda fertil ve infertil PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FGS ve total AFS düzeyleri fertil ve infertil PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca, infertil PKOS'lu olgularda Kisspeptin ile FGS, total AFS, AMH ve total testosteron arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulundu. PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması hirsutizmin PKOS'lu hastalarda sıklıkla görülen hiperandrojenizm bulgusu olduğunu destekler. Yapılan bir başka çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde FGS değerleri PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (233).

Fertil ve infertil PKOS'lu hasta grubu metabolik parametreler açısından karşılaştırıldığında insülin düzeyleri infertil PKOS'lu grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yüksek insülin düzeyleri hastada insülin direncine işaret eder. İnsülin direnci PKOS patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalardan biridir. PKOS'lu kadınlarda insülin direncine sekonder gelişen hiperinsülinemisinin overlerden direkt olarak androjen üretimini uyararak ve karaciğerden SHBG üretimini inhibe ederek hiperandrojenemiye yol açtığı gösterilmiştir (49).

Çalışmamızda üç grup arasında AMH, DHEA-S, LH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, 17-OH progesteron, SAI, LH/FSH ve Kisspeptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. PKOS'lu fertil ve infertil hasta grubunda

kontrol grubuna kıyasla AMH, LH, LH/FSH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, SAI ve Kisspeptin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. DHEAS ise infertil PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ovulasyon ve menstrasyon ana hormonlar olan FSH ve LH'nin koordinasyon içerisinde salınması ile gerçekleşir. PKOS'lu hastalarda bu hormonların salınımları bozulmuştur (234). Bizim çalışmamızda da literatür bilgileriyle doğru orantılı olarak PKOS'lu hasta grubunda LH ve LH/FSH düzeyleri, androstenedion, serbest testosteron, total testosteron düzeyleri ve SAI anlamlı oranda yüksek bulundu. PKOS hasta grubunda laboratuvar hiperandrojenizm bulgularının anlamlı olarak yüksek saptanması yine çalışmada yer alan PKOS hastalarının tanısının doğruluğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda Kisspeptinin hem PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu arasındaki düzeyleri hem de infertil ve fertil PKOS'lu hastalar arasındaki düzeyleri karşılaştırıldı. Böylelikle Kisspeptinin eşzamanlı olarak hem PKOS hem de infertilite ile ilişki ortaya konmuştur. Çalışmamızda Kisspeptin düzeyleri PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yapılan ikili grup analizlerinde fertil PKOS'lu hastalar ile karşılaştırıldığında ise infertil PKOS'lu hastalarda DHEA-S, S-T4, SAI, Kisspeptin değerleri anlamlı olarak daha yüksektir. Yapılan ROC analizi sonuçları da Kisspeptin için optimal kesme değerinin 285.59 ng/ml olduğunu göstermiştir. Literatüre baktığımızda PKOS'lu hastalar ile kontrol grubundaki Kisspeptin düzeylerini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Fakat PKOS'ta Kisspeptinin fertilitiyi belirleyici etkisini gösteren çalışmalar çok az sayıdadır (92). PKOS etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte anovulatuvar infertilitenin en sık görülen nedenidir (88). PKOS'lu hastalarda ovulatuvar siklus boyunca persiste eden hızlı GnRH salınım frekansı söz konusudur. Kisspeptin özellikle ovulasyon sırasında GnRH'nin pulsatil salınımını arttıran bir nöropeptittir. Değişen Kisspeptin düzeyleri GnRH pulsatil salınımına etki ederek çeşitli düzeylerde infertiliteye yol açabilir (10,92). Son yapılan çalışmalar, PKOS hastalarında Kisspeptin düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu gösterse de serum Kisspeptin düzeylerinin PKOS'ta infertiliteyi belirleyip belirlemediğine dair kanıtlar sınırlıdır (218,224,225). Görkem ve ark. over rezervi normal, artmış (PKOS) ve azalmış olarak üç grup arasında Kisspeptin düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada PKOS'lu hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde Kisspeptin düzeylerini daha yüksek saptamışlardır (225). Yine Yılmaz ve ark. ile Jeon ve ark. yaptıkları çalışmalarda, PKOS ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış ve Kisspeptin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (218,224). Emekçi ve ark. ise çalışmasında PKOS ve kontrol grupları arasındaki Kisspeptin seviyelerini kıyaslamış; bizim çalışmamızdan

farklı olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır (227). Albalawi ve ark. yaptığı çalışmada Kisspeptin düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (226). Bu çalışmada katılımcı sayısının az olması sonuçları etkilemiş olabilir. Kaya ve ark. yaptığı çalışmada ise açıklanamayan infertil, PKOS'lu infertil ve erkek faktör nedenli infertil olan hastalar arasında Kisspeptin düzeyleri değerlendirilmiş; PKOS'lu grupta Kisspeptin düzeyleri en yüksek, açıklanamayan infertil hasta grubunda ise Kisspeptin düzeyleri en düşük bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda ise PKOS'lu hastalar fertil (ovulatuvar) ve infertil olarak iki gruba ayrılarak Kisspeptin düzeyleri değerlendirildiği için Kisspeptinin fertilite ve ovulasyon ile ilişkisi daha net olarak ortaya konmuştur. Çalışmamızda Kisspeptin düzeyleri yüksek saptanan infertil PKOS'lu hastalarda Kisspeptin düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyonu incelendiğinde AFS, AMH, total testosteron düzeyleri ile Kisspeptin düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Bununla birlikte, kısmi korelasyon testi ile yaş kontrol altına alındığında da aynı parametrelerle bu pozitif yönlü ve orta kuvvetli ilişki devam etmektedir. Kontrol grubunda da aynı şekilde Kisspeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla korelasyon testleri yapıldığında Kisspeptin ile FGS, DHEA-S, total testosteron, androstenedion ve SAI arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki olduğu; yaş kontrolü sonrası bu ilişkinin aynı şekilde devam ettiği görülmüştür.

PKOS'da artmış serum AMH düzeylerinin, ultrasonografi muayenesinde görülen antral folikül sayısının fazlalığı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (235). Ayrıca ultrasonografide izlenmeyen daha küçük foliküller serum AMH seviyelerinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Görkem ve ark. over rezervini normal, artmış (PKOS) ve azalmış olarak sınıflandırdıkları ve Kisspeptini karşılaştırdıkları çalışmalarında, PKOS grubunda Kisspeptin ve AMH arasında pozitif yönde olmak üzere sınırda anlamlı korelasyon saptanmıştır(225). Kai-Lun Hu ve ark. yaptıkları hayvan deneyinde Kisspeptin artışı ile overlerden AMH salgısının arttığını ve FSH-reseptörlerinin azaldığını saptamışlardır. VKİ <25 kg/m²'nin altında olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada da Kisspeptin ile AMH arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (236). Emekçi ve ark. ise FSH ve AMH ile Kisspeptin arasında herhangi bir korelasyon saptamamışlardır (227). Yapılan hayvan çalışmalarında periferik olarak Kisspeptin analogunun verilmesinin ardından serum testosteron düzeyinin yükseldiği görülmüştür (237). Bizim çalışmamızda Kisspeptin ile total testosteron arasında pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca, PKOS'lu hastalarda yüksek Kisspeptin düzeyleriyle korele olarak yüksek total testosteron düzeyleri saptandı. Kontrol

grubundaki hastalarda ise Kisspeptin düzeyleri FGS, DHEAS, total testosteron, androstenedion ve SAI ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir.

Kisspeptin, GnRH salınımını uyarmak ve GnRH kaynaklı LH salınımının regülasyonu açısından anahtar rol oynayan bir nöropeptit olarak tanımlandığı için sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek LH düzeyleri ve androjenik profil gösteren PKOS'lu hastalarda Kisspeptin düzeylerini yüksek bulmayı bekleriz. Fakat çalışmamızda LH seviyesi PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmasına rağmen yapılan korelasyon analizlerinde Kisspeptin ile LH arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Panidis ve ark. LH düzeyini PKOS'lu hasta grubunda daha yüksek bulmalarına rağmen Kisspeptin ile korelasyon tespit etmemişlerdir (198). Görkem ve ark. çalışmasında PKOS grubunda Kisspeptin ve LH arasında korelasyon saptamamışlardır (225). Ancak LH ve Kisspeptin arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (224,226,227).

PKOS anovulatuvar infertilitenin en sık görülen nedenidir ve etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (238). Kisspeptin özellikle ovulasyon sırasında GnRH'ın pulsatil salınımını arttıran bir nöropeptittir. Bu sebeple Kisspeptin PKOS'lu hastalarda fertilitenin merkezi düzenleyicisi olarak anahtar bir role sahip olabilir. PKOS'ta Kisspeptinin fertilitiyi belirleyici etkisini gösteren çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Son yapılan çalışmalar PKOS hastalarında Kisspeptin düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu gösterse de serum Kisspeptin düzeylerinin PKOS'ta infertilitiyi belirleyip belirlemediğine dair kanıtlar sınırlıdır. Bu sebeple bizim çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12): 2841-55.
2. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(10): 3067-73.
3. ESHRE TR, Group ASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1): 19-25.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, vd. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2): 456-88.
5. Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome—the enigma unravels? *Lancet Lond Engl.* 1999;354(9183): 966-7.
6. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1): 1-17.
7. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. lippincott Williams & wilkins; 2011.
8. Meden-Vrtovec H, Vrtovec B, Osredkar J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2007;99(2): 87-90.
9. Witchel SF, Tena-Sempere M. The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic implications. *Fertil Steril.* 2013;100(1): 12-22.
10. Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37: 80-97.
11. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, vd. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem.* 2001;276(37): 34631-6.
12. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu Rev Physiol.* 2008;70(1): 213-38.
13. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr Rev.* 2009;30(6): 713-43.
14. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(2): 59-77.
15. McARTHUR JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(11): 1202-15.
16. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12(2): 177-208.

17. Belosi C, Selvaggi L, Apa R, Guido M, Romualdi D, Fulghesu AM, vd. Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? *Hum Reprod.* 2006;21(12): 3108-15.
18. ESHRE TT, Group ASPCW. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89(3): 505-22.
19. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). NIH EbMW Rep Bethesda Natl Inst Health. 2012;1: 1-14.
20. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, vd. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5): 2038-49.
21. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1): 6-15.
22. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10): 3922-7.
23. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293: 447-56.
24. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(8): 494-6.
25. Speroff L, Anovulasyon FM. polikistik over (çeviri: Üstün M.). *Erk Günelp SEditörler Klin Jinekolojik Endokrinol İnfertilite Ank Güneş Tıp Kitabevleri.* 2007;465-98.
26. Clarke IJ, Cummins JT. GnRH pulse frequency determines LH pulse amplitude by altering the amount of releasable LH in the pituitary glands of ewes. *Reproduction.* 1985;73(2): 425-31.
27. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(4): 351-61.
28. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, vd. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci.* 2010;31(11): 1984-98.
29. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, vd. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2004;145(9): 4073-7.
30. R. Rebar, H. L. Judd, S. S. Yen, J. Rakoff, G. Vandenberg, and F. Naftolin, "Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 31, no. 9, pp. 681–683, 1976, doi: 10.1097/00006254-197609000-00016.

31. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, vd. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7): 2248-56.
32. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4): 485-500.
33. The Reproductive System at a Glance, 4th Edition Linda J. Heffner, Danny J. Schust.
34. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev.* 1985;6(3): 371-99.
35. Risma KA, Clay CM, Nett TM, Wagner T, Yun J, Nilson JH. Targeted overexpression of luteinizing hormone in transgenic mice leads to infertility, polycystic ovaries, and ovarian tumors. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92(5): 1322-6.
36. Rosencrantz MA, Coffler MS, Haggan A, Duke KB, Donohue MC, Shayya RF, vd. Clinical evidence for predominance of delta-5 steroid production in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4): 1106-13.
37. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol.* 1984;64(3 Suppl): 73S-80S.
38. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(3): 118-24.
39. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1): 93-9.
40. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, vd. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol.* 2005;19(2): 379-90.
41. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17, 20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92(23): 10619-23.
42. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7): 2317-23.
43. Acién P, Quereda F, Matallín P, Villarroja E, López-Fernández JA, Acién M, vd. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril.* 1999;72(1): 32-40.
44. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes.* 2007;31(2): S8-13.
45. Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(3): 125-33.
46. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6): 774-800.

47. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96(2): 801-10.
48. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism*. 2004;53(3): 358-76.
49. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6): 981-1030.
50. Fuhrmeister IP, Branchini G, Pimentel AM, Ferreira GD, Capp E, Brum IS, vd. Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(3): 156-62.
51. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, vd. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1): 83-9.
52. Comim FV, Hardy K, Franks S. Adiponectin and its receptors in the ovary: further evidence for a link between obesity and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *PloS One*. 2013;8(11): e80416.
53. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(1): 1-16.
54. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92: 108-20.
55. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1): 162-8.
56. Solorzano CMB, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012;77(4): 332-7.
57. Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Am J Primatol Off J Am Soc Primatol*. 2009;71(9): 776-84.
58. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*. 2001;7(1): 3-7.
59. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6): 2100-4.
60. Legro RS, Driscoll D, Strauss III JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(25): 14956-60.
61. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, vd. Liu Jet al. Genome-Wide Assoc Study Identifies Susceptibility Loci Polycystic Ovary Syndr Chromosome 2p16. 2018;3: 55-9.
62. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, vd. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(9): 1020-5.

63. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11): 1291-300.
64. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4): 1470-4.
65. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod.* 2003;18(9): 1928-32.
66. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, Disorders FWG on M. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1): 3-13.
67. Yilmaz B, Yildiz BO. Endocrinology of hirsutism: from androgens to androgen excess disorders. *Hyperandrogenism Women.* 2019;53: 108-19.
68. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, vd. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research.* 2019;8.
69. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5): 270-84.
70. Feng J ge, Guo Y, Ma L ang, Xing J, Sun R feng, Zhu W. Prevalence of dermatologic manifestations and metabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome in north China. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(3): 511-7.
71. Özdemir S, Özdemir M, Gökemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2): 199-204.
72. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1): 51-64.
73. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21(11): 1440-7.
74. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5): 737-54.
75. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Kadanali S. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(8): 1020-6.
76. Matheson E, Bain J. Hirsutism In Women [Internet]. Vol. 100, American Family Physician. 2019 Aug [Cited 2020 Nov 3]. Available From: Www.Aafp.Org/Afp.
77. Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *ACTA DERMATOVENEREOLÓGICA-Stockh-.* 2004;84(3): 201-4.
78. Meier RK. Polycystic ovary syndrome. *Nurs Clin.* 2018;53(3): 407-20.

79. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977;97(3): 247-54.
80. Speroff L, Anovulasyon FM. polikistik over (çeviri: Üstün M.). Erk A, Günalp S(Editörler) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2007: 465-98. İçinde.
81. Boots LR, Potter S, Potter HD, Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril.* 1998;69(2): 286-92.
82. Pasquali R, Zanutti L, Fanelli F, Mezzullo M, Fazzini A, Morselli Labate AM, vd. Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5): 2013-22.
83. H. J. Teede et al., "Recommendations from the international evidence- based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome," *Fertil. Steril.*, vol. 110, no. 3, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
84. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic Ovary Syndr *Lancet.* 2007;370: 685-97.
85. Carmina E. Reproductive system outcome among patients with polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Metab Clin.* 2015;44(4): 787-97.
86. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8(1): 1-10.
87. Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1): 295-304.
88. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, vd. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(1): hoy021.
89. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, vd. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *The Lancet.* 2003;362(9389): 1017-21.
90. Esparza LA, Schafer D, Ho BS, Thackray VG, Kauffman AS. Hyperactive LH pulses and elevated kisspeptin and NKB gene expression in the arcuate nucleus of a PCOS mouse model. *Endocrinology.* 2020;161(4): bqaa018.
91. Rehman R, Fatima SS, Alam F, Ashraf M, Zafar S. Kisspeptin and attributes of infertile males and females: A cross-sectional study in a subset of Pakistani population. *Andrologia.* 2019;51(9): e13370.
92. Kaya C, Alay İ, Babayeva G, Gedikbaşı A, Ertuş Kaya S, Ekin M, vd. Serum Kisspeptin levels in unexplained infertility, polycystic ovary syndrome, and male factor infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3): 228-32.
93. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, vd. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1): 28-38.
94. Craig LB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2002;78(3): 487-90.

95. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002;17(11): 2858-64.
96. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, vd. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7): 2658-66.
97. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3): E447-52.
98. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11(1): 1-14.
99. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser B, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6): 673-83.
100. Vanky E, Hanem LGE, Abbott DH. Children born to women with polycystic ovary syndrome—short-and long-term impacts on health and development. *Fertil Steril.* 2019;111(6): 1065-75.
101. Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, Herkimer C, Lee JS, Yu S, vd. Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep. *Endocrinology.* 2004;145(2): 790-8.
102. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, vd. Perinatal outcome of 12 021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod.* 2006;21(4): 1025-32.
103. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, vd. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94(5): 1812-6.
104. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(1): 225-30.
105. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2): 171-6.
106. M. Andersen and D. Glintborg, “Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT?,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 179, no. 3, Sep. 2018, doi: 10.1530/EJE-18-0237.
107. Speroff L, Anovulasyon FM. polikistik over (çeviri: Üstün M.). Erk A, Günalp S(Editörler) *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2007: 465-98. İçinde.
108. C. DEUGARTE, A. BARTOLUCCI, and R. AZZIZ, “Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment,” *Fertil. Steril.*, vol. 83, no. 5, May 2005, doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.070.
109. Andersen M, Glintborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? *Eur J Endocrinol.* 2018;179(3): D1-14.
110. Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, McGrath BP, Moran LJ. Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. *Fertil Steril.* 2010;93(1): 184-91.

111. Nuttall FQ. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today*. 2015;50(3): 117.
112. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. lippincott Williams & wilkins; 2005.
113. Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(6): 1702-9.
114. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, vd. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2): 470-6.
115. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012;77(4): 295-9.
116. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, vd. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16): 1640-5.
117. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491): 1059-62.
118. TEMD Klavuzu Metabolik Sendrom, 2009.
119. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6): 2453-5.
120. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(5): 623-9.
121. Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoproteins, and fatty acids. *Coron Artery Dis*. 1996;7(11): 813-7.
122. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4): 1929-35.
123. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*. 2003;104(6): 669-76.
124. McGoldrick IA. Stein-Leventhal syndrome complicated by endometrial carcinoma: a case report. *P N G Med J*. 1981;24(3): 195-7.
125. Konishi I, Koshiyama M, Mandai M, Kuroda H, Yamamoto S, Nanbu K, vd. Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women. *Gynecol Oncol*. 1997;65(2): 273-80.
126. Allen N, Yang TO, Olsson H. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16(9): 1061-70.

127. R. S. Legro et al., "Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 12, Dec. 2013, doi: 10.1210/jc.2013- 2350.
128. Garad R, Teede HJ, Moran L. An evidence-based guideline for Polycystic Ovary Syndrome. *Aust Nurs J ANJ*. 2011;19(4): 30-3.
129. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis GB. Obesity-related lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health*. 2010;46(5): 474-81.
130. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psfaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3): 693-8.
131. Wilkins LW, Philadelphia Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th Edition 2010.
132. Stener-Victorin E, Lundeberg T, Cajander S, Aloe L, Manni L, Waldenström U, vd. Steroid-induced polycystic ovaries in rats: effect of electro-acupuncture on concentrations of endothelin-1 and nerve growth factor (NGF), and expression of NGF mRNA in the ovaries, the adrenal glands, and the central nervous system. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1(1): 1-8.
133. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, vd. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2): 525-33.
134. Eshre R, Group ASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004;19(1): 41-7.
135. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011;95(2): 747-50.
136. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8): 3332-40.
137. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(12): 1369-74.
138. Sahmay S, Aydın Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31: 213-20.
139. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9(6): 505-14.
140. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, vd. The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11): 4965-72.
141. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, vd. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9): 1602-18.

142. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, vd. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3): 334-52.
143. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Kyrou I, Kaltsas G, Randeva HS. PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1): 1-6.
144. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(2): 125-35.
145. HIGUCHI K, NAWATA H, MAKI T, HIGASHIZIMA M, KATO KI, IBAYASHI H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(4): 714-8.
146. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH. Diagn Treat Hyperprolactinemia *Endocr Soc Clin Pract Guidel J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2): 273-88.
147. Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(04): 205-9.
148. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. C. 1. McGraw-hill New York, NY, USA: 2015.
149. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2): 812-9.
150. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, vd. 427 Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 428 Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11): 4043-88.
151. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JAW, Trainer PJ, Monson JP, vd. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(4): 493-500.
152. Moller DE, Vidal-Puig A, Azziz R. Severe insulin-resistance hyperandrogenic syndromes. *Androg Excess Disord Women Polycystic Ovary Syndr Disord*. 2007;129-38.
153. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(5): 569-78.
154. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, vd. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1): 105-11.
155. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(4): 272-7.
156. No APB. 194: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;131: e157-71.
157. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, vd. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril*. 2011;95(3): 1059-66.
158. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*. 2001;7: 522-5.

159. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2): 569-74.
160. T. Tang, J. M. Lord, R. J. Norman, E. Yasmin, and A. H. Balen, "Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D- chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility," *Cochrane Database Syst. Rev.*, May 2012, doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub5.
161. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, vd. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1): 89-94.
162. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadou DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol.* 2007;46(4): 356-61.
163. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Umstot ES, Fish SA. The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH, and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(4): 333-9.
164. RAJ SG, RAJ MH, TALBERT LM, SLOAN CS, HICKS B. Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1982;60(1): 15-6.
165. Granger LR, Roy S, Mishell Jr DR. Changes in unbound sex steroids and sex hormone binding globulin-binding capacity during oral and vaginal progestogen administration. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(5): 578-84.
166. Escobar Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(17): 2995-3008.
167. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, vd. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9): 3599-607.
168. Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril.* 1987;48(2): 223-8.
169. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(1): 36-42.
170. Cristello F, Cela V, Artini PG, Genazzani AR. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(6): 340-52.
171. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception.* 2006;73(1): 23-9.
172. K. E. S. Salley, E. P. Wickham, K. I. Cheang, P. A. Essah, N. W. Karjane, and J. E. Nestler, "POSITION STATEMENT: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome—A Position Statement of the Androgen Excess Society," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 12, Dec. 2007, doi: 10.1210/jc.2007-1549.

173. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6): 596-609.
174. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;87(1): 113-20.
175. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5).
176. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, Bestermann WH, Tian R, vd. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes*. 2008;57(3): 696-705.
177. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(1): 47-54.
178. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, vd. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4): 1626-32.
179. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 ;3.
180. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1): 39-42.
181. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1): 103-8.
182. Zhu RY, Wong YC, Yong EL. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37: 25-37.
183. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5): 586-99.
184. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5).
185. williams jinekoloji.
186. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;92: 849-52.
187. Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;353-60.
188. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, vd. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(6): 867-73.

189. Palomba S, Falbo A, Orio Jr F, Russo T, Sbrano F, D'alessandro P, vd. Efficacy of laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: relationships with chronological and ovarian age. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(6): 329-35.
190. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6).
191. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, vd. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1996;88(23): 1731-7.
192. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, vd. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett*. 1999;446(1): 103-7.
193. KAFA M, EY GÖR Ö. Kisspeptinler ve Kisspeptin Nöronları: Üreme Sistemi Üzerine Etkileri ve Hipotalamik Yerle imleri. *Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011;37(1): 53-60. İçinde.
194. Dhillon WS. Kisspeptin: a novel regulator of reproductive function. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(8): 963-70.
195. Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O'Dowd BF, George SR, vd. FMRFamide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284(5): 1189-93.
196. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, vd. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem*. 2001;276(31): 28969-75.
197. Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(9): 448– 53.
198. Panidis D, Rouso D, Koliakos G. Plasma metastatin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;85(6): 1-5.
199. Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, vd. Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index. *PloS One*. 2014;9(4): e92995.
200. Markowska A, Pawalowska M, Filas V, Korski K, Gryboś M, Sajdak S, vd. Does Metformin affect ER, PR, IGF-1R, β -catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer? *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1): 1-11.
201. d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH. The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiology*. 2010;25(4): 207-17.
202. Maguire CA, Song YB, Wu M, León S, Carroll RS, Alreja M, vd. Tac1 signaling is required for sexual maturation and responsiveness of GnRH neurons to kisspeptin in the male mouse. *Endocrinology*. 2017;158(7): 2319-29.
203. De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(19): 10972-6.
204. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, vd. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(5): 351-3.

205. Nejad SZ, Tehrani FR, Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15(3).
206. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, vd. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol.* 2004;561(2): 379-86.
207. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, vd. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10): 3958-66.
208. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* 2015;226(2): T101.
209. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 2012;92(3): 1235-316.
210. Reynolds RM, Logie JJ, Roseweir AK, McKnight AJ, Millar RP. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations. *Reproduction.* 2009;138(1): 1.
211. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, vd. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology.* 2007;148(4): 1774-83.
212. Osuka S, Iwase A, Nakahara T, Kondo M, Saito A, Nakamura T, vd. Kisspeptin in the hypothalamus of 2 rat models of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2017;158(2): 367-77.
213. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptide-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254: 91-6.
214. Hsueh AJ, Billig H, Tsafiri A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev.* 1994;15(6): 707-24.
215. Gibson M, Nakajima ST, McAuliffe TL. Short-term modulation of gonadotropin secretion by progesterone during the luteal phase. *Fertil Steril.* 1991;55(3): 522-8.
216. O'byrne KT, Thalabard JC, Grosser PM, Wilson RC, Williams CL, Chen MD, vd. Radiotelemetric monitoring of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity throughout the menstrual cycle of the rhesus monkey. *Endocrinology.* 1991;129(3): 1207-14.
217. Lasley BL, Wang CF, Yen SSC. The effects of estrogen and progesterone on the functional capacity of the gonadotrophs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(5): 820-6.
218. Jeon YE, Lee KE, Jung JA, Yim SY, Kim H, Seo SK, vd. Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;75(4): 268-74.
219. Nakamura S, Uenoyama Y, Ikegami K, Dai M, Watanabe Y, Takahashi C, vd. Neonatal Kisspeptin is Steroid-Independently Required for Defeminisation and Peripubertal Kisspeptin-Induced Testosterone is Required for Masculinisation of the Brain: A Behavioural Study Using Kiss1 Knockout Rats. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(10).
220. Schachter M, Balen AH, Patel A, Jacobs HS. Hypogonadotropic patients with ultrasonographically detected polycystic ovaries: endocrine response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Gynecol Endocrinol.* 1996;10(5): 327-35.

221. Araújo BS, Baracat MCP, dos Santos Simões R, de Oliveira Nuñez C, Maciel GAR, Lobo RA, vd. Kisspeptin Influence on Polycystic Ovary Syndrome—A Mini Review. *Reprod Sci*. 2020;27: 455-60.
222. Liu J, Qu T, Li Z, Yu L, Zhang S, Yuan D, vd. Serum kisspeptin levels in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(6): 2157-65.
223. Chen X, Mo Y, Li L, Chen Y, Li Y, Yang D. Increased plasma metastin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1): 72-6.
224. Yilmaz SA, Kerimoglu OS, Pekin AT, Incesu F, Dogan NU, Celik C, vd. Metastin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;180: 56-60.
225. Gorkem U, Togrul C, Arslan E, Sargin Oruc A, Buyukkayaci Duman N. Is there a role for kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(2): 157-60.
226. Albalawi FS, Daghestani MH, Daghestani MH, Eldali A, Warsy AS. rs4889 polymorphism in KISS1 gene, its effect on polycystic ovary syndrome development and anthropometric and hormonal parameters in Saudi women. *J Biomed Sci*. 2018;25: 1-6.
227. Emekci Ozay O, Ozay AC, Acar B, Cagliyan E, Seçil M, Küme T. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(9): 718-22.
228. Coskun A, Ercan O, Arikan DC, Özer A, Kilinc M, Kiran G, vd. Modified Ferriman–Gallwey hirsutism score and androgen levels in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;154(2): 167-71.
229. Kołodziejwski P, Pruszyńska-Oszmałek E, Korek E, Sassek M, Szczepankiewicz D, Kaczmarek P, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiological Research*. 2018;67(1): 45-56.
230. Rashad NM, Al-Sayed RM, Yousef MS, Saraya YS. Kisspeptin and body weight homeostasis in relation to phenotypic features of polycystic ovary syndrome; metabolic regulation of reproduction. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(3): 2086-92.
231. Luque RM, Kineman RD, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KISS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*. 2007;148(10): 4601-11.
232. Wahab F, Atika B, Ullah F, Shahab M, Behr R. Metabolic Impact on the Hypothalamic Kisspeptin-Kiss1r Signaling Pathway. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9: 123.
233. Köğüç A, Kamalak Z, Köğüç N, Hizli D, Eser A. Clitoral and labial sizes in women with PCOS. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1): 97-101.
234. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1): 111-20.
235. Tian, Xuanxuan, et al. “Serum anti-Müllerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China.” *Gynecological Endocrinology* 30.11 (2014): 836-839.
236. El-Shehawy, Yasser M., and Manal A. Safan. “Evaluation of Serum Anti- Mullerian Hormone (AMH) and Plasma Metastin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).” *Med. J. Cairo Univ* 83 (2015): 399- 406.

237. Panidis, Dimitrios, et al. "Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome." *Fertility and sterility* 81.2 (2004): 361-366.
238. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, vd. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(1): hoy021.



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 11.01.2023		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İnfertil ve Fertil Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınlar ile Normal Over Rezervi Olan Fertil Kadınlarda Serum Kisspeptin Düzeylerinin ve Bunun Klinik ve Metabolik Parametreler ile İlişkisinin Araştırılması		
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Abdulkadir Turgut- Doç. Dr Meryem Hocaoglu- Dr Yücel Güler- Doç. Dr Fatih Yeşildal		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☒			
Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
DEĞERLENDİRİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0007	Tarih: 11.01.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurulu Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 11.01.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnfertil ve Fertil Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınlar ile Normal Over Rezervi Olan Fertil Kadınlarda Serum Kisspeptin Düzeylerinin ve Bunun Klinik ve Metabolik Parametreler ile İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirci	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza:

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın adı: İnfertil ve fertil polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlarda serum kisspeptin düzeylerinin ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisinin araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı : Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

Diğer Araştırmacıların Adı : Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU

Doç. Dr. Fatih YEŞİLDAL

Dr. Yücel GÜLER

“İnfertil ve fertil polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlarda serum kisspeptin düzeylerinin ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisinin araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amacı ve dayanağı:

“İnfertil ve fertil polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar ile normal over rezervi olan fertil kadınlarda serum Kisspeptin düzeylerinin ve bunun klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisinin araştırılması” isimli bir çalışma yürütmekteyiz. Doğurganlık çağındaki kadınlarda sıklıkla karşılaşılan “Polikistik Over Sendromu” (PKOS) adet görememe veya uzun aralıklarla adet görme gibi düzensizliklerle kendini belli eden hormonal bir bozukluktur. PKOS’lu kadınlarda kanda androjen denilen hormon artışına bağlı olarak kıllanma artışı, sivilcelenme, erkek tipi saç dökülmesi, ciltte yağlanma gibi fiziksel durumların yanı sıra infertilite (kısırlık) gibi üreme sağlığı sorunları da görülebilmektedir.

Kısırlık polikliniğine başvuran hastaların büyük bir kısmını PKOS'lu kadınlar oluşturmaktadır. Bu sebeple polikistik over sendromunun tanısını koyabilmek hastaları tedavi etmek ve hastalarda olabilecek ek problemlerin (örneğin: insülin direnci, kısırlık) öngörmek adına önem taşır. Çalışmamızda polikistik over sendromunun tanısında, özellikle kısırlık tedavi sürecinde ilerde bize yol gösterebileceğini düşündüğümüz 'kisspeptin' isimli biyokimyasal belirteç düzeyini ölçmeyi planladık.

Çalışmamıza daveti kabul eden poliklinik hastalarımızdan PKOS'lu kadınların adet görmeleri sağlanarak ya da adet görmeleri beklenerek adetlerinin 2. veya 3. gününde muayeneye çağrılacaklardır. Muayene günü PKOS'lu hastalardan rutin tetkik ve değerlendirmelere ek kan örneği alınacaktır. Rutin kandan bakılan testler isteneceği için hastalara sabah 8-12 saat aç olarak başvurmaları gerektiği belirtilecektir. Hastalar tetkik sonuçları ile değerlendirilecek ve Endokrinoloji Bölümü'ne de yönlendirileceklerdir. Ultrason muayenesi çalışmamızın gerekliliği olarak transvajinal (vajinal yolla) bakılarak yapılacaktır.

İ aylık süre içerisinde ileriye dönük olarak yapılması planlanan bu çalışmada 90 gönüllüden oluşan hasta grubu oluşturmayı hedefledik. Hastaların tahlil, değerlendirme ve tedavileri boyunca elde edilecek rutin kan test sonuçları, görüntüleme raporları, kayıt edilecek ve elde edilecek sonuçların karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi yapılacaktır.

Dikkat edilmesi gereken hususlar:

- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.
- İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimde bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulup, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.
- Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Kamuoyuna açıklanmayıp; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.
- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün beyanı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında, Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU gözetimin tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Yücel Güler'i 'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: