



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DOKOSAHEKSAENOİK ASİT (DHA) SERUM VE SERVİKAL MUKUS ÖRNEĞİ
DEĞERLERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) OLAN
HASTALARDA VE KONTROL GRUBUNDA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Çiğdem CAN BAYRAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RİZE 2023



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DOKOSAHEKSAENOİK ASİT (DHA) SERUM VE SERVİKAL MUKUS ÖRNEĞİ
DEĞERLERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) OLAN
HASTALARDA VE KONTROL GRUBUNDA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Çiğdem CAN BAYRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent YILMAZ

Tez Danışman Yardımcısı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KAĞITCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RİZE 2023

TEZ KABUL VE ONAY

**T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞINA,**

Dr.....'a ait

.....
.....' adlı çalışma
jürimiz tarafından

Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi :

Tez Danışmanı :

Tez Danışman Yardımcısı:

Jüri Başkanı : Üniversitesi Tıp
Fakültesi.....Ana Bilim Dalı

Jüri Üyesi : Üniversitesi Tıp
Fakültesi.....Ana Bilim Dalı

Jüri Üyesi : Üniversitesi Tıp
Fakültesi.....Ana Bilim Dalı

Jüri Üyesi : Üniversitesi Tıp
Fakültesi.....Ana Bilim Dalı

Jüri Üyesi : Üniversitesi Tıp
Fakültesi.....Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU

Dekan

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan ‘Dokosaheksaenoik asit (DHA) serum ve servikal mukus örneği değęrlerinin polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırılması’ başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırlanmıştır. Aksinin ortaya çıkması durumunda doğacak her türlü hukuki sorumluluğu kabul ve beyan ederim.



İmza

Dr. Çiğdem CAN BAYRAK

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğın kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her daim sabır ve hoşgörü çerçevesinde aktaran, kadın hastalıkları ve doğum kliniğini huzurlu bir çalışma ortamı haline getiren, sevgisinin yanında bizlere verdiği değeri de hissettiren, bana bu sanatı öğretmesinden onur duyduğum, aynı zamanda cerrahi ile ilk tanıştıran, mesleğimi icra edeceğim cerrahi ve akademik olarak her anda izlerini taşıyacağım, tezimi yazdığım zorlu süreçte destek olan saygıdeğer Ana Bilim Dalı Başkanım ve tez hocam, Prof. Dr. Bülent YILMAZ'a; uzmanlık eğitimim süresince cerrahi ve akademik olarak desteğini hiç esirgemeyen, her zaman yol gösterici olan, cerrahisini sanat biçimi haline getirmiş olan, mesleğimi icra edeceğim her anda ve her anlamda izlerini taşıyacağım, hastalıkta ve sağlıkta baba şefkatini eksik etmeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK'e; uzmanlık eğitimim sırasında gerek klinik tecrübe gerekse etik değerlerimin gelişimi açısından eğitimime katkı sağlamış, bilgilerinden ve yaklaşımlarından faydalandığım, değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN POLAT'a ve Dr. Öğr. Üyesi İlknur Merve AYAZOĞLU'na; uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan, yeni hedefler geliştirmemde yol gösterici olan, büyük bir özveri ve abi şefkati ile her konuda yardımcı olan, en çokta tez sürecimde yardımlarını hiç esirgemeyen tez danışmanı yardımcısı çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KAĞITCI'ya; asistanlık sürecimin başlangıcında olup şuanda kliniğimizde olmadıkları için büyük üzüntü duyduğum, eğitimime her daim destek olan, ellerini üzerimden çekmeyen çok sevgili bir o kadarda kıymetli sayın hocalarım Doç. Dr. Beril GÜRLEK'e ve Doç. Dr. Sabri ÇOLAK'a; tez sürecimde laboratuvar çalışmalarında yol gösterici olan, aynı zamanda Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı olan Prof. Dr. Adnan YILMAZ'a; yine tez sürecimde her sorumu sıklımdan ve nazıkçe cevaplayan, yönlendiren laboratuvar işleyişinde her daim destek olan, çok değerli Sayın Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğr. Gör. Sibel MATARACI KARAKAŞ'a; birlikte çalışmaktan keyif aldığım bu zorlu yolculukta birbirimize yardımımızı eksik etmediğimiz tüm sevgili asistan arkadaşlarıma; sağlık hizmeti vermenin bir ekip işi olduğunu her zaman hissettiren tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma, özellikle de hastanedeki ailem ve dostlarım olan, çalışma hastalarımı toplamamda ben kadar emek veren ve fedakarlık gösteren Ebe Kübra TEKİN KARAGÖZ'e ve Sekreter Özlem GÜVENDİ'ye; beni bugünlere getiren, sevgi ve saygıyı öğreten, eğitimim için her

türlü fedakârlığı yapan, her türlü imkanlarını sunan, çalışarak ve emek ederek başarıya ulaşmanın yolunu gösteren, bu başarıda her zaman yanımda olan canım annem, canım babam ve canım ablama; hayatın bana verdiği en büyük şans olan, beni bu meşakkatli yolculukta özellikle de asistanlık süresi ve tez boyunca her zaman yanımda olan, desteğini gece gündüz eksik etmeyen sevgili eşim, hayat arkadaşım Yakup Şakir BAYRAK'a; ayrıca uzmanlık tezimde kullanılan tüm malzemelerimi temin eden BAP kurumuna sonsuz teşekkür ederim, iyiki varsınız..

Dr. Çiğdem CAN BAYRAK

Temmuz 2023, RİZE

İÇİNDEKİLER

RİZE 2023.....	1
 RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	1
TEZ KABUL VE ONAY	i
T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,.....	i
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Polikistik Over Sendromu Tarihi ve Tanımı	4
2.2 Adölesanlarda polikistik over sendromu.....	9
2.3 Perimenapozal ve postmenapozal dönemde polikistik over sendromu.....	10
2.4 Polikistik over sendromu Fenotipleri	11

2.5 Polikistik over sendromunun global prevalansı	12
2.6 Polikistik over sendromunun etyopatogenezi.....	17
2.6.1 Hipotalamus-Hipofiz-Over Aksı/Gonadotropin Salınım Bozukluğu ve Steroidogenez Defektleri	18
2.6.2 İnsülin Sentezi ve Etkilerindeki Değişiklikler	20
2.6.3 Genetik Değişiklikler.....	20
2.7 Polikistik over sendromu ve Klinik Prezantasyon.....	21
2.7.1 Menstrüel Düzensizlik ve Ovulatuvar Disfonksiyon.....	21
2.7.2 Klinik Hiperandrojenizm	22
2.7.3 Biyokimyasal Hiperandrojenizm.....	24
2.7.4 Polikistik Over Morfolojisi (PKOM).....	24
2.8 Polikistik Over Sendromunun Kısa Dönem Komplikasyonları	25
2.8.1 İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi, Bozulmuş Glukoz Toleransı, Akantozis Nigrikans	25
2.8.2 Obezite.....	26
2.8.3 Dislipidemi	27
2.8.4 Metabolik Sendrom (MBS).....	29
2.8.5 İnfertilite	31
2.8.6 Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS)	31
2.8.7 Depresyon ve Duygu Durum Bozuklukları.....	32
2.9 Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Komplikasyonları	32
2.9.1 Malignite Gelişme Riski	32
2.9.2 Kardiyovasküler Hastalık Gelişim Riski	33
2.9.3 Tip 2 Diabetes Mellitus Gelişim Riski	33
2.10 Polikistik over sendromu ve Laboratuvar Bulguları	34
2.11 Polikistik Over Sendromunun Ayırıcı Tanısı	35
2.11.1 Tiroid hastalıkları	36
2.11.2 Hiperprolaktinemi	36
2.11.3 Cushing sendromu.....	37
2.11.4 Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH).....	37
2.11.5 Androjen salgılayan over ve adrenal tümörler	38
2.11.6 İdiopatik hirsutizm	38
2.11.7 Prematür Ovaryan Yetmezlik (POY)	39
2.11.8 Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH)	39

2.12 Polikistik over sendromu Tedavisi	39
2.12.1 Yaşam tarzı değişikliği.....	40
2.12.2 Menstrüasyona bağlı bozuklukların tedavisi.....	40
2.12.3 İnsülin Duyarlılığını Arttıran İlaçlar.....	41
2.12.4 Androjenle ilişkili semptomların tedavisi	41
2.12.5 İnfertilite tedavisi.....	42
2.12.6 Cerrahi Tedavi	44
2.12.7 Tamamlayıcı tedaviler	44
2.13 Dokosaheksaenoik asit (DHA)	45
2.14 PKOS ve Dokosaheksaenoik asit (DHA) ilişkisi.....	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1 Çalışmanın Özellikleri	52
3.2 Biyokimyasal Analizler	55
3.2.1 Analizlerde Kullanılan Araç Gereçler, Kimyasallar.....	55
3.2.2 Serum Numunelerinin Toplanması.....	56
3.2.3 Fosfat Tamponu (PBS) Hazırlama.....	56
3.2.4 Servikal Mukus Numunelerinin Toplanması.....	57
3.2.5 Dokosaheksaenoik Asit (DHA) Düzeylerinin ELISA Kitiyle Analiz Edilmesi	57
3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi	62
3. BULGULAR	63
4. TARTIŞMA.....	75
5. SONUÇLAR.....	89
6. KAYNAKLAR.....	91
EKLER:.....	115
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	115
EK-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	116

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ferriman Gallwey Skorlaması.....	23
Şekil 2. Polikistik over morfolojisi (PKOM).....	25
Şekil 3. Adrenal steroidogenez	38
Şekil 4. ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin metabolizması.....	46
Şekil 5. Omega yağ asitleri ve kimyasal yapıları.....	46
Şekil 6. EPA ve DHA metabolizması	47
Şekil 7. Numunelerin vortekslenerek homojen hale getirilmesi	56
Şekil 8. Stok standardın homojen hale getirilmesi.....	58
Şekil 9. Standart serisinin hazırlanma aşaması	59
Şekil 10. ELISA kiti, mikrolaka ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi ve pipetlenmesi.....	60
Şekil 11. ELISA BioTek EL×50 otomatik yıkama cihazı ile yıkama aşaması.....	60
Şekil 12. Substrat ekleme aşaması	61
Şekil 13. Stop solüsyon ekleme aşaması	61
Şekil 14. Thermo Scientific, Multiskan GO cihazında mikrolakanın okunması, standart grafik çizimi ve sonuçların hesaplanması	62
Şekil 16. Hasta grubunun PKOS fenotiplerinin dağılımı	67
Şekil 17. İki grubun DHA ortalamaları	72

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri.....	7
Tablo 2. Spesifik tanı kriterlerine dahil edilen PKOS fenotipleri.....	8
Tablo 3. Postmenopozal kadınlarda polikistik over sendromu için önerilen tanı kriterleri.....	10
Tablo 4. Polikistik Over Sendromu Fenotipleri Sınıflandırılması	12
Tablo 5. Farklı ülkelerde polikistik over sendromu prevalansı	13
Tablo 6. PKOS tanı kriterlerine ve etnik gruplara göre PKOS prevalansı ..	17
Tablo 7. PKOS-ESHRE 2018 kılavuzuna göre menstrüel siklus tanımlamaları	22
Tablo 8. Dünya Sağlık Örgütü'nün Obezite Sınıflaması.....	27
Tablo 9. PKOS risk kategorileri ve lipid hedef değerleri ^a	28
Tablo 10. Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	29
Tablo 11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	30
Tablo 12. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	30
Tablo 13. PKOS'ta Ayırıcı Tanı	36
Tablo 14. Kullanılan cihazlar, sarf malzemeler ve markaları.....	55
Tablo 15. Kullanılan kimyasallar, kitler ve markaları.....	56
Tablo 16. Bazal demografik verilerin karşılaştırılması	66
Tablo 17. Bazal hormonal parametrelerin karşılaştırılması.....	69
Tablo 18. İki grup arası lipid profili ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	71
Tablo 19. CRP ve DHA seviyelerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo 20. PKOS hastalarında logistik regresyon analizi.....	74

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

17- α OHP	17-Alfa Hidroksiprogesteron
17-OH DHA	17-Hidroxi Dokosaheksaenoik Asit
ACTH	Adrenokortikotropin
AE-PKOS	Androgen Excess- PKOS Derneği
AES	Androgen Excess Society
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ALA	Alfa-Linolenik Asit
AN	Akantozis Nigrikans
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
ATP III	Adult Treatment Panel III
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CC	Klomifen Sitrat
COX	Siklooksijenaz
CPA	Siproteron Asetat
cPLA2	Sitozolik Fosfolipaz A2
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DHEA	Dihidroepiandrostenedion
DHEA-S	Dihidroepiandrostenedion Sülfat
DHT	Dihidrotestosterone
DM	Diabetes Mellitus

DPA	Dokosapentaenoik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E ₁	Estron
E ₂	Estradiol
EPA	Eikosapentaenoik Asit
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FAI	Serbest Androjen İndeksi
FBN 3	Fibrillin 3
FG Score	Ferriman–Gallwey Score
FSH	Folikül Stimulan Hormon
ft	Serbest Testosteron
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HH	Hipogonadotropik Hipogonadizm
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IDF	International Diabetes Foundation
IGF-1	İnsülin Growth Faktör-1
IGF-2	İnsülin Growth Faktör-2
IL	İnterlökin
IL 1- β	İnterlökin 1- β

IL-6	İnterlökin-6
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
İUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
KAH	Konjenital Adrenal Hiperplazi
KOK	Kombine Oral Kontraseptif
LA	Linoleik Asit
LCMS	Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi
LDL	Düşük Yoğunluklu Protein
LH	Lüteinizan Hormon
LOD	Laparoskopik Ovaryan Drilling
LOX	Lipoosijenaz
MBS	Metabolik Sendrom
mFGS	modifiye Ferriman Gallwey Skoru
MNC	Mononükleer Hücreleri
NCEP	National Cholesterol Education Program
NICHD (NIH)	National Institutes of Health Criteria (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
NIDDM	İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OHSS	Over Hiperstimülasyon Sendromu
OSAS	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
PKOM	Polikistik Over Morfolojisi
POR	P450 oksidoredüktaz

PKOS	Polikistik Over Sendromu
POY	Prematür Over Yetmezliği
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
PRL	Prolaktin
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPM Mediators)	Spesifik Çözücü Mediatorler (Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators)
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroit Uyarıcı Hormon
TT	Total Testosteron
VKI	Vücut Kitle İndeksi
ω-3 PUFA	Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
ω-6 PUFA	Omega-6 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

ÖZET

DOKOSAHEKSAENOİK ASİT (DHA) SERUM VE SERVİKAL MUKUS ÖRNEĞİ DEĞERLERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) OLAN HASTALARDA VE KONTROL GRUBUNDA KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde olduğu gibi polikistik over sendromunda da kronik inflamasyon yer almaktadır. Diyet bileşenleri ile alınan omega-3 yağ asitlerinden olan dokosaheksaenoik asitin de (DHA) anti-inflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada polikistik over sendromu olan hastalarda DHA'nın serum ve servikal mukus örneğindeki değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı hedefledik.

Materyal ve metot: Bu kesitsel çalışma; Recep Tayip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Kadın Hastalıkları Polikliğinde yapılmıştır. Kadınlara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya; 18-40 yaş arası PKOS ve kontrol grubundan 42'ser hasta alınmıştır. PKOS teşhisinde Rotterdam tanı kriterleri kullanılmıştır. Malignite tanısı ve şüphesi olan kadınlar, postmenapozal dönemdeki kadınlar, gebelik tanısı, konjenital adrenal sendrom tanısı olan, son 3 ay oral kontraseptif tedavi alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilen her kadından açlık kan şekeri, lipid profili, beta insan koryonik gonadotropin (hCG), lüteinizan hormon (LH), folikül stimülan hormon (FSH), östrojen, progesteron, total testosteron (TT), 17- α hidroksiprogesteron (17- α OHP), Dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S) hormon düzeylerine bakılmıştır. Bunun dışında kadınlardan servikal mukus örneği ve kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri biyokimya tüpüne alınıp santrifüj edilerek elde edilen serumlar ve servikal mukus örnekleri çalışılncaya kadar -80 °C de muhafaza edilmiştir. Hedeflenen hasta ve kontrol grubu sayısına ulaşıldığında tüm numunelerin çözünmesi sağlanarak ve ELISA kitleri kullanılarak numunelerdeki DHA seviyeleri belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 84 hastanın verileri analiz edildi. Gruplar arasındaki bazal demografik verilerin karşılaştırmasında; yaş, VKI, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus, mFGS puanı, antral folikül sayısı, over volümünde artışı, PKO morfolojisi, hiperandrojenizm, hiperandrojenemi, hirsutizm bulguları, klinik oligomenore veya amenore şikâyeti PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). PKOS tanısı konulmuş hastaların PKOS fenotip dağılımına bakıldığında ise Fenotip A 33

(%78,6), Fenotip C 6 (%14,3), Fenotip D 3 (%7,1) olarak tespit edildi. Her iki grubun bazal hormon parametrelerinin karşılaştırılmasında ise mid-luteal progesteron, LH, LH/FSH oranı, TT, 17-OH-Progesteron PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). İki grup arası lipid profili ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılmasına baktığımızda; bel çevresi ve bel/kalça oranı PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Kalça çevresi, total kolesterol, HDL, trigliserid, LDL, AKŞ açısından her iki grup benzerlik gösterdi ($p>0,05$). Çalışmaya alınan iki grubun serum DHA ortalamaları arasındaki fark PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Servikal mukus DHA ve serum CRP açısından her iki grup benzerlik gösterdi ($p>0,05$). PKOS grubundaki hastaların serum ve servikal mukus DHA seviyelerinin oranı $361,95/197,55=1,83$ olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki kadınların serum ve servikal mukus DHA oranı ise $268,12/221,83=1,2$ olarak tespit edildi. İki grubun serum ve servikal mukus DHA seviyelerinin oranları karşılaştırıldığında PKOS grubunda serum ve servikal mukus DHA seviyeleri oranının kontrol grubuna kıyasla 1,52 kat daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç: PKOS olan hastalarda kontrol grubuna göre serum DHA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup servikal yıkama sıvısı DHA oranları açısından her iki grup benzerlik göstermiştir. Serum DHA seviyesinin yüksek saptanması ve servikal mukusun serum değerlerinden (PKOS hastalarında kontrol grubuna göre serum/servikal mukus oranı) daha düşük tespit edilmesi PKOS hastalarındaki DHA'nın metabolize edilememesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Araştırmamız alanında literatürün ilk çalışması olup bu konuda geniş serili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2023, 117 sayfa

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu (PKOS), Dokosaheksaenoik asit (DHA), servikal mukus, yağ asitleri, omega 3

ABSTRACT

COMPARISON OF DOCOSAHEXAENOIC ACID (DHA) SERUM AND CERVICAL MUCUS SAMPLE VALUES IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) AND THE CONTROL GROUP

Aim: As in the pathophysiology of many chronic diseases, chronic inflammation is also involved in polycystic ovary syndrome. Docosahexaenoic acid (DHA), one of the omega 3 fatty acids taken with dietary components, has anti-inflammatory effects. In this study, we aimed to compare the values of DHA in serum and cervical mucus samples in patients with polycystic ovary syndrome with the control group.

Material and Method: This cross-sectional study was carried out in the Obstetrics and Gynecology Polyclinic of Recep Tayyip Erdogan University Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology. After the women were informed about the study, their voluntary written consent was obtained. In this study; Forty-two patients (each group 42), aged between 18-40 years, from the PCOS and control groups were included. Rotterdam diagnostic criteria were used in the diagnosis of PCOS. Women with a diagnosis and suspicion of malignancy, women in the postmenopausal period, patients with pregnancy diagnosis, congenital adrenal syndrome diagnosis, and patients who received oral contraceptive therapy for the last 3 months were not included in the study. Fasting blood glucose, lipid profile, beta human chorionic gonadotropin (hCG), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estrogen, progesterone, total testosterone (TT), 17- α hydroxyprogesterone (17- α OHP), Dihydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) hormone levels were checked. In addition cervical mucus samples and blood samples were taken from the women. The serum and cervical mucus samples obtained by centrifuging the blood samples into a biochemistry tube were stored at -80 °C until they were studied. When the target number of patients and control groups was reached, DHA levels in the samples were determined by thawing all samples and using ELISA kits.

Results: The data of 84 patients included in the study were analyzed. In the comparison of the baseline demographic data between the groups; age, BMI, parity, number of living children, abortion, mFSGS score, number of antral follicles, increase in ovarian volume, PCO morphology, hyperandrogenism, hyperandrogenemia, hirsutism signs, clinical oligomenorrhea or complaint of amenorrhea was found statistically significant in the

PCOS group ($p<0.05$). When the PCOS phenotype distribution of the patients diagnosed with PCOS was examined, it was determined as Phenotype A 33 (78.6%), Phenotype C 6 (14.3%), and Phenotype D 3 (7.1%). In the comparison of basal hormone parameters of both groups, mid-luteal progesterone, LH, LH/FSH ratio, TT, 17-OH-Progesterone were found to be statistically significantly higher in the PCOS group ($p<0.05$). When we look at the comparison of the lipid profile and anthropometric measurements between the two groups; waist circumference and waist/hip ratio were statistically significantly higher in the PCOS group ($p<0.05$). Both groups were similar in terms of hip circumference, total cholesterol, HDL, triglyceride, LDL, FPG ($p>0.05$). The difference between the serum DHA averages of the two groups included in the study was found to be statistically significantly higher in the PCOS group ($p<0.05$). Both groups were similar in terms of cervical mucus DHA and serum CRP ($p>0.05$). The ratio of serum and cervical mucus DHA levels of the patients in the PCOS group was $361,95/197,55=1,83$. The serum and cervical mucus DHA ratio of the women in the control group was $268,12/221,83=1,2$. When the ratios of serum and cervical mucus DHA levels of the two groups were compared, it was found that the ratio of serum and cervical mucus DHA levels in the PCOS group was 1,52 times lower than in the control group.

Conclusion: Serum DHA level was found significantly higher in patients with PCOS compared to the control group, and both groups showed similarity in terms of cervical wash DHA ratios. We think that the high serum DHA level and the lower cervical mucus serum values (Serum/cervical mucus ratio in PCOS patients compared to the control group) are due to the inability to metabolize DHA in PCOS patients. Our research is the first study of the literature in its field, and further studies with a large series are needed on this subject.

2023, 117 pages

Key words: Polycystic ovary syndrome (PCOS), Docosahexaenoic acid (DHA), cervical mucus, fatty acids, omega 3

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk olarak 1935'te Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından tanımlanmıştır (1). PKOS uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisi ve patogenezi net olarak bilinmemektedir. PKOS prevalansı toplumlar arasında değişkenlik gösterir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda ortalama % 4 ile % 21 prevalansta görülen kronik seyirli, multifaktorial, poligenik geçiş gösteren familial bir endokrinopatolojidir (2). PKOS birçok bölümü ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir semptomlar kompleksidir. PKOS'ta klinik her hastada farklı semptomlar ile seyretmektedir. Genel olarak menstrüel düzensizlikler, androjen fazlalığına bağlı alopesi, akne, hirsutizm, infertilite, obezite, anormal lipid düzeyleri, glukoz intoleransı, akantozis nigrikans (AN), Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), endometrial hiperplazi, endometrial kanser, over kanseri, meme kanseri, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları gibi kardiovasküler hastalıklar, abortus, intrauterin gelişme geriliği (İUGR), depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları gibi duyu durum değişikliği, obstrüktif uyku apnesi (OSAS) ile seyreder. PKOS için tanı kriterlerini belirlemek, hastalarda kısa dönem etkilerinden ziyade uzun dönem riskleri açısından önem arz etmektedir. PKOS tanı kriterleri 3 ayrı dönemde farklı kategorilere ayrılmıştır. İlk olarak 1990 yılında National Institutes of Health Criteria' da (NICHD) 3 önemli kriter belirlenmiştir. Menstrüel disfonksiyon (oligo/anovulasyon), hiperandrojenizm/hiperandrojenemi (hirsutizm, akne, androjenetik alopesi), benzer kliniği taklit eden nedenler dışlanmalıdır. PKOS tanısında ikinci olarak 2003' te Rotterdam Consensus Criteria belirlenmiştir (3). Rotterdam Kriterleri 3 major kriterden en az 2'sinin varlığı gerekmektedir. Birinci kriter menstrüel disfonksiyon (oligo/anovulasyon), hiperandrojenizm/hiperandrojenemi (hirsutizm, akne, androjenetik alopesi), ultrasonografide polikistik over morfolojisi (en az bir overde 2-9 mm çapında 12 ve üzeri folikül görülmesi ve over volümünün 10 ml ve üzerinde olması) ve benzer kliniği taklit eden nedenler dışlanmalıdır. Üçüncü olarak 2006'da yapılan Androgen Excess Society (AE-PKOS) kriterleridir (4). Kriterler (1) menstrüel disfonksiyon (oligo/anovulasyon), (2) hiperandrojenizm/hiperandrojenemi (hirsutizm, akne, androjenetik alopesi), (3) ultrasonografide polikistik over görünümü ve (a) benzer kliniği taklit eden nedenler dışlanmalıdır. Bu kriterlerden 1 ve 2^a veya 2 ve 3^a şartları olarak belirlenmiştir.

Birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde kronik inflamasyon yer almaktadır. Proinflamatuvar bir durum olan PKOS, daha önce yapılan çalışmalarda insülin rezistansı ve hiperandrojenizm ile ilişkisi saptanmıştır (5).

Tüm yağlar enerji metabolizmasında ve vücut fonksiyonlarında önemli roller oynar; ancak omega-6 (ω -6) öncüsü, linoleik asit (LA) ve omega-3 (ω -3) öncüsü alfa-linolenik asit (ALA), vücutta sentezlenemedikleri için esansiyel yağ asitleri olarak bilinir ve bu nedenle sağlıklı bir diyetin hayati bir bileşeni haline gelirler. Bunlar tüm karbon atomlarının hidrojen atomlarıyla "doymuş" olduğu doymuş yağ asitlerinin aksine, karbon atomları arasında çift bağ bulunan doymamış yağ asitleridir. Metil uç karbona (ω karbon) göre çift bağın konumuna bağlı olarak, doymamış yağ asitleri, ω -3 ve ω -6 yağ asitleri olarak sınıflandırılır. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve DHA gibi ω -3 yağ asitleri, ALA'dan türetilir (6,7).

ω -3 yağ asitleri anti-inflamatuvar, anti-trombotik, anti-aritmik, serum trigliserid ve LDL kolesterol gibi lipid düzeylerini azaltması ve bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkiler gösteren özelliklere sahiptir. Bu yüzden eksikliklerinde yorgunluk, eklem ağrısı, sık enfeksiyon geçirme vs. görülür. ω -6 yağ asitleri ise tam tersi etkiye sahiptir (8,9).

DHA, ω -3 yağ asitleri ailesinin bir üyesidir. Kronik inflamasyonda diyet bileşenleri önemli yer tutar. ω -3 yağ asitleri açısından zengin bir diyet, epigenomlar üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Kronik hastalıklarda interlökin 1- β (IL 1- β), tromboksan A2, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü (TNF), lökotrien B ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Özellikle EPA ve DHA gibi ω -3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkileri bildirilmiştir. PKOS tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda çeşitli inflamasyon belirteçlerinde yükseklik saptanmıştır (10–13).

PKOS hastaların endometrial yıkama sıvılarında bazı inflamatuvar maddelerin normal popülasyondan farklı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar inflamasyonun endometrial reseptiviteyi de etkileyerek PKOS hastalarında sık görülen infertilitenin bir sebebi olabileceğini düşündürmektedir (14).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla PKOS'lu sıçanlarda, LH ve testosteron seviyeleri önemli ölçüde arttığı ayrıca orta ve yüksek dozlarda EPA ile tedavinin, LH ve testosteron seviyelerini önemli ölçüde azaltarak EPA'nın hormonal düzeyde PKOS koşullarını iyileştirebileceğini göstermişlerdir (15).

Tüm bu yaptığımız literatür araştırmasına göre PKOS olan hastalarda kanda ve servikal mukus örneğinde DHA seviyesini tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı PKOS olan hastalarda DHA'nın serum ve servikal mukus örneğindeki değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu Tarihi ve Tanımı

PKOS, 1935 yılında ilk olarak Stein ve Leventhal tarafından tanımlandığı kabul edilse de Antonio Vallisneri tarafından 1721 yılında klinik ve anatomik özelliklerinden bahsedilmiştir. A. Vallisneri, PKOS'u güvercin yumurtası kadar büyüklüğünde beyaz bir yüzeye sahip parlak görünümlü overleri olan evli ve infertil bir kadında tariflemiştir (16).

1844 yılında Chereau ve Rokitansky dejeneratif bir karaktere sahip hidropik foliküllerde sklerokistik değişiklikleri tanımlamıştır (17). Kretschmar ve Bulius hipertekozu ilk kez tanımlamıştır.

1879 yılında Lawson Tait, bilateral ooferektomiye tedavi amaçlı semptomatik kistik dejenerasyonlu overlerde sunmuştur (18). Sonrasında yumurtalıkların kısmi rezeksiyonu önerilmiş.

1902 yılında Von Kahlden overlerin patolojisi ve klinik sonuçları ile alakalı inceleme yayınlamış (19).

1915'te John A. McGlinn hidropik overlerin parsiyel rezeksiyonu yerine punktuasyonunu önermiştir (18).

İlk kez 1921 yılında Archard tarafından glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir.

1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal anovulasyon ile ilişkili semptomlar kompleksi tanımlanmıştır. Stein ve Leventhal, hirsutizm, amenore ve büyümüş polikistik overleri bulunan 7 olgu bildirilmiştir. Çalışmada Stein-Leventhal overleri ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Stein-Leventhal overlerinin normal overlere göre histolojik incelemesinde; enine kesit alanı iki kat fazla olduğu, aynı sayıda primordial folikül izlendiği, olgunlaşan ve atretik folikül sayısı iki katına çıkmış olduğu bildirilmiştir. Tunika tabakası % 50 den fazla kolajenleşmiş, kortikal stromal kalınlık üçte bir oranında artmış, subkortikal stroma tabakası beş kat daha kalın izlenmiş ve hilus hücre yuvaları dört kat artmış izlenmiştir. Subkortikal stromanın artması çok sayıda eski folikülün gerileyerek stromaya dönüşmesi ile stromal hiperplazi olmasından kaynaklandığı görülmüştür. Stromal kalınlık ve hiler hücre yuvaları ile karakterize hipertekozis terimi öne sürülmüştür. Bu stromal düz kas ve lutein hücre yuvaları çoğu vakada görülmekle birlikte Stein-Leventhal

morfolojisinin sadece geç bir aşaması olarak izlenmiştir. Çalışmada Stein-Leventhal overlerine bilateral wedge rezeksiyon uygulanarak 7 hastanın 7'sinde de düzenli menstruasyon izlenmiştir, 2 hastada da gebelik elde edilmiştir(1).

1949'da Culiner ve ark bir çalışmada PKOS'u teka lteinizasyon sendromu ve maskülinizasyon olarak tanımladılar (20). Kistik over etyolojisini 1910 yılında Forgue ve Massabuau, distrofi, inflamasyon ve konjesyon olarak üç olası mekanizmadan bahsetmiştir (21).

1958 yılında PKOS'ta ilk biyokimyasal bozukluk McArthur, Ingersoll ve Worcester tarafından idrarda LH'nın ve 17-ketosteroidlerin seviyesindeki yüksekliği bildirilmiştir (22). PKOS teşhisinde artmış LH ve testosteron düzeyleri önemli role sahip olduğu kabul edilmiştir.

1961 yılında plazmada testosteron seviyesini ölçecek metodun bulunmasıyla PKOS olan kadınlarda artmış serum testosteron düzeyleri gösterilebilmiştir (23).

1980 yılında PKOS ile hiperinsülinizm ilişkisini ilk kez Burghen ve arkadaşları değinmiştir. PKOS'u olan hastaların %43-76'sında insülin rezistansı grlmştir. Bu vakalarda Tip 2 DM görülme sıklığı artmış ve yaklaşık %5-30 civarında da glukoz intoleransı rapor edilmiştir (24).

1981 yılında ilk olarak Swanson ve arkadaşları, PKOS olan kadınlarda ultrason kullanarak over yapısını tanımlamıştır. Ultrasonografik inceleme, klinik pratikte üreme sistemindeki tam bir dönüm noktası olarak kabul edilmiştir. Bu yöntem ile basit kullanılabilmesi, defalarca tekrarlanabilmesi, overlerin detaylı değerlendirilmesi bakımından takdir edilmiştir (18).

1991'de Fox tarafından yapılan bir çalışmada, transvajinal ve transabdominal ultrasonografik incelemede kadınların %30 kadarında transabdominal ultrason yapılan hastalarda yanlış negatif sonuçların varlığını tespit edildi. Bu alışmalar ile ultrason kriterlerinin doğrulanmasını sağlamıştır. Kadınların yaklaşık dörtte birinde overlerin ultrasonografik incelemesinde polikistik yumurtalık görünümünün olup, bunlarında yarıdan fazlasında klinik belirti veya semptom saptanmamıştır. Septomatik olmayan, sadece ultrasonografik görünüme sahip olan bu kadınlarda, polikistik yumurtalıklarının olduğu ifade edilmektedir (18).

İlk olarak 1990 yılında NICHD/NIH’de PKOS tanı kriterlerini konu alan bir konferans yapılarak NIH tanı kriterleri kabul edilmiştir. NIH tanı kriterlerine göre PKOS, açıklanamayan hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmaktadır. Klinik veya biyokimyasal olarak androjen artışına bağlı semptomlar, anovulasyon veya oligoovulasyonun neden olduğu menstrüel disfonksiyon ve benzer kliniği taklit eden diğer bozuklukların dışlanması ile PKOS tanısı konulabilir.

PKOS tanısında ikinci olarak 2003’ te Hollanda Rotterdam’da düzenlenen konferansta yeni kriterler öne sürülmüştür (3). Rotterdam Kriterleri 3 major kriterden en az 2’sinin varlığı gerekmektedir. Birinci kriter menstrüel disfonksiyon (oligo/anovulasyon), hiperandrojenizm/hiperandrojenemi (hirsutizm, akne, androjenetik alopesi), ultrasonografide polikistik over morfolojisi (PKOM) ve benzer kliniği taklit eden nedenler dışlanmalıdır. Ultrasonografi kriterleri, foliküler faz esnasında transvajinal ultrason kullanılarak, en az bir overde 2-9 mm çapında, 12 ve üzeri folikül görülmesi veya over volümünün 10 ml ve üzerinde bir değer ise tanısaldır (18).

PKOS tanısında üçüncü olarak 2006 yılında yapılan konsensusta Androgen Excess Society (AES) ve 2009 yılında AE-PCOS tarafından PKOS tanı kriterleri yeniden tanımlanmıştır (4). Kriterler; (1) anovulasyon veya oligoovulasyonun neden olduğu menstrüel disfonksiyon, (2) hiperandrojenizm/hiperandrojenemi (hirsutizm, akne, androjenetik alopesi), (3) ultrasonografide polikistik over görünümü ve (a) benzer kliniği taklit eden nedenler dışlanmalıdır. Bu kriterlerden 1 ve 2^a veya 2 ve 3^a şartları olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

NIH’nın Polikistik Over Sendromu Kanıta Dayalı Metodoloji Çalıştayı Aralık 2012’de özellikle farklı PKOS fenotipini tanımlarken kapsayıcı Rotterdam kriterlerinin desteklenmesini önermiştir(25) (Tablo 2).

Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Tedavisine İlişkin Uluslararası Kanıta Dayalı Kılavuzunun 2018 yılındaki yayınında ise Rotterdam tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (26).

Asıl olarak PKOS, bir dışlama tanısıdır. Genel olarak bu hastalıklar; Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları gibi yumurtlama işlev bozukluğuna neden olabilecek hastalıklar, ilaca bağlı androjen fazlalığı, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (KAH), şiddetli insülin direnci sendromları ve androjen salgılayan tümörler gibi androjen

fazlalığına sahip hirsutizm veya idiyopatik hiperandrojenizmdir. Ayrıca anovulasyon (oligomenore/amenore) yapan diğer nedenlerde dışlanmalıdır (27–29).

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri

1990 NIH tanı kriterleri *

1. Kronik anovulasyon veya oligoovulasyonun neden olduğu menstrüel disfonksiyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
(Benzer kliniği taklit eden diğer bozuklukların dışlanması)

2003 Rotterdam tanı kriterleri**

1. Kronik anovulasyon veya oligoovulasyonun neden olduğu menstrüel disfonksiyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografide polikistik over morfolojisi (PKOM) bulunması
(Benzer kliniği taklit eden diğer bozuklukların dışlanması)

2006 Androgen Excess Society (AES) / 2009 AE-PKOS Derneği (Androgen Excess and PKOS Society) Kriterleri ***

1. Kronik anovulasyon veya oligoovulasyonun neden olduğu menstrüel disfonksiyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografide polikistik over görünümü
(Benzer kliniği taklit eden diğer bozuklukların dışlanması)

a) Benzer kliniği taklit eden nedenler dışlanmalı

b) Bir yılda 8 veya daha az menstrüasyon

c) Ultrasonografide over volümünün 10 ml³ ve üzerinde olması ve/veya en az bir overde 2-9 mm çapında, 12 ve üzeri folikül görülmesi

*Tanı için üç kriterinde 3/3^a bulunması gerekmektedir.

**Tanı için üç kriterden herhangi ikisinin 3/2^a bulunması gerekmektedir.

***Tanı için 1 ve 2^a veya 2 ve 3^a bulunması gerekmektedir.

Tablo 2. Spesifik tanı kriterlerine dahil edilen PKOS fenotipleri

Teşhis kriterleri	PKOS fenotipi			
	AE + ÖD	AE + PKOM	PKOM + OD	AE + PKOM + OD
NIH 1990	+			
Rotterdam 2003/2006	+	+	+	+
AE-PCOS topluluğu 2006	+	+		+
NIH 2012	+	+	+	+

Tüm kriterler diğer nedenlerin dışlanmasını önerir. AE, androjen fazlalığı; OD, yumurtlama disfonksiyonu; PKOM, polikistik over morfolojisi; PKOS, polikistik over sendromu.

Günümüz pratiğinde tanı kriterlerinden en sık Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır.

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda genel olarak ortalama %4 ile %21 prevalansta görülen kronik seyirli, multifaktorial, poligenik özellik gösteren familial bir endokrinopatolojidir. PKOS birçok bölümü ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir semptomlar kompleksidir. PKOS'ta klinik her hastada farklı semptomlar ile seyretmektedir. Genel olarak menstrüel düzensizlikler, androjen fazlalığına bağlı alopesi, akne, hirsutizm, infertilite, obezite, anormal lipid düzeyleri, glukoz intoleransı, AN, Tip 2 DM, endometrial hiperplazi, endometrial kanser, over kanseri, meme kanseri, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları gibi kardiovasküler hastalıklar, abortus, İUGR, depresyon, anksiyete, yemek bozuklukları gibi duygu durum değişikliği, OSAS ile seyreder. PKOS için tanı kriterlerini belirlemek, hastalarda kısa dönem etkilerinden ziyade uzun dönem riskleri açısından önem arz etmektedir.

2.2 Adölesanlarda polikistik over sendromu

PKOS'un adölesanlarda tanımlaması konusunda genel bir fikir birliği bulunmamaktadır. Adölesandan erişkinliğe hormonal ve üremeyeyle ilgili bir geçiş dönemi olarak tanımlanabilir. Adölesan dönem kızlarının bazılarında PKOS tam olarak kendini gösterirken bazılarında hafif belirtilerle seyretmektedir. Bu hastalarda da erişkinliğe geçildiğinde diğer semptomlar kendini gösterir. Pubertal geçiş sırasında bazı adölesanlarda PKOS'u taklit eden özellikler görülmektedir. Menarştan sonraki ilk 2 yıl içerisinde menstrüel siklustaki düzensizlik gözlenmektedir. Ultrasonografide multifoliküler over görünümü ve over hacminde erişkinlere göre büyüklük de ergenlik döneminde sıkça rastlanmaktadır. Ayrıca hiperandrojenizm nedeni ile görülen akne ve kıllanma da fazlalık görülmektedir. Tüm bu semptomlar pubertal dönemde normal kabul edilebilmektedir.

Ergen PKOS Kılavuzuna göre adölesanlarda tanı kriterleri belirlenmiştir. Adölesanlarda PKOS tanısı temel olarak ovulatuvar disfonksiyon ve androjen fazlalığına bağlı semptomlar ile konulmaktadır (30,31). Yetişkinlerdeki PKOM'un görülmesi adölesanlarda önerilmemektedir.

Ovulatuvar disfonksiyon tanı kriterleri; iki menstrüel siklus arası süre 90 günden uzun (menarştan sonraki ilk yıl içerisinde), iki menstrüel siklus arası 21 günden kısa 45 günden uzun (menarştan sonra en az 2 yıl geçmiş olması), menstrüasyon başlamadıysa (15 yaşında olmasına rağmen veya memede tomurcuklanma üzerinden 2-3 yıl geçmesine) patolojik ovaryan anovulasyonundan bahsedilir. Bazı ergen kızlarda menstrüel disfonksiyon aşırı uterin kanama ile de kendini gösterebilmektedir (30,31).

Adolesandaki diğer tanı kriterleri arasında sayılan hiperandrojenizm; orta-ileri hirsutizm, topikal tedaviye cevapsız akne ile seyreden klinik hiperandrojenizm, persiste serum fT ya da TT fazlalığı ile giden biyokimyasal hiperandrojenizm olarak kabul edilmektedir (30).

Ergen PKOS Kılavuzuna göre PKOS tanısı için anti-müllerian hormon seviyelerinin ölçümü ve menarştan sonraki 8 yıl içinde pelvik ultrasonografi önerilmez. PKOS'u taklit eden diğer bozuklukların dışlanması gerekmektedir.

Adölesanlarda PKOS tedavisinde temel amaç PKOS'un sebep olduğu kısa-uzun dönem komplikasyonlarından kaçınmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Bu yüzden tedavi için kesin tanıya gerek yoktur.

Uluslararası pediatri ve ergen uzmanlık dernekleri tarafından bir konsensus düzenlenmiştir (30). Bu konsensusa göre;

- I. Tedaviye başlamak için kesin bir PKOS tanısı gerekli değildir. Tedavi, kesin bir tanı olmasa bile gelecekteki komorbidite riskini azaltabilir;
- II. Semptom tedavisi sunarken ve semptomolojinin düzenli/sık sık takibini sağlarken PKOS tanısının ertelenmesi önerilen bir seçenektir;
- III. Obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci PKOS'lu ergenlerde yaygın olarak kabul edilmektedir, ancak bu özellikler tanısal amaçlar için kullanılmamalıdır;
- IV. PKOS tanısı konmadan önce hiperandrojenemi ve düzensiz adet dönemlerinin diğer nedenleri ekarte edilmelidir.

2.3 Perimenapozal ve postmenapozal dönemde polikistik over sendromu

Perimenapozal ve postmenapozal hastalarda PKOS tanısını koymak oldukça güçtür. Bu hastalarda menstrüel siklus ilerleyen yaşlara doğru düzelmeye başlar, over hacmi ve folikül sayıları azalır, dolaşımdaki androjen düzeyleri aynı seyrederek. Androjen seviyeleri PKOS'a sahip olmayan hastalarla karşılaştırıldığında perimenapozal ve postmenapozal hastalarda daha yüksektir. PKOS'a sahip olmayan kadınlarda yaşlanmayla birlikte androjen düzeyleri azalmaktadır. 2013 yılında Endokrin Derneği tarafından yapılan komitede postmenapozal PKOS tanımlanmıştır. Tanı kriterleri; kanıtlanmış uzun süreli tıbbi geçmiş temelinde klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, uzamış oligomenore/amenore bulunması ve diğer sebeplerin dışlanmasıdır (Tablo 3) (2).

Tablo 3. Postmenopozal kadınlarda polikistik over sendromu için önerilen tanı kriterleri

Parametre	Endokrin Topluluğu (2013)
Kriterler	• Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm • Uzamış oligo-amenore
Sınırlama	• Diğer etyolojilerin dışlanması • İki kriterden ikisinin olması

1.4 Polikistik over sendromu Fenotipleri

Polikistik over sendromunun tanı kriterleri yıllar içerisinde yenilenerek günümüzde kabul gören son halini almıştır. PKOS tanı kriterleri, 3 ayrı dönemde farklı kategorilere ayrılmıştır. Daha önce de bahsettiğim üzere ilk olarak 1990 yılında NICHD 3 önemli kriter belirlenmiştir. PKOS tanısında ikinci olarak 2003' te Rotterdam Consensus Criteria belirlenmiştir. Rotterdam Kriterleri 3 major kriterden en az 2'sinin varlığı gerekmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından PKOS'un patofizyolojisindeki metabolik işlev bozukluğunun hiperandrojenizmin temel belirleyici faktör olduğu düşünülmüştür (32). Bu nedenle, hiperandrojenizm içermeyen kronik anovülasyon ve PKOM'u olan PKOS hastalarının, hiperandrojenik PKOS'tan farklı olduğu öne sürülmüştür. Tanımlamada üçüncü olarak 2006'da yapılan PKOS'un ağırlıklı olarak hiperandrojenizm olduğu diğer kriterlerin bu sendroma eşlik ettiği AE-PKOS kriterleridir. AE-PKOS kriterlerine göre PKOS'un merkezinde androjen fazlalığı olan bir sendrom olduğu, diğer nedenler dışlanarak ovülasyon disfonksiyonu ve ultrasonografide polikistik over morfolojisi ile kombinasyon halinde klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgularının varlığına dayanması gerektiğini düşünmüşlerdir (33). AE-PKOS kriterleri o dönemde tanımlanamada kargaşa oluşturmuştur. Bu karmaşıklığı gidermek için yeni bir yaklaşım öne sürülmüştür. 2012 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan konsensusta PKOS'un dört fenotipi tanımlanmıştır. Bu tanımlama ile PKOS fenotiplerinin heterojenliği genişletilerek yeni görüşler benimsenmiştir (Tablo 4).

Fenotip A: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + Ovulatuar Disfonksiyon (Oligo-anovülasyon) (OD) + Ultrasonografide PKOM

Fenotip B: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + Ovulatuar Disfonksiyon (Oligo-anovülasyon) (OD)

Fenotip C: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + Ultrasonografide PKOM

Fenotip D: Ovulatuar Disfonksiyon (Oligo-anovülasyon) (OD) + Ultrasonografide PKOM

Tablo 4. Polikistik Over Sendromu Fenotipleri Sınıflandırılması

	HA*	OD**	PKOM***	
FENOTİP A	Var	Var	Var	KLASİK PKOS
FENOTİP B	Var	Var	Yok	KLASİK PKOS
FENOTİP C	Var	Yok	Var	OVULATUAR PKOS
FENOTİP D	Yok	Var	Var	NON- HİPERANDROJENİ K PKOS

*HA: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

**OD: Ovulatuvar Disfonksiyon (Oligo-anovülasyon)

***PKOM: Ultrasonografide polikistik over morfolojisi

Bu fenotipik sınıflandırmaya önerilen yaklaşım doğrultusunda, PKOS popülasyonunun temel özelliklerinin varlığına ve/veya yokluğuna göre karakterize edilmesi, klinik uygulama ve epidemiyolojik araştırmaya imkân tanır. PKOS'un temel özellikleri olarak kabul edilen klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA), ovulatuvar disfonksiyon (oligo-anovülasyon) (OD) ve ultrasonografide PKOM, PKOS'un fenotipik sınıflandırmasında da bulunan kriterlerin ve tüm tanımlamaların yapı taşlarıdır. Bu yüzden fenotipik sınıflandırma PKOS'un tanımlamasında kullanıldığında sınırlama getirir. Bu sınıflandırmanın kullanılması, PKOS fenotipine göre kategorize edilerek, epidemiyolojik araştırmalar ve klinik deneyler yürütülür ve diğer PKOS popülasyonlarıyla karşılaştırmalara olanak verir.

2.5 Polikistik over sendromunun global prevalansı

PKOS prevalansı toplumlar arasında değişkenlik gösterir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda kronik seyirli, multifaktorial, poligenik özellik gösteren familial bir endokrinopatolojidir. Bu sendrom klinik görünümde farklılık gösterebileceğinden coğrafi

ve etnik faktörler prevalansta önemlidir. PKOS'un global olarak tanı kriterlerine bağlı yapılan araştırmalarda prevalans %4 ile %21 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda tanı kriterlerine göre farklı popülasyonlarda PKOS prevalansı farklılık göstermektedir. İlk olarak 2004 yılında Azziz ve arkadaşları NIH 1990 kriterlerini kullanarak Amerika Birleşik Devletleri'nin güneydoğu bölgesinde yaşayan reproduktif dönemdeki seçilmemiş kadınlar arasındaki popülasyonda %4 ile %6.6 arasında prevalans bildirilmiştir. Farklı coğrafi bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda PKOS prevalansı NIH 1990 kriterlerine göre %5 ile %10 arasında; Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) 2003 kriterlerine göre %6'dan %21'e, AE-PCOS 2006 kriterlerine göre %10'dan %15'e çıkmıştır. Bir dizi epidemiyolojik çalışma sonucu çeşitli popülasyonlarda farklı PKOS kriterleri kullanılarak PKOS prevalansları bildirilmiştir (Tablo 5) (2).

Tablo 5. Farklı ülkelerde polistik over sendromu prevalansı

Ülke	Nüfus	N	PKOS kriterleri kullanılmıştır			İlk yazar, yıl (referans)
			NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AE-PCOS 2006	
Avustralya	Tek bir hastanede doğum kaydı	728	8.7	11.9	10.2	Mart, 2010
Avustralya	Yerli kadınlar, DRUID ^a çalışması	248	15.3	21.3	—	Boyle, 2012
Brezilya	Rahim ağzı kanseri taramasından geçen kadınlar	859	—	8.5	—	Gabrielli, 2012
Çin	Rutin fizik muayene, Güney	915	2.2	—	—	Çen, 2008

Ülke	Nüfus	N	PKOS kriterleri kullanılmıştır			İlk yazar, yıl (referans)
			NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AE-PKOS 2006	
	Çin					
Çin	Pekin'deki tabakalı kadın örneği	2.111	–	6.11	–	Ma, 2010
Çin	10 ilden konut	15.924	–	5.6	–	Li, 2013
Çin	Chengdu sakinleri	1.645	7.1	11.2	7.4	Çuang, 2014
Danimarka	Copenhagen University şirketindeki çalışanlar	447	–	16.6	13.9	Lauritsen, 2014
Yunanistan	Beyaz kadınlar, ücretsiz tıbbi değerlendirme teklifiyle işe alınan genel nüfus	192	6.8	–	–	Diamanti-Kandarakis, 1999
İran	Farklı coğrafi bölgelerden rastgele dört il	929	7.1	14.6	11.7	Tahran, 2011
İran	İsfahan'da evlilik öncesi kliniğine başvuran kadınlar	820	7.0	15.2	7.92	Mehrabian, 2011
İran	Güneybatı İran'dan rastgele	602	4.8	14.1	12	Raşidi, 2014

Ülke	Nüfus	N	PKOS kriterleri kullanılmıştır			İlk yazar, yıl (referans)
			NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AE-PKOS 2006	
	seçilmiş kadınlar					
İtalya ve İspanya	Madrid ve Bologna'dan kan bağışçıları	592	5.4	–	–	Sançon, 2012
Meksika	Hastane çalışanları Gönüllüler	150	6.0	–	–	Moran, 2010
Filistin	Najah National University-Filistin'den öğrenciler	137	7.3	–	–	Musmar, 2013
İspanya	Madrid'de kan bağışçıları	154	6.5	–	–	Asunsiyon, 2000
Sri Lanka	Gampaha bölgesinde dört bölge	2.915	–	6.3	–	Kumarapeli, 2008
Türkiye	Maden Tetkik ve Arama Genel Müdürlüğü'nde işe alım öncesi tıbbi değerlendirme	392	6.1	19.9	15.3	Yıldız, 2012
Birleşik Krallık	Oxford'daki gönüllüler	224	8.0	–	–	Michelmores, 1999

Ülke	Nüfus	N	PKOS kriterleri kullanılmıştır			İlk yazar, yıl (referans)
			NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AE-PKOS 2006	
Amerika Birleşik Devletleri	Güneydoğu ABD'de istihdam öncesi tıbbi değerlendirme	277	4.0	—	—	Knochenhauer, 1998
Amerika Birleşik Devletleri	Güneydoğu ABD'de istihdam öncesi tıbbi değerlendirme	400	6.6	—	—	Aziz, 2004
Amerika Birleşik Devletleri	Meksikalı Amerikalı Kadınlar, MACAD ^b Projesi	156	13.0	—	—	Goodarzi, 2005

Not: AE-PKOS = Fazla Androjen & PKOS Topluluğu; ASRM = Amerikan Üreme Tıbbi Derneği; ESHRE = Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği; NIH = Ulusal Sağlık Enstitüleri.

a* Darwin Bölgesi Kentsel Yerli Diyabet (DRUID) çalışması

b* Meksika-Amerika Koroner Arter Hastalığı (MACAD) Projesi

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları büyük oranda PKOS popülasyonu ve PKOS fenotiplerinin sınıflandırılmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir (34).

2017 yılında tanı kriterlerine ve etnik gruplara göre yapılmış olan bir çalışmaya göre (Tablo 6) (35);

PKOS prevalansı 1990 NIH kriterlerine göre ortalama olarak beyaz kadınlarda %5.5, siyahi kadınlarda %7.4, Orta Doğu'da yaşayan kadınlarda %6.1 olarak belirlenmiştir. 2003 Rotterdam kriterlerine göre Çinli kadınlarda ortalama olarak %5.6, Orta Doğu'da yaşayan kadınlarda %16 olarak saptanmıştır. Çinli kadınlarda PKOS prevalansı, Orta Doğu'daki

kadınlara göre neredeyse üç kat azdır. 2006 AES kriterlerine göre Orta Doğu'daki kadınlarda yaklaşık olarak %12.6 olarak bulunmuştur.

Orta Doğu'da yapılan çalışmalar PKOS'ta üç ana tanı kriterini kullanarak farklı prevalanslar elde edilebilmiştir. Orta Doğu'daki PKOS prevalans çalışmaları incelendiğinde 2006 AES'deki prevalans, 1990 NIH prevalansının iki katı, 2003 Rotterdam kriterlerininkinden iki katından daha az izlenmiştir.

Tablo 6. PKOS tanı kriterlerine ve etnik gruplara göre PKOS prevalansı

	1990 NIH	2003 Rotterdam	2006 AES
Beyaz Kadınlar (Kafkas)	5.5 (4.8–6.3)	-	-
Siyahi Kadınlar (Afro-Amerikan ve Afro-Brezilyan)	7.4 (6.3–8.7)	-	-
Çinli Kadınlar	-	5.6 (4.4–7.3)	
Orta Doğulu Kadınlar (İran ve Türkiye)	6.1 (5.3–7.1)	16.0 (13.8–18.6)	12.6 (11.3–14.2)

PKOS'un farklı klinik fenotiplerine göre de prevalansı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda klasik tip olan fenotip A ve B sırası ile yaklaşık %59 ve %8 oranında, ovulatuvar PKOS yani fenotip C yaklaşık %12 ve non-hiperandrojenik PKOS yani fenotip D yaklaşık %10 oranında izlenmiştir (36). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PKOS fenotipleri açısından fenotip A %45, fenotip B %10, fenotip C %16, fenotip D %26 prevalansta gözlenmiştir (37). Farklı ülkede yapılan çalışmalarda fenotipler arasında prevalansta değişkenlik olmasına rağmen en yaygın olan fenotip A'dır. Genel olarak en düşük prevalansta gözlenen fenotip B'dir (38,39).

2.6 Polikistik over sendromunun etyopatogenezi

PKOS uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisi ve tedavisi net olarak bilinmemektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda görülen kronik seyirli, multifaktörial, poligenik özellik gösteren familial bir endokrinopatolojidir. Yapılan bir çalışmada

PKOS'un X'e bağılı geçiş gösteren poligenik bir hastalık olabileceği, tek bir otozomal genetikle alakalı olmadığı, çevresel faktörlerin bu sendromun patogenezinde etkili olabileceği görölmüştür (40). PKOS birçok bölümü ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir semptomlar kompleksidir.

PKOS'ta birçok gen ve mutasyon etyolojide yer aldığı düşünölmüş. Bir çalışmada 241 farklı gen varyasyonundan söz edilmiştir (41). Başka bir çalışmada intrauterin dönemde epigenomdaki kalıcı değişiklikler gen ekspresyonundaki değişikliklere sebep olarak PKOS'un oluşmasına zemin hazırladığı izlenmiştir (42).

PKOS'un etyopatofizyolojisini açıklayacak birkaç mekanizma öne sürölmüştür:

2.6.1 Hipotalamus-Hipofiz-Over Aksı/Gonadotropin Salınım Bozukluğu ve Steroidogenez Defektleri

Menstrüel siklus hipotalamus, hipofiz ve over aksının regölasyonuyla gerçekleşmektedir. Bu mekanizmalardaki herhangi bir bozukluk tüm sistemde değişikliklere sebep olmaktadır. Düzenli bir menstrüel siklusta hipotalamik arkuat nükleustan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) pulsatil olarak salınmaktadır. GnRH'nın salınımı ile ön hipofiz bezinden FSH ve LH sentezi, salınımı ve depolanmasını uyarılmaktadır. GnRH bu özelliği ile vücutta aynı anda iki hormonun salınımını sağlayan tek hormondur. FSH ve LH salınımı ile de overlerde granüloza hücrelerinden ve teka hücrelerinden foliköl gelişimi, östrojen-androjen sentezi gerçekleşmektedir (43).

PKOS gelişimindeki temel neden kronik anovulasyondur. Hipotalamusun GnRH pulsasyonunda artış sonucu hipofizden LH salınımı yüksek seviyelere ulaşır. GnRH sekresyonunda artış ile östrojen seviyelerinin yükselmesi hipofiz bezi üzerinde negatif feedback etkisi ile inhibin B düzeyindeki artıştan dolayı FSH salınımı düşük ya da normal seviyelerde olmaktadır. Bu durumda LH/FSH oranı yüksek izlenmektedir. LH salınımı ile teka hücrelerinden androjen sentezi artmaktadır (44,45).

Androjenlerin temel kaynağı adrenal bez ve overlerdir. PKOS'ta androjenlerin ana kaynağı ise androstenedion salgılayan overlerdir. Kan dolaşımdaki androstenedion, periferel dokularda adipöz doku ve ciltte testosterona çevrilmektedir. PKOS patofizyolojisinde over ve adrenal bezden kaynaklı steroid sentezindeki bozukluklar görölmektedir. 17- α OHP, androstenedion ve testosteron, aktif fizyolojik androjenlerdir. Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dokulardan serbest testosteron (fT)'u kan dolaşımında taşınmasını

sağlamaktadır. SHBG bağlı testosteron ile fT'nin tümü TT'yi oluşturmaktadır. PKOS'ta androjenlerin artışı ile SHBG'nin karaciğerde sentezi azalır ve fT seviyeleri ve testosteron biyoaktivitesinde artış göstermektedir. Bu durum kronik anovulasyonu, foliküler atreziyi ve hirsutizmi daha da şiddetlendirir. PKOS'a sahip kadınlarda TT, fT, androstenedion, DHEA ve DHEA-S seviyeleri yükselir (46).

PKOS'ta artan LH seviyelerine karşılık down regülasyon yeterince oluşamaz ve intraovarian siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile steroidogenez meydana gelerek foliküler gelişimde yavaşlamaya neden olur. Bu down regülasyon yetersizliğinden sorumlu mekanizma, sitokrom P450c17 enziminin fonksiyonundaki bozulmadır. Sitokrom P450c17 enzimini, 17 hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitesine sahiptir ve bu enzimin fonksiyonundaki bozulma androjen sentezinde yükselmeye sebep olmaktadır (47). Androjenler düşük seviyelerde aromataz etkisi ile östrojene çevrilmektedir. Yüksek androjen konsantrasyonlarında 5-alfa-redüktaz yolağına gitmektedir. Serbest estradiol (E₂) ve androstenedion, estron'a (E₁) dönüşerek negatif feedback etkisi ile FSH seviyeleri azalmaktadır. PKOS hastalarında FSH tam olarak baskılanmaz. Bu yüzden foliküllerin bir kısmı sürekli uyarılır, bir kısımda atreziye giderler. Sürekli uyarılan foliküller tam olarak matürasyona ve ovulasyona ulaşamazlar ve foliküller 2-10 mm çapında kalmaktadır. Bu androjen fazlalığı foliküllerin erken luteinizasyonuna neden olmaktadır. Overlerin enine kesit alanı artmıştır. Tunika tabakası fazla kolajenleşmiş, kortikal stromal kalınlık artmış, subkortikal stroma tabakası kalınlaşmış ve hilus hücre yuvaları artmıştır. Subkortikal stromanın artması çok sayıda eski folikülün gerileyerek stromaya dönüşmesi ile stromal hiperplazi olmaktadır. Stromal dokudaki fazlalaşma, LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen konsantrasyonlarında yükselme foliküler matürasyonu engellerken, prematür folikül atrezi indüklenir. Böylece overlerde polikistik morfoloji meydana gelmektedir (48).

Adrenal steroidogenez ise daha çok kortikotropin etkisindedir. Adrenal androjenlerin, glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin sekresyonunun artmasına neden olur. Overde 21-hidroksilaz ve 11 B-hidroksilaz enziminin bulunmaması sebebi ile glukokortikoidler ve mineralokortikoidler üretilemez (48).

Androjenlerin artması ile hem foliküler mikroçevrede hem de serumda inflamasyonu arttırır. PKOS prooksidan ve proinflamatuvar bir kronik hastalıktır. Kronik düşük dereceli inflamasyonda TNF- α ve tip 2 TNF reseptörü ile IL-6 gibi birçok proteini kodlayan gen

PKOS ile ilişkilidir. Bu inflamasyon insülin direncini ve hiperandrojenizmi yakından ilgilendirir. Teka hücrelerindeki insülin, insülin growth faktör-1 (IGF-1), insülin growth faktör-2 (IGF-2) reseptörlerin uyarılmasıyla overde androjen sentezi olmaktadır. Yapılan çalışmalarda teka hücresi steroidojenik enzim regülasyonu yüksek izlenmiştir. PKOS'taki androjen artışı adipoz doku mononükleer hücrelerinde (MNC) glukozla olan duyarlılığı artırır ve bu durumda glukoz da adipoz dokuda MNC'nin aktive olmasına sebep olur. MNC'den meydana gelen makrofajlar, adipoz dokuda proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α üretimini sağlar. TNF- α sekresyonu, PKOS'ta insülin direnci ile ilişkilidir. Hiperandrojenizm MNC'nin glukozla duyarlılığını artırır. PKOS'lu obeziteden bağımsız şekilde hastalarda glukoz alımı oksidatif stresi ve inflamasyonu daha da şiddetlendirir (49).

Ek olarak CRP, bir inflamasyon belirtecidir. PKOS hastasında Boulman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada CRP değerinin yükseldiği izlenmiştir (13).

2.6.2 İnsülin Sentezi ve Etkilerindeki Değişiklikler

İlk kez 1921 yılında Archard tarafından glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir. 1980 yılında PKOS ile hiperinsülinizm ilişkisini ilk kez Burghen ve arkadaşları değinmiştir. Ayrıca oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldıktan sonra insülin ve testosteron düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. PKOS'u olan hastaların %43-76'sında insülin rezistansı görülmüştür. Bu vakalarda Tip 2 DM görülme sıklığı artmış ve yaklaşık %5-30 civarında da glukoz intoleransı rapor edilmiştir (5,24). İnsülin direnci ve insülin seviyelerindeki artış overlerde androjen sentezini artırarak karaciğerde SHBG düzeyinde azalma ve FT düzeylerinde artış meydana gelmektedir. İnsülin, overde teka hücrelerindeki insülin reseptörleri ile androjen üretimini uyararak etki gösterir. LH salınımının ve LH reseptörlerinin indirek olarak artışına sebep olur (50). PKOS hastalarının hepsinde insülin direnci bulunmamaktadır. PKOS tanı kriterleri arasında da insülin direnci ölçümü yer almamaktadır.

2.6.3 Genetik Değişiklikler

PKOS'un ailesel kümelenmesi nedeni ile birçok çalışma yapılmış, genetik temelli olabileceği araştırılmıştır. Ancak heterojen metabolik problemlerin varlığı nedeni ile halen tartışmalı konular arasındadır. %20-40 oranında PKOS'luların birinci derece akrabalarında heterojen metabolik problemlerin varlığı kalıtsal olarak izlenmiştir. Hiperinsülinemi,

insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 DM ve endotelial disfonksiyon bu hastalarda genellikle görülmektedir (51).

PKOS olan hastalarda 2. ve 9. kromozomlarda, Fibrillin 3 (FBN 3) ve 17b -OH steroid dehidrogenaz tip 6 enzimini kodlayan genler mutant izlenmiştir (52).

PKOS bütünüyle ele alındığında, reproduktif dönemdeki kadınlarda görülen kronik seyirli, multifaktorial, poligenik özellik gösteren familyal bir endokrinopatolojidir.

2.7 Polikistik over sendromu ve Klinik Prezantasyon

PKOS uzun yıllardır bilinen, reproduktif dönemdeki kadınlarda görülen kronik seyirli, multifaktorial, poligenik özellik gösteren familyal bir endokrinopatolojidir. PKOS birçok bölümü ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir semptomlar kompleksidir. PKOS ta klinik her hastada farklı semptomlar ile seyretmektedir. Genel olarak menstrüel düzensizlikler, androjen fazlalığına bağlı alopesi, akne, hirsutizm, infertilite, obezite, anormal lipid düzeyleri, glukoz intoleransı, AN, Tip 2 DM, endometrial hiperplazi, endometrial kanser, over kanseri, meme kanseri, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları gibi kardiovasküler hastalıklar, abortus, İUGR, depresyon, anksiyete, yemek bozuklukları gibi duygu durum değişikliği, OSAS ile seyreder. PKOS için tanı kriterlerini belirlemek, hastalarda kısa dönem etkilerinden ziyade uzun dönem riskleri açısından önem arz etmektedir.

2.7.1 Menstrüel Düzensizlik ve Ovulatuvar Disfonksiyon

PKOS'ta kliniğe başvuru, kronik anovulasyon sonucu olarak oligomenore veya amenore gibi şikâyetlerle olmaktadır. Hastaların bir kısmında menstrüel siklus tamamen düzenli olabilir. Nadiren endometriumun karşılanmamış östrojenle uyarılmasına sekonder olarak menometroraji de görülebilir.

Hastaların çoğunda oligo-anovulasyon bulunmaktadır. Oligomenore yılda 8'den az menstrüel döngü veya 35 günden daha uzun sikluslar görülmesi olarak tanımlanır. Amenore ise 90 günden uzun süre menstrüasyon döngüsünün olmaması olarak tarif edilmektedir. PKOS'ta menstrüel düzensizlikler menarşla başlar. Pubertal geçişin bir parçası olarak menarştan sonraki ilk yılda bu düzensizlik normal kabul edilmektedir. Düzensiz menstrüel siklusları olan adölesanlarda tanı zorluklar ve psikososyal, kültürel faktörler dikkate alınmalıdır. Adölesanlarda tanı koyma ve değerlendirme hasta ile tartışılarak karar verilmelidir. PKOS'un klinik özelliklerine sahip olup tanı kriterlerini

kapsamayan adölesanlar için risk artmıştır. Bu yüzden menarştan 8 yıl sonra yeniden değerlendirme önerilmektedir.

Menstrüel siklus normal olsa bile ovulatuvar disfonksiyon olabileceği akla gelmelidir. Anovulasyonun doğrulanması için serum progesteron seviyeleri ölçülebilir. Mid-luteal serum progesteronun 3 ng/ml'den fazla olması ovulasyonu gösterir. Ovulasyonda LH'nin pulsatil sekresyonuna bağlı olarak mid-luteal ve geç-luteal faz progesteron sekresyonu pulsatile göstermektedir.

PKOS-ESHRE 2018 kılavuzuna göre menstrüel siklus tanımlamaları Tablo 7'deki gibi yer almaktadır:

Tablo 7. PKOS-ESHRE 2018 kılavuzuna göre menstrüel siklus tanımlamaları

• Pubertal geçişin bir parçası olarak menarştan sonraki ilk yılda normaldir.
• Menarş sonrası > 1 yıl ile <3 yıl arasında: <21 gün veya > 45 gün sürmesi
• Menarş sonrası >3 yıl perimenopozu kadar: <21 gün veya > 35 gün sürmesi veya <8 menstrüel siklus/yıl
• Menarş sonrası > 1 yıl herhangi bir döngü için > 90 gün sürmesi
• 15 yaşına kadar veya telarş sonrası >3 yıl (meme gelişimi) primer amenore olması

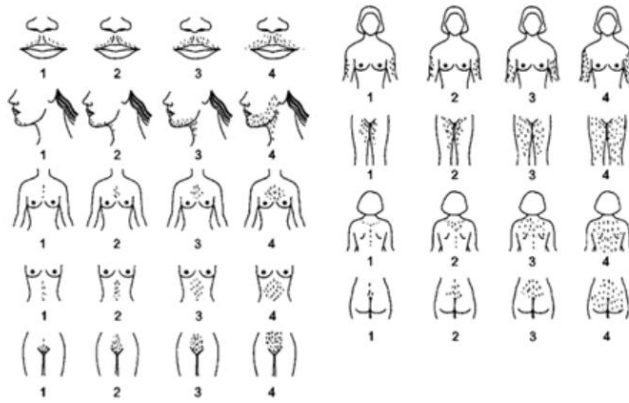
Düzensiz menstrüel döngüler olduğunda, PKOS ön planda düşünülmeli ve kılavuzlar dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

2.7.2 Klinik Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığı, hastalarda görülen farklı semptomlar ile hastaların klinik fenotipine neden olmaktadır. Değerlendirmede detaylı bir anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Klinik hiperandrojenizm belirtileri akne, alopesi ve hirsutizmdir. Klinik hiperandrojenizmin en sık bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm androjen bağımlı cilt bölgelerinde terminal kıllarda erkek tipi kılların büyümesidir. Etnik çeşitlilikte vellus kıl ile terminal kıl karşılaştırıldığında patolojik hirsutizm açısından çeldirici olabileceği için dikkatli olunması gerekmektedir. Terminal kıllar genellikle pigmentlidir ve tedavi edilmezlerse >5 mm uzama eğilimindedirler. Hirsutizmi değerlendirirken klinik sınırlama

getireceği bilinerek etnik kökene bağlı olarak standartlaştırılmış $\geq 4-6$ düzeyinde modifiye Ferriman Gallwey skoru (mFGS) gibi görsel ölçekler kullanılmaktadır. Etnik kökenler arasında hirsutizm prevalansı hemen hemen aynıdır. Bu bağlamda mFG kesme puanları ve hirsutizmin derecesi tanımlamada etnik kökene, ırka ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Ferriman Gallwey skorlaması (FG) 1961 yılında tanımlanmıştır ve 1981 yılında modifiye edilmiş olup günümüzde halen mFGS kullanılmaktadır (53). mFGS sistemi ile dudak üstü, çene, göğüs, üst kol, üst ve alt karın, sırt, bel ve üst bacak olmak üzere vücudun toplam 9 alanındaki kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanarak toplam skor ≥ 8 hirsutizm olarak kabul edilir (Şekil 1) (54).

Şekil 1. Ferriman Gallwey Skorlaması



PKOS'ta akne görülmesi etnik kökene göre farklılıklar gösterir. Akne PKOS'ta sık görülmesine rağmen tek başına aknenin olması klinik hiperandrojenizm tanısı açısından yeterli bulgu değildir. Akneyi değerlendirmek için evrensel olarak kabul edilmiş görsel bir skorlama metodu yoktur. Reprodüktif dönemde aknenin oluşması hiperandrojenizm açısından anlamlı kabul edilmektedir. Yağ bezleri Androjenlere karşı hassasiyet göstererek yağ üretimini artırır ve akne oluşumuna katkı sağlar (55).

Alopesi, vertexteki saçların frontal saç çizgisini koruyacak şekilde dökülmesi ya da bitemporal çekilme ile karakterizedir. Alopesinin derecesini ve dağılımını değerlendirmek

için Ludwig görsel skoru tercih edilir. Alopesinin yalnız varlığı güvenilir bir bulgu değildir, ancak ağır hiperandrojenizmin göstergesidir (56,57).

PKOS'u bulunan kadınlarda artmış kliteromegali, kas kütlesi ve seste kalınlaşma gibi virilizasyon belirtileri beklenmemektedir. Virilizasyonu olan hastalarda over/adrenal glandın androjen üreten tümörleri ön planda düşünülmelidir.

2.7.3 Biyokimyasal Hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenizm semptomlarının ayırt edilemediği veya olmadığı hallerde, biyokimyasal hiperandrojenizmin tanısını koymada önem arz etmektedir. Biyokimyasal hiperandrojenizm, serumda androjen düzeylerinin fazla olmasıdır. Hiperandrojenizm saptamada hesaplanmış fT, serbest androjen indeksi (FAI) veya hesaplanmış biyolojik olarak kullanılabilir testosteron kullanılmaktadır. FAI hesaplamasında ($TT / SHBG \times 100$) formülü kullanılır. TT veya fT'nin en doğru şekilde değerlendirilmesi için yüksek kaliteli testler (sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LCMS)/kütle spektrometrisi ve ekstraksiyon/kromatografi immünoassayleri) kullanılmalıdır. Testosteron SHBG'ye ve albümin benzeri diğer proteinlere bağlanarak kanda dolaşır. Serum fT ölçümünde kullanılan yöntem, laboratuvar ölçümündeki hata ihtimali olması sebebiyle fT'nin güvenilirliği azdır. Bu yüzden androjen seviyelerinin ölçümünde TT seviyesi, PKOS tanısında fT'a üstünlük sağlamaktadır (58). TT veya fT yüksekliği yoksa androstenedion ve DHEA-S bakılmalıdır. DHEA-S ve androstenodionun yüksekliği, biyokimyasal hiperandrojenizmin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Androjen seviyelerinin laboratuvar referans aralıklarının aşırı üzerinde olduğu durumlarda, androjen salgılayan neoplazmalar gibi diğer biyokimyasal hiperandrojenizm nedenleri akla gelmelidir.

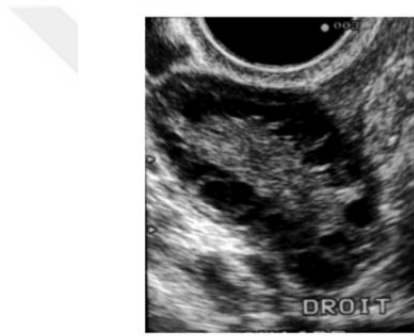
2.7.4 Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)

PKOS hastalarından alınan detaylı bir anamnez ve fizik muayene sonrası ultrasonografi ile overlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Overde temel olarak folikül sayısı ve over volümüne bakılır. Ultrasonografi ile PKOS tanısı ve over rezervi değerlendirme açısından yardımcı olmaktadır. Overlerden üretilen androjenler hem dominant folikülün hem de non dominant folikülün büyümesine sebep olur. Bu androjen fazlalığı foliküllerin erken luteinizasyonuna neden olmaktadır. Overlerin enine kesit alanı artmıştır. Tunika tabakası fazla kolajenleşmiş, kortikal stromal kalınlık artmış, subkortikal stroma tabakası kalınlaşmış ve hilus hücre yuvaları artmıştır. Subkortikal stromanın artması çok sayıda eski

folikülün gerileyerek stromaya dönüşmesi ile stromal hiperplazi olmaktadır. Böylece overlerde polikistik morfolojiye neden olmaktadır (59).

PKOS tanı kriterlerinde, ultrasonografide polikistik over morfolojisi de yer almaktadır. Ultrasonografi kriterleri, foliküler faz esnasında transvajinal ultrason kullanılarak, en az bir overde 2-9 mm çapında, 12 ve üzeri folikül görülmesi veya over volümünün 10 ml ve üzerinde olması tanısaldır (18). PKOM hem PKOS'ta hem de normal popülasyonda görülmektedir (Şekil 2) (60).

Şekil 2. Polikistik over morfolojisi (PKOM)



2.8 Polikistik Over Sendromunun Kısa Dönem Komplikasyonları

2.8.1 İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi, Bozulmuş Glukoz Toleransı, Akantozis Nigrikans

PKOS'lu kadınlarda yaştan bağımsız olarak gestasyonel DM prevalansının, bozulmuş glukoz toleransının, insülin direnci veya hiperinsülineminin ve tip 2 DM'nin riskinin arttığı bilinmektedir. Bu riskin obeziteden bağımsız olarak ve obezite ile birlikte de şiddetlendiği saptanmıştır. PKOS'lu hastalarda başlangıçta glisemik değerlendirme yapılmalıdır. Glisemik durumu değerlendirmek için OGTT, açlık plazma glukozu veya HbA1c yapılmalıdır. Vücut Kitle İndeksi (VKI) >25kg/m² (asyalılarda >23kg/m²), bozulmuş açlık

glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya gestasyonel DM, ailede tip 2 DM öyküsü, hipertansiyon veya yüksek riskli etnik kökene sahip olan yüksek riskli PKOS'lularda OGTT önerilmektedir. Gebelik istemi olan ya da infertilite araştırması yapılırken PKOS'lu kadınlara OGTT önerilmelidir. Eğer prekonsepsiyonel olarak OGTT yapılmadıysa tüm gebe kadınlara 20. gebelik haftasından önce ve 24-28. gebelik haftasında OGTT önerilmelidir.

PKOS'ta pratikte serum açlık insülin düzeyi ve homeostatik model assessment-insülin direnci (HOMA-IR) değerlerine bakılır. HOMA-IR, $[\text{açlık insülin (mu/l)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)}] / 405$ formülüyle hesaplanır ve $\geq 2,5$ IR olması insülin direncinin yüksek olduğunu gösterir (61). İnsülin direnci PKOS hastalarında görülmesine rağmen bir tanı kriterleri değildir. PKOS hastalarında insülin direnci varlığını gösteren bulgular ve belirtiler; obezite varlığı, glukoz/insülin oranının 4,5'un altında olması, subskapüler cilt kalınlığının 50 mm'nin üzerinde olması, bel/kalça oranının 0.85'in üzerinde olması, açlık insülin düzeyi 30 mU/L'nin üzerinde olması, AN) varlığı olması olarak belirtilmektedir (62).

AN, hiperpigmente, gri-kahverengi kadifemsi, hiperkeratotik cilt plaklarıyla karakterize özellikle aksilla, ense, meme altı, bel ve kasık bölgesi gibi katlantı bölgeleri tutan bir cilt lezyonlarıdır. Ciltte insülin direncinin bir belirtisi olarak düşünülmektedirler. PKOS'lu olan ve olmayan bireylerde görülebilir (62).

2.8.2 Obezite

PKOS ile obezite arasında yakın ilişki vardır. PKOS'u olan yaklaşık %38 ile %88 kadında obezite mevcuttur. Hem PKOS'un hem obezitenin etyolojisi karmaşık bir fenotipe sahip heterojen bozukluklardır. PKOS'lu kadınlarda %5'lik kilo kaybı bile hiperandrojenizm kliniğinde, kronik anovulasyonda ve metabolik fonksiyonlarda olumlu sonuçlara sebep olmaktadır. PKOS hastalarındaki yağ lokalizasyonu visseraldır ve sıklıkla bel/kalça oranının arttığı android obezite şeklinde tanımlanan bu durumda yağ birikimi santral obezite tipindedir. Hem PKOS hastalarında hem de obezite insülin direnci ile ilişkilidir. PKOS ile insülin direnci ilişkisi ilk olarak 1980'de Burghen ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür. Herhangi bir kilo kaybı olmaksızın tedavide insülin duyarlaştırıcı ilaçların PKOS hastalarında kullanımı, PKOS semptomlarının iyileşmesinde olumlu sonuçlar doğurur. PKOS hastaları yılda en az bir kez boy, kilo, bel/kalça oranı ölçümü ve VKI hesabı için kontrole çağrılmalıdır. Kontrolde her hastaya diyet ve egzersiz gibi hayat tarzı

değişiklikleri ile kilo vermesi önerilmelidir. Hayat tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı, VKI’de, insülin direncinde, androjenlerde azalmaya, metabolik bozukluklarda düzelmelere neden olmaktadır. Bunun klinik yansıması da menstrüel düzensizlikleri, yumurtlama fonksiyonu ve fertilité gibi kısa dönem etkilerin düzelmesinde, uzun dönemde de tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar gibi risklerde azalmaya önemli ölçüde fayda sağlamaktadır (63).

VKI kullanılarak obezitenin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre sınıflandırılması şu şekildedir (Tablo 8).

Tablo 8. Dünya Sağlık Örgütünün Obezite Sınıflaması

Kategori	Vücut Kitle İndeksi Kg/metrekare
Düşük	<18.5
Normal	18.5-24,9
Yüksek	25-29,9
Klas I Obezite	30-34,9
Klas II Obezite	35-39,9
Klas III Obezite	>40

2.8.3 Dislipidemi

PKOS’lu kadınlarda dislipidemi yaygın görülür. En sık dislipidemik tip, yüksek trigliseritler artmış düşük yoğunluklu protein-C (LDL-C) ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein-C (HDL-C) kolesterol olan aterojenik lipoprotein fenotipidir. Buna rağmen PKOS'lu hastaların büyük kısmında normal trigliserit seviyelerine sahiptir. Ancak PKOS hastalarının trigliserid seviyeleri normal hastalara göre daha yüksek oranda izlenmektedir (64). PKOS’ta genel olarak artmış LDL, trigliserid seviyeleri, total kolesterol/HDL oranı ve azalmış HDL seviyeleri izlenmektedir. Bu lipid anormallikleri hastalarlarda ciddi

anlamda kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır. PKOS hastalarında serum lipidleri normal olsa da ‘American Heart Association’ kılavuzuna göre her iki senede bir lipid taraması önerilmektedir (Tablo 9) (65,66).

Tablo 9. PKOS risk kategorileri ve lipid hedef değerleri^a

	Risk	LDL hedef değerleri, mg/dl (mmol/litre)^b	HDL olmayan hedef değerler, mg/dl (mmol/litre)^b
PKOS	Optimal risk	≤130 (3.37)	≤160 (4.14)
PKOS’la birlikte obezite, HT, dislipidemi, sigara, glukoz intoleransı, subklinik vasküler hastalık	Riskli	≤130 (3.37)	≤160 (4.14)
PKOS+metabolik sendrom (MBS)	Yüksek risk	≤100 (2.59)	≤130 (3.37)
PKOS+MBS + diğer risk faktörleri ^c veya Tip 2 DM ile veya aşikâr vasküler ve/veya böbrek hastalığı varlığı	Yüksek risk	≤70 (1.81)	≤100 (2.59)

- a) Değerler, en az 12 saatlik açlık lipid belirlemelerine dayanmaktadır. Açlık yapmayan lipoprotein lipid değerlerine dayanan kardiyovasküler hastalık (KVH) olayları için öngörücü fayda henüz net bir şekilde doğrulanmamıştır.
- b) mg/dl’yi mmol/litre’ye çevirmek için 39’a bölün.
- c) MBS bileşenlerinin sayısı ve diğer risk faktörleri ile KVH olasılığı artar (sigara kullanımı, zayıf beslenme, fiziksel inaktivite, obezite, ailede erken KVH öyküsü (erkek akrabada <55 yaş, kadın akrabada <65 yaş) ve subklinik vasküler hastalık)

2.8.4 Metabolik Sendrom (MBS)

MBS, etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte genetik, infeksiyöz veya çevresel faktörlere bağlı olan insülin direnci zemininde gelişen glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, santral obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların birlikte görülebileceği bir muktifaktöriyel, poligenik, heterojen endokrinopatidir. Sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme bu sendromu olumsuz etkilemektedir. Erişkinlerde MBS prevalansı ortalama %22 olarak bilinmektedir (67).

PKOS ile MBS yakın ilişkilidir. PKOS fenotipleri, MBS açısından risklidir. PKOS'ta yaklaşık %40 aşikâr DM veya bozulmuş glukoz toleransı izlenmektedir. Kardiyovasküler hastalık riski, PKOS hastalarında kilo alımıyla birlikte alevlenerek morbiditeyi daha da artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda PKOS'ta MBS'nin prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde %33-47'dir, diğer ülkelerde bu oran %8 ile %25 arasındadır (67).

MBS için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 10, 11, 12) (68).

Tablo 10. Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• İnsülin direnci • Bozulmuş glukoz toleransı • Aşikâr DM	En az biri
ve	
•Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) •Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl) •Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte>0.90, kadında>0.85) •Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı >20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/g)	En az ikisi

Tablo 11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm) • Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) • Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl) • Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) • Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)	En az üçü
--	-----------

Tablo 12. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• Abdominal obezite (Bel çevresi; Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)	
ve	
• Trigliserid ≥ 150 mg/dl • HDL: erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl • Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg • Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM	En az ikisi

MBS ve PKOS tedavi yöntemleri genel olarak, yaşam tarzı değişikliği, kilo verilmesi, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve sigara kesilmesidir.

2.8.5 İnfertilite

PKOS'lu hastaların kliniğe başvuru sebeplerinden biri de infertilitedir. Bunun temelinde PKOS'ta görülen kronik anovulatuvar sikluslar yatmaktadır. PKOS, reproduktif dönemdeki infertil kadınların %25' inde izlenmektedir. Ovulatuvar bozukluk ile seyreden infertilitenin de %90'ında görülür. Hiperandrojenizm ile giden PKOS'luların %50'si, hiperandrojenizm olmayanların %20'si infertilite ile karşı karşıyadır (69).

PKOS hastalarının büyük çoğunluğunda obezite görülmektedir. İnfertil PKOS hastalarında bu yüzden hayat tarzı değişiklikleri, sağlıklı beslenme ve kilo verme hem insülin direncinde hem menstrüel bozukluklarda hem de ovulatuvar siklusların düzelmesinde önemli bir yere sahiptir.

PKOS hastalarındaki daha önce de bahsettiğimiz gibi overlerden üretilen androjenler hem dominant folikülün hem de non dominant folikülün büyümesine sebep olur. Bu androjen fazlalığı foliküllerin erken luteinizasyonuna neden olmaktadır. Yine PKOS'ta yüksek insülin direnci hiperinsülinemiye neden olarak direkt teka hücre hiperplazisi yaparak ve indirek SHBG azaltarak vücuttaki testosteronu yükseltmektedir. Bu bağlamda infertil PKOS hastalarında zeminde hiperandrojen olması sebebiyle androjen değerlerini düşürerek ovulatuvar siklusların düzeltilmesi fertiliteye destek olacaktır. İnfertil çiftlerin değerlendirilme aşamasında tüm taramalar yapılırken hastalara öncelikle sağlıklı beslenme ve diyet, egzersiz, kilo verme gibi yaşam tarzı değişikliklerine teşvik edilmelidir. Sonrasında halen ovulatuvar bozukluklar devam ediyor ise ovulasyon indüksiyonuna başlanmalıdır. Bu aşamadan sonra halen fertilitate sağlanmıyor ise cerrahi ve in vitro fertilizasyon (IVF) önerilmelidir.

2.8.6 Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS)

OSAS, horlama, uykudan yenilenmemiş olarak uyanma, gündüz uyku hali, bilişsel performansta azalma, yaşam kalitesinde azalma ve duygu durum bozukluklarına katkıda bulunma potansiyeli gibi semptomlar ile karşımıza çıkmaktadır. OSAS'ta epidemiyolojik risk faktörlerinden en önemlileri erkek cinsiyet ve obezitedir. Yapılan çalışmalarda, androjen seviyelerinin uyku bozukluğu ile solunumu etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu yüzden PKOS hastaları ile OSAS'ın ilişkili olduğu bilinmektedir. Hem PKOS hastalarında hem de OSAS hastalarında santral obezite, insülin direnci, tip 2 DM, lipid anormallikleri,

hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve inme gibi olumsuz kardiyovasküler sonuçlar görülmektedir.

PKOS'un klinik (obezite) ve biyokimyasal (artmış serum androjenleri) özellikleri, bu kadınların OSAS gelişimi için artmış risk altında olabileceğini düşündürmektedir (70).

2.8.7 Depresyon ve Duygu Durum Bozuklukları

PKOS'lu hastalarda depresyon ve duygu durum bozuklukları yapılan çalışmalarda yakın ilişkili bulunmuştur. PKOS'a sahip yaklaşık 12 ile 18 yaş arası ergenlerde ve 18 ile 25 yaş arası genç kadınlarda duygusal bozuklukların daha yüksek prevalansa sahip olduğu gözlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, PKOS bulunan hastalarda uyku bozukluğu, anksiyete bozuklukları, fobi, yeme bozuklukları, iştah değişiklikleri, hirsutizm ve infertilite bir bütün olarak birbiriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Risk faktörlerinden olan depresyon ve anksiyete, kardiyovasküler hastalıklar için PKOS'da sık görülmektedir (64).

2.9 Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Komplikasyonları

2.9.1 Malignite Gelişme Riski

Obezite, hiperinsülinemi, DM, infertilite, hipertansiyon ve kronik anovulasyon endometrium kanseri için risk faktörlerindendir. PKOS'ta kronik anovulasyona bağlı olarak gelişen progesteron tarafından karşılanmamış östrojenin etkisiyle endometrial hiperplazi ve karsinom riski artış göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalarda endometrial hiperplazi ve kanser görülme sıklığında ve mortalitesinde artış saptanmamıştır (71,72). Obez PKOS olgularında oligomenore veya amenore ile giden menstrüel siklusa sahip kadınlarda endometrial hiperplazi ve karsinom görülme riski daha fazladır (73). Yapılan başka bir çalışmada PKOS'a sahip endometrial hiperplazi ve karsinomu olan kadınlarda hCG reseptör gen ve protein ekspresyonunda artış izlenmiştir (74). Erken menarş, geç menapoz, obezite, ileri yaş, obezite, nulliparite, infertilite ve birinci derece akrabada over kanseri görülme öyküsü over kanserinde risk faktörlerindendir. PKOS ile over ve meme kanseri arasındaki ilişki birkaç çalışmada tartışılmıştır. Ancak over ve meme kanseri gelişme riskinde veya mortalitede artış görülmemiştir (75). Ayrıca yapılan bir çalışmada da infertilite, nulliparite overde borderline ve invaziv over kanseri gelişimi açısından risk faktörüdür. Yine infertilite tedavisinde kullanılan ovulasyon indüksiyonu borderline over kanser riskinde artışa sebep olmaktadır (76).

2.9.2 Kardiyovasküler Hastalık Gelişim Riski

PKOS'a sahip hastalarda insülin direnci, tip2 DM, hiperandrojenizm ve obezite görülmesiyle birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin de yüksek olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci, doğrudan aterojenik etki göstermesi ve lipoprotein metabolizması üzerindeki etki ile kardiyovasküler hastalık oluşumuna sebep olmaktadır. Serum trigliserit ve LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü vasküler bozukluklara yol açmaktadır.

Daha önce de bahsettiğimiz gibi risk faktörlerinden olan depresyon ve anksiyete, kardiyovasküler hastalıklar için PKOS olgularında sık görülmektedir.

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda kardiyovasküler risk faktörleri açısından PKOS'a sahip tüm kadınlar 6-12 ay arayla değerlendirilmelidir. Hastalarda kilo-boy ölçümü ve BKİ hesaplaması yapılmalı, bel/kalça oranına bakılmalı, kan basıncı ölçümü, lipid profili taraması ve tip 2 DM ve bozulmuş açlık glukozu açısından kan şekeri taraması yapılmalıdır.

Amerikan Kalp Derneği (AHA), PKOS ilişkili kardiyovasküler hastalık risklerini şu şekilde kategorize etmektedir (66);

- 1) Risk altındaki PKOS hastalarında bulunan faktörler: Obezite (özellikle santral adipozite), sigara kullanımı, dislipidemi (artmış LDL-C ve/veya non-HDL-C), hipertansiyon, subklinik vasküler hastalık, bozulmuş glukoz toleransı, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkek akrabada <55 yaş, kadın akrabada <65 yaş) bulunması,
- 2) Yüksek risk altındaki PKOS hastalarında bulunan faktörler ise, aşikâr vasküler veya böbrek hastalığı, MBS, tip 2 DM bulunmasıdır.

Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında hipertansiyon, ateroskleroz ve miyokard infarktüsü geçirme riski fazla bulunmuştur. Preeklampsi riskinde de yükseklik saptanmıştır (77).

2.9.3 Tip 2 Diabetes Mellitus Gelişim Riski

Tip 2 DM fizyolojisinde pankreas β -hücrelerinde glukoz insülin dengesi bulunmaktadır. PKOS etyopatogenezinde β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci saptanmıştır. Sonuç itibari ile de kompensatuvar olarak hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır. Teka hücrelerinde insülin IGF-I ve IGF-II sentezlenmesindeki artışa yol açarak LH aracılığı ile androjen

seviyelerinde yükselmeye sebep olur. Böylelikle foliküler olgunlaşmayı durdurarak atreziye yol açar (71). İnsülin direnci; Tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı ve PKOS için risk faktörlerindendir. Yapılan çalışmalarda insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)'a sahip PKOS hastalarının insülin direncine bağlı olarak prevalansının arttığı görülmüştür. Birinci derece akrabada tip-2 DM öyküsünün bulunması, obezite, ileri yaş, androjen konsantrasyonlarının ve VKI'nın artmış olması PKOS'ta DM gelişmesine sebep olmaktadır. Ayrıca yapılan başka çalışmalarda gestasyonel DM olan hastalarda PKOM sık görülmesinden dolayı PKOS'a sahip kadınlarda gestasyonel DM gelişmesi risk faktörleri arasındadır (78).

2.10 Polikistik over sendromu ve Laboratuvar Bulguları

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda görülen kronik seyirli, multifaktorial, poligenik özellik gösteren bu sendrom, birçok bölümü ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir semptomlar kompleksidir. PKOS ta klinik her hastada farklı semptomlar ile seyretmektedir. Genel olarak menstrüel düzensizlikler, androjen fazlalığına bağlı alopesi, akne, hirsutizm, infertilite, obezite, anormal lipid düzeyleri, glukoz intoleransı, AN, Tip 2 DM, endometrial hiperplazi, endometrial kanser, over kanseri, meme kanseri, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları gibi kardiovasküler hastalıklar, abortus, İUGR, depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları gibi duyu durum değişikliği, OSAS ile seyreder. PKOS tanı kriterlerine ek olarak hastalarda anormal gonadotropin sekresyonu ve birçok metabolik düzensizlik görülmektedir.

PKOS hastalarında temel olarak; bazal hormonlar (FSH, LH, E₂), serum TT, DHEA-S, 17- α -OHP seviyelerine bakılır. PKOS bir dışlama tanısı olması nedeni ile hiperprolaktinemi ve tiroit bozukluklarını ekarte etmek için prolaktin (PRL) ve tiroit uyarıcı hormon (TSH) düzeyine bakılmalıdır. Ayrıca serum ayırıcı tanıda TT, DHEA-S, 17- α -OHP'de çok yardımcıdır.

Pratikte yaygın olarak serum LH ve FSH ölçümü yapılmasına rağmen, bu glukoproteinlerin serum seviyelerinin ölçümü PKOS tanı kriterleri içerisinde yer almamaktadır. PKOS hastalarında artmış LH konsantrasyonu, düşük ya da normal FSH konsantrasyonu, artmış LH/FSH oranı görülmektedir, ancak her hastaya bu ölçümler genellenememektedir (79).

PKOS'ta klinik ve/veya biyokimyasal androjen yüksekliği görülmektedir. PKOS tanısında fT düzeyi kullanılmamaktadır. Androjen sekrete eden ovarian ya da adrenal tümörlerde TT ve DHEAS seviyelerinde yükseklik görülmektedir. TT düzeyi 150 ng/ml'nin üzerindeyse veya DHEAS düzeyi 700 ng/ml'nin üzerindeyse androjen salgılayan tümörlerden şüphelenilir. Ek görüntüleme yöntemleri ile ekarte edilmelidir. Androjenlerin yükselmesi ile periferik dönüşümden östrojen seviyesi artar. Buradaki artan östrojen formu ise östrondur.

PKOS'lu hastalarda başlangıçta glisemik değerlendirme yapılmalıdır. Glisemik durumu değerlendirmek için OGTT, açlık plazma glukozu veya HbA1c yapılmalıdır. Bu değerlerdeki bozukluklar, glukoz intoleransı veya DM tanılarında yardımcı olur. PKOS'ta pratikte serum açlık insülin düzeyi ve homeostatik model assessment-insülin direnci (HOMA-IR) değerlerine bakılır. PKOS'ta insülin direncinde artış söz konusudur ancak tanı kriteri değildir. PKOS'lu erişkinlerde açlık glukoz/insülin oranının 4,5 den az olması insülin direnci için anlamlıdır.

2.11 Polikistik Over Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Asıl olarak PKOS, bir dışlama tanısıdır. PKOS benzer kliniği taklit eden diğer bozuklukların dışlanması ile tanı konulur. Ayırıcı tanı için benzer durumlara yol açabilecek hastalıklar Tablo 13'te gösterilmiştir (80).

PKOS'ta hiperandrojenizm yapan diğer hastalıkların dışlanması ayırıcı tanıda önemli yer tutar. Genel olarak bu hastalıklar; cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları gibi yumurtlama işlev bozukluğuna neden olabilecek hastalıklar, ilaca bağlı androjen fazlalığı, klasik olmayan KAH, şiddetli insülin direnci sendromları ve androjen salgılayan tümörler gibi androjen fazlalığına sahip hirsutizm veya idiyopatik hiperandrojenizm. Androjen fazlalığı olan tüm hastaların yaklaşık %5-10' unu bu hastalıklar oluşturur. Ayrıca anovulasyon (oligomenore/amenore) yapan diğer nedenlerde dışlanmalıdır (27–29).

Tablo 13. PKOS'ta Ayırıcı Tanı

TANI	DIŞLAMA YÖNTEMİ
Geç Başlangıçlı KAH	17-OHP, Androstenedion
Prematür ovaryan yetmezlik (POY)	FSH ve E2
Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH)	FSH ve E2
Cushing Sendromu	Deksametazon Süpresyon Testi
İnsülin Rezistan Sendromları	Açlık İnsülini
Tiroid Hastalıkları	TSH
Androjen Salgılayan Tümör	TT/ DHEA-S
Hiperprolaktinemi	PRL
Adrenokortikal Tümör	DHEA-S

2.11.1 Tiroid hastalıkları

Tiroid disfonksiyonu genel olarak genital sistemdeki tüm fonksiyonları etkileyebilen geniş yelpazedeki bozukluklara sebep olabilmektedir. Tiroid işlev bozuklukları infertiliteye, düşüklere, ölü doğumlara, laktasyonun başarısızlığına ve menstrüel disfonksiyona yol açabilmektedir. Tüm anovulatuvar hastalarda ilk akla gelebilecek bozukluklardan biri tiroid hastalıklarıdır. Menstrüel disfonksiyonda hipertiroidi genellikle anovulasyon veya oligomenore ile kendini göstermektedir. Hipotiroidi de ise daha sık hipermenore-menoraji görülebilmekle birlikte oligo-amenore de izlenebilmektedir. Hipotiroidiye bağlı görülen amenore de TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) tarafından indüklenen PRL seviyesindeki yükselme ya da normal PRL düzeyleriyle birlikte görülebilmektedir. Menstrüel siklus bozukluklarında tiroid bozukluklarını değerlendirmek için 'TSH' birinci basamak test olarak kullanılmaktadır (81).

2.11.2 Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi menstrüel disfonksiyonda en sık sebeplerden biridir. GnRH'nin pulsatil sekresyonunun inhibisyonundan dolayı amenore-oligomenore görülmektedir. Ayrıca in vivo ya da in vitro olarak adrenal androjen sentezindeki artıştan dolayı da hiperprolaktinemi olduğu bilinmektedir. Hiperprolaktinemili hasta infertilite, menstrüel

disfonksiyon, galaktore gibi şikayetlerle başvurmaktadır. Bu yüzden PKOS ayırıcı tanısında PRL düzeyine bakılmalıdır (82).

2.11.3 Cushing sendromu

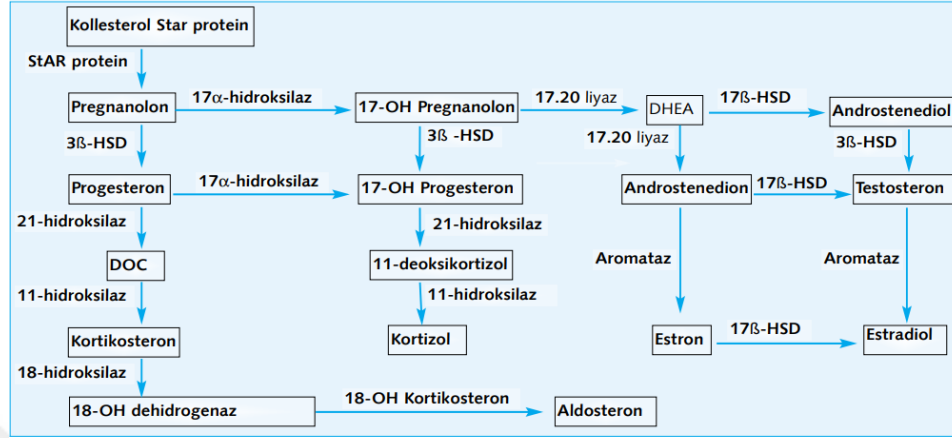
Cushing Sendromu olan hastalarda menstrüel siklus disfonksiyonları ve fertilité problemleri görölmektedir. Adrenal androjen seviyelerinde artış söz konusudur. Ek olarak cushing sendromuna sahip hastalarda obezite nedeni ile periferde östrojene çevrilen androjen düzeylerinde de artış gözlenmektedir. Cushing sendromu şüphesi olan hastalarda tarama için 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçölmesi kullanılabilir (82).

2.11.4 Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

KAH, adrenal steroidojenik enzim defektlerinin sebep olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. KAH, bozulmuş kortizol üretimi ile karakterize mortalite ve morbiditesi yüksek bir endokrin bozukluktur. KAH'ın en sık görölen formu 21-hidroksilaz eksikliğidir, olguların yaklaşık %90'ında görölür. Diğer formları; 11-B-hidroksilaz, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-alfa hidroksilaz / 17-20 liyaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi ve sitokrom P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir. 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin seviyesine göre klasik ve non-klasik veya geç başlangıçlı KAH olarak sınıflandırılır. Klasik 21-OH eksikliği ise basit virilizan ve tuz kaybettiren form olmak üzere alt tiplerine ayrılmaktadır. Klasik 21-OH eksikliğinde bulgular gürültölü olması sebebi ile PKOS ayırıcı tanısına girme ihtimali düşüktür. Non-klasik KAH enzim aktivitesinin hafif azalmış olmasına bağılı olarak semptomlar yenidoğan döneminde hafif seyretmektedir. Semptomlar daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden PKOS ile ayırıcı tanıya girer (83). 21-OH eksikliğinde 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) hormonunda aşırı üretim ve birikim meydana gelmektedir. KAH şüphesi olan hastalarda 17-OHP konsantrasyonu 200 ng/dL'den düşük seyrediyorsa KAH tanısı dışlanır. 17-OHP konsantrasyonu 800 ng/dL'den fazla geç başlangıçlı KAH'ı destekler. 17-OHP konsantrasyonu 200 ng/dL ile 800 ng/dL arasında olan değerlerde adrenokortikotropin (ACTH) stimölasyon testi doğrulama için yapılır. 17-OHP 1500 ng/dL'den yüksek değerlerde geç başlangıçlı KAH düşünölür (84).

Adrenal steroidogenez basamakları şu şekildedir (Şekil 3) (85):

Şekil 3. Adrenal steroidogenez



2.11.5 Androjen salgılayan over ve adrenal tümörler

Androjen salgılayan over ve adrenal tümörler ender görülmektedir. Androjen salgılayan tümörler daha çok hirsutizm belirtileri ile kendini göstermektedir. Tümör şüphesi bulunan hastalarda anamnez ve fizik muayene ile klinik olarak değerlendirme yapılarak dışlanabilir. Testosteron, DHEA-S gibi androjenler bu tümörlerde salgılanır. TT düzeyi 150 ng/ml'nin üzerindeyse veya DHEAS düzeyi 700 ng/ml'nin üzerindeyse androjen salgılayan tümörlerden şüphelenilir. Tümör şüphesi bulunan hastalarda görüntüleme yapılarak kitle saptanmaya çalışılır (86,87).

2.11.6 İdiopatik hirsutizm

Normal menstrüel siklusta klasik hiperandrojeneminin olmamasıdır. İdiopatik hirsutizmin patofizyolojisinde periferik 5-α redüktaz aktivitesinin artışı ile testosteronun dihidrotestosteron'a (DHT) dönüşümü bulunmaktadır. Bu durumda dolaşımdaki testosteronun daha potent olmasıyla testosteronun aktivitesi artar. İdiopatik hirsutizmde DHEA-S, testosteron, 17-α-OHP seviyeleri genellikle normal seyretmektedir. Ayırıcı tanıda mutlaka PKOS dışlanması gerekmektedir.

2.11.7 Prematür Ovaryan Yetmezlik (POY)

POY, 40 yaşından önce hipergonadotropik hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır. Yaklaşık %1 kadında görülmektedir. POY, over fonksiyonlarındaki azalma ya da tamamen eksikliğini ifade eder. Otoimmün, genetik, kromozomal, metabolik (galaktozemi), enfeksiyöz (kabakulak) ve iyatrojenik (anti kanser tedavileri) sebeplerden dolayı POY gelişebilmektedir. Hastalarda sekonder amenore, oligomenore, vajinal kuruluk ve libidonun azalması gibi klinik belirtiler görüldüğünde amenore nedenleri dışlamalıdır. 40 yaş altındaki kadınlarda birkaç hafta aralıklarla yapılan en az iki kez yüksek FSH (genellikle 40 IU/l'nin üzerinde) bulunması ve E₂ seviyesinin 50 pmol/L'nin altında olması ile POY tanısı konulmaktadır. Tanı da over biyopsisi ya da ultrasonografi bulunmamaktadır. Tedavide temel olarak eksik hormonların takviye edilerek doğal menopozun ortalama yaşına kadar sürdürülmesini sağlamaktır (88,89).

2.11.8 Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH)

Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH), GnRH veya Gonadotropin yetmezliği durumu olup, hipotalamustan GnRH azalması veya GnRH uyarısına hipofizin cevapsız kalması ile santral hipogonadizm veya hipotalamik amenore olarak adlandırılmaktadır. HH; kallmann sendromu, CHARGE sendromu gibi konjenital, genetik defektlerin neden olduğu primer (izole) HH ve serebral-pitüiter tümörler, pitüiter apopleksi, kafa travması, opioidler, steroidler gibi bazı ilaçların uzun süreli kullanımı, radyasyon maruziyeti, sistemik hastalıklar, stres veya egzersiz ilişkili amenore ve anoreksiya nervoza gibi durumlardan kaynaklanan sekonder (edinilmiş) HH olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastalarda puberte gelişiminin azlığı/yokluğu, libido azalması, infertilite, kısa boy gibi bulgularda HH'den şüphelenilmelidir. Tanı için FSH, LH, TSH hormon düzeyi ölçümleri, genetik testler, hipotalamik-hipofizer manyetik rezonans görüntüleme vs. yapılmalıdır. Genellikle serum FSH düzeyi düşük veya normal, serum E₂ düzeyleri düşük görülmektedir. HH tedavisi etyolojiye yönelik planlanmalıdır (90).

2.12 Polikistik over sendromu Tedavisi

PKOS hastalarında klinik her hastada değişkenlik göstermesi sebebiyle tedavide de izlenecek yol kliniğe yönelik olmalıdır. PKOS tedavisinde temel amaç, hastalardaki kısa dönem etkilerinden çok uzun dönem etkilerinden kaçınmak olmalıdır. Genel olarak hastalarda görülen menstrüel düzensizliklerin düzeltilmesi, yüksek androjene bağlı

etkilerin azaltılması, infertilite tedavisi hedeflenmelidir (91). Ayrıca hastaların medikal tedavilerinden ziyade yaşam tarzı değişikliği ve düzenli beslenme her daim tedavide yer almalıdır.

2.12.1 Yaşam tarzı değişikliği

PKOS hastaları başlangıç olarak yaşam tarzı değişikliği ve düzenli beslenme-kilo verme tedavi yönetiminde en önemli basamaktır. Hastalarda düşük karbonhidrat ve yağ alımıyla birlikte düşük kalorili diyetler ile en az %5-10 kilo kaybı menstrüel siklusta düzelme, ovulasyonun gerçekleşmesi, glukoz intoleransının azalmasını ve dolaylı olarak DM ve diğer risk ve komplikasyonların azalmasını sağlamaktadır (91,92). Yağ dokusu, kilo kaybı ile azalır. Periferdeki androjenden östrojene dönüşüm azalır. PKOS'ta kilo kaybı ile metabolik fayda sağlamanın yanı sıra dolaşımdaki androjen seviyelerini de düşürür, SHBG yükselir ve insülin direnci de azalır (93). Beslenmenin düzenlenmesi ve egzersiz ile gelen kilo kaybının şu anda en güncel konservatif tedavi yaklaşımıdır. Diyet ve egzersizle spontan kilo kaybı sağlanamıyorsa bariatrik cerrahiye başvurulabilir. Bariatrik cerrahide ayarlanabilir mide bandı ve Roux-en-Y gastrik baypas olmak üzere iki temel yaklaşım sıkça kullanılmaktadır (92,94). Kilo kaybı ile bu hastalarda menstrüel sikluslarda düzelme, gebelik oranlarında artış meydana gelmektedir. Uzun vade tedavide de alkol ve sigara tüketimi, psikososyal stres faktörleri gibi ek hayat tarzı değiştirilmesi de çok önemlidir (95).

2.12.2 Menstrüasyona bağlı bozuklukların tedavisi

Hastalarda görülen oligomenore ve amenore ile görülen kronik anovulasyon ve uzun süreçte endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom riski artar. Endometrial proliferasyonu azaltmak için PKOS'ta menstrüel düzensizlik tedavisinde siklik progestin veya düşük doz östrojen ve progestin içeren kombine oral kontraseptif ilaçların (KOK) kullanılması önerilmektedir. Menstrüel düzensizliklerde önerilen ilk seçenek düşük doz KOK'tur. Devamlı ilaç kullanmak istemeyen hastalarda ya da KOK'ların kontrendike olduğu durumlarda siklik progestin tedavisi tercih edilmelidir. KOK'lar vücudun fizyolojisini taklit ederek menstrüel bozuklukları düzene koyar. Böylelikle endometrial kalınlıkta azalma yaparak neden olduğu komplikasyonları ortadan kaldırmış olur (94). Amenore veya uzun aralıklı oligomenoresi olan kronik östrojene maruz kalan hastalarda endometrial hiperplaziyi ekarte etmek için endometrial biyopsi alınması önerilir (96).

2.12.3 İnsülin Duyarlılığını Arttıran İlaçlar

Metformin, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus'ta (NIDDM) kan şekeri seviyelerini azaltarak insülin duyarlılığını artırır, insülin direncini azaltır. Metformin, barsaktan glukoz emilimini ve karaciğerden glukoz üretimini azaltır (97). Ayrıca androjen seviyelerini düşürür (98). Metformin tedavisi alan çoğu PKOS hastasında menstrüel düzensizliklerinde ve ovulasyonda düzelme sağlanmıştır. İnfertilite tedavilerinde klomifen sitrat (CC) ile metforminin birlikte kullanımı gebe kalma oranlarını artırdığı gözlenmiştir (99).

Tiazolidindionlarda metformin gibi insülin düşürücü etkileri ile yumurtalık androjen salgısını azaltabilir (94).

2.12.4 Androjenle ilişkili semptomların tedavisi

PKOS hastalarında hiperandrojenizm çeşitli kliniğe sebep olmaktadır. Bazı hastada hirsutizm bazılarında alopesi bazında da akne görülmektedir. Androjen fazlalığında amaç androjen üretimini azaltmak ve yol açtığı sistemik etkileri kısıtlamaktır. Yine tüm PKOS hastalarının tedavisinde olduğu gibi hiperandrojenizm tedavisinin temelinde de hayat tarzı değişikliği ile düzenli beslenme, egzersiz ve kilo verme yatmaktadır. KOK, antiandrojenler (androjen reseptör blokörleri (spironolakton, siproteron asetat (CPA) ve flutamide) ve 5 α -redüktaz inhibitörü olan finasterid), glukokortikoidler, uzun etkili GnRH analogları androjen sentezi ve fT seviyesini azaltır (64). KOK'lar tedavide ilk tercih olarak kullanılmalıdır. KOK'lar overlerde LH bağımlı androjen sentezinin inhibisyonunu, karaciğerden SHBG yapımını artırır ve androjen biyoyararlanımını azaltırlar. Diğer bir mekanizma da adrenal androjen salgısında azalma ve testosteronun DHT'ye periferik dönüşümünün inhibisyonu ve DHT'nin de androjen reseptörlerine bağlanmasını inhibisyonu bulunur. Progestinlerin çoğu değişken androjenik etkinliğe sahiptir. Kılların büyüme döngüsüne bağlı olarak genellikle minimum 6 aylık tedavi sonrası değerlendirme yapılmalıdır (91). 6 aylık KOK tedavisine rağmen cevapsız olan hiperandrojenizm tablosunda tedaviye antiandrojenik ilaçların eklenmesi gereklidir. KOK'lar ile antiandrojenlerin kombine kullanımı hirsutizm tedavisinde etkinliği artırmaktadır. Bazı şiddetli akne vakalarında antiandrojen ve KOK tedavilerine rağmen etkinlik sağlanamıyorsa izotretinoin fayda sağlayabilir. İzotretinoin hirsutizm ve alopesi için etkin bir tedavi değildir (64). Spironolakton bir aldosteron antagonistidir. Androjen reseptörüne doza bağlı (yüksek dozlarda (günlük 100-200 mg)) olarak progestinler ile yapı benzerliği nedeni ile androjen antagonist etki etmektedir. Androjen reseptörü için DHT ile yarışır.

Ovaryan ve adrenal androjen sentezini baskılar. Ayrıca 5 α -redüktaz inhibitör etkisine de sahiptir. Spirinolakton baş dönmesi, postüral hipotansiyon, halsizlik, yüksek dozlarda menstrüel düzensizlikler, hiperkalemi gibi yan etkilere sahiptir. Hiperkalemiye sebep olabileceği için böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir (91,94). CPA, gonadotropin salgılanmasını inhibe eden progestasyonel bir antiandrojendir. CPA, yüksek dozlarda ve östradiol ile kombine kullanıldığında etkinliği artar. Flutamid, 5 α -redüktaz inhibitörü olan progestojenik etkisi olmayan nonsteroidal antiandrojenik etkinliğe sahiptir. Flutamid, spironolaktondan daha etkilidir, ancak hepatotoksisiteye neden olmaktadır (91,94).

Antiandrojen tedavisi hastalar arasında değişkenlik göstermesi yanında en etkili olduğu süre genellikle 9-12 aylık tedavisinden sonra görülür. Tüm antiandrojen tedavilerinde erkek fetüs üzerindeki dişileştirici riskinden dolayı gebelikten kaçınılmalıdır (91,94).

2.12.5 İnfertilite tedavisi

PKOS, anovulatuvar infertilitenin en önemli sebeplerindendir. Obez ve aşırı kilolu PKOS hastalarında infertilitenin yönetiminde hem ucuz olması yönüyle hem etkin ve yan etkisi olmaması nedeni ile ilk tercih edilecek yol kilo vermedir. Yapılan bir çalışmada, vücut ağırlığının yaklaşık %5 kaybı ile hastalarda ovulatuvar sikluslarda ve gebelik oranlarında artış gözlenmiştir (100). Ayrıca kilo vermek için yapılan başka bir çalışmada bariatrik cerrahi ile menstrüel siklusları iyileştirdiği, ovulatuvar siklusları ve spontan gebe kalmayı artırdığı izlenmiştir (101,102).

FSH'nin az miktarlarda dolaylı olarak pulsatil GnRH veya CC ile veya doğrudan FSH enjeksiyonları ile dolaşıma verilmesi, PKOS'lu infertil hastalarda ovulasyonu ve gebeliği stimüle eder. İnfertil PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonunda CC medikal tedavide ilk basamak tercih edilmektedir (103). CC hem östrojenik hem de anti-östrojenik etkinliğe sahip steroid yapısında olmayan parsiyel seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. CC, östrojenlerin hipotalamus ve hipofizdeki reseptörlerini bloke ederek hipofizer gonadotropik hormonların salgılanmasını stimüle eder. Gonadotropik hormonların (FSH, LH) uyarılması ile de over foliküllerinin matürasyonunu ve endokrin aktivitesini uyarır. CC, oral yolla alınır ve karaciğerden metabolize edilir ve yarı ömrü 5-7 gündür. CC, menstrüel kanamanın 2-5. gününden itibaren düşük dozdan başlanarak beş günlük 50-250 mg/gün dozlarında verilir. Maksimum siklus sayısı sıklıkla altı ovulatuvar siklus ile sınırlıdır (91). CC ile yumurtlama oranı, siklus başına %70-85 arasında iken, canlı doğum

oranı %50-60 arasında görülmektedir (104). Yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarının obez, insüline dirençli ve hiperandrojenik olma ihtimalleri nedeni ile maksimum doza rağmen CC'ye yanıt alınamayan "klomifene dirençli" olarak kabul edilen yaklaşık %20-25 hasta gözlenmiştir (105). CC tedavisi alan hastalarda FSH konsantrasyonlarını artırmasının yanında LH konsantrasyonunu da artırdığı için CC'ye direnç söz konusu olabilir (106).

CC'ye alternatif bir tedavi olarak aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Aromataz inhibitörleri, T ve androstenedionun E2 ve E1'e dönüşümünü inhibe eder, CC gibi olumsuz anti-östrojenik etkileri yoktur. Östrojenik aktivitedeki düşüş ile hipotalamusu negatif feedback mekanizmasından kurtararak FSH sekresyonunu artırır (107). Bir aromataz inhibitörü olan Letrozol'ün, anovulatuvar PKOS'lu ve klomifen yanıtı alınamayan hastalarda ovulasyonu ve gebeliği indüklemeye ve FSH'nın overlerdeki fonksiyonunu artırmasında etkili olduğu gözlenmiştir (108). Menstrüel siklusun 2-5. gününden itibaren başlayarak 5 gün boyunca günde 2.5-7.5 mg dozlarında oral olarak verilir ve aromataz inhibitörlerinin ortalama yarı ömrü 45 saattir (109). CC ve aromataz inhibitörleri birçok araştırmacı tarafından kıyaslanmış ve sonuçlar çelişkili bulunmuştur (110).

Ovulasyon indüksiyonunda ekzojen gonadotropinler ve laparoskopik ovaryan drilling (LOD), ESHRE/ASRM tarafından ikinci basamak tedaviler olarak kabul edilir (111). Gonadotropinler CC'den farklı olarak periferik bir antiöstrojenik etki göstermez. Gonadotropinler daha az invaziv olması sebebiyle ve operasyon istemeyen hastalarda LOD'a göre daha uygun bir seçenektir. Sık takiplere gelemeyecek hastalarda ya da başka sebeple operasyon planlanan hastalarda LOD uygulanabilir (112).

Ekzojen gonadotropin tedavilerinde step-up ve step-down protokolleri önerilmiştir. Step-up protokolu minimum dozla (37.5-50 IU/gün) başlar, foliküler cevapsızlığa göre doz artırılır. Ultrasonografide bir haftalık folikül büyümesi olmaması durumunda doz %50 artırılarak devam edilir. 14 gün düşük bir başlangıç dozu sonrasında foliküler gelişim başlayana kadar 7 günden az olmayan aralıklarla düşük artan dozlar uygulanır. Step-down protokolünde ise, bir folikül yanıtı elde edilmiş önerilen maksimum dozla başlar. Protokol her değiştirildiğinde doz %50 oranında azaltılır. Yapılan çalışmalarda, step-up protokolü step-down protokolüne göre daha güvenli olduğu izlenmiştir (94,113). Gonadotropin tedavisinin ana komplikasyonları çoklu foliküler gelişimden kaynaklanan over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebeliklerdir (114). Bu yüzden hastalar

FSH'nin etkilerine karşı hassas olduklarından, düşük dozlu bir step-up protokolü uygulanır (113).

Yapılan bir çalışmada, anovulatuvar siklusa sahip PKOS hastalarında infertilite tedavisinde ilk basamak tedavi olarak CC ile düşük dozlu step-up gonadotropin protokolü karşılaştırılmıştır. Gebelik ve canlı doğum oranları CC'ye göre düşük dozlu step-up gonadotropin protokolü üstünlüğü gözlenmiştir. Ancak CC hem daha az maliyetli hem de kullanımı daha kolay olması sebebi ile tedavide ilk tercih olarak önerilmektedir (114).

2.12.6 Cerrahi Tedavi

Ovulasyon indüksiyonunda cerrahi tedavi olarak ovaryan wedge rezeksiyon ve LOD kullanılmaktadır. LOD, overlerin stromasına ve yüzeyine için lazer veya elektrokoter yardımı ile dört ile on delik açılır. Yapılan çalışmalarda LOD uygulanan hastalarda menstrüel siklularda düzelme ve gebelik oranlarında artış izlenmiştir. $FAI \geq 15$, vücut kitle indeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, >3 yıl infertilite ve serum testosteron konsantrasyonları $\geq 4.5 \text{ nmol/L}$ olan hastalar LOD'dan fayda sağlayamayabilirler (115). Yapılan bir çalışmada, LOD ile CC birinci basamak tedavi olarak karşılaştırıldığında, iki tedavi arasında ovulasyon veya gebelik açısından anlamlı bir izlenmemiştir (116). Yapılan başka bir çalışmada, ovulasyon indüksiyonunda klomifene dirençli PKOS tedavisinde tıbbi ovulasyon indüksiyon tedavileri ile LOD ile yapılan cerrahi ovulasyon indüksiyonu karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi arasında ovulasyon, gebelik ve canlı doğum oranlarında yine anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Ancak LOD uygulanan hastaların hiçbirinde OHSS izlenmemiştir, daha az sıklıkta da çoğul gebelik gözlenmiştir (117).

İnfertilite yönetiminde yapılan tıbbi ve cerrahi tedavilerin başarısız olduğu durumlarda IVF 2008 Selanik ESHRE/ASRM-Sponsorlu PCOS Consensus Workshop Group tarafından üçüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir (111).

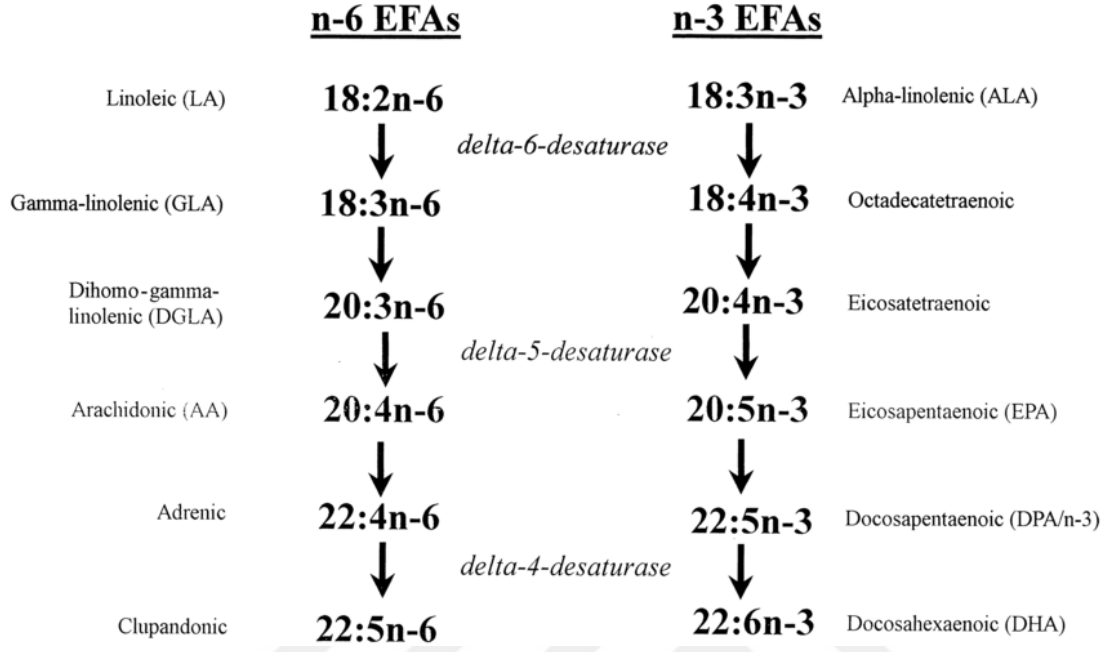
2.12.7 Tamamlayıcı tedaviler

Son dönemlerde akupunktur popülerlik kazanan ek bir tedavi yöntemidir. Akupunktur ile hiperandrojenizmi ve menstrüel sikluslar düzeltilebilmektedir (94,118).

2.13 Dokosaheksaenoik asit (DHA)

Yağ asitleri moleküldeki karbon atom sayısı, zincir uzunlukları, karbon atomlarının birbiri arasındaki çift bağların sayısı ve doymamışlık düzeylerine göre sınıflandırılırlar. Yapısında çift bağ bulunmayan tek bağ ile bağlanmış yağ asitlerine doymuş yağ asitleri, çift bağ bulunan yağ asitlerine doymamış yağ asitleri denilir. Doymamış yağ asitleri de bu karbon bağlarındaki değişime ve kimyasal yapıya göre tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) olarak gruplandırılırlar. Doymuş yağ asitleri insan metabolizmasında sentezlenir. Doymamış yağ asitleri, doğal yağlarda bulunur. Büyük çoğunluğu bitkisel kaynaklıdır. Tekli doymamış yağ asitleri insan metabolizmasında sentezlenebilir. PUFA'lar da kendi arasında yine kimyasal yapıya bağlı olarak konjuge yağ asitleri ve esansiyel yağ asitleri olarak ayrılırlar. Esansiyel yağ asitleri, hayvansal organizmada ve insan vücudunda sentezlenemezler, dışarıdan diyetle alınarak vücutta metabolize edilirler. Metil uç karbona (ω karbon) göre çift bağın konumuna bağlı olarak, doymamış yağ asitleri, ω -3 ve ω -6 yağ asitleri olarak sınıflandırılır. LA, bir omega-6 (n-6 ya da ω -6) yağ asitlerinin, ALA ise bir omega-3 (n-3 ya da ω -3) yağ asidi ailesinin üyesidir. Vücutta doymamış yağ asitlerinden olan 18 C'lu LA (ω -6) 20 C'lu araşidonik asite, yine 18 C'lu ALA (ω -3) EPA ve DHA metabolize olurlar (Şekil 4-5) (6,7,119,120). EPA ve DHA daha sonra metabolize olma sürecinde spesifik çözülme mediatörlerine (SPM) ayrışırlar. Bu SPM'ler ile DHA inflamasyon yolağındaki anti-inflamatuvar etkilerini gösterirler (Şekil 6)(121).

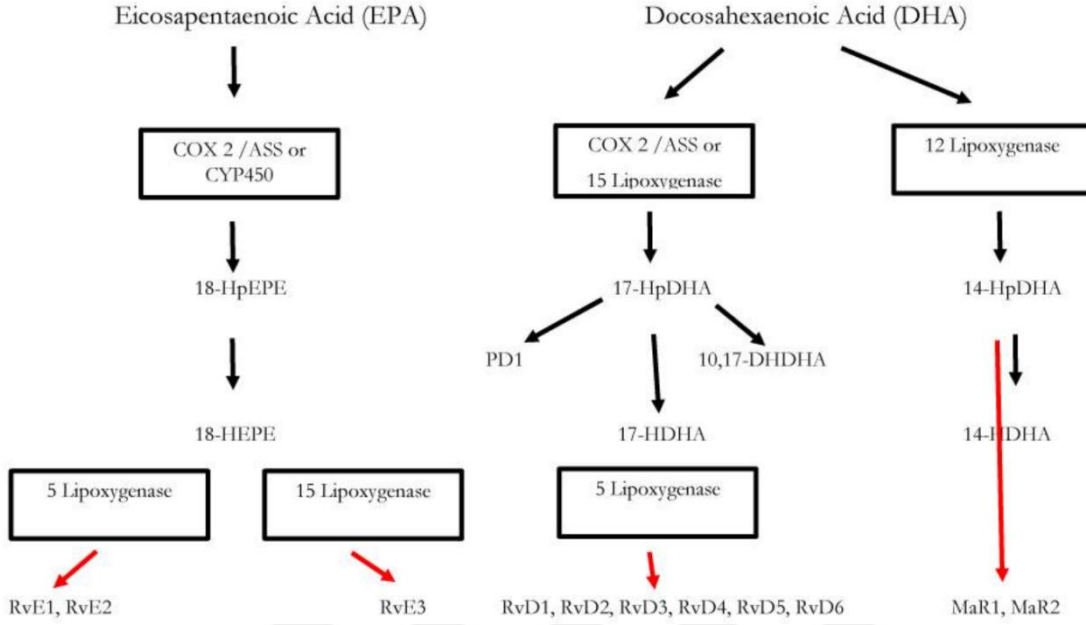
Şekil 4. ω-3 ve ω-6 yağ asitlerinin metabolizması



Şekil 5. Omega yağ asitleri ve kimyasal yapıları

Yağ Asitleri, ω-Karakteri	Metil ucu	Karboksil ucu	Doymuşluk	Δ-Karakteri
Oleik asit (OA) 18:1, ω-9			Tekli Doymamış	18:1 Δ ⁹
Palmitoleik asit (PAL) 16:1, ω-7			Tekli Doymamış	16:1 Δ ⁹
Linoleik asit (LA) 18:2, ω-6			Çoklu Doymamış	18:2 Δ ^{9,12}
Punisiik asit (PA) 18:3, ω-5			Çoklu Doymamış	18:3 Δ ^{9,11,13}
α-linolenik asit (ALA) 18:3, ω-3			Çoklu Doymamış	18:3 Δ ^{9,12,15}
Eikosapentaenoik asit (EPA) 20:5, ω-3			Çoklu Doymamış	20:5 Δ ^{5,8,11,14,17}
Dokosaheksaenoik asit (DHA) 22:6, ω-3			Çoklu Doymamış	22:6 Δ ^{4,7,10,13,16,19}

Şekil 6. EPA ve DHA metabolizması



Tüm yağlar, enerji metabolizmasında ve vücut fonksiyonlarında önemli roller oynar; ancak ω -6 öncüsü, LA ve ω -3 öncüsü ALA, vücutta sentezlenemedikleri için esansiyel yağ asitleri olarak bilinir ve bu nedenle sağlıklı bir diyetin hayati bir bileşeni haline gelirler. Esansiyel yağ asitleri hücre membran enerjisi, fleksibilitesi, akışkanlığı ve geçirgenliğinde görevlidir. Ayrıca vücut ısısının korunmasında da büyük katkısı vardır. ω -3 yağ asitleri; yağlı balıklar ve deniz ürünlerinde, bitkisel yağlarda (keten tohumu yağı, ceviz yağı), yeşil yapraklı sebzelerde bulunur. ω -6 yağ asitleri; ette, tahıl, mısır yağı ve soya yağı gibi bitkisel yağlarda bulunur. ω -3 ve ω -6 yağ asitleri vücudumuzda rekabet halindedir. ω -3 yağ asitleri anti-inflamatuar, anti-trombotik, anti-aritmik, serum trigliserid ve LDL kolesterol gibi lipid düzeylerini azaltması ve bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkiler gösteren özelliklere sahiptir. Bu yüzden ω -3 yağ asitleri eksikliğinde yorgunluk, eklem ağrısı, kabızlık, sık enfeksiyon geçirme, depresyon, unutkanlık, kuru cilt, kırılğan saçlar ve tırnaklar vs. görülür. ω -6 yağ asitleri ise tam tersi etkiye sahiptir. ω -6 yağ asitlerinin metabolik ürünleri ise koagülasyon bozuklukları, inflamasyon ve malignitelerde olumsuz etkiler meydana getirir.

1929 yılında ilk kez Evans ve Burr tarafından yapılan çalışmada yağsız diyet verilen farelerde büyümede gerilik, böbrek ve üreme fonksiyonlarında bozukluklar, cilt sorunları ve ölümlerin izlendiği, yaşamın devamı için yağ tüketiminin gerekli olduğu bildirilmiştir (122).

DHA; fetüs, bebek ve erişkin insanlarda santral sinir sisteminin normal yapı, fonksiyonlarının sürdürülmesi ve gelişimi için gereklidir. Beyin zarında temel olarak bulunan yağ asitlerindendir. Yağ asitlerinin dolaşımdaki düzeyi bilişsel fonksiyonlar ile yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda diyetle düşük seviyelerde alınan DHA'nın beyin fonksiyonlarında bozulma riskini ortaya koymuştur. Aynı zamanda DHA takviyesi yapılan çalışmalarda da beyin fonksiyonlarının iyileştiği gözlenmiştir (8,9). Yaşlanma ve alzheimer hastalığında DHA, öğrenme ve hafıza bölgesi olan korteksi ve hipokampusu asıl olarak etkilemektedir. Hafızada nöron dendritlerinin dallanması ve nöronal yaralarda akson ve dendritlerin rejenerasyonu üzerine etkisi bilinmektedir. Bu bilişsel fonksiyonlardaki düşüşün temelinde diyetteki yağ asitlerinin kan beyin bariyerini geçme yeteneğindeki azalma olmasıdır (7).

Beyin dokusu ile retina birbiri ile yakın ilişkilidir. Beyin ve retinadaki membran fosfolipitlerinin yapısında uzun zincirli PUFA'lar yer almaktadır. Esansiyel yağ asitlerindeki azalmalar bebeklik döneminde görme bozuklukları ile karşımıza çıkabilir. Yapılan çalışmalarda DHA eksikliğinin makula dejenerasyonu ve diğer retinal bozukluklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (7,123).

ω -3 ve ω -6 yağ asitleri beyinde birikir. En hızlı birikim gestasyonel dönemdeki son trimester ve postnatal dönemin 12. haftasına kadar olan süreçte gerçekleşmektedir. İntrauterin dönemin son trimester ile iki yaşına kadar olan süreçte merkezi sinir sistemi gelişimi hızlıdır. ω -3 yağ asitleri, plasentanın seçici geçirgen fonksiyonuna bağlı olarak yüksek oranda fetusa geçmektedir. Doğum sonrası ω -3 yağ asidi ihtiyacını bebek anne sütünden karşılamaktadır. Randomize çift kör yapılan bir çalışmada, gebeliğin 18. haftası ile doğum sonrası ilk 3 aya kadar olan süreçte bir grup kadına balık yağı bir grup kadına mısır yağı verilerek karşılaştırılmıştır. Balık yağı verilenlerde DHA seviyeleri fazla bulunmuş olup bu kadınların çocuklarında dört yaşındaki zekâ seviyeleri yüksek izlenmiştir (124).

Esansiyel yağ asitleri hücre membranlarındaki fonksiyonunun yanı sıra kardiyovasküler hastalıklarda da olumlu etkilere sahiptir. ω -3 yağ asitlerinin ortalama 1940 yıllarında

kardiyovasküler hastalıklarda faydalarından bahsedilmiştir. Otonomik fonksiyonda ve endotel fonksiyonunda iyileşmeler, plak stabilizasyonu, antiaritmik etkiler, kan basıncı, trombosit agregasyonunda ve aterosklerozda azalma mekanizmaları ile kardiyovasküler bozukluklarda olumlu etkiler göstermektedir. ω -3 yağ asitleri; prostaglandinler, prostosiklinler, tromboksanlar ve leukotrienler ile hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev almaktadır. Diyetle yüksek miktarda ω -3 yağ asitlerinin alımı, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarında riski azaltmaktadır. Yine ω -3'ten zengin diyetle inflamasyon ve endotel fonksiyonunu üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir. İnflamatuvar bir süreç olan aterosklerozda da fetal dönemden itibaren vasküler ve hemodinamik fonksiyonlarda ω -3 yağ asitlerinin yararlı etkileri izlenmiştir. ω -3 yağ asitlerinin bir başka etkisi trigliserid, LDL ve HDL konsantrasyonlarını azaltmasıdır. Tüm bunlar ω -3 yağ asitlerinin kardiyovasküler bozukluklarda olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (125).

2.14 PKOS ve Dokosaheksaenoik asit (DHA) ilişkisi

Birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde kronik inflamasyon yer almaktadır. PKOS'un etyopatogenezinde daha önce de detaylı olarak bahsettiğimiz gibi PKOS, proinflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyonlarda diyet bileşenleri önemli yer tutar. ω -3 yağ asitleri açısından zengin bir diyet, epigenomlar üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Kronik hastalıklarda IL 1- β , tromboksan A2, IL-6, TNF, lökotrien B ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Özellikle EPA ve DHA gibi ω -3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkileri bildirilmiştir. PKOS tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda çeşitli inflamasyon belirteçlerinde yükseklik saptanmıştır.

PKOS patofizyolojisinde hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite olsun ya da olmasın artmış abdominal yağlanma nedeni ile bir takım metabolik bozukluklar bulunmaktadır. Bu yağ dokusunda devamlı düşük dereceli sistemik inflamasyon katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda PKOS'ta kronik inflamasyon kaynaklı inflamatuvar belirteçler dolaşımda saptanmaktadır.

Akut inflamasyonda AA'dan bağışıklık sistemin hücreleri tarafından, ω -6 PUFA'lar sentezlenir. Bu inflamatuvar yolak boyunca proinflamatuvar sitokinler devamlı sinyallerle birçok mekanizma yönetilir. İnflamatuvar yanıtın başlaması kadar kendi kendini sınırlaması yani aktif çözünme sürecine girmesi de önemlidir. Bu sınırlamadaki başarısızlık birçok kronik hastalıkta olduğu gibi kronik inflamatuvar süreci başlatır. Bu

aktif çözünme süreci ile ALA'dan ω -3 PUFA'lar (EPA ve DHA), EPA ve DHA'dan SPM'ler sentezlenir. Bu yolla siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LOX) enzimleri rol alır. SPM ara öncülleri; 18-HpETE, 17-HpDHA ve 14-HpDHA'dır (Şekil 6). SPM'ler sentezlenmeden önce bu DHA ve EPA yolağında SPM ara öncülleri oluşur. Daha sonra SPM üyeleri sentezlenmektedir. SPM aile üyeleri; E-serisi (RvE1, RvE2 ve RvE3) (EPA'nın SPM aile üyesi), D-serisi (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4) (DHA'nın SPM aile üyesi), protektin (DHA'nın SPM aile üyesi), maresinler (DHA'nın SPM aile üyesi)'dir (Şekil 6) (121,126).

Sonuç itibari ile; pro-çözünme sürecinde ω 3-PUFA'ların aktif terminal metabolitleri SPM'lerdir. SPM oluşabilmesi için COX ve LOX enzimlerinin var olması ve aktivitesini göstermesi gereklidir. SPM'ler proinflamatuvar sitokinleri azaltır. SPM seviyeleri azalırsa proinflamatuvar sitokinler artar ve yetersiz rezolüsyon nedeni ile birçok kronik hastalığın patogeneğinde olduğu gibi PKOS'ta da kronik inflamasyon oluşacaktır.

Çalışmamızda tartışma bölümünde değindiğimiz gibi birçok araştırmacı da PKOS ve DHA ilişkisini literatürde kanıtlarla göstermişlerdir. Yapılan çalışmalardan birkaçını inceleyecek olursak; TNF, aktive edilmiş makrofajlar tarafından üretilen apoptoz mekanizmasında yer alan bir immünomodülatör ve proinflamatuvar sitokindir. Özellikle TNF'nin sitotoksik etkisine yağ asidi (DHA ve/veya EPA) takviyesinin, çeşitli enzimatik yollarda araşidonik asit (AA) metabolizmasını inhibe ettiği gözlenmiştir. DHA, AA'ya özgü tip IV sitozolik fosfolipaz A2'ye (cPLA2) karşı inhibitör etkiye sahiptir. DHA, TNF'nin yer aldığı mekanizmada apoptozu azaltmak için güçlü bir yağ asididir (127).

Hayvan modelleri ile ilgili çalışmaları inceleyecek olursak; 2014'te Ouladsahebmadarek ve ark. sıçanlarda yaptığı bir çalışmada ω -3 ve daha düşük karbonhidrat diyeti alan PKO ile indüklenen fareler indüklenmeyenlere oranla antioksidan ve FSH seviyeleri yükseklik, testosteron düzeylerinde azalma saptanmıştır (128). 2018'de Wang ve ark. tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla PKOS'lu sıçanlarda, LH ve testosteron seviyeleri önemli ölçüde arttığı ayrıca orta ve yüksek dozlarda EPA ile tedavinin, LH ve testosteron seviyelerini önemli ölçüde azaltarak EPA'nın hormonal düzeyde PKOS koşullarını iyileştirebileceğini göstermişlerdir (15). 2020'de Komal ve ark. yaptığı PKOS sıçan modelinde, sıçanlara farklı ω -3 yağ asitleri (ALA, EPA ve DHA içeren sentetik ω -3, keten tohumu yağı, balık yağı) verilerek lipid düzeyleri incelenmiştir. Kolesterol, trigliserid, LDL, kan şekeri, testosteron, LH ve insülin seviyeleri düşük tespit

edilmiş olup HDL düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu bağlamda PKOS'lularda lipid ve hormon profilini iyileştirmede ω -3 yağ asitlerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (129).

Yaptığımız literatür araştırmasına göre PKOS olan hastalarda kanda ve servikal mukus örneğinde DHA seviyesini tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada PKOS olan hastalarda DHA'nın serum ve servikal mukus örneğindeki değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırmayı hedefledik. Bu şekilde PKOS hastalarının tedavi süreçlerine katkıda bulunacağımızı düşünüyoruz.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Özellikleri

Bu çalışma Recep Tayip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.10.2022 Tarih E-40465587-050.01.04-508 sayılı 2022/183 karar numarası bilimsel ve etik yönden onay alınmıştır.

Araştırma kesitsel (Prevalans Araştırmaları) bir çalışma olup Recep Tayip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Kadın Hastalıkları Polikliğinde tek hekim (yürütücü ve sorumlu hekim) tarafından yürütülmüştür. Hastaların mevcut tedavileri değiştirilmemiştir ve hastalara çalışma amacıyla herhangi bir medikal tedavi ve girişimsel işlem uygulanmamıştır. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra onam formuna, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair imzaları alınmıştır. Hastaların tanı ve tedavisi için gereken biyokimyasal parametreler dışında farklı parametrelere bakılmamıştır.

PKOS ve kontrol grubundaki hastalar yaş ve VKI açısından eşleştirilerek çalışma gruplarına dahil edilmiştir. DHA değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğuna dair alternatif hipotezi test etme gücünün %80 olması için, çift yönlü anlamlılık düzeyi 0,05 ve etki büyüklüğü 0,7 olarak belirlendiği durumda, her iki gruptaki örneklem sayısının 34'er olması gerektiği saptanmıştır. Her iki grupta yaşa ve VKI'ya göre yapılan eşleştirme sonrası, çalışma dışında kalacak hastalar göz önüne alındığında, her iki grup için ekstra 8'er hasta dahil edilmesi planlanmıştır. Sonuç olarak, çalışma için PKOS ve kontrol grubu için örnek alınacak hasta sayısı her iki grupta 42'şer olacak şekilde toplamda 84 hasta olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya hastaların dahil edilme kriterleri;

PKOS hasta grubu için; 18-40 yaş arası kadınlar, PKOS tanısı konmuş hastalar alınmıştır.

PKOS tanısı 2003 Rotterdam-ESHRE/ASRM tanı kriterleri olarak bilinen ultrason bulguları, öykü, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve fizik muayeneye dayanarak konuldu. Rotterdam kriterlerinde belirtilen aşağıdaki üç özelliğin en az ikisinin varlığı ile PKOS tanısı konulmuştur.

- menstrüel disfonksiyon (oligo/anovulasyon) (≥ 35 günlük aralıklarla âdet kanaması, bir yılda ≤ 8 menstrüasyon)
- hiperandrojenizm/hiperandrojenemi (hirsutizm (mFGS ≥ 8 puan), akne, androjenetik alopesi) (Total Testosteron (18-21 yaş > 43.3 ng/dL, 22-40 yaş > 35 ng/dL), 17-OH-Progesteron (> 1.45 ng/mL), DHEA-S (18-30 yaş > 475 mcg/dL, 31-40 yaş > 264 mcg/dL))
- ultrasonografide polikistik over morfolojisi (en az bir overde 2-9 mm ≥ 12 folikül görülmesi ve over volümünün ≥ 10 ml olması (over volüm hesaplaması: $0.5 \times D1 \times D2 \times D3$))
- benzer kliniği taklit eden nedenler dışlanmalıdır.

Kontrol grubu için; 18-40 yaş arası, genel kontrol amaçlı başvuran, menstrüel siklusları normal, obstetrik ve jinekolojik herhangi bir patolojisi olmayan (myom, endometrioma vs.), herhangi bir akut/kronik enfeksiyon durumu olmaması (üst/alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları vs.), herhangi bir medikal tedavi başlanmamış gönüllü sağlıklı kadınlar alınmıştır.

Çalışmaya; 18-40 yaş arası kadın dahil edilmiştir. Malignite tanısı ve şüphesi olan kadınlar, postmenapozal dönemdeki kadınlar, gebelik tanısı, konjenital adrenal sendrom tanısı olan, son 3 ay oral kontraseptif tedavi alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmada; hastaların medikal tedavisi değiştirilmediği ve ek medikal tedavi ve girişimsel işlem uygulanmadığı için güvenlik önlemi alınması gerekmemiştir.

Kadın Hastalıkları Polikliniğine tanı ve tedavi amaçlı gelen hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapılmıştır. Tüm hastalara pelvik transvajinal ultrasonografi uygulanarak uterus ve bilateral overler değerlendirilmiştir. Diğer jinekolojik-obstetrik patolojiler ekarte edilmiştir. Kilo (kg), bel (> 88 cm), kalça (cm) ölçümleri yapılarak VKI (yüksek 25-29,9 kg/m², Klas I Obezite 30-34,9 kg/m², Klas II Obezite 35-39,9 kg/m², Klas III Obezite > 40 kg/m²) ve bel kalça oranı (> 0.85) hesaplanmıştır. Tanı amaçlı istenilen laboratuvar parametreleri dışında ek parametrelere bakılmamıştır. PKOS tanısının konması ve gelişebilecek komplikasyonları değerlendirmek amacıyla çalışmaya dahil edilen tüm gruplardan 10-12 saatlik açlık sonrası açlık kan şekeri (bozulmuş glukoz toleransı 100-125 mg/dL, aşikâr glukoz ≥ 126 mg/dL), lipid profili (total kolesterol > 200 mg/dL, trigliserid > 150 mg/dl, HDL < 39 mg/dl, LDL > 100 mg/dL), CRP, beta hCG, bazal hormon profili (LH, FSH, östrojen) (menstrüel siklus 3-5. gününde), progesteron (menstrüel siklusun 21.

günü), androjenler (total testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S) (menstrüel siklus 3-5. gününde), TSH, prolaktin hormon düzeylerine bakılmıştır. Bunun dışında hastalardan menstrüel siklusun 21. günü eş zamanlı servikal mukus örneği ve kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındıktan sonra santrifüj edilerek elde edilen serumlar ve servikal mukus örnekleri çalışılncaya kadar -80 °C de saklanmıştır. Hedeflenen hasta ve kontrol grubu sayısına ulaşıldığında numunelerin kademeli olarak çözünmesi sağlanmıştır ve ELISA kitleri kullanılarak numunelerdeki Dokosaheksaenoik asit (DHA) seviyeleri belirlenmiştir.

Servikal mukus örneği rutin muayene esnasında elde edildi ve hastadan kan örneği alınmıştır. Bu sebeple ek malzeme ve kaynak temini gerekli olmamıştır.

3.2 Biyokimyasal Analizler

3.2.1 Analizlerde Kullanılan Araç Gereçler, Kimyasallar

Biyokimyasal analizler için RTEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana bilim dalı Laboratuvarındaki cihazlar ve kimyasallar kullanılmıştır (Tablo 14), alınan kanlardan serum kısmını ayırmak için yapılan santrifüjleme işlemi RTEÜ Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. ELISA kitleri ve çalışmada kullanılan sarf malzemeler (Tablo 15), TTU-2022-1453 no’lu BAP projesi kapsamında satın alınmıştır.

Tablo 14. Kullanılan cihazlar, sarf malzemeler ve markaları

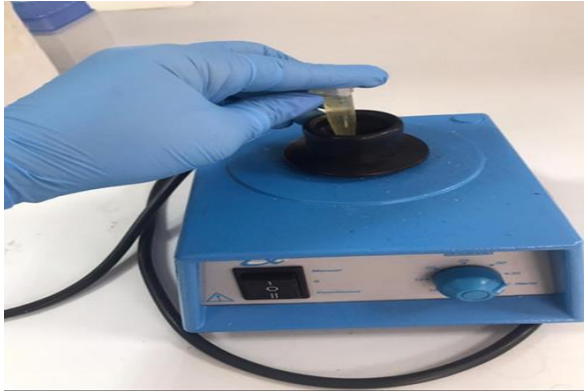
Cihaz Adı	Markası
Santrifüj	Nüve NF 200
Otomatik pipetler	Eppendorf, Socorex
Vorteks	Velp Scientifica
Yatay karıştırıcı	SELECTR MOVİL-ROD
Distile su cihazı	Sartorius Arrium 61316
Manyetik karıştırıcı	Wisestir Msh
Etüv	MEMMER UF55
Elisa okuyucu	Thermo Multiscan Go
Elisa yıkayıcı	Biotek EL X 50
Hassas Terazı	Acculab Atılon
-80 Derin dondurucu	New Brunswick Scientific
Buzdolabı	Beko BK 7121 T
pH metre	Hanna HI2210
Balon joje, mezür gibi çeşitli cam malzemeler	Iso Lab
Çeşitli hacimlerde pipet uçları	Microcult
Nazogastrik Beslenme Tüpü	Bıçakcılar
Vajinal Spekulum	Galena
Ependorf	Microcult

Tablo 15. Kullanılan kimyasallar, kitler ve markaları

Kimyasalın Adı	Markası
Di sodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	HIMEDIA
Potasyum klorür (KCl)	HIMEDIA
Potasyum di hidrojen fosfat (KH_2PO_4)	MERCK
Sodyum klorür (NaCl)	MERCK
Human Dokosaheksaenoik Asit (DHA)	BT LAB

3.2.2 Serum Numunelerinin Toplanması

Antikoagölansız tüplere alınan kan örnekleri fibrin oluşumunun gerçekleşmesi için yaklaşık 15-20 dk oda sıcaklığında bekletildi ve ardından 2-8°C 3000×g 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen kan serumları (süpernatantlar) ependorf tüplere koyularak Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinde bulunan -80°C derin dondurucuda numunelerin çalışıldığı güne kadar muhafaza edildi. Numunelerin çalışılacağı günden 24 saat önce ependorflar -80 °C derin dondurucudan çıkartıldı ve kademeli olarak sırasıyla -20 ve ardından +4 °C’de çözünmeye bırakıldı, serumlar çalışılacağı gün oda sıcaklığına çıkarılarak vortekslendi ve homojen hale gelmeleri sağlandı (Şekil 7).



Şekil 7. Numunelerin vortekslenerek homojen hale getirilmesi

3.2.3 Fosfat Tamponu (PBS) Hazırlama

PBS için 8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,15 g Na_2HPO_4 ve 0,2 g KH_2PO_4 tartıldı, manyetik karıştırıcı üzerinde bir miktar steril distile suda çözdükten sonra pH=7.4’e ayarlanarak balon jojede son hacmi 1 L’ye tamamlandı.

3.2.4 Servikal Mukus Numunelerinin Toplanması

Belirteç seviyelerini, intraservikal mikroçevre ve moleküler mekanizmaları değerlendirebilmek için klinik literatürle uyumlu yöntem olan servikal yıkama ile ölçtük. Hastalar mevcut adet döngüsünde servikal mukus örneği alınana kadar cinsel ilişkide bulunmamaları için bilgilendirildi ve beklenen adet tarihinden 7 gün önce mid-luteal fazlarına rastlayan dönemde örnekleme yapıldı. Yine de her hastadan işlem öncesi beta hCG seviyelerine bakılarak gebelik ekartasyonu sağlandı. Tüm hastalar dorsal litotomi pozisyonuna alındı. Vajinaya tek kullanımlık steril spekulum yerleştirildi. Daha sonra inseminasyon kanülüne benzer 6 mm çapında nazogastrik besleme tüpü yardımı ile endometrial kanala ilerlemeyecek şekilde servikal kanala yerleştirildi. Daha sonra servikal kanal boşluğuna 3 ml steril tamponize mayi verilmesi için bir enjektör kullanıldı. Servikal kanaldan vagendeki posterior fornikse spontan olarak içerik boşaldı. Posterior forniksteki örnek sonda ve enjektör yardımı ile geri çekildi. Prosedür toplamda üç kez tekrarlandı. Elde edilen servikal mukus örnekleri ependorf tüplere koyularak Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinde bulunan -80°C derin dondurucuda numunelerin çalışıldığı güne kadar muhafaza edildi. Numunelerin çalışılacağı günden 24 saat önce ependorflar -80 °C derin dondurucudan çıkartıldı ve kademeli olarak sırasıyla -20 ve ardından +4 °C'de çözünmeye bırakıldı, serumlar çalışılacağı gün oda sıcaklığına çıkarılarak vortekslendi ve homojen hale gelmeleri sağlandı. Ardından 1000×g 1 dk santrifüj edildi.

3.2.5 Dokosaheksaenoik Asit (DHA) Düzeylerinin ELISA Kitiyle Analiz Edilmesi

Tüm hastalardan Servikal mukus ve serum numuneleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinde toplandıktan sonra numunelerde DHA düzeylerinin ölçümleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma ve Uygulama Laboratuvarında enzime bağlı immünosorban yöntem (ELISA) ile DHA (China, BT Lab kiti, Cat. No E4402hu) Bioassay Technology Laboratory ticari kiti kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.5.1 Kitin Prensibi:

Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Kit içeriğindeki mikrolaka, incelenecek olan parametreye özel bir antikor ile önceden kaplıdır. Mikroplakanın kuyucuklarına

numuneler eklenerek spesifik antikor ile birleştirilir. Substrat ilavesinden sonra oluşan mavi renk, enzim-substrat reaksiyonu durdurma (stop) çözeltisinin eklenmesiyle sarıya döner. Optik dansite (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerin OD' si oluşturulan standart grafik ile karşılaştırılarak DHA konsantrasyonları hesaplanır.

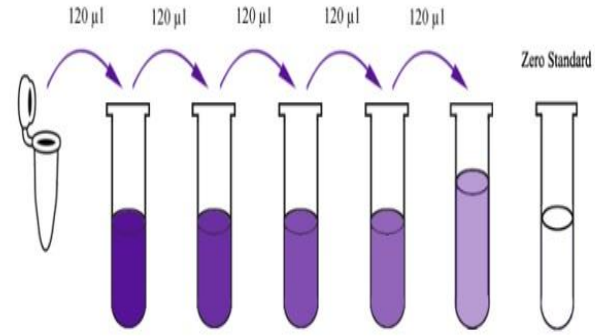
3.2.5.2 Reaktiflerin Hazırlaması

Yıkama Solüsyonu: 500 mL Yıkama Tamponu hazırlanırken, 20 mL Konsantre Yıkama Tamponu 480 mL distile su ile seyreltili.

Standartların Hazırlanması: Kit içerisindeki stok standart yatay karıştırıcıya konularak homojen hale gelmesi sağlandı (Şekil 8). Daha sonra 120 µl standart dilüent üzerine 120 µl stok standart eklendi ve seri dilüsyon yapılarak standart serisi hazırlandı (Şekil 9). Standart Diluent solüsyonu 0 standardı olarak kullanıldı.



Şekil 8. Stok standardın homojen hale getirilmesi



Şekil 9. Standart serisinin hazırlanma aşaması

3.2.5.3 Kitin Çalışma Prosedürü

1. Reaktifler, standart, mikropilaka, serum ve servikal mukus numuneleri oda sıcaklığına getirildi (Şekil 10). Standart serisi hazırlandı.
2. Standart için kullanılacak kuyucuklara, seri dilüsyonla hazırlanan standartlardan 50 µl eklendi.
3. Numune için kullanılacak kuyucuklara 40 µl numune pipetlendi ve ardından numunelerin üzerine 10 µl biotinlenmiş teste spesifik antikor eklendi.
4. Numune ve standartların olduğu kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi (Şekil 12), karıştırıldı, plakanın üstü kapatıldı ve inkübatörde (MEMMER UF55) 37 °C’de 1 saat inkübe edildi.
5. İnkübasyon bitiminde mikropilaka yıkama cihazına yerleştirildi, hazırlanan yıkama solüsyonundan her bir kuyucuğa 300 µl eklenerek ELISA yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 5 kez yıkandı (Şekil 11).
6. Her bir kuyucuğa 50 µL Substrat A ve hemen ardından 50 µl Substrat B solüsyonu eklenip 37 °C’de karanlıkta 10 dk bekletildi (Şekil 12).
7. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu eklerken maviden sarıya dönen renk değişikliği izlendi (Şekil 13).

8. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dk içinde ELISA okuyucuda (Thermo Scientific, Multiskan GO, ABD) 450 nm'de absorbanslar belirlendi (Şekil 14).

9. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart grafiği çizildi ve bu standart grafik kullanılarak numunelerin konsantrasyonları hesaplandı. Numunelerdeki DHA miktarları ng/L şeklinde ifade edildi.



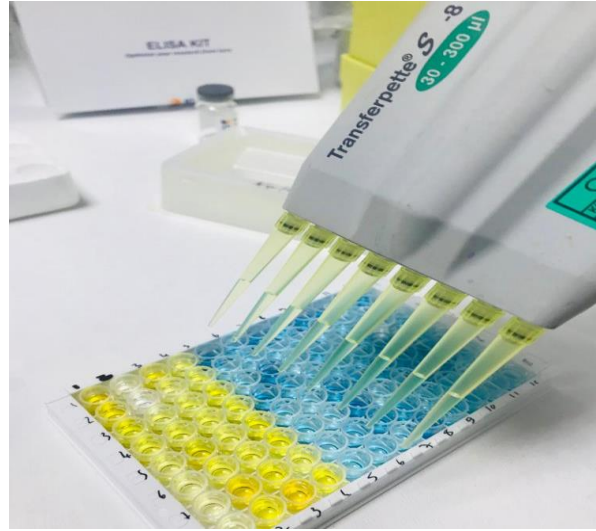
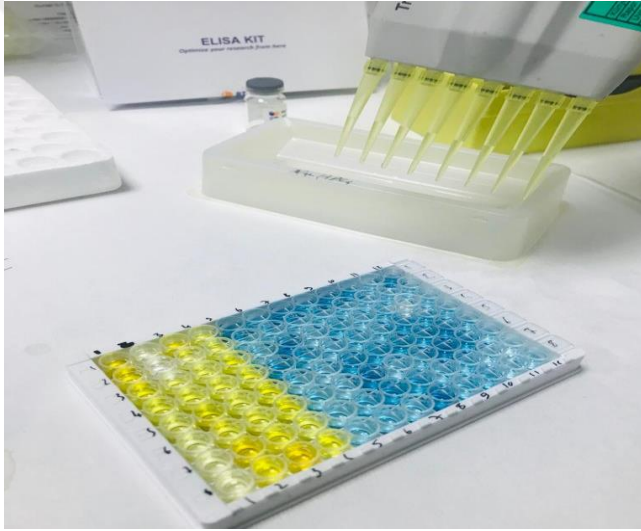
Şekil 10. ELISA kiti, mikrolaka ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi ve pipetlenmesi



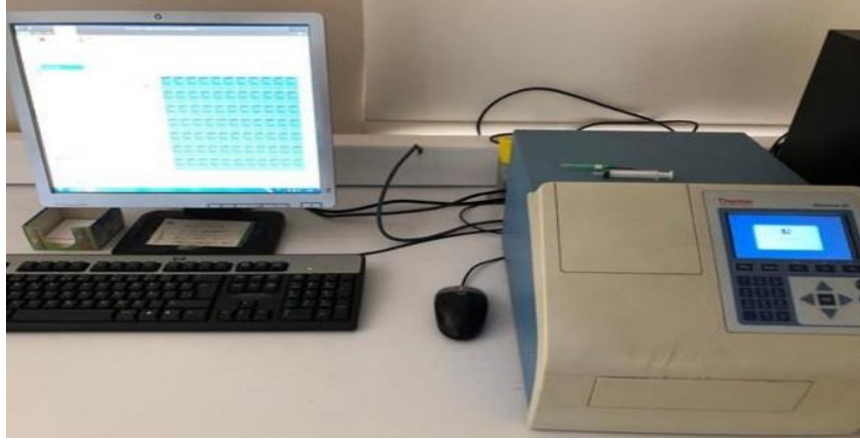
Şekil 11. ELISA BioTek ELx50 otomatik yıkama cihazı ile yıkama aşaması



Şekil 12. Substrat ekleme aşaması



Şekil 13. Stop solüsyon ekleme aşaması



Şekil 14. Thermo Scientific, Multiskan GO cihazında mikrolakanın okunması, standart grafik çizimi ve sonuçların hesaplanması

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

Elde edilen veriler kategorize edilerek verilerin tipine göre istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediklerinin tespiti için Kolmogorov Smirnov Test uygulanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. PKOS tanısı alma riskini artıran faktörlerin belirlenmesi için Binary Lojistik Regresyon Analizi yapıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

Uzmanlık tezinde DHA ölçümü için kullanılan ELISA kiti ve sarf malzemeler BAP kurumundan temin edilmiştir.

Çalışma “Helsinki Bildirgesi” ve “İyi klinik uygulamalar kılavuzu”na göre gözden geçirilmiş ve kılavuza göre "usule uygun olarak" hazırlandığı bildirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya 42 PKOS ve 42 kontrol grubunda olmak üzere toplam 84 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların özgeçmişine baktığımızda; endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniği takipli hipotiroidisi olan 2 tane PKOS hastası, 3 tane kontrol grubu, geçirilmiş tiroidektomi öyküsü 1 tane kontrol grubu, 1 tane PKOS hastasında biyotinidaz eksiliği bulunmaktadır. Hematoloji polikliniği takipli olan 1 tane PKOS hastasında faktör 7 eksikliği bulunmaktadır. 1 tane PKOS hastasında gestasyonel diyabet öyküsü, bir tane kontrol grubunda gestasyonel diyabet öyküsü bulunmaktadır. Kardiyoloji polikliniği takipli olan 2 tane PKOS hastasında kalp hastalığı (konjenital olmayan kalp ritim bozukluğu) bulunmaktadır. Jinekoloji polikliniği takipli olan 1 tane PKOS hastasında infertilite nedeni ile geçirilmiş ovaryan drilling öyküsü, 1 tane PKOS hastasında ektopik gebeliğe sekonder geçirilmiş sağ salpenjektomi öyküsü bulunmaktadır. 1 tane PKOS hastasında geçirilmiş kolesistektomi öyküsü bulunmaktadır. Romatoloji polikliniği takipli olan 1 tane kontrol grubunda psöriazis hastalığı, bir tane kontrol grubunda romatizmal hastalık bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması $29,24 \pm 4,08$ olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması sırasıyla $28,24 \pm 3,39$ ve $30,24 \pm 4,48$ olarak tespit edildi. İki grubun yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların VKI ortalaması $26,75 \pm 5,53$ kg/m² olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların VKI ortalaması sırasıyla $28,04 \pm 6,07$ kg/m² ve $25,45 \pm 4,65$ kg/m² olarak tespit edildi. İki grubun VKI ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,042$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların gravida ortalaması $1,05 \pm 1,14$ olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların gravida ortalaması sırasıyla $0,86 \pm 1,2$ ve $1,24 \pm 1,05$ olarak tespit edildi. İki grubun gravida ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,062$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların parite ortalaması $0,86 \pm 0,959$ olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların parite ortalaması sırasıyla $0,57 \pm 0,859$ ve $1,14 \pm 0,977$ olarak tespit edildi. İki grubun parite ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşayan çocuk sayısı ortalaması $0,87 \pm 1$ olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların yaşayan çocuk sayısı ortalaması sırasıyla $0,57 \pm 0,914$ ve $1,17 \pm 1,01$ olarak tespit edildi. İki grubun yaşayan çocuk sayısı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların abortus ortalaması $0,15 \pm 0,364$ olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların abortus ortalaması sırasıyla $0,24 \pm 0,431$ ve $0,07 \pm 0,261$ olarak tespit edildi. İki grubun abortus ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların mFGS puanı ortalaması $7,79 \pm 8,85$ puan olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların mFGS puanı ortalaması sırasıyla $14,43 \pm 6,87$ puan ve $1,14 \pm 4,6$ puan olarak tespit edildi. İki grubun mFGS puanı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların antral folikül sayısı ortalaması $12,95 \pm 5,73$ tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların antral folikül sayısı ortalaması sırasıyla $18,02 \pm 2,88$ ve $7,88 \pm 2,37$ olarak tespit edildi. İki grubun antral folikül sayısı ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan over volümünde artış olanların sayısı 42 (%50) tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların over volümünde artış olanların sayısı sırasıyla 32 (%84,2) ve 6 (%15,8) olarak tespit edildi. İki grubun over volümünde artış olanların sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan PKO morfolojisi olanların sayısı 50 (%59,5) tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların PKO morfolojisi olanların sayısı sırasıyla 42 (84) ve 8 (%16) olarak tespit edildi. İki grubun PKO morfolojisi olanların sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan Hiperandrojenizm (klinik+biyokimyasal) olanların sayısı 28 (%33,3) olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların Hiperandrojenizm (klinik+biyokimyasal) olanların sayısı sırasıyla 39 (%79,6) ve 10 (%20,4) olarak tespit edildi. İki grubun Hiperandrojenizm (klinik+biyokimyasal) olanların sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan biyokimyasal hiperandrojenizm olanların sayısı 49 (%58,3) tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların biyokimyasal

hiperandrojenizm olanların sayısı sırasıyla 20 (%71,4) ve 8 (%19) olarak tespit edildi. İki grubun biyokimyasal hiperandrojenizm olanların sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan Hirsutizm (klinik hiperandrojenizm) bulguları gösteren toplam 36 (%42,9) hasta olduğu tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastalardan Hirsutizm (klinik hiperandrojenizm) bulguları gösterenler sırasıyla 34 (%81) ve 2 (%4,08) olarak tespit edildi. İki grubun Hirsutizm (klinik hiperandrojenizm) ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan klinik oligomenore veya amenore şikâyeti olanların toplam 36 (%42,9) hasta olduğu tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastalardan oligomenore veya amenore şikâyeti olanların 36 (%85,7) ve 0 (%0) olarak tespit edildi. İki grubun oligomenore veya amenore şikâyeti olanların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan sigara kullananların sayısı 17 (%20) tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların sigara kullananların sayısı sırasıyla 10 (23,8) ve 7 (%16,7) olarak tespit edildi. İki grubun sigara kullanma durumu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,294$).

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Bazal demografik verilerin karşılaştırılması

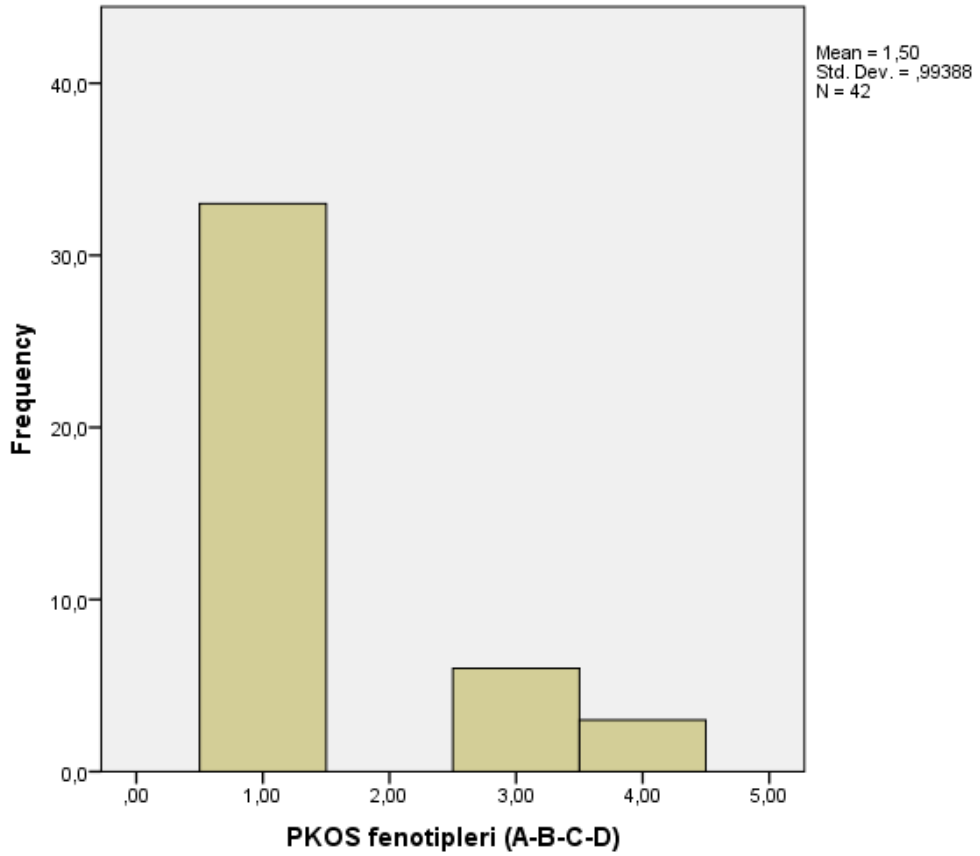
	PKOS Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	p-değeri
Yaş (yıl)	28.24±3.39	30.24±4.48	0.01*
VKI. (kg/m2)	28.04± 6.07	25.45±4.65	0.042**
Gravida (adet)	0.86±1,2	1.24±1.05	0.062**
Parite (adet)	0.57±0.859	0.14±0.977	0.005**
Yaşayan çocuk (adet)	0,57±0,914	1,17±1,01	0.004**
Abortus (adet)	0.24± 0.431	0.07±0.261	0.036**
mFGS (puan)	14.43± 6.87	1.14±4.6	0.000**
Antral Folikül Sayısı (adet)	18.02±2.88	7.88±2.37	0.000**
Over volümü n (%)	32(%84,2)	6(%15,8)	0.000***
Hiperandrojenizm(klinik+biyokimyasal(%))	39(%79,6)	10(%20,4)	0.000***
Biyokimyasal hiperandrojenemi	20(%47.6)	8(%19)	0.000***
Hirsutizm (klinik hiperandrojenizm) n (%)	34(%81)	2(%4,08)	0.000***
Oligo/amenore n (%)	36(%85,7)	0	0.000***
Sigara kullanımı (%)	10(%23,8)	7(%16,7)	00.294***

*: Independent Sample T test

**: Mann Whitney U test

***: Ki Kare Test

PKOS tanısı konulmuş hastaların PKOS fenotiplerinin dağılımına bakıldığında Fenotip A (Hiperandrojenizm + Ovulatuvar Disfonksiyon + PKOM) 33 (%78,6), Fenotip C (Hiperandrojenizm + PKOM) 6 (%14,3), Fenotip D (Ovulatuvar Disfonksiyon + PKOM) 3 (%7,1) olarak tespit edildi. Hasta grubunun fenotiplerinin dağılımı Şekil 16'da gösterilmiştir.



- 1: Fenotip A (Hiperandrojenizm + Ovulatuvar Disfonksiyon + PKOM)
- 2: Fenotip B (Hiperandrojenizm + Ovulatuvar Disfonksiyon)
- 3: Fenotip C (Hiperandrojenizm + PKOM)
- 4: Fenotip D (Ovulatuvar Disfonksiyon + PKOM)

Şekil 15. Hasta grubunun PKOS fenotiplerinin dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların mid-luteal progesteron, ortalaması $6,81 \pm 9,34$ ng/ml olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların mid-luteal progesteron, ortalaması sırasıyla $3,87 \pm 7,37$ ng/ml ve $9,76 \pm 10,24$ ng/ml olarak tespit edildi. İki grubun mid-luteal progesteron ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların FSH, ortalaması $5,8 \pm 2,07$ mIU/ml olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların FSH ortalaması sırasıyla $5,39 \pm 1,37$ mIU/ml ve $6,21 \pm 2,54$ mIU/ml olarak tespit edildi. İki grubun FSH ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,423$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların LH ortalaması $6,5 \pm 3,78$ mIU/ml olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların LH ortalaması sırasıyla $7,98 \pm 4,61$ mIU/ml ve $5,02 \pm 1,78$ mIU/ml olarak tespit edildi. İki grubun LH ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların LH/FSH oranı ortalaması $1,21 \pm 0,73$ olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların LH/FSH oranı, ortalaması sırasıyla $1,50 \pm 0,80$ ve $0,92 \pm 0,53$ olarak tespit edildi. İki grubun LH/FSH oranı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların estradiol ortalaması $54,23 \pm 29,94$ pg/mL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların estradiol ortalaması sırasıyla $52,6 \pm 35,91$ pg/mL ve $55,85 \pm 22,8$ pg/mL olarak tespit edildi. İki grubun estradiol ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,105$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların PRL ortalaması $11,99 \pm 7,52$ ng/mL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların PRL ortalaması sırasıyla $11,33 \pm 5,86$ ng/mL ve $12,65 \pm 8,9$ ng/mL olarak tespit edildi. İki grubun PRL ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,72$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların TSH ortalaması $2,4 \pm 1,15$ uIU/mL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların TSH ortalaması sırasıyla $2,41 \pm 1,25$ uIU/mL ve $2,38 \pm 1,06$ uIU/mL olarak tespit edildi. İki grubun TSH ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,323$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların TT ortalaması $26,72 \pm 9,23$ ng/dL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların TT ortalaması sırasıyla $30,49 \pm 9,32$ ng/dL ve $22,87 \pm 7,45$ ng/dL olarak tespit edildi. İki grubun TT ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların DHEA-S ortalaması $208,31 \pm 102,16$ mcg/dL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların DHEA-S ortalaması sırasıyla $226,44 \pm 103,22$ mcg/dL ve $190,18 \pm 98,99$ mcg/dL olarak tespit edildi. İki grubun DHEA-S ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,104$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların 17-OH-Progesteron ortalaması $1,03 \pm 0,516$ ng/mL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların 17-OH-Progesteron ortalaması

sırasıyla $1,26 \pm 0,524$ ng/mL ve $0,81 \pm 0,406$ ng/mL olarak tespit edildi. İki grubun 17-OH-Progesteron ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Çalışmaya alınan hastaların Bazal hormonal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Bazal hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	p-değeri
Mid-luteal Progesteron (ng/mL)	$3,87 \pm 7,37$	$9,76 \pm 10,24$	0.000**
FSH (mIU/ml)	$5,39 \pm 1,37$	$6,21 \pm 2,54$	0.423**
LH (mIU/ml)	$7,98 \pm 4,61$	$5,02 \pm 1,78$	0.001**
LH/FSH	$1,50 \pm 0,80$	$0,92 \pm 0,53$	0.000**
Estradiol (pg/mL)	$52,6 \pm 35,91$	$55,85 \pm 22,8$	0.105**
PRL (ng/mL)	$11,33 \pm 5,86$	$12,65 \pm 8,9$	0.72**
TSH (uIU/mL)	$2,41 \pm 1,25$	$2,38 \pm 1,06$	0.323*
TT (ng/dL)	$30,49 \pm 9,32$	$22,87 \pm 7,45$	0.000**
DHEA-S (mcg/dL)	$226,44 \pm 103,22$	$190,18 \pm 98,99$	0.104*
17-OH-Progesteron (ng/mL)	$1,26 \pm 0,524$	$0,81 \pm 0,406$	0.000**

*: Independent Sample Ttest

** : Mann Whitney U test

Çalışmaya alınan tüm hastaların bel çevresi ortalaması $84,59 \pm 12,66$ cm olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların bel çevresi ortalaması sırasıyla $88,11 \pm 13,58$ cm ve $81,07 \pm 10,7$ cm olarak tespit edildi. İki grubun bel çevresi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların kalça çevresi ortalaması $106,67 \pm 10$ cm olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların kalça çevresi ortalaması sırasıyla $108,71 \pm 10,61$ cm ve $104,62 \pm 9,01$ cm olarak tespit edildi. İki grubun kalça çevresi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,058$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların total kolesterol ortalaması $191 \pm 31,399$ mg/dL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların total kolesterol ortalaması sırasıyla $196,57 \pm 34,1$ mg/dL ve $185,43 \pm 27,73$ mg/dL olarak tespit edildi. İki grubun total kolesterol ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,104$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların HDL ortalaması $50,56 \pm 11,45$ mg/dL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların HDL ortalaması sırasıyla $49,11 \pm 12,25$ mg/dL ve $52 \pm 10,54$ mg/dL olarak tespit edildi. İki grubun HDL ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,124$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların trigliserid ortalaması $110,82 \pm 68,15$ mg/dL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların trigliserid ortalaması sırasıyla $111,74 \pm 51,209$ mg/dL ve $109,9 \pm 82,33$ mg/dL olarak tespit edildi. İki grubun trigliserid ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,271$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların LDL ortalaması $117,85 \pm 29,55$ mg/dL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların LDL ortalaması sırasıyla $123,59 \pm 31,16$ mg/dL ve $112,12 \pm 27,01$ mg/dL olarak tespit edildi. İki grubun LDL ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,075$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların AKŞ ortalaması $88,32 \pm 9,93$ mg/dL olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların AKŞ ortalaması sırasıyla $88,55 \pm 11,9$ mg/dL ve $88,1 \pm 7,61$ mg/dL olarak tespit edildi. İki grubun AKŞ ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,69$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların bel kalça oranı ortalaması 0.178 ± 0.385 olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların bel kalça oranı ortalaması sırasıyla 0.261 ± 0.445 ve 0.095 ± 0.297 olarak tespit edildi. İki grubun bel kalça oranı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$).

Çalışmaya alınan hastaların lipid profili ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. İki grup arası lipid profili ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

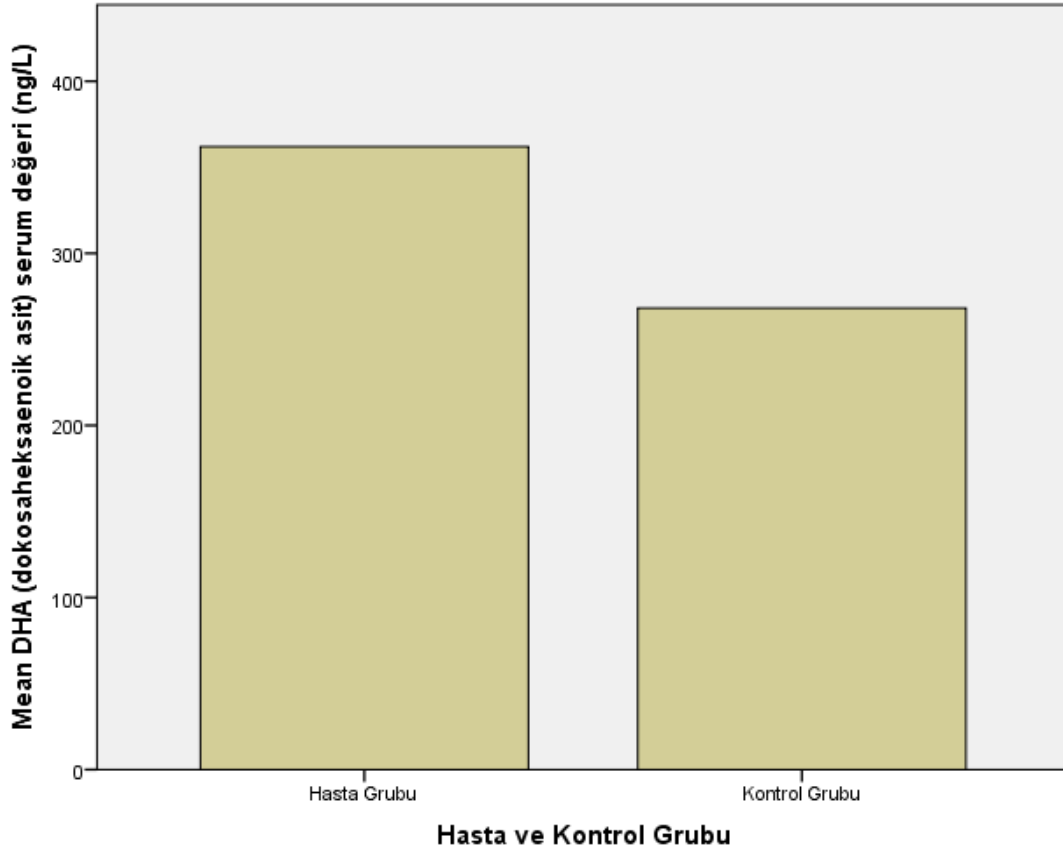
	PKOS Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	p-değeri
Bel çevresi (cm)	88,11±13,58	81,07±10,7	0,019**
Kalça çevresi (cm)	108,71±10,61	104,62±9,01	0,058**
T. Kolesterol (mg/dL)	196,57±34,1	185,43±27,73	0,104*
HDL (mg/dL)	49,11±12,25	52±10,54	0,124**
Trigliserid (mg/dL)	111,74±51,209	109,9±82,33	0,271**
LDL (mg/dL)	123,59±31,16	112,12±27,01	0,075*
AKŞ (mg/dL)	88,55±11,9	88,1±7,61	0,69**
Bel/kalça oranı	0.261±0.445	0.095±0.297	0,047**

*. Independent Sample Ttest

**. Mann Whitney U test

Çalışmaya alınan tüm hastaların serum DHA ortalaması 315,04±234,2 ng/L olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların serum DHA ortalaması sırasıyla 361,95±227,92 ng/L ve 268,12±233,63 ng/L olarak tespit edildi. İki grubun serum DHA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,015).

İki grubun serum DHA ortalaması Şekil 16'da gösterilmiştir.



Şekil 16. İki grubun serum DHA ortalamaları

Çalışmaya alınan tüm hastaların servikal mukus DHA ortalaması $209,69 \pm 63,83$ ng/L olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların servikal mukus DHA ortalaması sırasıyla $197,55 \pm 61,73$ ng/L ve $221,83 \pm 64,31$ ng/L olarak tespit edildi. İki grubun servikal mukus DHA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,081$).

PKOS grubundaki hastaların kan ve servikal mukus DHA seviyelerinin oranı $361,95/197,55=1,83$ olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki kadınların kan ve servikal mukus DHA oranı ise $268,12/221,83=1,2$ olarak tespit edildi. İki grubun kan ve servikal mukus DHA seviyelerinin oranları karşılaştırıldığında PKOS grubunda kan ve servikal mukus DHA seviyeleri oranının kontrol grubuna kıyasla 1,52 kat daha düşük olduğu tespit edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların CRP ortalaması $3,69 \pm 1,54$ mg/L olarak tespit edildi. PKOS ve kontrol grubundaki hastaların CRP ortalaması sırasıyla $4,06 \pm 1,76$ mg/L ve

3,31±1,18 mg/L olarak tespit edildi. İki grubun CRP ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,107).

Çalışmaya alınan hastaların CRP ve DHA seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. CRP ve DHA seviyelerinin karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	p-değeri
DHA Serum (ng/L)	361,95±227,92	268,12±233,63	0,015*
DHA Mukus (ng/L)	197,55±61,73	221,83±64,31	0,081**
CRP (mg/L)	4,06±1,76	3,31±1,18	0,107*

*: Mann Whitney U test

**: Independent sample T test

PKOS tanısı alan hastalarda tanıyı etkileyen faktörlerin etkisini belirlemek üzere ikili logistik regresyon analizi yapıldı. Oluşturulan modele mFGS, serum DHA seviyeleri, yaş, VKI, klinik hiperandrojenizm, progesteron ve LH seviyeleri dahil edildi. Oluşturulan modelin Hosmer and Lemeshow test puanı 0,69 olarak tespit edildi. Modelin tahmin gücü %90,5 olarak bulundu. Modeldeki yaş, VKI ve klinik hiperandrojenizm varlığı parametrelerinin etkisi anlamlı bulunmadı (p=0.127, 0.761 ve 0.187).

Analizde mFGS puanındaki artışın PKOS tanısı almadaki etkisi anlamlı bulundu (B: 0,352, p=0.045, Odds Oranı: 0,704, %95 CL:0,499-0,992).

DHA serum seviyesinin artışı PKOS tanısı için anlamlı bulundu (B: 0,009, p=0.026, Odds Oranı: 1,009, %95 CL:1,001-1,017).

Mid-luteal progesteron serum seviyesinin artışı PKOS tanısı için anlamlı bulundu (B: 0,205, p=0.01, Odds Oranı: 1,228, %95 CL :1,05-1,435).

LH serum seviyesinin artışı PKOS tanısı için anlamlı bulundu (B: 0,467, p=0.013, Odds Oranı: 0,627, %95 CL:0,435-0,905).

Çalışmaya alınan hastaların logistik regresyon modeline ait veriler Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. PKOS hastalarında logistik regresyon analizi

	Beta	Odds Oranı	95% C.I.for		p
			EXP(B)		
			Düşük	Yüksek	
mFGS	-0,352	0,704	0,499	0,992	0,045
DHA(serum)	0,009	1,009	1,001	1,017	0,026
Yaş	0,2	1,221	0,945	1,578	0,127
VKI	-0,028	0,972	0,809	1,167	0,761
Klinik_Hiperandrojenizm	-3,569	0,028	0	5,624	0,187
Progesteron	0,205	1,228	1,05	1,435	0,01
LH	-0,467	0,627	0,435	0,905	0,013

4. TARTIŞMA

PKOS uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde olduğu gibi PKOS'ta da proinflamatuvar süreçler rol almaktadır. Kronik inflamasyonlarda diyet bileşenleri önemli yer tutar. Diyet bileşenleri ile alınan ω -3 yağ asitleri anti-inflamatuvar, anti-trombotik, anti-aritmik, serum trigliserid ve LDL kolesterol gibi lipid düzeylerini azaltması ve bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkiler gösteren özelliklere sahiptir. ω -3 yağ asitleri ailesinin bir üyesi olan DHA, fizyolojik rolü henüz net olarak aydınlatılamayan, üzerinde halen çalışılan bir moleküldür. Yaptığımız literatür araştırmasında PKOS hastalarında kanda ve servikal mukus örneğinde DHA seviyesini tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu kadınların serum ve servikal mukuslarındaki DHA seviyelerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmamız sonucunda, PKOS bir dizi metabolik bozukluk ile ilişkili bulunmuştur. Bu metabolik bozukluklardan biri obezitedir. PKOS hastalarındaki yağ lokalizasyonu visseraldır ve sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipindedir. Hem PKOS hastaları hem de obezite insülin direnci ile ilişkilidir. Yaptığımız literatür çalışmamızda kilo alımı ve obezite PKOS gelişimine katkı sağlamakta iken tersi durumda kilo verme çabasındaki kadınlarda PKOS varlığı kilo kaybını olumsuz etkilemektedir (130). 2006'da Alvarez-Blasco ve ark. tarafından obez ve fazla kilolu kadınlar arasında yaptıkları çalışmada PKOS prevalansı %28 bulunmuştur (131). Ollila MM ve ark. 2016'da Kuzey Finlandiya Doğum Kohortundan (NFBC) elde edilen veriler sonucunda her yaşta özellikle de erken erişkinlik döneminde VKI ile PKOS'un ilişkili olduğunu göstermiştir (132). Bizim çalışmamızdaki verilerde iki grubun VKI, bel çevresi ve bel kalça oranı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

PKOS'taki diğer metabolik bozukluklara bakacak olursak; 2008'de Tasali ve ark. tarafından yapılan çalışmada PKOS'ta erken başlangıçlı BGT (bozulmuş glukoz toleransı) ve tip 2 DM gelişim riski yüksek bulunmuştur (133). 2010'da Moran ve ark. PKOS tanısı olan ve olmayan kadınlar arasında BGT ve tip 2 DM prevalans meta-analizine göre PKOS hastalarında tip 2 DM prevalansının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca 2018'de bu analizlerini daha kapsamlı şekilde PKOS hastalarında obezite, insülin direnci ve tip 2 DM sıklığının etnik farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda farklı olabileceğini öne sürmüşlerdir

(134). Bizim çalışmamızda iki grubun AKŞ ortalamaları arasındaki fark literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PKOS tarihinde her zaman araştırma gereksinimi olan lipid profil anormallikleri metabolik bozukluklardan bir diğeridir. 2011'de Wild, Robert A., ve ark. 'Polikistik over sendromunda lipid seviyeleri: sistematik inceleme ve meta-analiz'inde PKOS'ta dislipidemiye sık rastlandığı ve bu anormalliklerin VKI'dan bağımsız olarak izlendiği saptanmıştır. Trigliserit, LDL-kolesterol ve HDL olmayan-kolesterol seviyeleri daha yüksek, HDL-kolesterol seviyeleri daha düşük tespit edilmiştir. Bunların sonucu olarak kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk teşkil ettiğini ve PKOS hastalarında tarama yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (135). 2023'te Makhija, Nidhi ve ark. tarafından obez ve obez olmayan PKOS hastalarında yapılan başka bir çalışmada açlık glukozu, serum trigliseritleri, HDL seviyeleri obez ve obez olmayan tüm araştırma grubu PKOS hastalarında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (136). Bizim yaptığımız çalışmada PKOS hastalarının ve sağlıklı kontrol grubu kadınların total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL ortalamaları arasındaki fark literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

PKOS hastalarının sigara kullanım durumları ile alakalı yaptığımız literatür araştırmasında ise çelişkili durumlar bulunmaktadır. 2020'de Chen ve ark. ω -3 PUFA (ALA + EPA + Dokosapentaenoik Asit (DPA) + DHA) alımı ile ağız kanserlerinin görülme riski azalmaya başladığını savunmuşlardır. ω -3 PUFA'ların koruyucu etkisi olasılığı dolayısıyla sigara içme ve alkol tüketimi gibi davranış faktörlerinin ağız kanseri ile arasında ters ilişki gözlenmiştir (137). 2021'de Akarsu ve ark. yaptığı başka bir çalışmada, PKOS tanı koymada sigara kullanım öyküsünün etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (138). 2022'de Oladipupo, Islamiat ve ark. sigara içimi ile yumurtalık rezervi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada sigara içme öyküsü olanların düşük yumurtalık rezervi riskinin arttığını bildirmişlerdir (139). Bizim çalışmamızda da PKOS hastalarının ve kontrol grubunun sigara kullanma durumu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PKOS eskiden günümüze kadar birçok araştırmacı ve topluluklar tarafından araştırılmıştır. Birçok klinik bulgu, riskler ve komplikasyonların yol gösterici olmasıyla PKOS'u tanımlayan kriterler öne sürülmüştür. Temel olarak NIH, Rotterdam ve AE-PCOS Society kriterleri ön planda benimsenerek günümüzde halen kabul gören kriterlerdir. Son olarak

2018’de ESHRE ve ASRM’nin ortaklık ettiği ‘2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değeriendirme ve yönetim rehberi’ yayınlanmıştır. Bu rehberde eski bilgilerin halen kabul görmesine vurgu yapılırken yeni bilgileri de sunmuşlardır.

1973’te ovulasyon disfonksiyonunu WHO sınıflandırması Hipotalamus, Hipofiz, Yumurtalık bozukluğu şeklinde sunmuştur. 1976’da WHO sınıflaması derlenerek yeni hali yayınlanmıştır. 2013’te bu sınıflamaların üzerine yenileri eklenerek Birleşik Krallık NICE Kılavuz İlkeleri ovulatuvar disfonksiyonda günümüze yol gösterici halini almıştır (140). 2018’de Teede HJ ve ark. NICE klavuzunda grup II ('Gonadotropin bozukluğu' ve normal estradiol)’nin PKOS hastalarını içediğini belirtmişlerdir. PKOS’un değeriendirilmesi ve tedavisi için uluslararası kanıta dayalı kılavuz yayınlamışlardır ve halen PKOS’un teşhisinin tartışmalı olduğunu ve yönetimin her görüş için farklı olabileceğini vurgulamışlardır (26). 2021’de Munro ve ark. menstrüel bozuklukların FIGO (FIGO – anormal uterin kanama sistem 1 ve FIGO – anormal uterin kanama sistem 2; PALM-COEIN) sınıflamasını derlemişlerdir. FIGO sınıflamasında PKOS’u ayrı şekilde kategorize etmişlerdir (141). Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan PKOS hastalarından klinik oligo-anovulasyon şikâyeti olanların oranı 36 (% 85,7) olup sağlıklı kontrol grubu kadınların ise klinik oligo-anovulasyon şikâyeti olan tespit edilmemiştir. İki grubun oligo-anovulasyon şikâyeti olanların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

2018’de Teede HJ ve ark. NICE klavuzunda grup II ('Gonadotropin bozukluğu' ve normal estradiol)’nin PKOS tanımlamasında da olduğu gibi PKOS’un ayırıcı tanısında FSH ve E2 seviyeleri değeriendirilerek prematür ovaryan yetmezlik (POY) ve hipogonadotropik hipogonadizm (HH) dışlanmalıdır (26). Bizim çalışmamızda da PKOS ayırıcı tanıları yapıldıktan sonra FSH ve E2 ortalaması her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2010’da Guastella E. ve ark. tarafından yapılan PKOS fenotipleri değeriendirmesinde %53,9 tip A (şiddetli, tip I klasik fenotip) en yaygın fenotip, %8,9 tip B (tip II klasik PKOS), %28,8 tip C (ovulatuvar PKOS), tip D (normoandrojenik PKOS) en nadir fenotip olarak belirtilmiştir (142). 2014’te Clark ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise klasik tip olan fenotip A ve B sırası ile yaklaşık %59 ve %8 oranında, ovulatuvar PKOS yani fenotip C yaklaşık %12 ve non-hiperandrojenik PKOS yani fenotip D yaklaşık %10 oranında izlenmiştir (36). 2016’da Bozdağ ve ark. ‘PKOS’un prevalansı ve fenotipik özellikleri sistematik gözden geçirme ve meta-analizi’ araştırmasını yayınlamışlardır.

Farklı coğrafi bölgelerden, farklı etnik kökenlerden yaklaşık 24 makaleyi ele almışlardır. Bu çalışmaların tanımlarını NIH, Rotterdam ve AE-PKOS derneği kriterlerine ayırmışlardır. Bu tanı kriterlerine göre prevalanslar sırasıyla %6, %10, %10 olarak bildirmişlerdir. Tanı kriterlerinden olan oligo-anovulasyon prevalansı %15, polikistik over morfolojisi %28, hirsutizm %13, hiperandrojenizm %11 olarak bulunmuştur (143). 2021 yılında Ertürk ve ark. tarafından ülkemizde yapılan başka bir çalışmada PKOS fenotipleri açısından fenotip A %45, fenotip B %10, fenotip C %16, fenotip D %26 prevalansta gözlenmiştir (37). Farklı ülkede yapılan çalışmalarda fenotipler arasında prevalansta değişkenlik olmasına rağmen en yaygın olan fenotip A'dır. Genel olarak en düşük prevalansta gözlenen fenotip B'dir (38,39). Bizim çalışmamızda ise PKOS fenotiplerinin dağılımına bakıldığında Fenotip A (Hiperandrojenizm + Ovulatuvar Disfonksiyon + PKOM) 33 (%78,6), Fenotip C (Hiperandrojenizm + PKOM) 6 (%14,3), Fenotip D (Ovulatuvar Disfonksiyon + PKOM) 3 (%7,1) olarak tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak en fazla fenotip A, en az fenotip B saptanmıştır.

Literatür taramamızda PKOS tanı kriterlerinden olan PKOM bulgusuna bakacak olursak; 1981'de Swanson ve ark. over hacim hesaplamasını ($0.5 \times \text{over uzunluğu} \times \text{over genişliği} \times \text{over kalınlığı}$) basitleştirilmiş formül şeklinde kullanmışlardır (144). Bizim de çalışmamızda kullanmış olduğumuz bu formül günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır. 2004'te Balen ve ark. PKO morfolojisi tanımından 'polikistik overlerin ultrasonografi ile değerlendirmesi' yazısında 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM kriterlerinden bahsetmiştir. Bu literatüre göre; PKO tanımı 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül veya artmış over hacmi ($> 10 \text{ cm}^3$) olarak kabul edilmiştir (145). Yine birçok araştırmacının kullandığı gibi 2010'da Moran ve ark.'da PKOS tanısında PKO morfolojisi için kullanılan ultrasonografi bulguları 2003 Rotterdam kriterlerini benimsemektedir (146). PKO morfolojisi için farklı görüşler de bulunmaktadır. 2011'de Dewailly ve ark. PKOS tanı kriterlerindeki antral folikül sayısının eskiden sayılan en az 12 eşiğinin geçerliliği olmadığını, folikül sayısının en az 19 olması gerektiğini ve serum AMH $>35 \text{ pmol/l}$ ($>5 \text{ ng/ml}$) olmasının daha spesifik olduğunu bildirmişlerdir (147). Aynı görüşü savunan araştırmacılarda olmuştur. 2014'te Dewailly ve ark. 18-35 yaş arası kadınlarda yeni teknolojiler ile ovaryan foliküllerin maksimum çözünürlüğünü sağlayan cihazlar kullanılırsa (dönüştürücü frekans en az 8 MHz) tek overde en az 25 folikül eşiği olması gerektiğini, over volümünün en az 10 ml eşiğinde tutulabileceğini öne sürmüşlerdir. Yeni teknolojiler kullanılamaz ise PKOM tanısı için folikül sayısı yerine over hacminin en az 10

ml eşik değerinin tercih edilmesini önermişlerdir (148). 2014'te Lauritsen ve ark., Dewailly ve ark.'nın görüşünü savunarak kendi araştırmalarının da ışığında Rotterdam kriterinin revize edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (149). Bizim çalışmamızda Rotterdam tanı kriterleri kullanılmış olup çalışmaya alınan PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu kadınların antral folikül sayısı, over volümünde artış ve PKO morfolojisi literatürle uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

PKOS'ta tanı kriteri olmayıp laboratuvar bulgularından olan LH ve LH/FSH seviyelerine literatür taramasında bakacak olursak; 1997'de Taylor ve ark. 'PKOS hastalarındaki anormal gonadotropin sekresyonları' çalışmasında LH seviyesinin, LH/FSH seviyesinin ve LH pulsasyonlarının sıklık ve amplitüdünün yükseldiğini tariflemişlerdir (79). 2004'te Balen ve ark. PKOS'ta LH ve FSH düzeylerinin normal aralıkta olduğunu belirtmişlerdir. Ancak LH seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'ta daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. LH seviyesindeki bu yüksekliği gebe kalamama riski ile ilişkilendirmişlerdir (150). 2008'de Chen ve ark. PKOS'ta LH düzeyinin ve LH/FSH oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (151). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan PKOS hastalarının sağlıklı kontrol grubu kadın ile karşılaştırmasında FSH ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İki grubun LH ve LH/FSH ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

PKOS tanı kriterlerinden olan hiperandrojenizm esasen ayırıcı tanıları kapsayan klinik ve biyokimyasal durumdur. Ayırıcı tanıda PKOS ile özellikle adrenokortikal hastalıklar, ovaryan-adrenal neoplaziler akılda tutulmalıdır (152). PKOS Rotterdam tanı kriterlerinde yer alan klinik hiperandrojenizm de birincil olarak genellikle hirsutizm baz alınmaktadır. Ancak klinik hiperandrojenizm yaş, etnik köken gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. 1992'de Enrico Carmina ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Doğu Asya kökenli kadınlarda hirsutizm daha az görülmüştür (153). 2011 yılında Brown Z. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yaş ilerledikçe PKOS hastalarında serum androjen düzeyleri gerilemektedir. Ayrıca bu hastaların ovulatuvar disfonksiyonlarının da düzene girdiği belirtilmiştir. Bu durumda PKOS hastalarının fenotiplerinin yaşla birlikte değiştiğini bildirmişlerdir (154,155). Bizim çalışmamızda PKOS hastalarından ve sağlıklı kontrol grubu kadınlardan aldığımız serum total testosteron, 17-OH-Progesteron ve DHEA-S seviyeleri literatürle uyumlu olarak izlenmiş olup PKOS hastalarında yüksek çıkmıştır. Bu sonuç, PKOS patofizyolojisindeki hipotalamus-hipofiz-over fonksiyon

bozukluğunu açıklamaktadır (79). Ancak takiplerimizde bir PKOS hastamızın androjen seviyeleri neoplazm açısından sınırdan yüksek çıkması sebebi ile endokrinoloji polikliniği kontrolünde androjen seviyeleri tekrarlanmış olup buradaki serum androjen düzeyleri PKOS açısından anlamlı olup neoplazm açısından anlamlı olmadığı görülmüştür.

2004'te Balen ve ark. PKOS'ta klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm varlığını belirleyerek klinik fenotiplenmenin önemini vurgulamışlardır (150). 2015'te Luque-Ramirez ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada PKOS hastalarında hirsutizm skorlaması, yüksek androjen seviyeleri, VKI'nın daha yüksek saptandığını ve bu klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS fenotiplerinde belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (156). Bizim çalışmamızda ise PKOS hastalarının ve sağlıklı kontrol grubu kadınların bakılan mFGS puanı, hirsutizm (klinik hiperandrojenizm), biyokimyasal hiperandrojenemi ve hiperandrojenizm (klinik ve biyokimyasal) literatürle uyumluluk göstererek iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Rotterdam kriterleri klavuzunda hiperandrojenik hastalarda prolaktin seviyelerinin ya normalin üst sınırında ya da normalin biraz üzerinde olabileceği belirtilmektedir. Bu yüzden dışlama tanısı yapılırken bu minimal yüksekliklere dikkat edilmesi önerilmektedir (3). Bizim çalışmamızda prolaktin seviyeleri PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu kadınlarda normal değerlerde olup iki grubun prolaktin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PKOS tanısı konurken bir diğer bozukluk olan tiroid disfonksiyonu, hiperandrojenik kadınlarda ve reproduktif dönem kadınlarında insidansı benzer olması sebebi ile Rotterdam kriterleri klavuzunda ayırıcı tanıda özellikle tarama yapılmasını önermemektedir (3). Bizim çalışmamızda da PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Anovulatuvar bir durum olan PKOS, menstrüel siklus normal olsa dahi ovulatuvar disfonksiyon olabileceği akla gelmelidir. Anovulasyonun doğrulanması için serum progesteron seviyeleri ölçülebilir. Mid-luteal serum progesteronun 3 ng/ml'den fazla olması ovulasyonu gösterir. Ovulasyonda LH'nin pulsatil sekresyonuna bağlı olarak mid-luteal ve geç-luteal faz progesteron sekresyonu pulsatile göstermektedir (3). Literatür taramasında her araştırmacı ovulasyon göstergesi olan progesteronun alt sınırında esnek davranarak farklı değer aralıklarını baz alabilmektedirler. 1997'de Taylor ve ark. yaptığı bir çalışmada kontrol grubu hastalarının 2 ng/mL'nin üzerinde ovulatuvar progesteron

seviyesi, PKOS hasta grubunda ise bazı hastada 4 ng/mL'nin üzerinde bazı hastada da 6 ng/mL'den fazla ovulatuvar progesteron seviyesi belgelemişlerdir (79). Bizim çalışma grubumuzda mid-luteal progesteron seviyeleri PKOS hastalarında sağlıklı kontrol grubu kadınlardan düşük tespit edilmiştir. İki grubun mid-luteal progesteron ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde kronik inflamasyon yer almaktadır. Kronik bir hastalık olan PKOS'ta da kronik inflamasyon patogenezinde rol alır. Çalışmamızda daha önce de detaylı şekilde 'PKOS ve DHA ilişkisi' bölümünde anlattığımız gibi kronik inflamasyon sürecinde DHA ve metabolitleri aktif rol oynamaktadır. Akut inflamatuvar yolak kendini sınırlayamaz ise yani aktif rezolüsyon oluşamaz ise kronikleşir ve DHA ve ara metabolitleri bu yolakta anti-inflamatuvar etkisini gösteremezler.

PKOS'un kronik düşük dereceli inflamasyon zeminini literatür eşliğinde geçmişten günümüze inceleyecek olursak; kistik over etyolojisini 1910 yılında Fargue ve Massabau, distrofi, inflamasyon ve konjesyon olarak üç olası mekanizmadan bahsederek açıklamışlardır (21). 1949'da Culiner ve ark.'nın yaptığı çalışmada PKOS'u teka luteinizasyon sendromu ve maskülinizasyon olarak tanımlamışlardır (20). 1980'de Burghen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada insülin rezistansı ve hiperandrojenizm ile ilişkisi saptanmıştır (5). Androjenlerin artması ile hem foliküler mikroçevrede hem de serumda inflamasyon artar. Kronik düşük dereceli inflamasyonda TNF- α ve tip 2 TNF reseptörü ile IL-6 gibi birçok proteini kodlayan gen PKOS ile ilişkilidir. Teka hücrelerindeki insülin, insülin growth faktör-1 (IGF-1), insülin growth faktör-2 (IGF-2) reseptörlerin uyarılmasıyla overde androjen sentezi olmaktadır. 2012'de Gonzalez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada teka hücresi steroidojenik enzim regülasyonu yüksek izlenmiştir. PKOS'taki androjen artışı adipoz doku mononükleer hücrelerinde (MNC) glukozu olan duyarlılığı arttırır ve bu durumda glukoz da adipoz dokuda MNC'nin aktive olmasına sebep olur. MNC'den meydana gelen makrofajlar, adipoz dokuda proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α üretimini sağlar. TNF- α sekresyonu, PKOS'ta insülin direnci ile ilişkilidir. Hiperandrojenizm MNC'nin glukozu duyarlılığını arttırır. PKOS'lu obeziteden bağımsız şekilde hastalarda glukoz alımı oksidatif stresi ve inflamasyonu daha da şiddetlendirir (49).

Literatüre bakıldığında PKOS tanısı olan hastalarda yüksek olasılıkla kronik düşük dereceli inflamasyon bulunmaktadır. İnflamasyonu destekleyen proinflamatuvar sitokinler, CRP,

oksidatif stres ve endotelyal inflamasyon belirteçlerindeki yükseklikler gibi inflamasyon belirtecini aşağıda özetleyeceğiz.

Kronik hastalıklarda interlökin 1- β (IL 1- β), tromboksan A2, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü (TNF), lökotrien B ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Proinflamatuvar bir durum olan PKOS tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda çeşitli inflamasyon belirteçlerinde yükseklik saptanmıştır.

Yaptığımız literatür taramasında PKOS ile CRP ve TNF'nin ilişkisine bakacak olursak; 2001 yılında Kelly ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PKOS hastalarında CRP seviyelerinde yükseklik tespit etmişlerdir. Bu yüzden kardiyovasküler hastalık ve diyabet açısından riskli olduğunu öne sürmüşlerdir (11). Ülkemizde 2003'te Fenkci V. ve ark. tarafından yapılan 'PKOS ve oksidatif stres' çalışmasında CRP seviyeleri yüksek tespit edilmiş ve oksidatif stresin artması kardiyovasküler hastalık riski açısından anlamlı bulunmuştur (10). 2004'te Boulman ve ark.'nın 'PKOS ve kronik inflamasyon' çalışmasında Kelly ve Fenkci'nin çalışmalarını destekleyerek CRP artışını yine kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli olarak bildirmişlerdir (13). 2011'de Escobar-Morreale ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde PKOS'ta obeziteden bağımsız olarak CRP düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bununda patogenezinde kronik düşük dereceli inflamasyon olduğunu desteklemişlerdir. Aynı zamanda bu meta-analizde TNF- α 'ya bakıldığında PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (157). 2014 yılında Younis ve ark. PKOS hastalarında serum kan TNF- α düzeyini yüksek saptamışlardır (158). Bizim yaptığımız çalışmada ise literatür ile uyumlu olmayan sonuçlar elde edilmiş olup PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu kadınlar arasında CRP ortalamaları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PKOS'taki bir diğer inflamasyon belirteci olan oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyonun inflamasyon ilişkisine literatür taramasında bakacak olursak; 2001'de Sabuncu ve ark. yaptığı bir çalışmada PKOS hastalarında oksidatif stres durumunu incelemişlerdir. PKOS'lu kadınlarda yüksek bulunan oksidatif stres durumunun kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabileceğini savunmuşlardır (159). 2006'da Gonzalez ve ark. PKOS'lularda obeziteden bağımsız olarak MNC kaynaklı oksidatif stres oluşumu sonucu hiperandrojenizm ve insülin direncine katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (160). 2009'da Dincer Y. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise PKOS'lularda oksidatif stres kaynaklı zedelenmeye karşı DNA duyarlılığında artış tespit edilmiştir. Serbest testosteron

düzeyi ile DNA duyarlılığı ilişkili bulunmuştur (161). 2021’de Yuan J. Ve ark. yaptıkları PKOS hastalarında hormonlar, oksidatif stres ve inflamatuvar faktörlerin ilişkisini değerlendirdikleri meta-analizde ω -3 PUFA takviyesinin PKOS’lularda antioksidan kapasitesini, CRP, SHBG, LH, testosteron seviyelerini iyileştirdiğini, DHEA-S, FSH, androjen seviyelerini etkilemediğini saptamışlardır (162).

2001’de Paradisi G. ve ark. yaptığı bir çalışmada PKOS’un endotel disfonksiyonu ile insülin direnci ve hiperandrojenizm ilişkisi gösterilmiştir. Endotelyumun vazoprotektif etkisi baz alındığında makrovasküler hastalık riskini açıldığını düşünmüştür (163).

PKOS’ta kronik enfeksiyona sebep olan patojenler ile alakalı yaptığımız literatür araştırmasında periodontal hastalık, klamidy türleri, helikobakter pylori gibi patojenlerin rolü olabileceği çok az enfektif sorumlu tutulmuştur (164). 2009’da ülkemizde Yavaşoğlu ve ark. yaptığı PKOS hastalarında helikobakter pylori seropozitivitesi kontrol grubuna göre daha fazla saptanmıştır (165). 2010’da Morin-Papunen ve ark PKOS ve klamidy enfeksiyonları arasında sistemik inflamasyon varlığını araştırmışlardır. PKOS semptomları ile klamidy enfeksiyonları arasında ilişki tespit etmişlerdir (166). Ülkemizde 2011’de Dursun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PKOS hastalarında periodontal hastalık durumunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir (167).

Kronik inflamasyonlarda diyet bileşenleri önemli yer tutar. Esansiyel yağ asitlerinden olan ω -3 yağ asitleri anti-inflamatuvar, anti-trombotik, anti-aritmik, serum trigliserid ve LDL kolesterol gibi lipid düzeylerini azaltması ve bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkiler gösteren özelliklere sahip olup diyetle alınması zorunludur. ω -3’ten zengin diyetle beslenme inflamasyon ve endotel fonksiyonunu üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir. PKO ile indüklenen DHA ile ilişkili hayvan çalışmalarına bakacak olursak; 1929 yılında ilk kez Evans ve Burr tarafından yapılan çalışmada yağsız diyet verilen farelerde büyümede gerilik, böbrek ve üreme fonksiyonlarında bozukluklar, cilt sorunları ve ölümlerin izlendiği, yaşamın devamı için yağ tüketiminin gerekli olduğunu bildirilmişlerdir (122). 2014’te Ouladsahebmadarek ve ark. sıçanlarda yaptığı bir çalışmada ω -3 ve daha düşük karbonhidrat diyeti alan PKO ile indüklenen fareler indüklenmeyenlere oranla antioksidan ve FSH seviyeleri yükseklik, testosteron düzeylerinde azalma saptanmıştır (128). 2018’de Wang ve ark. tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla PKOS’lu sıçanlarda, LH ve testosteron seviyeleri önemli ölçüde arttığı ayrıca orta ve yüksek dozlarda EPA ile tedavinin, LH ve

testosteron seviyelerini önemli ölçüde azaltarak EPA'nın hormonal düzeyde PKOS koşullarını iyileştirebileceğini göstermişlerdir (15). 2020'de Komal ve ark. yaptığı PKOS sıçan modelinde, sıçanlara farklı ω -3 yağ asitleri (ALA, EPA ve DHA içeren sentetik ω -3, keten tohumu yağı, balık yağı) verilerek lipid düzeyleri incelenmiştir. Kolesterol, trigliserid, LDL, kan şekeri, testosteron, LH ve insülin seviyeleri düşük tespit edilmiş olup HDL düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu bağlamda PKOS'lularda lipid ve hormon profilini iyileştirmede ω -3 yağ asitlerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (129).

İnflamatuvar bir süreç olan aterosklerozda da fetal dönemden itibaren vasküler ve hemodinamik fonksiyonlarda ω -3 yağ asitlerinin yararlı etkileri izlenmiştir (7,125). 2003'te Helland ve ark. randomize çift kör çalışmasında, gebeliğin 18. haftası ile doğum sonrası ilk 3 aya kadar olan süreçte bir grup kadına balık yağı bir grup kadına mısır yağı verilerek karşılaştırılmıştır. Balık yağı verilenlerde DHA seviyeleri fazla bulunmuş olup bu kadınların çocuklarında dört yaşındaki zekâ seviyeleri yüksek izlenmiştir (124). 2005'te Yehuda ve ark. araştırmasında esansiyel yağ asitlerinin eksikliği durumunda bebeklik döneminde beyin gelişimini geciktireceğini, yaşlılık döneminde de beyin fonksiyonlarını gerileteceğinden bahsetmişlerdir (7). 2005'te Dijck ve ark. yaptıkları bir çalışmada neonatal dönemdeki bebeklerden umbilikal damarlardan alınan DHA ve esansiyel yağ asidi seviyelerinin anormal nörolojik durum izlenen bebeklerde daha düşük seviyelerde saptandığı gözlenmiştir (123). 2018'de Sun ve ark. ve 2019'da Mallick ve ark. nın araştırmasında diyetle düşük seviyelerde alınan DHA'nın beyin fonksiyonlarında bozulma riski olabileceğini, aynı zamanda DHA takviyesi ile beyin fonksiyonlarının iyileştiğini öne sürmüşlerdir (8,9). Proinflatuvar bir sitokin olan TNF, 2000'de Yano ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada özellikle TNF'nin sitotoksik etkisine yağ asidi (DHA ve/veya EPA) takviyesinin, çeşitli enzimatik yollarda araşidonik asit (AA) metabolizmasını inhibe ederek apoptozu azalttığı gözlenmiştir (127). 2014 yılında Prostek A. ve ark. tarafından EPA ve DHA'nın inflamatuvar etkileri üzerinde yapılan bir çalışmada DHA'nın anti-inflamatuvar etkili olduğu saptanmıştır ancak EPA'nın anti- ya da pro-inflamatuvar özellikleri netleştirilememiştir. Bu çalışmada yaş en önemli belirleyici olmuştur. Genç hücrelerde olgun ve yaşlı hücrelere göre daha potent EPA ve DHA'nın yağ hücreleri üzerindeki etkisi görülmüştür (168). 2016'da Stark ve ark. 'Sağlıklı yetişkinlerin kan dolaşımındaki ω -3 yağ asitleri, dokosaheksaenoik asit ve eikosapentaenoik asidin küresel araştırması' incelemesinde global düşüklük gözleendiği ve kardiyovasküler mortalite riskinin artması ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (169). 2018'de Yang ve ark.

yaptıkları meta-analizde PKOS hastalarında insülin direnci, total kolesterol, trigliserid yüksekliği tedavisinde ω -3 yağ asitlerini önermişlerdir (170). Bazı araştırmacılarda yine bu etkinin miktara bağlı olabileceğini veya DHA metabolizmasındaki aktif mediatörlerin eksikliğinden kaynaklı anti-inflamatuvar etkiyi alamadıklarını savunmuşlardır. Bu yüzden önerileri ya aktif mediatör şeklinde ya da daha fazla miktarda DHA takviyesi önermişlerdir (121,171). 2013'te Neuhofer ve ark. yaptığı çalışmada DHA'nın metabolizmasında yer alan yolaklarda SPM öncüsü 17 H-DHA'nın obezite kaynaklı azalması ve adipoz dokuda inflamasyon belirteçlerine negatif etkili olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden 17 H-DHA ile doz bağımlı tedavide NF κ B aktivasyonunu azaltarak adipoz dokuda PPAR γ ve adiponektin açığa çıkmasını sağlar. Sonuç itibari ile inflamatuvar gen ekspresyonlarını azaltarak diyetle doza bağlı obezitede anti-inflamatuvar etki oluşturur. Ayrıca bu çalışmada DHA ile onun metaboliti olan daha düşük dozda 17 H-DHA'nın anti-inflamatuvar etkileri karşılaştırılmıştır. Anti-inflamatuvar ve insülin duyarlaştırıcı etkilerinin her ikisinde de olduğu görülmüş ancak 17 H-DHA'nın daha iyi glukoz toleransını artırdığı, daha düşük plazma insülin konsantrasyonu sağladığı ve insülin etkisini daha fazla iyileştirdiği görülmüştür (171). 2019'da Simonetto ve ark. yaptığı bir çalışmada DHA metabolizmasına değinilmiştir. Bu yolaktaki enzimlerden biri olan 5-LOX miktarının azalması nedeni ile DHA'dan elde edilen 17-OH DHA ara ürününün azalmasına ve D-serisi çözücülerin sentezinin bozulmasına yol açar. SPM ve öncü metabolitlerinin azalmasına, dolayısıyla da DHA ve ara metabolitlerinin anti-inflamatuvar etkilerinin oluşmasına izin verilmez (126).

PKOS hastalarında hiperandrojenizmde düşük SHBG seviyeleri bulunmaktadır. SHBG, androjenlere bağlandığı için yüksek androjen seviyeleri olan durumlarda SHBG seviyeleri düşük görülmektedir. Ayrıca düşük SHBG düzeyleri insülin direnci ile de ilişkisi vardır. Bu bağlamda yaptığımız literatür taramasında yakın tarihli birçok çalışma görmekteyiz. 2004'te Kasim-Karakas S. ve ark. yaptıkları çalışmada PUFA ile diyetin PKOS hastalarında metabolik ve endokrin etkilerinin olumlu olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu hastalarda testosteron, SHBG, DHEA-S, FSH, LH ve idrarda östrojen konjugatlarının seviyelerinin değişmediğini saptamışlardır (172). 2012'deki Gonzalez ve ark. yaptığı çalışmada PKOS'ta inflamasyonu glukozlu diyetin indükleyici bir sebep olabileceği ve bu inflamasyonda hiperandrojenizm öncüsü olabileceğine değinmişlerdir (49). 2022'de Lu L. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum ω -3 PUFA (özellikle EPA, DPA ve DHA) VKI, açlık insülini, toplam testosteron ve yüksek duyarlıklı CRP gibi PKOS ile

ilişkili parametrelerle ters ilişkili, FSH ve SHBG ile doğru orantılı olduğunu tespit etmişlerdir. Çin’li PKOS’lu kadınlarda ω -3 PUFA (toplam ve uzun zincirli ω -3 PUFA’lar, DPA, EPA ve DHA) ile diyetin vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi ile ters ilişkili, kas kütlesi ile pozitif ilişkili olduğunu yani ω -3 PUFA’lı diyetin koruyucu faktör olabileceğini savunmuşlardır (173). 2022’de Mousa ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada PKOS durumundan bağımsız olarak DHA seviyesi düşük olanlarda SHBG seviyesinin düşük, adipozite, açlık insülin, insülin direnci ve serbest androjen indeksinin yüksek olduğunu saptamışlardır (174). 2023’te Tian ve ark. PKOS’lularda serum yağ asidi profillerinin metabolik risk ile ilişkisini değerlendirdiği çalışmasında VKI bağımsız PKOS’lularda miristik asit, palmitoleik asit, oleik asit, cis-vaksenik asit ve homo-gamma-linolenik asit insülinle ilişkili yüksek metabolik risk tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca DHA’nın yüksek SHBG düzeyleri ile ilişkili olduğunu, diğer yağ asitlerinin anlamlı ilişki olmadığını saptamışlardır (175).

Yaptığımız literatür taramasında PKOS hastalarında serum kan düzeyi ile yağ asidi ve/veya DHA seviyelerinin araştırıldığı birçok çalışma görmektedir. Vajinal örnekleme ve/veya diğer yollar ile araştırılan çalışmalara baktığımızda; PKOS hastaların endometrial yıkama sıvılarında bazı inflamatuvar maddelerin normal popülasyondan farklı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar inflamasyonun endometrial reseptiviteyi de etkileyerek PKOS hastalarında sık görülen infertilitenin bir sebebi olabileceğini düşündürmektedir. 2019’da Demir ve ark.’nın yaptığı çalışmada PKOS hastalarından endometrial yıkama sıvısı alınarak TNF- α düzeylerine bakılmış ve kontrol grubu ile bir fark olmadığı tespit edilmiştir (14). Birçok araştırmacının yaptığı gibi 2015’te Mohiyiddeen ve ark.’nın da yaptığı bir çalışmada tubal yıkamanın ardından gebe kalma oranlarının arttığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada kullanılan yıkama sıvısının suda ya da yağda çözünür kontrast madde konusunda tartışmalar olmuştur (176).

PKOS tanısı alan hastalarda ikili logistik regresyon analizi yapıldı. Analize göre; mFGS puanındaki her bir birim artış PKOS tanısı almakta 1.42 kat riski artırmaktadır. DHA serum seviyelerindeki artışın PKOS tanısı almaktaki risk artışına etkisi minimal anlamlıdır. Mid-luteal progesteron serum seviyesinin her bir birim artış PKOS tanısı almakta 0.81 kat risk azalmaktadır. LH seviyesindeki her bir birim artış PKOS tanısı almakta 1.59 kat riski artırmaktadır.

Tüm bu yaptığımız literatür araştırmasına göre PKOS olan hastalarda kanda ve servikal mukus örneğinde DHA seviyesini tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada PKOS olan hastalarda DHA'nın serum ve servikal mukus örneğindeki değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. PKOS hastalarının serum DHA ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu kadınların serum DHA ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer taraftan, PKOS hastaların servikal mukus DHA ortalaması ve sağlıklı kontrol grubu kadınların servikal mukus DHA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yaptığımız literatür araştırmamızı bütünüyle değerlendirecek olursak; Çalışmamızın Türkiye'nin Doğu Karadeniz illerinden biri olan Rize'de yapılması sebebi ile bölgenin balık tüketiminden ağırlıklı olması dolayısıyla hasta gruplarımızın hepsinin diyet şeklinin özellikle ω -3 yağ asitleri açısından zengin olduğunu düşünüyoruz. Bu bağlamda; tüm gruplarda baktığımız lipid profilinin ve açlık kan şekerinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması yine bölgesel diyetin olumlu etkilerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

PKOS hastalığı inflamasyon zemininde seyreden hiperandrojenizm, hiperinsülinizm ve obezitenin birbiri ile iç içe olduğu heterojen bir hastalıktır. Ancak obezite olsun ya da olmasın bu aşırı visseral yağ dokusu kaynaklı kronik inflamasyon birçok metabolik bozukluğa sebep olmaktadır. Çalışmamızdaki istatistiksel analizlerimize baktığımızda VKI'nın istatistiksel analizi anlamlı bulunmamış olup bel çevresi, bel kalça oranı PKOS hastalarında anlamlı çıkmıştır. Bu verilerle literatürü destekleyen kanıtlar sunmaktayız.

Çalışmamızda bir diğer baktığımız dikkat çeken parametre ise inflamatuvar bir belirteç olan CRP düzeyleridir. PKOS'ta daha önce de bahsettiğimiz gibi birçok araştırmacı CRP düzeyini yüksek saptamışlardır. Ancak bizim çalışmamızda her iki grubunda CRP düzeyinin normal olduğu görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumda çalışmaya alınan hastaların herhangi bir sebeple akut ya da kronik inflamasyon döneminde olmadığını, izole PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu kadınları içerdiğini çalışmamızın bir kanıtı olarak sunmaktayız.

DHA ve diğer ω -3 yağ asitlerinin hem genel popülasyonda hem de PKOS hastalarında kimyasal içerikleri dolayısıyla metabolize edildikten sonraki etki mekanizması diyetle alım ile vücuttaki düzeyleri arasında konsantrasyon farkı oluşturabilir. Ayrıca bu yolaktaki bir durumda DHA ve diğer ω -3 yağ asitlerinin metabolize edilmesinde genetik faktörlerin modifikasyonu olabileceğidir. Tüm bu yollardaki bozukluklar ω -3 yağ asitlerinin

özellikle de DHA'nın metabolize olma ve emilim süreci ile alakalı olarak vücuttaki etkisinin azalmasına, etkin kullanılamamasına yol açabilir. Bu yüzden DHA metabolizmasındaki blokaj ya da PKOS hastalarındaki blokaj DHA'nın klinik etkisini gizleyebilir. Bu bağlamda hastaların diyetle alması gereken DHA ya da aktif metabolitin miktarının daha fazla olması DHA'nın vücuttaki konsantrasyonunun artmasına ve etkisini göstermesine izin verebilir. Daha önce literatür taramamızda bulduğumuz sonuçlar neticesinde DHA'nın kardiyometabolik etkileri ve anti-inflamatuvar etkilerinden birçok araştırmacı söz etmiştir. Bazı araştırmacılarda yine bu etkinin miktara bağlı olabileceğini veya DHA metabolizmasındaki aktif mediatörlerin eksikliğinden kaynaklı anti-inflamatuvar etkiyi alamadıklarını savunmuşlardır. Bu yüzden önerileri ya aktif mediatör şeklinde ya da daha fazla miktarda DHA takviyesi önermişlerdir (121,171). Dışarıdan alınması zorunlu olan DHA'nın serum ve servikal mukustaki konsantrasyon farkı sebebi ile DHA'nın vücuda alındıktan sonra dokuya geçişi (servikal mukus vs.) ve metabolize edilmesinde blokaj olabileceği için DHA seviyeleri dokuda düşük tespit edilebilir. Bu bağlamda özellikle PKOS hastalarında kardiyometabolik ve anti-inflamatuvar etkiler oluşamayacağı için DHA takviyesi yararlı olmayabilir. Dolayısıyla DHA'nın yüksek dozda takviyesi ya da aktif mediatörünün takviyesi gerekebilir. Çalışmamızda antropometrik ölçümler (BMI ve bel/kalça oranı) ve hormon profili bulguları PKOS aleyhine tespit edilmiş olup, CRP ve lipid profili her iki grupta da benzer olması nedeni ile bu durumun bölgedeki beslenme faktörleri (balık, çay, kara lahana vb.) ile alakalı olabileceğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamızın istatistiksel analiz sonucunda DHA'nın gruplar arasındaki PKOS hastalarında serum değerlerinin anlamlı bulunması, serum değerlerinin yüksek çıkması, servikal mukus seviyelerinin anlamlı bulunmaması ve servikal mukusun serum değerlerinden (PKOS hastalarında kontrol grubuna göre serum/servikal mukus oranı) daha düşük tespit edilmesi bu durumun açıklaması olabileceğini düşünüyoruz.

5. SONUÇLAR

PKOS, uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisi ve patofizyolojisi net olarak bilinmeyen, temelinde hiperandrojenizm olan, erken dönemde kronik oligo-anovulasyon, hirsutizm, obezite, infertilite vb. klinikle ve ilerleyen yaşlarda metabolik hastalıklarla seyreden (hiperlipidemi, HT, DM, metabolik sendrom, vb.) proinflatuvar süreçlerin rol aldığı düşünülen, kronik seyirli, multifaktöryel, poligenik geçiş özellikleri gösteren familial bir patolojidir. Ayrıca birçok bölümü ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir semptomlar kompleksidir. Kronik düşük dereceli inflamasyon zemininde gelişen PKOS'un kısa ve uzun dönem komplikasyonlarında diyet bileşenleri önemli rol oynamaktadırlar. Diyet ile dışarıdan alınması zorunlu esansiyel ω -3 PUFA ailesinin bir üyesi olan DHA, anti-inflatuvar özelliğinin yanı sıra kardiyovasküler sistem, lipid profili, nörolojik sistem, metabolik bozukluklar gibi birçok sistem üzerinde olumlu etkiler gösteren özelliklere sahiptir. DHA vücutta kullanılabilir olması için yeterli dozda alınmalıdır. Aynı zamanda kimyasal içeriği sebebi ile metabolize olması ve bu yolla epigenomlardaki modifikasyonda bozukluk olmaması gerekmektedir. Aksi halde zaten esansiyel olan molekül vücutta blokaja uğrayacak ve yeterli konsantrasyon sağlayamayacağı için etkin düzeylere ulaşamayacaktır. Ayrıca bu serum ve servikal mukustaki konsantrasyon farkı sebebi ile dışarıdan alınması zorunlu olan DHA'nın vücutta alındıktan sonra dokuya geçişi (servikal mukus vs.) ve metabolize edilmesinde blokaj olabileceği için DHA seviyeleri dokuda düşük tespit edilebilir. Bu bağlamda özellikle PKOS hastalarında kardiyometabolik ve anti-inflatuvar etkiler oluşamayacağı için DHA takviyesi yararlı olmayabilir. Dolayısıyla DHA'nın yüksek dozda takviyesi ya da aktif mediatörünün takviyesi gerekebilir. Çalışmamızda antropometrik ölçümler (BMI ve bel/kalça oranı) ve hormon profili bulguları PKOS aleyhine, CRP ve lipid profili her iki grupta da benzer olması, bölgedeki beslenme faktörleri (balık, çay, kara lahana vb.) ile alakalı olabilir.

Yaptığımız literatür araştırmasına göre PKOS olan hastalarda kanda ve servikal mukus örneğinde DHA seviyesini tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada PKOS olan hastalarda DHA'nın serum ve servikal mukus örneğindeki değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu kadınların serum DHA düzeyleri yüksek saptanmış olup istatistiksel analizde PKOS hastalarında fark anlamlı

bulunmuştur. Ancak iki grubun servikal mukus DHA ortalaması arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak PKOS olan hastalarda kontrol grubuna göre serum DHA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup servikal yıkama sıvısı DHA oranları açısından her iki grup benzerlik göstermiştir. Serum DHA seviyesinin yüksek saptanması ve servikal mukusun serum değerlerinden (PKOS hastalarında kontrol grubuna göre serum/servikal mukus oranı) daha düşük tespit edilmesi PKOS hastalarındaki DHA yüksekliğinin yavaş metabolize edilmesine ve aktif mediatörünü vücudun etkin kullanamamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Araştırmamız alanında literatürün ilk çalışması olup bu konuda geniş serili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis.” *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 1982 [cited 2023 Feb 4];37(2):59–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7033852/>
2. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul 1;106(1):6–15.
3. Fauser BCJM, Tarlatzis, Fauser, Chang, Aziz, Legro, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* [Internet]. 2004 Jan [cited 2023 Mar 4];19(1):41–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688154/>
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 [cited 2023 Mar 4];91(11):4237–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940456/>
5. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1980 Jan 1 [cited 2023 Feb 26];50(1):113–6. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/50/1/113/2679498>
6. Nasir M, Bloch MH. Trim the fat: the role of omega-3 fatty acids in psychopharmacology. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2023 Feb 11];9:204512531986979. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489174/>
7. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: From infancy to aging. *Neurobiol Aging*. 2005 Dec 1;26(1):98–102.
8. Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Docosaheptaenoic acid, 22:6n-3: Its roles in the structure and function of the brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019 Dec 1;79:21–31.

9. Sun GY, Simonyi A, Fritsche KL, Chuang DY, Hannink M, Gu Z, et al. Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 Sep 1;136:3–13.
10. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2003 Jul 1;80(1):123–7.
11. Kelly CCJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JMC, Sattar N. Low Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. 2001 [cited 2023 Jun 16]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/6/2453/2848804>
12. Pang Y, Zhao Y, Qiao J. Genetic basis of metabolism and inflammation in PCOS. *Human Reproductive and Prenatal Genetics*. 2023 Jan 1;531–63.
13. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2023 Feb 26];89(5):2160–5. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/89/5/2160/2844315>
14. Demir M, Kalyoncu S, Ince O, Ozkan B, Kelekci S, Saglam G, et al. Endometrial Flushing Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 2 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome, Leiomyoma and Endometrioma: Comparison with Healthy Controls. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 26];79(5):517–23. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0829-3873>
15. Wang Y, He J, Yang J. Eicosapentaenoic Acid Improves Polycystic Ovary Syndrome in Rats via Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1 (SREBP-1)/Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Pathway. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018 Apr 8 [cited 2023 Feb 26];24:2091. Available from: [/pmc/articles/PMC5907624/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186596/)
16. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 1990 [cited 2023 Feb 4];4(1):51–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186596/>

17. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* [Internet]. 1996 [cited 2023 Feb 4];11(1):29–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671153/>
18. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017 May 1;26(3):555–8.
19. Azziz R. A Brief History of Androgen Excess. *Androgen Excess Disorders in Women* [Internet]. 2006 Nov 7 [cited 2023 Feb 4];3–16. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-179-6_1
20. Culiner A, Shippel S. VIRILISM AND THECA-CELL HYPERPLASIA OF THE OVARY: A SYNDROME. *BJOG* [Internet]. 1949 Jun 1 [cited 2023 Feb 4];56(3):439–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.1949.tb07115.x>
21. EBSCOhost | 124409781 | Polikistik over sendromunun keşfedilme tarihi. [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://web.p.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authType=crawler&jrnl=18995276&AN=124409781&h=hJkkL9jic9CZOqXs9LVk7nZYieXRCIBXexfy1ULpwCaJPJ5U0HJ7Z7GBOZHwrzaodWHW7Grwk6HrtEGT1t9gYA%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhasHurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authType%3dcrawler%26jrnl%3d18995276%26AN%3d124409781>
22. 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* [Internet]. 1958 [cited 2023 Feb 4];18(11):1202–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13587638/>
23. Stein IF, Cohen MR. Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries—Amenorrhea and sterility. *Am J Obstet Gynecol*. 1939 Sep 1;38(3):465–80.
24. Turan V, Erdoğan M, Yeniel Ö, ... MEET, 2011 undefined. Polikistik over sendromu tanısı konmuş 89 hastanın biyokimyasal, hormonal kan parametrelerinin ve klinik bulgularının incelenmesi. *egetipdergisi.com.tr* [Internet]. [cited 2023 Feb 4]; Available from: <http://egetipdergisi.com.tr/en/download/article-file/350481>

25. Polikistik Over Sendromu (PCOS) Kanıta Dayalı Metodoloji Çalışmayı | NICHD - Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü [Internet]. [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/newsroom/resources/spotlight/112112-pcos>
26. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Mar 4];33(9):1602–18. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/9/1602/5056069>
27. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 4];58(2):182–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830595/>
28. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 [cited 2023 Feb 4];91(11):4237–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940456/>
29. Spritzer PM. Primary and secondary prevention of metabolic and cardiovascular comorbidities in women with polycystic ovary syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 27];37(1):01–4. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbgo/a/f5wrKJVqJnXVRLBcNk3PG5Q/?lang=en>
30. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Transl Pediatr* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Mar 4];6(4):248. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/>
31. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med* [Internet]. 2020 Mar 24 [cited 2023 Mar 4];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32204714/>
32. Rosencrantz MA, Coffler MS, Haggan A, Duke KB, Donohue MC, Shayya RF, et al. Clinical evidence for predominance of delta-5 steroid production in women with

- polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Feb 4];96(4):1106–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270326/>
33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 [cited 2023 Feb 4];91(11):4237–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940456/>
 34. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Feb 4];106(1):6–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233760/>
 35. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 4];8(56):96351–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221211/>
 36. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, Chizen DR, Pierson RA, Lehotay DC, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome phenotypes using updated criteria for polycystic ovarian morphology: An assessment of over 100 consecutive women self-reporting features of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Sciences* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2023 Mar 5];21(8):1034–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1177/1933719114522525>
 37. Ertürk B, Pabuçcu R, Yılmaz N, İşçi Bostancı E, Timur H, Göksan PABUÇCU E, et al. Farklı Fenotiplere Sahip Polikistik Over Sendromlu Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Yönünden Değerlendirilmesi Characteristics of Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome in a Turkish Population: a Prospective Study ORİJİNAL ARAŞTIRMA *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi*. 2021;
 38. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing Discrete Subsets of Polycystic Ovary Syndrome as Defined by the Rotterdam Criteria: The Impact of Weight on Phenotype and Metabolic Features. *J*

- Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2023 Mar 5];91(12):4842–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/12/4842/2656315>
39. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with Polycystic Ovaries But Not Overt Hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2023 Mar 5];91(10):3922–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/10/3922/2656499>
 40. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DEL. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. Gynecological Endocrinology. 1997;11(2):111–7.
 41. Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. Nucleic Acids Res [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 26];44(D1):D1032–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578565/>
 42. Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Med [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 26];32(3):159–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24715510/>
 43. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP. Gonadotropin-Releasing Hormone Pulses: Regulators of Gonadotropin Synthesis and Ovulatory Cycles. Recent Prog Horm Res. 1991 Jan 1;47(1):155–89.
 44. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. Human Reproduction [Internet]. 1993 Nov 1 [cited 2023 Feb 26];8(suppl_2):123–8. Available from: https://academic.oup.com/humrep/article/8/suppl_2/123/617226
 45. Hortu I, Karadadas N. Pathophysiology of the Polycystic Ovary Syndrome Endometriosis View project stem cell View project. [cited 2023 Feb 26]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/338160240>
 46. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 Feb 26];98(12):4565–92. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/12/4565/2833703>

47. Rosenfield RL. OVARIAN AND ADRENAL FUNCTION IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Jun 1;28(2):265–93.
48. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Feb 26];68(5):209–17. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/101538>
49. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):300–5.
50. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Insulin Enhancement of Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Release by Cultured Pituitary Cells. *Endocrinology* [Internet]. 1981 Apr 1 [cited 2023 Feb 26];108(4):1441–9. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/108/4/1441/2592055>
51. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A. High Prevalence of Metabolic Syndrome in First-Degree Male Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome Is Related to High Rates of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2023 Feb 26];94(11):4361–6. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/11/4361/2596630>
52. Jones MR, Mathur R, Cui J, Guo X, Azziz R, Goodarzi MO. Independent Confirmation of Association between Metabolic Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome and Variation in the Type 6 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Gene. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2023 Feb 26];94(12):5034–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/12/5034/2597208>
53. FERRIMAN D, GALLWEY JD. CLINICAL ASSESSMENT OF BODY HAIR GROWTH IN WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1961 Nov 1 [cited 2023 Feb 26];21(11):1440–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/21/11/1440/2719628>
54. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Feb 26];16(1):51–64. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/16/1/51/703440>

55. Barth JH, Clark S. Acne and hirsuties in teenagers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Feb 1;17(1):131–48.
56. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1988 [cited 2023 Feb 26];19(5 Pt 1):831–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3192772/>
57. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Feb 26];37:98–118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387253/>
58. Van Uytanghe K, Stöckl D, Kaufman JM, Fiers T, De Leenheer A, Thienpont LM. Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Biochem* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 26];38(3):253–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708548/>
59. PACHE TD, CHADHA S, GOOREN LJG, HOP WCJ, JAARSMA KW, DOMMERHOLT HBR, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* [Internet]. 1991 [cited 2023 Feb 26];19(5):445–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1757084/>
60. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society PCOM in the general population PCOM in particular situations † Polycystic Ovaries as an Indicator of Ill Health Is there any evidence in healthy women that PCOM confers risk of ill health? Does PCOM in PCOS confer any extra health risk? † Defining PCOM in 2013: Which Guidelines? Guidelines for clinical practice Guidelines for research † Conclusions. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 9];20(3):334–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

61. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2023 Feb 27];19(7):527–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1464-5491.2002.00745.x>
62. Yıldız Y, Özakşit G, Gül YAPAR EYİ E, Özgü E, Serdar ÜNLÜ B, ENERĞİN Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi H, et al. POLİKİSTİK OVER HASTALARINDA İNSULİN DİRENCİ, METABOLİK DURUM VE METABOLİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2023 Feb 27];9(34):1413–20. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jgon/issue/51920/676269>
63. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2023 Feb 27];65(2):137–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2006.02587.x>
64. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan 1;97(1):28-38.e25.
65. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2023 Feb 27];93(10):3671–89. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/10/3671/2627256>
66. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2023 Feb 27];95(5):2038–49. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/5/2038/2596456>

67. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA [Internet]. 2002 Jan 16 [cited 2023 Feb 27];287(3):356–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194559>
68. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. METABOLİK SENDROM KILAVUZU HAZIRLAYANLAR (Soyad alfabetik sırasına göre).
69. Asuncio'n M, Asuncio'n A, Calvo RM, San Milla'n JL, Milla'n M, Sancho J, et al. A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2023 Feb 27];85(7):2434–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/7/2434/2851932>
70. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2023 Feb 27];86(3):1175–80. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/3/1175/2847650>
71. Yazar S, Begüm Yıldızhan D, Üniversitesi Tıp Fakültesi M, Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı K, Yıldızhan B, Gökçe Anık İlhan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve. Polikistik Over Sendromunda Uzun Dönem Sağlık Sorunları Long Term Health Problems Caused by Polycystic Ovary Syndrome. Van Tıp Derg. 2016;23(3):301–6.
72. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. The Lancet. 2003 May 24;361(9371):1810–2.
73. 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 [Internet]. 2010 Jun 30 [cited 2023 Feb 27];8(1):1–10. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-41>
74. Konishi I, Koshiyama M, Mandai M, Kuroda H, Yamamoto S, Nanbu K, et al. Increased Expression of LH/hCG Receptors in Endometrial Hyperplasia and Carcinoma in Anovulatory Women. Gynecol Oncol. 1997 May 1;65(2):273–80.

75. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of Women with Polycystic Ovary Syndrome at Long-term Follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998 Jul 1;51(7):581–6.
76. Mosgaard BJ, Lidegaard Ø, Kjær SK, Schou G, Andersen AN. Ovarian stimulation and borderline ovarian tumors: a case-control study. *Fertil Steril*. 1998 Dec 1;70(6):1049–55.
77. Talbott EO, Zborowski J V., Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease: review of the evidence. *Int Congr Ser*. 2004 Apr 1;1266(C):233–40.
78. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1995 Jul 1;96(1):520–7.
79. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2023 Feb 27];82(7):2248–56. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/82/7/2248/2866018>
80. İbrahim Boyar H. Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar Female infertility and endocrinological diseases. *Dicle Medical Journal* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 27];40(4):700–3. Available from: www.diclemedj.org
81. Joshi J, Bhandarkar S, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* [Internet]. 1993 [cited 2023 Mar 5];39(3):137. Available from: <https://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=1993;volume=39;issue=3;spage=137;epage=41;aualast=Joshi>
82. BOYAR Hİ. Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar. *Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 Mar 5];40(4):700–3. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/dicletip/issue/4708/64387>
83. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital Adrenal Hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol*

- [Internet]. 2018 May 27 [cited 2023 Mar 5];65(1):25–33. Available from: <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/2343/1632>
84. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine* [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2023 Mar 6];50(1):32–50. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-015-0656-0>
 85. Alikapifoğlu A, Genitalya'ya A, Yaklaşım K. • 2003 • cilt 12 • sayı 4 • 141.
 86. Sciarra F, Tosti-Croce C, Toscano V. Androgen-secreting adrenal tumors. *Minerva Endocrinol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Mar 11];20(1):63–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7651284/>
 87. Rojewska P, Meczekalski B, Bala G, Luisi S, Podfigurna A. From diagnosis to treatment of androgen-secreting ovarian tumors: a practical approach. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 11];38(7):537–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35647677/>
 88. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010 Sep 1;67(1):91–3.
 89. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi İ, Ali ismet Tekirdağ O. Premature Ovaryan Yetmezliğe Klinik Yaklaşım.
 90. HASDEMİR PS, TERZİ H, KOLTAN SO. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularına yaklaşım: infertilite tedavisi ve uzun dönem yönetim. *Kocaeli Tıp Dergisi* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Mar 11];4(1):13–8. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/kotder/issue/38596/447836>
 91. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Dec 18 [cited 2023 Feb 4];6(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379699/>
 92. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 6];25:391–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16011472/>

93. Güner E. Polikistik over sendromlu hastalarda serum visfatin seviyelerinin obezite ile ilişkisi. 2021 [cited 2023 Feb 4]; Available from: <http://openaccess.amasya.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12450/1745>
94. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 4];3(1):25–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=djwh20>
95. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002 Aug 1;13(6):251–7.
96. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2001 [cited 2023 Feb 4];98(2):325–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11506853/>
97. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. Wood AJJ, editor. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340906> [Internet]. 1996 Feb 29 [cited 2023 Feb 4];334(9):574–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199602293340906>
98. 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 Jan 1;87(1):113–20.
99. Moll E, Van der veen F, Van wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2023 Feb 4];13(6):527–37. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/13/6/527/684229>
100. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* [Internet]. 1995 [cited 2023 Feb 5];10(10):2705–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8567797/>
101. Jamal M, Gunay Y, Capper A, Eid A, Heitshusen D, Samuel I. Roux-en-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves

- conception rates: a 9-year analysis. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Feb 5];8(4):440–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169760/>
102. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Álvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Feb 5];90(12):6364–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189250/>
 103. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2003 Nov 14 [cited 2023 Feb 5];1(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1477-7827-1-109>
 104. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2013 Jul 5 [cited 2023 Feb 5];373(1–2):77–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084977/>
 105. Imani B, Eijkemans MJC, Te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1998 Jul [cited 2023 Feb 5];83(7):2361–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9661609/>
 106. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J* [Internet]. 1988 Oct 22 [cited 2023 Feb 5];297(6655):1024–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/297/6655/1024>
 107. Casper RF, Mitwally MFM. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Feb 5];54(4):685–95. Available from: https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2011/12000/Use_of_the_Aromatase_Inhibitor_Letrozole_for.19.aspx
 108. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase Inhibition Improves Ovarian Response to FSH: A Potential Option for Low Responders During Ovarian Stimulation. *Fertil*

- Steril [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2023 Feb 5];75(4):S8–9. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028201017174/fulltext>
109. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Feb 5];22(4):289–94. Available from: https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2010/08000/Letrozole_for_ovulation_induction_and_controlled.7.aspx
 110. Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Feb 5];5(3):262. Available from: </pmc/articles/PMC3604833/>
 111. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Mar 1;89(3):505–22.
 112. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013 Aug 1;78(8):767–72.
 113. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2023 Feb 5];18(8):1626–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871872/>
 114. Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Human Reproduction* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2023 Feb 5];27(2):468–73. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/2/468/2919315>
 115. Amker SAK, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Human Reproduction* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Feb 6];19(8):1719–24. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/19/8/1719/2356431>
 116. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line

- method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2023 Feb 6];24(1):219–25. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/24/1/219/687666>
117. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2023 Feb 6];2012(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001122.pub4/full>
 118. Aquino CI, Nori SL. Complementary Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *Transl Med UniSa* [Internet]. 2014 Apr [cited 2023 Feb 6];9:56. Available from: </pmc/articles/PMC4012377/>
 119. Tezi YL, Prof D, Kurtoğlu F. FARELERDE OMEGA-3 YAĞ ASİTİ VE ZEYTİNYAĞI KATKILARININ LİPİT METABOLİZMASINA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.
 120. Omega Yağ Asitleri: Biyolojik Etkileri ve Bitkisel Kaynakları Omega Fatty Acids: Biological Effects and Herbal Sources.
 121. Regidor PA, Mueller A, Sailer M, Santos FG, Rizo JM, Egea FM. Chronic Inflammation in PCOS: The Potential Benefits of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators (SPMs) in the Improvement of the Resolutive Response. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jun 20];22(1):1–14. Available from: </pmc/articles/PMC7795660/>
 122. Palmer LS, Kennedy C. Fundamental Food Requirements for Growth of Rat. V. Influence of Fat in Diet.*. <https://doi.org/10.3181/00379727-26-4330> [Internet]. 1929 Mar 1 [cited 2023 Jun 16];26(6):427–30. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-26-4330?journalCode=ebma>
 123. Dijck-Brouwer DAJ, Hadders-Algra M, Bouwstra H, Decsi T, Boehm G, Martini IA, et al. Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Jan 1;72(1):21–8.

124. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal Supplementation With Very-Long-Chain n-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Feb 12];111(1):e39–44. Available from: [/pediatrics/article/111/1/e39/28488/Maternal-Supplementation-With-Very-Long-Chain-n-3](#)
125. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, De Ferrari GM, Colivicchi F, Desideri G, et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: Their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Mar 1;28(3):197–205.
126. Simonetto M, Infante M, Sacco RL, Rundek T, Della-Morte D. A Novel Anti-Inflammatory Role of Omega-3 PUFAs in Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Jun 22];11(10). Available from: [/pmc/articles/PMC6835717/](#)
127. Yano M, Kishida E, Iwasaki M, Kojo S, Masuzawa Y. Docosahexaenoic Acid and Vitamin E Can Reduce Human Monocytic U937 Cell Apoptosis Induced by Tumor Necrosis Factor. *J Nutr*. 2000 May 1;130(5):1095–101.
128. Ouladsahebmadarek E, Khaki A, Khanahmadi S, Ashtiani HA, Paknejad P, Ayubi MR. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acid (omega-3) on polycystic ovary syndrome induced rats under diet. *Iran J Basic Med Sci* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Jun 18];17(2):123. Available from: [/pmc/articles/PMC3976750/](#)
129. Komal F, Khan MK, Imran M, Ahmad MH, Anwar H, Ashfaq UA, et al. Impact of different omega-3 fatty acid sources on lipid, hormonal, blood glucose, weight gain and histopathological damages profile in PCOS rat model. *J Transl Med* [Internet]. 2020 Sep 14 [cited 2023 Jun 18];18(1):1–11. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12967-020-02519-1>
130. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin*

- Med Insights Reprod Health [Internet]. 2019 Jan [cited 2023 Jun 12];13:117955811987404. Available from: [/pmc/articles/PMC6734597/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34597/)
131. Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. Arch Intern Med [Internet]. 2006 Oct 23 [cited 2023 Jun 14];166(19):2081–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060537/>
 132. Ollila MME, Piltonen T, Puukka K, Ruokonen A, Järvelin MR, Tapanainen JS, et al. Weight Gain and Dyslipidemia in Early Adulthood Associate With Polycystic Ovary Syndrome: Prospective Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Jun 12];101(2):739–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26652764/>
 133. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. Sleep Med Clin [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Jun 12];3(1):37. Available from: [/pmc/articles/PMC2390828/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2390828/)
 134. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. Hum Reprod Update [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jun 12];24(4):455–67. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
 135. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):1073-1079.e11.
 136. Makhija N, Tayade S, Toshniwal S, Tilva H. Clinico-Metabolic Profile in Lean Versus Obese Polycystic Ovarian Syndrome Women. 2023;
 137. Chen Q, Wang J, Wang J, Lin J, Chen L, Lin L song, et al. Erythrocyte ω -3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with the risk of oral cancer: a case-control study. Nutrition & Diabetes 2020 10:1 [Internet]. 2020 Sep 28 [cited 2023 Jun 19];10(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41387-020-00140-1>
 138. Höbek Akarsu R, İlkin E, Büyükkaplan B, Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Y, Mehmet Tarman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi E,

Toplum Sağlığı Merkezi S. Smyrna Tıp Dergisi Araştırma Makalesi Genç Kadınlarda Polikistik Over Sendromu ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi
Determination of Polycystic Over Syndrome and Affecting Factors in Young Women.

139. Oladipupo I, Ali T, Hein DW, Pagidas K, Bohler H, Doll MA, et al. Association between cigarette smoking and ovarian reserve among women seeking fertility care. PLoS One [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jun 12];17(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36512605/>
140. Munro MG, Balen AH, Cho SH, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. Hum Reprod [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jun 12];37(10):2446. Available from: [/pmc/articles/PMC9527465/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36512605/)
141. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Haththotuwa R, Kriplani A, Bahamondes L, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. International Journal of Gynecology & Obstetrics [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jun 13];143(3):393–408. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.12666>
142. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertil Steril [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Jun 15];94(6):2197–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303485/>
143. 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. Human Reproduction [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Jun 14];31(12):2841–55. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew218>
144. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. J Clin Ultrasound [Internet]. 1981 [cited 2023 Jun 14];9(5):219–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6787087/>
145. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update

- [Internet]. 2003 Nov [cited 2023 Jun 14];9(6):505–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14714587/>
146. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Jun 13];69(4):274–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110726/>
 147. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Human Reproduction* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2023 Jun 13];26(11):3123–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der297>
 148. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2023 Jun 15];20(3):334–52. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt061>
 149. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human Reproduction* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Jun 14];29(4):791–801. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det469>
 150. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct 1;18(5):685–706.
 151. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 Jul 1;139(1):59–64.
 152. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde C. Identification of Virilizing Adrenal Tumors in Hirsute Women. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410133311502> [Internet]. 1994 Oct 13 [cited 2023

- Jun 15];331(15):968–73. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199410133311502>
153. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Dec 1;167(6):1807–12.
 154. Brown ZA, Louwers Y V., Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, De Jong FH, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril*. 2011 Nov 1;96(5):1259–65.
 155. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Bernardi M, Pratelli L, et al. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1996 [cited 2023 Jun 15];81(3):1173–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8772596/>
 156. Luque-Ramírez M, Alpañés M, Sanchón R, Fernández-Durán E, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Referral bias in female functional hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Jun 14];173(5):603–10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0646>
 157. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1048-1058.e2.
 158. Younis A, Hawkins K, Mahini H, Butler W, Garelnabi M. Serum tumor necrosis factor- α , interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, pcpos, or unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2014 Nov 22 [cited 2023 Jun 18];31(11):1445–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-014-0237-9>
 159. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease☆. *Clin Biochem*. 2001 Jul 1;34(5):407–13.

160. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive Oxygen Species-Induced Oxidative Stress in the Development of Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2023 Jun 18];91(1):336–40. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1696>
161. Dincer Y, Akcay T, Erdem T, Ilker Saygili E, Gundogdu S. DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione level in women with polycystic ovary syndrome. <http://dx.doi.org/10.1080/00365510500375263> [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Jun 18];65(8):721–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365510500375263>
162. Yuan J, Wen X, Jia M, Shaanxi MJ. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids on hormones, oxidative stress, and inflammatory parameters among polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. [cited 2023 Jun 19]; Available from: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2018>
163. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, et al. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Endothelial Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2001 Mar 13 [cited 2023 Jun 18];103(10):1410–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.103.10.1410>
164. Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*. 2012 Jan 1;97(1):7–12.
165. Yavasoglu I, Kucuk M, Cildag B, Arslan E, Gok M, Kafkas S. A Novel Association Between Polycystic Ovary Syndrome and *Helicobacter pylori*. *Am J Med Sci*. 2009 Sep 1;338(3):174–7.
166. Morin-Papunen LC, Duleba AJ, Bloigu A, Järvelin MR, Saikku P, Pouta A. Chlamydia antibodies and self-reported symptoms of oligo-amenorrhea and hirsutism: A new etiologic factor in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*. 2010 Oct 1;94(5):1799–804.
167. Dursun E, Akalın FA, Güncü GN, Çnar N, Aksoy DY, Tözüm TF, et al. Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Jan 1;95(1):320–3.
168. Prostek A, Gajewska M, Kamola D, Bałasińska B. The influence of EPA and DHA on markers of inflammation in 3T3-L1 cells at different stages of cellular

- maturation. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2014 Jan 3 [cited 2023 Jun 19];13(1):3. Available from: [/pmc/articles/PMC3903018/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/253903018/)
169. Stark KD, Van Elswyk ME, Higgins MR, Weatherford CA, Salem N. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res*. 2016 Jul 1;63:132–52.
 170. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2018 Mar 27 [cited 2023 Jun 18];16(1):1–13. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-018-0346-x>
 171. Neuhofer A, Zeyda M, Mascher D, Itariu BK, Murano I, Leitner L, et al. Impaired Local Production of Proresolving Lipid Mediators in Obesity and 17-HDHA as a Potential Treatment for Obesity-Associated Inflammation. *Diabetes* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Jun 20];62(6):1945–56. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/db12-0828>
 172. Kasim-Karakas SE, Almarino RU, Gregory L, Wong R, Todd H, Lasley BL. Metabolic and Endocrine Effects of a Polyunsaturated Fatty Acid-Rich Diet in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2023 Jun 19];89(2):615–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030666>
 173. Lu L, Li X, Lv L, Xu Y, Wu B, Huang C. Dietary and serum n-3 PUFA and polycystic ovary syndrome: a matched case–control study. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2022 Jul 14 [cited 2023 Jun 18];128(1):114–23. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/abs/dietary-and-serum-n3-pufa-and-polycystic-ovary-syndrome-a-matched-casecontrol-study/0553A83A62033A164DA49E594281FE35>
 174. Mousa A, Huynh K, Ellery SJ, Strauss BJ, Joham AE, De Courten B, et al. Novel Lipidomic Signature Associated With Metabolic Risk in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Apr 19 [cited 2023 Jun 19];107(5):e1987–99. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab931>

175. Tian Y, Zhang J, Li M, Shang J, Bai X, Zhang H, et al. Serum fatty acid profiles associated with metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 19];14:1077590. Available from: [/pmc/articles/PMC10102484/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40102484/)
176. Mohiyiddeen L, Hardiman A, Fitzgerald C, Hughes E, Mol BWJ, Johnson N, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jun 17];2015(5). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003718.pub4/full>



EKLER:

EK-1. Etik Kurul Onayı



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-508
Konu : Etik Kurul

17.10.2022

Sayın Prof. Dr. Bülent YILMAZ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “**Dokosaheksaenoik asit (DHA) Serum ve Servikal Mukus Örneği Değerlerinin Polikistik Over Sendromu (PKOS) Olan Hastalarda ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması**” isimli başvurunuz etik kurulunuz yönergesine göre 13.10.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2022/183 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : 641beb568226 **Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>**

Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Rize / TÜRKİYE
Telefon No : +90 (464) 223 61 26 Faks No : +90 (464) 223 53 76
e-Posta : Internet.Adresi:http://www.erdogan.edu.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için : BURAK HANKAYA
Bilgisayar İşletmeni



EK-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın katılımcı;

Ben Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan bir öğretim görevlisi doktorum.

Bu araştırma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından hazırlanmıştır. Sizi bu araştırmaya katılmaya davet ediyoruz.

Araştırmanın amacı 18-40 yaş grubundaki polikistik over sendrom (PKOS) hastalığı olan kadınlarda Dokosaheksaenoik asit 'in (DHA) önemi olup olmadığını saptamak ve çözüm önerileri oluşturmaktır.

Bu araştırma kapsamında size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

Bunun için size yüz yüze bir anket uygulanacak, boy uzunluğunuz, vücut ağırlığınız ölçülecek, ultrason bakılacak, kan örnekleri alınacaktır. Ayrıca bu araştırma kapsamında, size vajinal muayene yapılacak ve rahim ağzındaki akıntıdan (servikal mukus) örnek alınacaktır. Ankete vereceğiniz cevaplar araştırmacılar dışında kimse tarafından kullanılmayacak, verdiğiniz bilgiler titizlikle gizli tutulacaktır. İsim ve kimlik bilgileriniz alınmayacaktır. Sizlerden elde edeceğimiz bilgiler ışığında, toplumdaki polikistik over sendrom (PKOS) hastalığı olan kadınlarda Dokosaheksaenoik asit (DHA) ilişkisi hakkında fikirler üreteceğiz.

Bu işlemde size herhangi bir tedavi uygulanmadığından, herhangi bir yarar veya zarar söz konusu değildir. Araştırmaya katılımınız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırma yaklaşık 20 dakika sürecektir. İstedığınız anda araştırmayı sonlandırma hakkına sahipsiniz. Araştırmadan çıkmanız aleyhinize bir durum oluşturmayacaktır.

Çalışmamızdan elde edilecek size ait tıbbi kayıtlara, etik kurum ve diğer sağlık otoriterleri erişim sağlayabilecektir. Bu formu imzalayarak söz konusu erişime izin vermiş sayılacaksınız.

Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Araştırmamıza gönüllü katılımınız ve sorularımıza içtenlikle vereceğiniz

cevaplar ve ultrason ve laboratuvar bulgularınız polikistik over sendrom (PKOS) hastalığı ve Dokosaheksaenoik asit (DHA) konularında yol gösterici olacaktır.

Herhangi bir yan etki olması halinde telefon numaralarımız bu formda mevcuttur. Bu araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı 84 'tir. Sizden alınacak örnek bilimsel amaçlarla kullanılacaktır.

Katkılarınız için şimdiden teşekkür ederiz.

İletişim telefon no: Sorumlu araştırmacı: Prof. Dr. Bülent Yılmaz

Yardımcı araştırmacı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Kağıtçı

Yardımcı araştırmacı: As. Dr. Çiğdem Can Bayrak

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışma kapsamında anket uygulanıp, boy uzunluğumun, vücut ağırlığının ölçüleceği ve ultrason bakılacağı ve kan ve servikal mukus örneklerinin alınacağı anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih: