



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SONRASI KONTROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fethiye Esra YÜZBAŞIOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU

Manisa, 2024



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SONRASI KONTROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fethiye Esra YÜZBAŞIOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU

Manisa, 2024

ÖNSÖZ

Asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum, her zorlukta yardımlarını esirgemeyen ve kendime örnek aldığım çok kıymetli hocam, tez danışmanım, aynı zamanda Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU' ya;

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin cerrahi bilgi, beceri ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emekleri geçen ve kendimi mesleki açıdan geliştirmemde yardımcı olan sayın Prof. Dr. Yıldız UYAR , Prof. Dr. Aslı GÖKER, Prof. Dr. Semra ORUÇ, Prof. Dr. Tefik GÜVENAL, Prof. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN, , Prof. Dr. Hasan Tayfun ÖZÇAKIR, Prof. Dr. Pınar Solmaz HASDEMİR, Dr. Öğr. Gör. Kemal SARSMAZ' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanış aşamasında yardımcı olan 2. Tez Danışmanım sayın Prof. Dr. Necip KUTLU, 3. Tez Danışmanım sayın Prof. Dr. Ece ONUR ve Araş. Görev. Dr. Beste MENTEŞE' ye;

Eğitimime katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili kıdemlilerime, tez çalışmamda bana yardımcı olan güzel anılar biriktirmemi sağlayan, hastanedeki ailem olan asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım boyunca desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen tüm hemşire arkadaşlarıma, poliklinik ve servisimizdeki tüm tıbbi sekreter ve yardımcı sağlık personellerimize;

Tıp fakültesini kazandığım günden beri her anımda yanımda olan, bugünlere ulaşmamda emek ve özverilerini esirgemeyen, desteklerini daha ben istemeden fedakarca sergileyen çok sevdiğim annem Lütfiye YÜZBAŞIOĞLU'na ve babam Mehmet Selahaddin YÜZBAŞIOĞLU'na, hayatımda çok özel bir yere sahip bitanecik kız kardeşim Emine YÜZBAŞIOĞLU'na, aynı evi paylaştığım, bana her zaman şefkatle kucak açan canım melek anneannem Emine AKGÜL' e, teşekkürler.

Dr. Fethiye Esra YÜZBAŞIOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
TABLO DİZİNİ.....	3
ŞEKİL DİZİNİ.....	3
KISALTMALAR.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	6
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
II. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS).....	10
2.1.1 Tarihçesi ve Prevelans.....	10
2.1.2 Tanı Kriterleri.....	11
2.2 PATOFİZYOLOJİ.....	13
2.2.1 Genetik Faktörler.....	14
2.2.2 Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon.....	14
2.2.3 İntrinsik Over Patolojisi Sonucu Artmış Ovaryan Androjen Üretimi.....	16
2.2.4 Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Androjen Üretim Artışı.....	16
2.2.5 İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi.....	17
2.2.6 PKOS ve Oksidatif Stres.....	19
2.3 PKOS'TA KLİNİK BULGULAR VE LABORATUVAR.....	20
2.4 PKOS TEDAVİSİ.....	22
2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı.....	22
2.4.2. Kombine Oral Kontraseptifler.....	23
2.4.3. Antiandrojenler.....	25
2.4.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar.....	26
2.5 BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	27

2.5.1 Östrojen ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi.....	27
2.5.2 Progesteron ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi	28
2.5.3 Testosteron ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi.....	29
2.5.4 Bilişsel İşlevlerin Analizi.....	30
2.6 PKOS'LU KADINLARDA BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	30
2.7 OKSİDATİF STRES.....	31
2.7.1 PKOS ve Oksidatif Stres ilişkisi.....	32
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
IV. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	36
V. BULGULAR.....	37
VI. TARTIŞMA.....	44
VII. SONUÇ.....	51
VIII. KAYNAKLAR.....	52
IX.EKLER.....	66

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. PKOS patofizyolojisi.....	13
Şekil 2. PKOS tanısında kullanılan kriterler.....	15
Şekil 3. Seks Steroid Sentezi.....	17
Şekil 4. İnsülin Reseptörü.....	18
Şekil 5. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması.....	21
Şekil 6. PKOM görünümü.....	22
Şekil 7. Oksidatif stres ile PKOS komplikasyonları arasındaki ilişki.....	33
Şekil 8: Bilişsel Fonksiyon Testlerinin Tedavi Sonrası Değişimi.....	41

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. PKOS ve sendromun fenotipik özelliklerinin prevalansı.....	11
Tablo 2. PKOS tanı kriterleri.....	12
Tablo 3. Rotterdam tanı kriterlerinin klinik ve biyokimyasal korelasyonu....	13
Tablo 4: Kombine oral kontraseptiflerin kullanım kontrendikasyonları.....	24
Tablo 5: Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 6: Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası anti-oksidan parametrelerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 7: Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası bilişsel test parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 8: Testosteron ve Bilişsel Testler Spearman's Korelasyon Sonuçları..	42
Tablo 9: T değişimi için tabakalı analiz.....	43
Tablo 10: Androstenedion değişimi için tabakalı analiz.....	43

KISALTMALAR

PKOS: Polikistik over sendromu

T: Testosteron

DHEAS: Dihidro epiandrosteron sülfat

ROS: Reaktif oksijen türleri

RTms: Reaksiyon zamanı testi

DT-DT süre: Stres altında tepki verme hızı-kalitesi testi

SPMIQ: Muhakeme yeteneği testi

LVT: Görsel algı-dikkat testi

TAVT: Görsel hafıza testi

TOS: Total oksidatif stres

TAS: Total antioksidan status

AMH: Anti müllerian hormon

LH: Lüteinizan hormon

FSH: Folikül stimüle edici hormon

PKOM: Polikistik overyan morfoloji

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

KOK: Kombine oral kontraseptif

EE: Etinil östrodiol

CPA: Siproteron asetat

VTs: Viyana test sistemi

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi ve Tedavi Sonrası Kontrolü

Amaç: Bu çalışma polikistik over sendromu bulunan kadınlarda oral kontraseptif tedavisi ile bilişsel işlevler ve klinik bozuklukları düzeltmek, yaşam kalitesini arttırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 20-30 yaş arası, Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu (PKOS) tanısı almış 39 kadın üzerinde gerçekleştirildi. Tedavi sonrasında 39 hastadan 34'ü kontrole geldi, 1 tanesi gebe kaldı. Çalışmanın etik kurul onayı alındıktan sonra, katılımcılar bilgilendirilerek onam formu imzalamıştır. Katılımcılardan adet döngülerinin 2. günü 5 mL venöz kan örneği alınmış ve çeşitli hormon ve lipid parametreleri (FSH, LH, östradiol, total testosteron, prolaktin, TSH, insülin, glukoz, kolesterol, trigliserid vb.) ile antioksidan seviyeleri ölçülmüştür. Serum örnekleri -80 °C'de saklanmış, analizler spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara ayrıca çeşitli bilişsel işlev testleri uygulanmıştır (DT,SPM,LVT,TAVTMB). İstatistiksel analizler nonparametrik Friedman ve Wilcoxon testleriyle gerçekleştirilmiş, $p < 0.05$ sonuçları anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmanın sonunda, ilk kontrolleri tamamlanan kadınlara 3 ay boyunca Diane 35 tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrası tekrar kan örneği alınarak hormon ve antioksidan düzeyleri yeniden ölçülmüştür.

Bulgular: PKOS tanısı alan hastalara verdiğimiz 3 aylık tedavi sonrasında kadınların muhakeme yeteneğinde artış, tepki verme sürelerinin hızlanma, olaylar arasındaki ilişkileri anlama, değerlendirme yeteneklerinin arttığı, gözlem ve mantığa uygun olarak soyut görsel şekiller arasındaki ilişkilerin kavranması konusunda geliştikleri ve IQ skorlarında artış, görsel hafıza ve

algılama performansında iyileşmeyle ilgili anlamlı sonuçlar elde ettik. Görsel takip ve dikkat testinde anlamlı farklılık saptamadık. Hastalara tedavi öncesi ve sonrası serum kanlarında ölçtüğümüz tas ve tos değerlerinde anlamlı değişiklik saptamadık.

Tartışma: Polikistik over sendromu bulunan kadınlarda oral kontraseptif tedavisi ile bilişsel işlevler ve klinik bozuklukları düzeltmek, yaşam kalitesini arttırmak amaçlanarak düzenlediğimiz tezimizde önemli gelişmeler kaydettik. Ancak oksidatif stres üzerinde düzenleyici ve baskılayıcı olacağını düşünerek yaptığımız tas ve tos araştırmasında anlamlı fark saptayamadık bunun nedenin de tedavinin 3 aylık süre ile kısıtlı kalmasından kaynaklanabileceğini öngörmekteyiz. Bu sonuç ileride bu konuda yapılacak araştırmalara katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: polikistik over sendromu, bilişsel işlevler, viyana test sistemi, total oksidatif stres, total antioksidan status

ABSTRACT

Purpose: This study was conducted to improve cognitive functions and clinical disorders, as well as to enhance the quality of life in women with polycystic ovary syndrome through oral contraceptive treatment.

Materials and Methods: The study was conducted on 39 women aged 20-30 who were diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria, and who applied to the Gynecology and Obstetrics outpatient clinic of Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Hafsa Sultan Hospital. After the treatment, 34 out of 39 patients came for a check-up, and 1 of them became pregnant. The study received ethical approval, and participants were informed and signed consent forms. On the second day of their menstrual cycles, 5 mL venous blood samples were collected from the participants, and various hormone and lipid parameters (FSH, LH, estradiol, total testosterone, prolactin, TSH, insulin, glucose, cholesterol, triglycerides, etc.) along with antioxidant levels were measured. Serum samples were stored at -80 °C, and analyses were performed using spectrophotometric methods. Participants also underwent various cognitive function tests (DT, SPM, LVT,

TAVTMB). Statistical analyses were conducted using nonparametric Friedman and Wilcoxon tests, with $p < 0.05$ considered statistically significant. At the end of the study, the women who completed their initial assessments were treated with Diane 35 for 3 months, and post-treatment, blood samples were collected again to measure hormone and antioxidant levels.

Results: After a 3-month treatment given to patients diagnosed with PCOS, we observed significant improvements in women's cognitive abilities, including enhanced reasoning skills, faster response times, better understanding of relationships between events, and improved evaluation capabilities. Additionally, there were improvements in their ability to grasp relationships among abstract visual shapes based on observation and logic, as well as an increase in IQ scores and visual memory and perception performance. However, we did not find significant differences in visual tracking and attention tests. Furthermore, we did not observe any significant changes in the serum levels of TAS and TOS measured before and after the treatment.

Discussion: In our thesis aimed at correcting cognitive functions and clinical disorders, as well as improving the quality of life for women with polycystic ovary syndrome through oral contraceptive treatment, we observed significant developments. However, in our study on TAS and TOS, which we conducted with the expectation that they would have a regulatory and suppressive effect on oxidative stress, we did not find significant differences. We anticipate that this may be due to the limitation of the treatment duration to 3 months. These results will contribute to future research in this area.

Key words: polycystic ovary syndrome, cognitive functions, vienna test system, total oxidative stress, total antioxidant status

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Üreme çağında sık karşımıza çıkan endokrinolojik bozukluklardan biri olan polikistik over sendromunun (PKOS) görülme sıklığı %5-14 arasında değişir. Etiyolojisi çok nedenli olabilen bu hastalığın çeşitli yönleri hala araştırma konusudur. Sendromun ana bileşenleri hiperandrojenizm (yüksek serbest testosteron ve dihidro epiandrosteron sülfat-DHEAS) ve anovülasyon veya oligomenoredir. Sendromdaki metabolik bozukluklar, genetik ve çevresel koşullardan kaynaklanan serbest radikallerin sayısında artış sonucu oksidatif stresin artmasına ve inflamasyonun gelişmesine neden olur. Oksidatif stres üretilen oksidanların ve antioksidanların dengesizliği olarak tanımlanır. Düşük konsantrasyonlarda, reaktif oksijen türleri (ROS) ve azot formları enfeksiyöz ajanlara karşı etkili bir savunma oluşturabilir. Bununla birlikte, aşırı miktarda salgılanan ROS deoksiribonükleik asit (DNA), hücresel lipidler ve proteinlere zarar verirler. Bu nedenle, vücuttaki oksitleyici maddeleri nötralize eden bir dizi mekanizma vardır. Bunlar, malondialdehit asit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı olanları içeren makromoleküler antioksidanlardır: ferritin, albümin, glutatyon, E vitamini ve askorbik asit. Askorbik asit, organizmanın antioksidan savunmasının ilk hattıdır. Çalışmalar, PKOS'lu hastalarda oksidatif stres belirteçlerinin konsantrasyonunda ve aktivitesinde, hastalığı olmayan kadınlara kıyasla bir artış olduğunu doğrulamasına karşın, bunun neden meydana geldiği tam olarak açık değildir.

Östrojenin kadınlarda bilişsel performans üzerindeki etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, testosteronun (T) bu konudaki etkileri hakkında az bilgi vardır. Çalışmalarda T düzeyleri görsel-uzamsal yetenek testlerindeki performansla anlamlı ve pozitif, sözel akıcılık skorları ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, testosteron tedavisi nesne-konum hafıza görevinde ve sağlıklı, genç kadınlarda görsel uzamsal yetenek testi performansta önemli iyileşmelere neden olmuştur. Birlikte ele alındığında, bu bulgular, kadınlarda, T'nin erkeklerin tipik olarak üstün olduğu görevlerde (görsel uzamsal testler) performansı

artırdığını, kadınların üstün olma eğiliminde olduğu görevlerin performansı üzerinde eksi yönde bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (sözel akıcılık).

Polikistik over sendromlu kadınları karakterize eden anormal hormonal ortam belirli bilişsel işlevleri etkiler; örneğin PKOS'lu kadınlarda yüksek serbest T düzeylerinin sözel akıcılık, sözel bellek ve el becerisi gibi bilişsel görevlerde daha kötü performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Buna karşın zihinsel rotasyon, uzamsal algı ve uzamsal görselleştirme gibi erkeklerin lehine olan diğer görevlerde performans artışı görülmemiştir. Siproteron asetat tedavisiyle testosteron seviyesini değiştirerek yapılmış başka bir çalışmada, yüksek seviyelerde dolaşımdaki T'nin kadınlarda sözel akıcılık testlerinde performansı azalttığı ve sözel akıcılıktaki hafif bozulmanın bir anti-androjen ilaç tedavisi ile tersine çevrilebileceği gösterildi (96).

Biz bu çalışmamızda PKOS'lu genç kadınlarda, bilişsel beceri testlerinden reaksiyon zamanı testi (RTms), stres altında tepki verme hızı-kalitesi testi (DT-DTsüre), muhakeme yeteneği testi (SPMIQ), görsel algı-dikkat testi (LVT) ve görsel hafıza testi (TAVT) sonuçlarını değerlendirdikten sonra tedavide kullanılan oral kontraseptif ilacı (Diane-35, Bayer, Almanya) 3 ay boyunca verip bilişsel testleri yeniden uyguladık. Ayrıca oksidatif stresi göstermesi açısından tedavi öncesi ve sonrası total oksidatif stres (TOS) ile total anti-oksidan status (TAS) değerlerini karşılaştırdık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

2.1.1 Tarihçe ve Prevalans

Polikistik over tarihte ilk olarak 1721 senesinde Vallisneri tarafından “Genç evli köylü kadın, orta derecede obez ve infertil, olması gerekenden daha büyük iki over, güvercin yumurtası gibi tümsekli, parlak ve beyazı andıran” şeklinde tanımlanmıştır (1). 200 yıl sonra Achard ve Theirs “bıyığı olan diyabetik kadınlar” bildirmiştir (2). Günümüzde tanımlanan PKOS üçlemesi ise ilk kez 1935 senesinde amenoresi, hirsutizmi ve büyük overleri olan yedi hastalık bir vaka serisiyle Stein ve Leventhal tarafından bildirilmiştir (3). 1949 senesinde 20 yıl içindeki vaka serilerini yayınlamış ve bilateral over kama rezeksiyon sonrası hastaların %90’ında menstrüel döngülerin geri kazanıldığını, %65’inde de gebelik oluştuğunu bildirmişlerdir (4). 1958 senesinde Ingersoll, McArthur ve Worcester polikistik overleri olan kadınların idrar analizlerinde luteinizan hormon (LH) seviyelerinde artış olduğunu ortaya koymuşlardır (5). 1981 senesinde ise Swanson ve ark. anovulatuvar siklusları ve/veya hirsutizmi olan kadınlarda ultrasonda polikistik over izlendiğini bildirmişlerdir (6). 1986’da ise ultrasonda polikistik overyan morfoloji tanı kriteri olarak tanımlanmıştır (7).

Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi tanıyı desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan ve normal menstrüel siklusu olan kadınlarda da polikistik overlerin olabileceği ve aynı zamanda düzenli sikluslarla ovulasyon olan kadınların %25’inde ultrasonografik görüntülemelerinde polikistik over görünümü saptanabildiği gösterilmiştir. Bireysel farklılıklara dayalı bu kriterlerden dolayı PKOS prevalansı % 2,2 ile % 26 arasında değişiklik göstermektedir (8) . Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık % 6,5-8 oranı ile en sık görülen endokrin bozukluklarından birisidir.

Polikistik over sendromu (PKOS) dağılımı, tanı kriterleri ülkelere göre çeşitlilik göstermektedir. Dünyada yaygınlığı %6-7 iken Türkiye’de Rotterdam kriterlerine göre %8-13’tır. Sendromun fenotipik özelliklerine ve tüm çalışmaların meta analize göre dünyadaki prevalansı aşağıdaki tabloda verilmiştir (9,10).

Tablo 1. PKOS ve sendromun fenotipik özelliklerinin prevalansı (10)

	Çalışma sayısı	Prevalans
NIH	18	%6
Rotterdam	15	%10
AE-PCOS	10	%10
Hirsutizm	14	%13
Hiperandrojenemi	9	%11
Polikistik over	12	%28
Oligo-anovulasyon	19	%15

2.1.2 Tanı Kriterleri

İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından yayımlanmış olan polikistik over sendromunun tanısı, gözlemlerle birlikte zaman içerisinde gelişmiştir. Tanı için eskiden, over boyut artışı, hirsutizm ve menstrüel düzen bozuklukları bulgularına dayanmakta iken (11), ultrasonografi kullanımı ve patofizyolojide insülin direncinin önemli bir yer tutması, over morfolojisi ve metabolik bozukluklarla birlikteliğine dikkat çekmiştir. (12). Yaklaşık 34 yıldır farklı gruplar tarafından değişik tanı kriterleri önerilmiştir (13,14,15,16,17,18) (Tablo 2), bununla birlikte Rotterdam kriterleri en fazla kullanılmaktadır (Tablo 3). Son yıllarda PKOS dört fenotipe ayrılarak sınıflandırılmıştır;

FENOTİP		ÖZELLİK	
Fenotip A	HA	OFB	PKOM
Fenotip B	HA	OFB	
Fenotip C	HA	PKOM	
Fenotip D	OFB	PKOM	

HA: Hiperandrojenizm, OFB: Ovulatuvar fonksiyon bozukluğu, PKOM: Polikistik over morfolojisi (16)

Bunların yanı sıra PKOS bir dışlama tanısıdır. PKOS tanısı için oligo/anovulasyon, hiperandrojenemi gibi bulgular gösterebilen hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi hastalıkları dışlamak gerekmektedir.

Tablo 2. PKOS tanı kriterleri

	NIH (1990)	Rotterdam (2003)	AE-PCOS (2006)	NIH (2012)
Kriter	HA	HA	HA	HA
	OD	OD	OD ve/veya PKOM	OD
		PKOM		PKOM
Koşul	İki kriterden ikisi	Üç kriterden ikisi	İki kriterden ikisi	Üç kriterden ikisi Fenotipin belirlenmesi

NIH: National Institutes of Health, HA: Hiperandrojenizm, OD: Ovulatuvar disfonksiyon, PKOM: Polikistik ovaryan morfoloji, AE-PCOS: Androgen Excess & PCOS Society

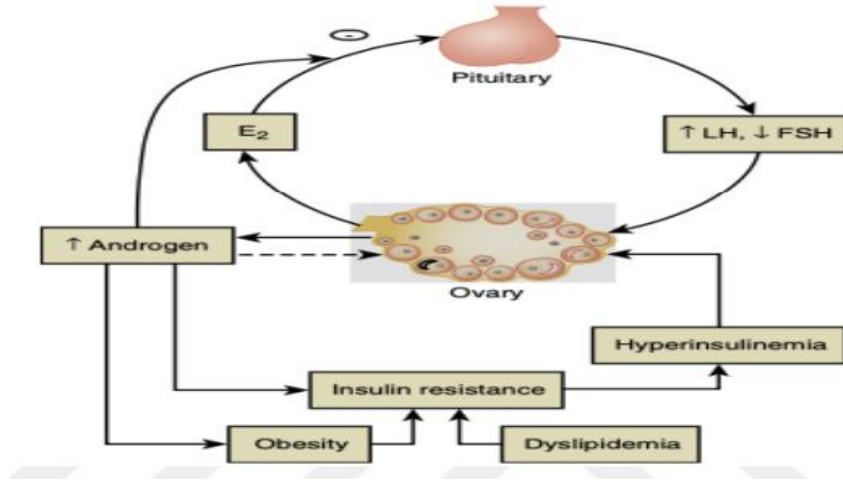
Tablo 3: Rotterdam tanı kriterlerinin klinik ve biyokimyasal korelasyonu

Hiperandrojenizm		Oligoanovulasyon	Ultrasonografide polikistik görünüm
Klinik bulgu	Biyokimya bulguları		
Hirsutizm(mFG skor ≥ 8)	Artmış TT veya sT	Menstrual siklus aralığı < 21 gün	Her iki overde çapı 2-9 mm arasında değişen ≥ 12 antral folikül ve/veya
Akne artışı	Artmış A4	Menstrual siklus aralığı >35 gün Yıllık < 8 siklus	Her iki overde artmış over volümü (kist ya da dominant folikül olmaksızın)
Erkek tipi alopesi	Artmış DHEA	İnfertilite	
	Artmış DHEAS	Son 1 yılda ardışık ≥ 3 ayda menstrual siklus olmaması	

Tablo 3 : mFG, modified Ferriman-Gallwey; TT, total testosteron; sT, serbest testosteron; A4, androstenedion; DHEA, dehidroepiandrosteron; DHEAS, dehidroepiandrosteron sülfat.

2.2 PATOFİZYOLOJİSİ

PKOS çok yönlü ve karmaşık patogenezele karakterize bir hastalıktır. Bu sebeple patofizyolojisi netlik kazanamamıştır. Gonadotropin salgılanmasında, steroidogeneze, insülin salınım ve etki mekanizmasındaki değişikliklere ek genetik ve çevresel faktörler PKOS oluşumunda etkilidir (19). Hiperandrojenizm PKOS'lu kadınların %60-80 kadarında var olması bu bulgunun patofizyolojinin merkezinde yer aldığı kabul edilmektedir (20,21) (Şekil 1).



Şekil 1: PKOS patofizyolojisi

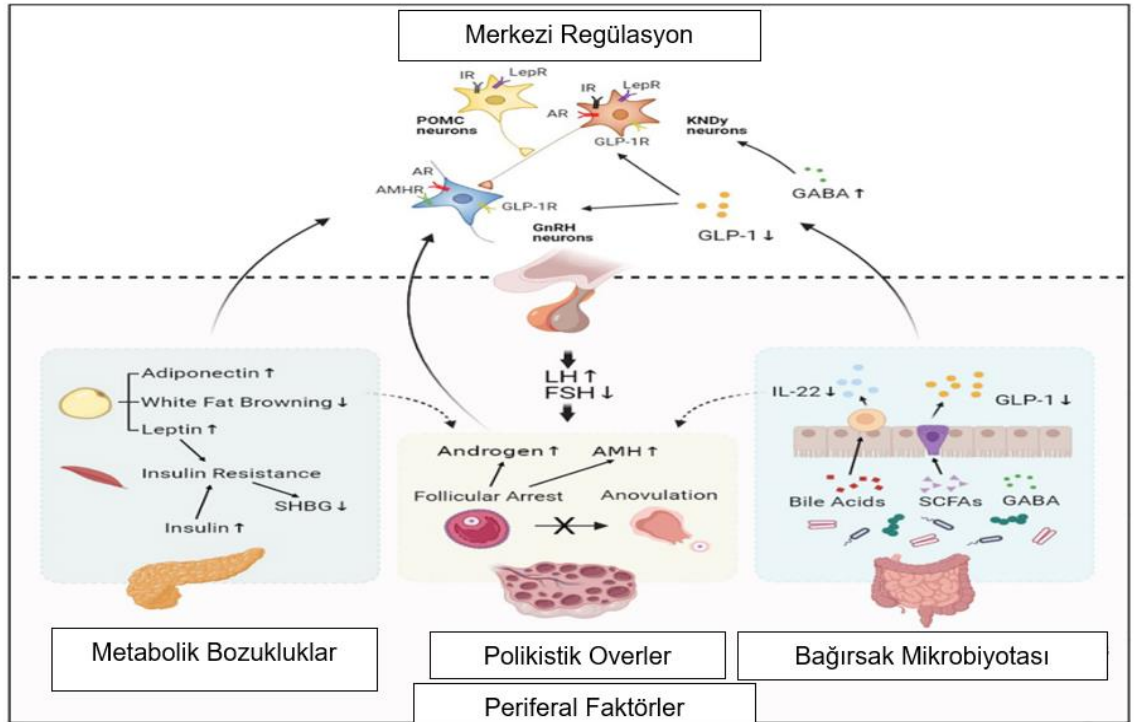
2.2.1 Genetik Faktörler

Önceki araştırmaların bazılarında PKOS'un otozomal dominant geçişinden bahsedilmektedir (22). PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin neredeyse yarısında total ve serbest testosteron düzeyi artışı mevcuttur, ayrıca dişi ebeveynlerinin 1/3 kadarının da etkilenmiş olduğu gözlenmiştir (23). PKOS ile ilgili yapılan genetik araştırmalarda steroid biyosentezinde rol oynayan CYP11A, CYP17 ve CYP21 genleri ile PKOS'un ilişkisi incelenmiştir. Güncel veriler PKOS'un tek bir genin değil, birçok genin sorumlu olduğu poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (24,25).

2.2.2 Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

Tanımlandığı yıllardan beri PKOS'lu kadınlardaki araştırmalar, ovulasyonun olmama nedeninin uygunsuz gonadotropin salınımıyla ilgili olabileceği varsayımına yönlendirmektedir. PKOS'lu kadınlarda östrojen (E2) ve progesteron geri bildirim mekanizmasındaki değişiklik sebebiyle GnRH salınım sıklığı artmaktadır. Bu durum luteinizan hormon (LH) salınımını arttırmakta, teka hücrelerinden androjen sentezini uyarmaktadır (26). Bu olgularda folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyleri normal ya da azalmakla

birlikte neredeyse %60'ında LH/FSH oranı 2:1 izlenmektedir (27). Tüm değişimler sürecinde GnRH salınımındaki defektler LH pikinin gerçekleşmesini engelleyip anovulasyona neden olmaktadır. Hipotalamik disfonksiyonun asıl neden mi yoksa bozulmuş steroid geri bildirime bağlı mı geliştiği netleştirilememiştir (28). PKOS hastalarında östradiol seviyeleri yüksek iken, progesteron düzeyleri düşüktür. Antimüllerian hormon (AMH), over foliküllerinde granüloza hücreleri tarafından üretilir. Granüloza hücrelerinin normal bireylere kıyasla PKOS'lu hastalarda daha fazla AMH ürettiği saptanmıştır ve AMH'in artmış ekspresyonu (10 ng/mL) follikülogenezi inhibe ederek anovulasyona yol açmaktadır. AMH düzeyleri normalin birkaç katına ulaşabilmektedir (29). Bu durum, AMH ile PKOS arasındaki ilişkiyi gündeme getirmiştir. Homburg ve arkadaşlarının çalışmasında, AMH'nin PKOS tanısında %60 sensitivite ve %98.2 spesifite sağladığı, LH ölçümünün eklenmesiyle tanısal değerin %82.6'ya çıktığı bildirilmiştir.



Şekil 2: PKOS tanısında kullanılan kriterler (30)

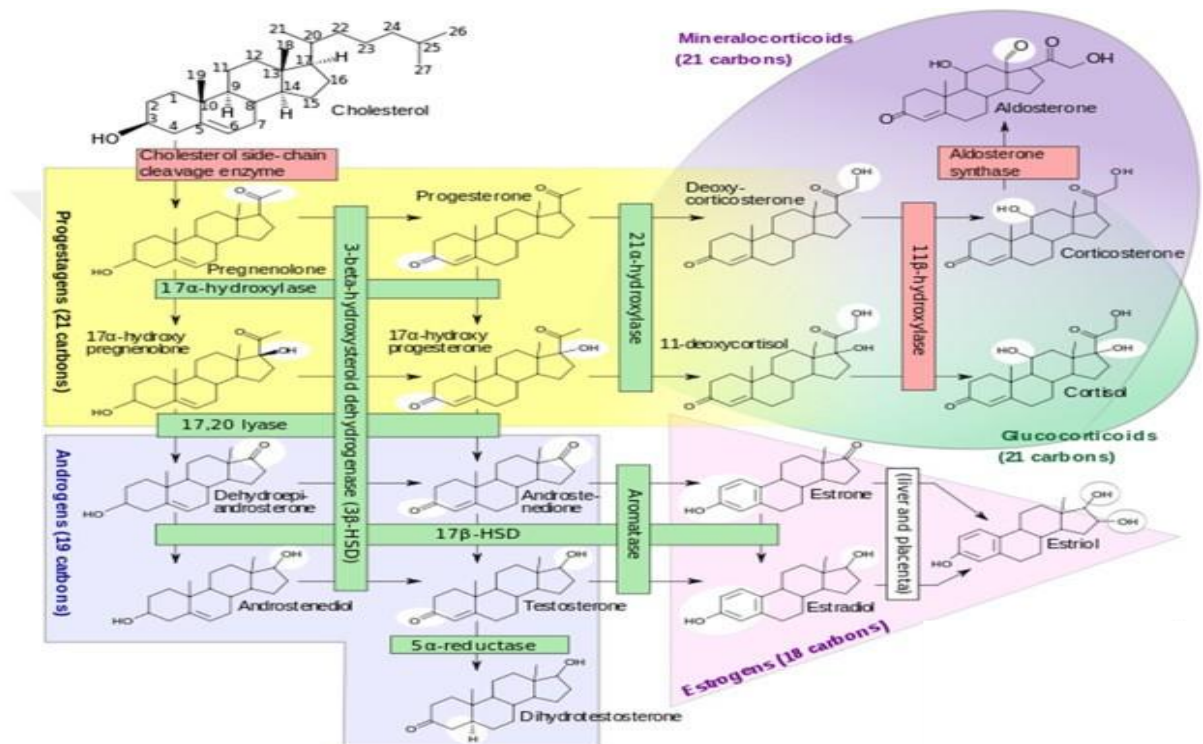
2.2.3 İntrensik Over Patolojisi Sonucu Artmış Ovaryan Androjen Üretimi

PKOS'lu hastaların overleri, sağlıklı kişilerle ile kıyaslandığında; hacim, tunika albuginea ve subkortikal stromal kalınlığının artmış olduğu, gelişmekte olan folikül sayısının ve atreziye uğramış folikül sayısının ise daha fazla olduğu görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar PKOS'ta görülen hiperandrojenizmin, ovaryan teka hücre steroidogenez intrinsik anormalliğinden kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir. PKOS'ta teka hücrelerinde, 17 β hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β HSD) enzim aktivitesi etkilenmeksizin P450c17 ve 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) enzim aktivitesi sırasıyla 5 kat ve 10 kattan fazla artış gözlenmiştir (31). Değişik büyüme faktörlerinin FSH yanıtını engellemesi sonucu mikro çevre androjen baskınlığından östrojen baskınlığına başarılı dönüşüm yapamaz ve bu durum folikül gelişmesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla çok sayıda peptit gonadotropin bağımlı ovaryan folikülogenez ve steroidogenezi düzenler (32).

2.2.4 Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı

PKOS'lu kadınların dörtte birinde adrenal androjen üretimi artmıştır (33). Bu durumun sebebi ovaryan hormonal üretime sekonder veya genetik yatkınlığa bağlı gözükmemektedir (34). Kortizol ve seks steroid sentez basamaklarından Şekil 3'te bahsedilmiştir (35). Kortizol metabolizmasındaki temel yollar, kortizolün karaciğerde 5 α -R ve 5-beta-redüktaz (5 β -R) enzimleri tarafından inaktivasyon yolağı ve yağ dokusunda ve karaciğerde 11 β hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β HSD) enzimi tarafından kortizon ile geri dönüşümlü interkonversiyon yolağıdır. PKOS'lu hastaların idrarlarında kortizol metabolitleri olan 17-alfa hidroksi steroidler (Dihidrottestosteron, testosteron) ve daha az androjenik etkili olan prekürsörleri (DHEA, DHEAS) artmıştır. Bu teoriye göre androjenlerin periferik metabolizmasını sağlayan 5 α redüktaz

enzim aktivitesi dolayısı ile kortizol inaktivasyonu artmaktadır (36) veya bozulmuş 11 β HSD aktivitesi sonucu kortizol rejenerasyonunda azalma olmaktadır (37). Sonuçta serum kortizol seviyelerini korumak için ACTH salınımı artar. Bozulan bu denge adrenallerden artmış steroid sentezi ile kompanse edilmeye çalışılmakta ancak bu sirkülasyon PKOS ile sonuçlanmaktadır (38).

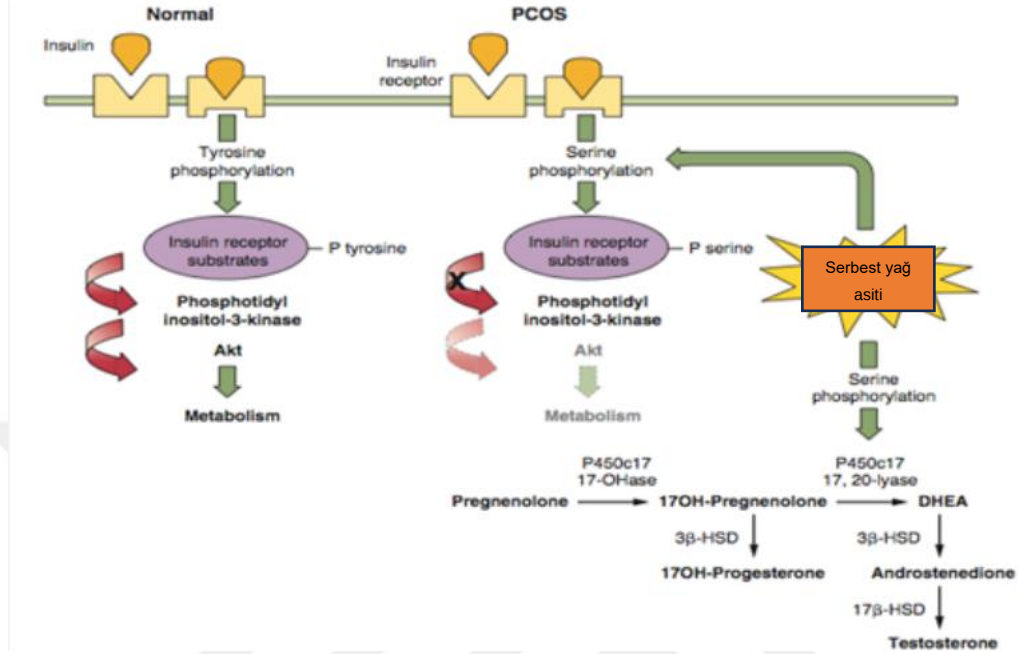


Şekil 3: Seks Steroid Sentezi

2.2.5 İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci; endojen veya eksojen insüline verilen bozulmuş biyolojik yanıttır (39). İnsülin direnci ve bu direnci tolere etmek için gelişen hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarda gözlenebilir (40). Obez olmayan PKOS'lu hastaların 1/3'ü, obez olanların 3/4 'ünde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (41). PKOS'lu kadınlarda insülin-reseptörler ilişkisi sonrası olması gereken tirozin otofosforilasyonunda azalma ve serin otofosforilasyonunda artış olduğu belirtilmiştir ve sonuçta post

reseptör etki inhibe olmaktadır (Şekil 4) (42,43). İnsülin rezistansının gelişmesinde etkili diğer kuram da hücre içi glukoz taşınmasında görevli glukoz transporter protein4 (GLUT-4) yapısındaki anormalliktir (38).



Şekil 4: İnsülin Reseptörü (43)

İnsülin; overlerde bulunan insülin reseptörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörlerini uyarır; sonuçta steroidogenez, aromataz enzim aktivitesi ve overde gonadotropin reseptörleri artar. IGF-1 ile LH reseptörleri sayıca çoğalır. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) aktivitesi, insülin ile düzenlenir ve IGFBP-1, IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır ancak artmış olan insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılar ve IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Bu sinerjistik etki ile sitokrom p450c17α enzim aktivitesi artar ve ovaryen androjen salınımı artar (31).

İnsülin artışı, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) sentezini inhibe eder böylece daha fazla östrojen ve androjen biyolojik etkinlik gösterir (44).

Serum leptin düzeyleri, polikistik overli normal kilolu ovulatuar kadınlarda ve hiperinsülinemiye sekonder olabilen PKOS'lu normal kilolu kadınların üçte birinde artmaktadır. Oral kontraseptiflerin PKOS'lu kadınlarda

leptin üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Diane-35 in leptin düzeylerini anlamlı düşürdüğü bulunmuştur (101).

2.2.6 PKOS ve Oksidatif Stres

Metabolik yük ve miyokardiyal metabolizma, obezitede artarak oksijen tüketimini artırır. Bu durumda süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumu artar (45). Obeziteye bağlı olarak, hücre hasarı ve sitokin salınımı artar, bu da dokularda reaktif oksijen ürünlerinin artmasına neden olur. Mitokondriyal solunumla birlikte süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış gözlemlenir. Vücut kitle indeksi (BKİ) ve vücuttaki yağ oranının artmasıyla obez bireylerde oksidatif hasar belirteçlerinin arttığı görülmüştür (46,47).

Kronik aşırı beslenme, yüksek yağ ve karbonhidrat içeren besinler, trans yağlar ve doymuş yağ asitlerinin fazla tüketilmesi oksidatif stres mekanizmalarını aktive eder. Mitokondriyal oksidasyon artar ve oluşan enerjinin trigliserid olarak depolanmasını artırır. Sonuç olarak, obezitede aşırı besin alımı oksidatif strese neden olur ve yağ hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve büyümesini teşvik ederek adipoz dokuda yağ birikimini artırır (48).

Obez bireylerde, sayıları artan adipositler ve preadipositler proinflamatuvar sitokinler salgılar ve dokularda lipid peroksidasyonunu artırarak reaktif oksijen türleri üretimini artırır. Bu durum, sitokin üretimindeki artışın oksidatif stresin artmasıyla doğru orantılı olduğunu gösterir. Kilo kaybı ve adipoz dokunun azalması ile TNF- α üretiminin azaldığı gösterilmiştir (49).

İnflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6'nın adipoz dokuda üretilmesi ve dolaşımdaki miktarının obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif bir ilişkisi vardır. IL-6'nın etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerindedir; akut faz yanıt proteini olan C-reaktif protein (CRP) üretimini düzenler ve uyarır. Dolayısıyla, obezite düşük dereceli inflamasyon tablosunu yansıtmaktadır (50). Obez bireylerde, SOD, CAT ve GPx etkinliği normal kilolu bireylerdekine

oranla daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda, antioksidan enzimlerin dışında beta-karoten, glutatyon ve A, E, C vitaminleri gibi antioksidan düzeylerinin de obez bireylerde düştüğü gösterilmiştir. Antioksidan içeriği yüksek olan besinler, metabolik hastalıklar ve obezitenin önlenmesinde önemlidir (51,52).

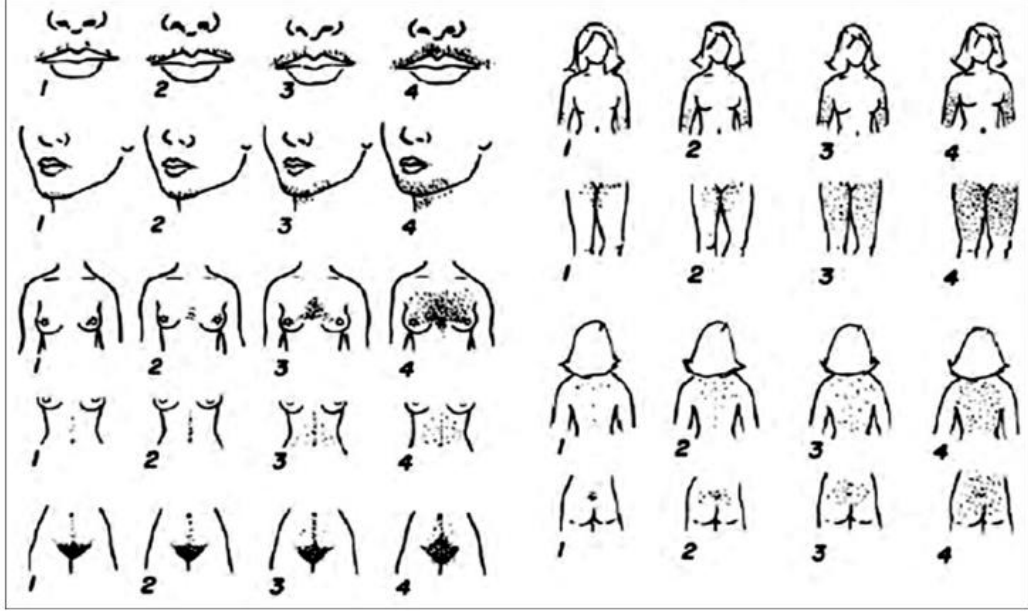
PKOS'ta oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler gibi faktörlerin üretimini artıran etmenler yüksektir ve artan ROS yapımının doku hasarına neden olduğu bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu da PKOS'ta oksidatif stresin ve doku hasarının bir mekanizmasıdır. NADPH oksidazın protein bileşeni olan p47phox proteininin (insülin duyarlılığı ve ROS üretimi ile ters, androjen seviyeleri ile doğru ilişkili), PKOS'ta ROS kaynaklı oksidatif stresin, insülin direnci ve hiperandrojenizmin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (53).

2.3 PKOS'TA KLİNİK BULGULAR VE LABORATUVAR

Adet düzensizliği, hiperandrojenizm bulguları ve infertilite sebepli başvuran PKOS'lu kadınların %60-85 kadarı oligo-anovulasyon tariflemektedir (54). Amenoreik olanlarda klinik bulgular daha fazla görülmekle birlikte androjen, insülin, LH, AMH seviyeleri daha yüksek bulunmaktadır ve karşılanmamış östrojen etkisi şiddetli disfonksiyonel uterin kanamaya neden olmakta endometrial hiperplazi ve kanser riskini de arttırmaktadır. Yaşlanmayla beraber antral folikül sayısındaki düşüklük sonucu androjen seviyeleri azalmakta, adet döngülerinde kendiliğinden düzelme olmaktadır (55,56). PKOS'lu hastalarda vücut ağırlığının %5-10 kadarının verilmesi ovulasyonun gerçekleşmesi, adet döngüsünün normale dönmesi ve gebelik oranlarının artması ile sonuçlanmaktadır.

Klinik hiperandrojenizm (hirsutizm, alopesi, akne) veya biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS'lu kadınların %60-100'ünde görülmektedir. Hirsutizm yaklaşık %70 oranında görülmektedir ve nedeni artmış testosteronun, 5- alfa redüktaz ile daha potent androjen olan dihidrotestesterona (DHT) dönüştürülmesidir (57). Kılınma artışı tarifleyen hastalarda modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması yapılarak kıl dağılımına bakılabilir. Vücudun 9

ayrı bölgesindeki kıl dağılımı 0 puan (kıl yokluğu) ve 4 puan (yoğun kıl varlığı) şeklinde numaralandırılarak puanlama yapılır. Skor ≥ 8 puan olması hirsutizmi düşündürmektedir (58). Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasında 8-15 puan, hafif-orta şiddetli hirsutizm olarak; >15 puan ise şiddetli hirsutizm olarak nitelendirilmektedir.



Şekil 5: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması

Hiperandrojenizmin diğer klinik bulguları ise akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesidir (59). Artmış kas kütlesi, seste kalınlaşma ve kliteromegali gibi virilizasyon bulguları PKOS için tipik değildir. Bu semptomlar varlığında ovaryen veya adrenal glandın androjen üreten tümörleri düşünülmelidir.

Hiperandrojenizmin biyokimyasal olarak değerlendirilmesinde Total testosteron (TT), Serbest testosteron (sT) ölçümü ve Serbest androjen indeksi $[FAI = 100 \times (TT / SHBG)]$ formülü kullanılabilir (60). Üst sınırları TT için 55 ng/dl, FAI için 5 olarak kabul edilmektedir (61). DHEA-S ve androstenodionun ise biyokimyasal hiperandrojenizmdeki yeri tartışmalıdır, daha çok hiperandrojenizmin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

Obezite PKOS'lu kadınlarda %40-60 oranında görülmektedir. Çoğunlukla bel/kalça oranının artışı ve santral obezite tipindedir. Normal vücut

ağırlığına sahip olan PKOS'lu kadınlarda da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kadınlara göre bel/kalça oranı artış göstermektedir (62).

PKOS hastalarında, folikül niteliğinde düşüklük, endometriyal gelişim ve implantasyon bozukluğu, gebelik komplikasyonlarında artış (spontan düşük, gestasyonel diyabet, preeklampsi) ve infertilite (asıl neden anovulasyon) olmak üzere problemler görülmektedir (63).

Rotterdam kriterlerine göre, ultrasonda çapları $2-9\text{ mm} \geq 12$ folikül veya over hacminin $>10\text{ ml}$ veya her ikisinin beraber olması polikistik over görünümü (morfoloji) (PKOM) olarak tanımlanır. Sağlıklı popülasyonda %6-14 arası görülür. PKOM'lu kadınların beşte birinde PKOS izlendiği iddia edilmektedir. Yalnızca PKOM bulgusu düşük fertilite ile ilişkilendirilmez (18).



Şekil 6: PKOM görünümü

2.4 PKOS TEDAVİSİ

2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı

Kilo kaybı PKOS'lu bireylerde insülin direncini azaltır ve insülin seviyelerinde düşüş sağlar. Kilo kaybı fertiliteyi ve adet döngüsünü düzeltebilir, serbest testosteron seviyelerini azaltarak ve SHBG düzeylerini artırarak kıllanmayı azaltabilir. Özellikle obez PKOS'lularda kilo kaybı en etkili tedavi yöntemidir. Düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığında bile insülin

direncinde düzelme sağlayabilir. Ayrıca, kilo kaybı lipid profilinde iyileşme sağlayabilir (64,65).

2.4.2. Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler (KOK), gebelik planı olmayan PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizmin ve menstrüel düzensizliğin tedavisinde kullanılır. GnRH salınımını doğrudan inhibe eder. İçeriğindeki östrojenik bileşen LH'ı ve overyan androjen üretimini baskılar, karaciğerde SHBG oluşumunu artırır; serbest ya da bağlanmamış testosteron düzeyini azaltır. Progesteron LH yükselmesini inhibe eder, ovulasyonu engeller, ciltte androjen reseptörünü ve 5 α -R enzimini inhibe eder, DHT seviyelerini düşürür (66). KOK'lar albümin düzeyini azaltarak albümine bağlanan DHEAS seviyelerini düşürürler (67). Östrojenik bileşen olarak, etinil estradiol (EE) içermektedir. İlk çıkanlar 150 μ g östrojen bulundururken, zamanla ilaçların etkinliğini, güvenilirliğini ve tedaviye uyumu arttırmak için ikinci ve üçüncü jenerasyon ilaçlarda östrojen dozu 20-35 μ g'a kadar düşürülmüştür. 30-35 μ g EE çoğu kadında folikülogenezi baskılamak için yeterlidir (68). Progesteron bileşeni ise farklı androjenik etkileri bulunan progesteronlardan oluşmaktadır. Norgestimate ve desogestrel, levonorgestrel ile kıyaslandığında daha az androjenik etkiye sahip progesteronlardır (69). Oligomenore ve amenore yakınması olan hirsutismustan yakınmayan PKOS'lularda adet düzeni sağlamak için antiandrojenik özelliği bulunmayan KOK'lar seçilebilir.

Siproterone asetat (CPA), dienogest ve drospirenon (DRSP) ise antiandrojenik etkili progesteronlardır (68). PKOS temelde androjen yüksekliği ile seyrettiğinden KOK seçiminde antiandrojenik etkili preparatlar tercih edilmelidir. EE ve CPA kombinasyonu PKOS'da oldukça sık kullanılmaktadır (70,71). CPA hirsutizm ve akne tedavisinde oldukça etkilidir. T ve 5 α -DHT ile yarışarak, androjen reseptörlerine bağlanmalarını engeller ve LH'yi azaltarak dolaşımdaki T ve androstenedion düzeylerini azaltır (72).

Diane-35, 2 mg siproteron asetat (CPA) ve 0,035 mg etinil estradiol içerir. PKOS'ta akne ve hirsutizm sorunlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Hipotalamus ve hipofiz bezi üzerindeki inhibitör etkisi ile LH üretimini ve ardından androjen üretimini azaltır. Ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulini (SHBG) artırır (73). 3 ay süreyle Diane 35 tedavisi alan PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmada düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolde ve toplam kolesterol/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol indeksinde azalma, HDL kolesterolde artış izlenmiştir (74).

KOK'ların yan etkileri; mide bulantısı, ara kanamalar, memelerde hassasiyet, baş ağrısı ve duygu-durum değişikliğidir. Yan etkilerin çoğu ilaca başladıktan sonraki birkaç ay içinde geçer. KOK'ların kontrendikasyonları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (75) (Tablo 4).

Mutlak Kontraendikasyonlar	Rölatif Kontraendikasyonlar
<6 hafta postpartum (emzirenler için) >35 yaş üstü sigara içici (≥ 15 adet sigara/gün) Hipertansiyon (sistolik ≥ 160 mmHg, diastolik ≥ 110 mmHg) Derin ven trombozu/pulmoner emboli öyküsü Uzun immobilizasyona neden olan major cerrahi Bilinen trombotik mutasyon (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin eksikliği) İskemik kalp hastalığı İnme (SVO öyküsü) Kalp kapak hastalığı Fokal nörolojik semptomlara neden olan migren Meme kanseri Nefropati/Retinopati/Nöropati ile birlikte olan diyabet Diğer vasküler hastalıklar/20 yıldan uzun süredir diyabet Akut viral hepatit Ciddi siroz Karaciğer tümörleri	>35 yaş üstü sigara içici (<15 adet sigara/gün) Kontrollü Hipertansiyon Hipertansiyon (sistolik 140-159mmHg, diastolik 90-99 mmHg) 35yaş üzeri migren Safra kesesi hastalığı OK ile ilişkili kolestaz öyküsü Kompanze siroz Karaciğer enzimlerini etkileyecek ilaç kullanımı

Tablo 4: Kombine oral kontraseptiflerin kullanım kontrendikasyonları

2.4.3. Anti androjenler

En çok kullanılan anti androjenler siproteron asetat, spironolakton, finasterid ve flutamiddir. Tüm bu ilaçların antiandrojenik etkisi vardır ancak tedavilerin her birinin olası yan etkileri sıklıkla gözden kaçırılmaktadır.

Spironolakton, androjen reseptör blokajı, aromataz stimülasyonu ve sadece overlerde değil aynı zamanda adrenallerde de androjen sentezi üzerinde doğrudan etki yoluyla androjen sentezinin kısmi blokajından sorumludur (76,77). En az 9 aydan bir yıla kadar yeterli bir süre boyunca kullanıldığında vakaların %90'ından fazlasında gerileyen sivilceler üzerinde mükemmel bir etkiye sahiptir ancak uzun süre kullanılsa bile bırakıldığında neredeyse her zaman etkisini sürdürmez. Ek olarak, spironolakton bir mineralokortikoid reseptör antagonistidir ve monoterapi olarak veya KOK'lara ek olarak kullanılmasının, PKOS'ta RAAS aktivasyonu ile ilişkili yan etkileri (enflamasyon, metabolik bozukluklar ve hipertansiyon) azalttığı görülmüştür (78). Olumsuz etkiler, spironolaktonun seçici progesteron reseptör modülatör etkisi ile ilişkili ara kanamalardır (79). Bu etki, endojen progesteronun yeterli şekilde aktive olmasını sağlamak için döngünün ortasında sınırlı bir süre için progestin eklenmesiyle tedavi edilebilir.

Finasterid ve dutasterid 5 alfa redüktazı bloke eder ve böylece androjenlerin DHT'ye aktivasyonunu bloke ederek etkisini azaltır (80). Bazı yazarlar ilacın ayrıca beyin nörosteroidlerinde de etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu nörosteroidler, beyin korteksindeki belirli merkezlerin düzgün çalışması için önemlidir.

Flutamid; glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek anti androjendir ancak bazı durumlarda fulminan hepatit dahil olmak üzere önemli etkiler verebilir (81).

2.4.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

Metformin; insülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan overyan ve adrenal steroidogenezis üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. PKOS'ta en yaygın kullanılanıdır. Özellikle aşırı kilolu veya obez hastalarda veya KOK'ların kontrendike olduğu durumlarda endikedir (82). Bununla birlikte, özellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle birleştirildiğinde, PKOS'un altında yatan patojenik mekanizmalarını iyileştirdiği, over fonksiyonunu düzelttiği ve metabolik profili, özellikle insülin duyarlılığını ve KOK'lardan farklı olarak lipoprotein düzenini iyileştirdiği görülmektedir (83). Son çalışmalar, metforminin hem dolaylı olarak metabolik parametreleri iyileştirerek hem de doğrudan anti-inflamatuar etkisi yoluyla inflamatuvar durumu iyileştirebileceği gösterilmiştir.

Aynı doğrultuda, son yıllarda birçok çalışma, inositol takviyesinin PKOS'lu kadınların metabolik ve hiperandrojenik profilini iyileştirmede yararlı etkilerini bildirmiştir (84). Myo-inositol (MYO) ve D-chiro-inositol (DCI), insanlarda en çok bulunan formlardır ve öncelikle diyet kaynağından elde edilir. MYO, insülin tarafından uyarılan bir epimeraz enzimi tarafından DCI'ya dönüştürülebilir. Sonuç olarak DCI/MYO oranı her organ ve doku tarafından düzenlenir ve iyon kanalı geçirgenliği, hücre iskeletinin yeniden şekillenmesi, gelişimsel süreçler, stres tepkisi ve endokrin sinyal iletimi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar. Özellikle, çeşitli çalışmalar MYO ve DCI'nin hem metabolik hem de oksidatif dengesizliği iyileştiren insülin duyarlılaştırıcılar olarak rolünü doğrulamıştır (85).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, inkretin mimetikleri ve sodyum-glikoz ortak taşıyıcı tip 2 inhibitörleri (SGLT2-i) gibi iyi bilinen ve tip 2 diyabet için reçete edilen diğer insülin duyarlılaştırıcı ilaçların etkileri de değerlendirilmiştir. obezite ve kardiyovasküler sistem gibi belirli komorbiditeler üzerinde etkilidir (86). PKOS'lu kadınlarda eksenatid ve liraglutid kullanımının tek başına veya metformin ile kombinasyon halinde kullanımının güvenliğini ve etkinliğini gösteren birçok çalışma vardır (87). GLP-1 RA ve metformin

kombinasyonu, yalnızca vücut kitle indeksi, merkezi yağlanma ve insülin direncini iyileştirmek için değil, aynı zamanda özellikle obez PKOS hastalarında menstruasyon döngülerini ve hiperandrojenizmi de iyileştirmek açısından her bir tekli ajanın tek başına kullanılmasından daha üstün gibi görünmektedir (88).

2.5 BİLİŞSEL İŞLEVLER

Bilişsel yani kognitif kelimesi Latince “cognoscere” sözcüğünden gelmektedir. Kognisyon, bireyin kendini ve çevresini öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında bilgi toplaması demektir (89).

Bilişsel işlev (kognitif fonksiyon), insan beyinde bilgi işlemenin bütünü için genel bir terimdir. Bilişsel süreçler çok boyutludur ve dikkat, şekil tanıma, hafıza, öğrenme, konuşma, problem çözme, soyut akıl yürütme veya üst düzey entelektüel işleyiş ve psikomotor beceriler gibi birçok işlevleri içerir (90). Dolayısıyla insan hayatının karar verme, bilgi edinme ve kullanma gibi önemli aşamalarında bilişsel işlevlerin doğru çalışması hayat başarısı ve kalitesini olumlu etkilemesi açısından oldukça önemlidir.

2.5.1 Östrojen ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Östrojenler esas olarak overler ve adrenal bezler tarafından ayrıca beyin, yağ dokusu ve derinin de katkısıyla üretilen steroid hormonlardır. Kadınların cinsel özelliklerini ve üreme kapasitesini desteklediği bilinen östrojen kan-beyin bariyerini geçerek beyni de etkileyebilir (91). Östrojen reseptörleri (ER) ağırlıklı olarak hipokampus, prefrontal korteks, serebellum, hipotalamus ve amigdalada bulunur. Çalışmalar E2'nin lokomotor aktivite, ruh hali, duygulanım, kaygı, korku dahil olmak üzere üst düzey bilişsel işlevler üzerinde önemli etkileri olduğunu, hipokampal formasyonu (yapısal ve fonksiyonel plastisite) iyileştirebileceğini, hipokampusa bağlı bilişselliği geliştirebileceğini gösterdi (92). Kadınlarda östrojen ve biliş üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, menopoz sonrası kadınlarda tercihen sözel

hafızayı koruduğunu gösterirken, gözlemsel çalışmalardan elde edilen bulgular daha az tutarlıdır ve östrojenin bir dizi bilişsel işlev üzerinde daha yaygın bir etkisi olduğunu göstermektedir (93).

Östrojenin beyin yapısı ve işlevi üzerindeki iyi tanımlanmış birkaç etkisi, hormonunun kadınlarda bilişsel işlevleri etkileyebileceği etki mekanizmaları için olası açıklamalar sunmaktadır. Min Wu ve ark. yayımladığı meta-analizde görüleceği gibi östrojenin etkilerinden biri, akut uygulamadan sonraki 24-72 saat içinde hipokampustaki CA1 piramidal nöronlar üzerindeki dendritik yoğunluğunu arttırmaktır (93). Sıçanlarda hafıza fonksiyonundaki değişiklikler, nöron yapısındaki bu hormonal değişikliklerle güçlü bir zamansal ilişki göstermektedir. İkincisi, östrojen, asetilkolinin sentetik enzimi olan kolin asetiltransferazın konsantrasyonunu artırır ve asetiltransferaz hafıza fonksiyonlarında önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir. Son olarak, östrojenin çok sayıdaki nörotrofik etkisi, bu hormonun yaşlanmayla birlikte bilişsel işlevlerdeki düşüşlere karşı nasıl koruma sağladığını açıklayabilir. Östrojen ayrıca apoptozda yer alan moleküllerin modülasyonu yoluyla ve bir antioksidan olarak etki göstererek nöroprotektif etkiler gösterebilir (93). Östrojenin etki mekanizmasının çeşitli bilişsel işlevlere hizmet eden beyin alanlarının yapısını ve işlevini etkileme potansiyeli, östrojenin kadınlarda bilişin bazı yönlerini korumaya yardımcı olduğu yönündeki klinik hipotez için biyolojik kanıt sağlar.

2.5.2 Progesteron ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Östrojen gibi nöroaktif bir steroid olan progesteron da birkaç farklı yoldan santral sinir sistemini etkileyebilir. Östrojen ve hafıza arasında iyi bir ilişki kurulmuş olmasına karşın, progesteronun bilişteki rolü daha tartışmalıdır. Progesteron başlangıçta hipotalamusta keşfedilen progesteron reseptörlerine (PR'ler) bağlanır ve doğrudan sinir hücrelerine etki eder.

Son 30 yılda progesteronun hafıza üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışmaya karşın bu ilişki konusunda bir fikir birliğine varılamadı. Araştırmaların bir kısmı hormonun zararlı etkilerini desteklerken bir kısmı da faydalı özelliklerini ortaya koydu. Hipokampus, amigdala veya korteks gibi

beynin farklı bölgelerinde farklı görev alabilen progesteronun tutarsız bulunan etkileri açısından bilişsel süreçlerdeki kesin rolünü kanıtlamak için daha fazla araştırma yapılmasını gerekir. Üstelik, bu farklı sonuçlar aynı zamanda progesteronun GABAerjik iletimi artırması yoluyla anksiyolitik ve analjezik tepkiler gibi anımsatıcı olmayan etkileriyle de ilişkili olabilir (94).

2.5.3 Testosteron ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Östrojenin kadınlarda bilişsel performans üzerindeki etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, testosteronun (T) bu konudaki etkileri hakkında az bilgi vardır. Çalışmalarda T düzeyleri görsel-uzamsal yetenek testlerindeki performansla anlamlı ve pozitif, sözel akıcılık skorları ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, T tedavisi nesne-konum hafıza görevinde ve sağlıklı, genç kadınlarda görsel uzamsal yetenek testi performansta önemli iyileşmelere neden olmuştur. Birlikte ele alındığında, bu bulgular, kadınlarda, T'nin erkeklerin tipik olarak üstün olduğu görevlerde (görsel uzamsal testler) performansı artırdığını, kadınların üstün olma eğiliminde olduğu görevlerin performansı üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (sözel akıcılık) (95).

Polikistik over sendromlu kadınları karakterize eden anormal hormonal ortamın belirli bilişsel işlevleri için sonuçlarını araştıran bir çalışma; PKOS'lu kadınlarda yüksek serbest T düzeylerinin, sözel akıcılık, sözel bellek ve el becerisi gibi kadın lehine bilişsel görevlerde daha kötü performansla ilişkili olduğunu gösterdi (95). Bununla birlikte; zihinsel rotasyon, uzamsal algı ve uzamsal görselleştirme gibi erkeklerin lehine olan diğer görevlerde performansı artırmada başarısız oldu. Buna karşın zihinsel rotasyon, uzamsal algı ve uzamsal görselleştirme gibi erkeklerin lehine olan diğer görevlerde performansı artışı görülmemiştir. Siproteron asetat tedavisiyle testosteron seviyesini değiştirerek yapılmış başka bir çalışmada, yüksek seviyelerde dolaşımdaki T'nin kadınlarda sözel akıcılık testlerinde performansı azalttığı ve sözel akıcılıktaki hafif bozulmanın bir anti-androjen ilaç tedavisi ile tersine çevrilebileceği gösterildi (96).

2.5.4 Bilişsel İşlevlerin Analizi

Bilişsel işlevleri ölçmek ve yorumlamak için farklı farklı nöropsikolojik testler kullanılmaktadır. Beyinde gerçekleşen kompleks bilgi işleme sürecini sayısal veriler aracılığıyla ölçülmesini sağlar. Genel olarak, nöropsikolojik değerlendirme, çeşitli bilişsel yetenek alanlarında testleri bulunan ve her yetenek alanı için birden fazla test içeren bir batarya oluşturma yaklaşımı ile gerçekleştirilir. Bu yetenek alanları; hafıza, dikkat, işlem hızı, muhakeme, yargılama ve problem çözme, mekansal ve dil işlevleri gibi becerileri içerir. Değerlendirme bataryası, değerlendirmeye katılan kişiye göre standart hale getirilebilir. Nöropsikolojik testler performansa dayalıdır. Bir gözlemcinin denetiminde bireylerin yeteneklerini kullanmalarını sağlayacak şekilde ve deneme testinden sonra asıl testi bireyin kendi başına yapmasını sağlayacak şekilde yapılandırılmıştır. Nöropsikolojik testler, test edildiği sırada bir bireyin performansını almayı ve bu performansı aynı yaş, cinsiyet, ırk ve eğitim seviyesine sahip referans gruplarıyla karşılaştırmayı içerir (97).

Beyin fonksiyonlarını değerlendirmek için Viyana Test Sistemi (VTS), Schuh-fried GmbH (Modeling, Austria) tarafından psikolojik değerlendirme için geçerli ve güvenilir bir araç olarak geliştirilmiştir ve kognitif yetenekler ile ilgili sayısız test içermektedir. Bireylerin hem yeteneğini hem de kişiliğini değerlendirmek için uygundur ve sürekli dikkat, tepki süresi, çevresel algı, stres reaktivitesi ve zamansal hareket beklentisi gibi beynin yüksek fonksiyonlarının birçok farklı testlerini içerir (98).

2.6 PKOS'LU KADINLARDA BİLİŞSEL İŞLEVLER

Hiperandrojenizm ve hiperöstrojenizme ile karakterize olan PKOS'lu kadınların bilişsel işlevlerinin farklı şekillerde etkilendiği varsayılmaktadır. Zihinsel döndürme ve mekansal konum görevleri açısından benzer performans sergilemektedir. Dolayısıyla PKOS'u olan kadınların hiperandrojenizm nedeniyle daha erkeksi bir bilişsel profille karşılaştıklarını destekleyen kanıt yoktur. Tahmin edilen hiperöstrojenizme rağmen, PKOS'u olan kadınlar, reaksiyon zamanı ve kelime tanıma görevleri gibi hız ve doğruluk açısından

bozulmuş performans sergilemiştir. Bu bulgular, östrojen ve testosteronun bilişsel fonksiyonlardaki iyi belgelenmiş rolleri göz önüne alındığında ilginçtir. Genel olarak, bu bulgular PKOS'un maskülenleştirilmiş bilişsel işlevle ilişkili olmadığını ve kadın lehine olduğu düşünülen görevlerde performansta bozulmalar yaşansa da bunların hafif olduğunu ve günlük işlevleri olumsuz etkilemeyeceğini öne sürülmektedir (99).

Bilişsel işlev üzerinde PKOS'un etkilerini araştıran bir çalışmada Barnard ve ark., PKOS olan ve olmayan kadınlar arasında zihinsel rotasyon ve mekansal konum görevlerinde farklılık gözlemlenmedi; ancak, PKOS'lu kadınlar hız ve doğruluk görevinde, reaksiyon süresinde ve kelime tanıma konusunda daha kötü performans sergiledi. Schattmann ve Sherwin'in çalışmalarında, PKOS grubu sözel akıcılık, sözel bellek, manuel çeviklik ve görsel mekansal çalışma belleği testlerinde daha kötü sonuçlar elde etti. Serbest T seviyelerindeki değişiklikler, sözel akıcılık dışında bilişsel performansa belirgin bir etki yapmadı. En yeni çalışmalardan birinde, yazarlar PKOS'lu kadınlarda üç boyutlu zihinsel rotasyon görevinde daha iyi bir performans buldu ve sonuçlar testosteron seviyeleriyle pozitif bir ilişki gösterdi. Ayrıca PKOS'lu genç yetişkinlerde beyin yapısı ve işlevinde değişiklikler gözlemlenmektedir. fMRI çalışmaları, beyin glikoz metabolizmasına insülin direncinin etkisini işaret etmektedir, bu durum PKOS hastalarındaki bilişsel performansı etkileyebilir. fMRI raporları ayrıca, insülin direnci olan PKOS hastalarının bir duygu görevini yerine getirirken daha büyük bir bölgesel aktivasyon gösterebileceğini öne sürmektedir (100).

PKOS'un bilişsel işlev üzerindeki etkilerinin tedaviyle değişimini araştıran bir çalışma, PKOS tedavisi ile bilişsel işlevin bazı yönlerinde iyileşme olduğunu göstermiştir (96).

2.7 OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres üretilen oksidanların ve antioksidanların dengesizliği olarak tanımlanır. Düşük konsantrasyonlarda, reaktif oksijen türleri (ROS) ve azot formları enfeksiyöz ajanlara karşı etkili bir savunma oluşturabilir. Bununla

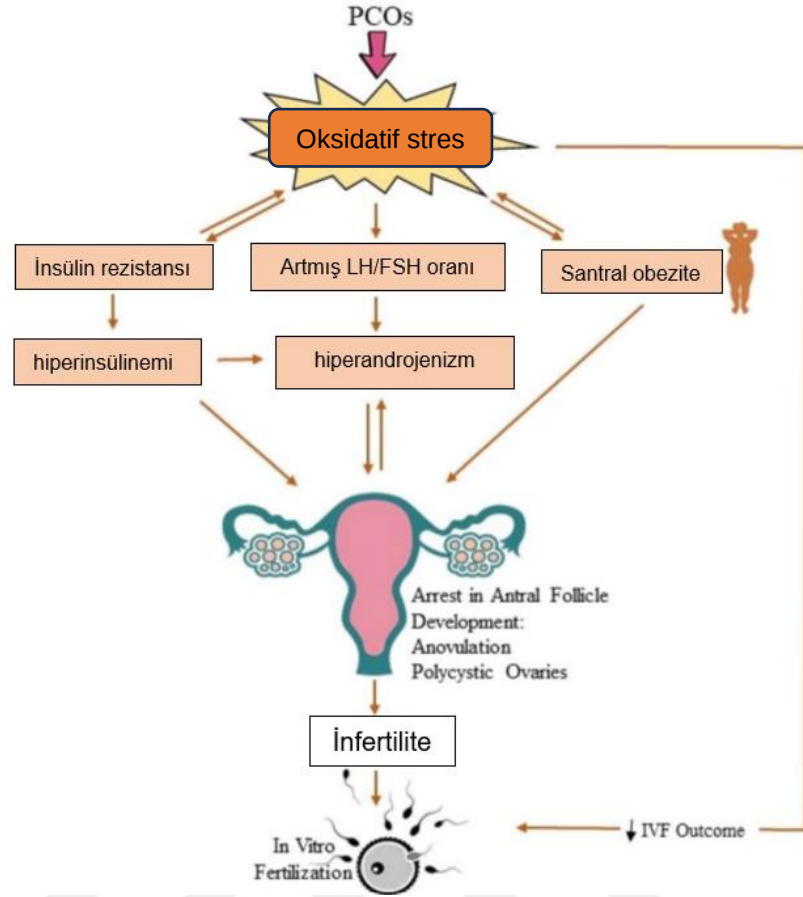
birlikte, aşırı miktarda salgılanan ROS deoksiribonükleik asit (DNA), hücrel lipidler ve proteinlere zarar verirler. Bu nedenle, vücuttaki oksitleyici maddeleri nötralize eden bir dizi mekanizma vardır. Bunlar, MDA ve SOD, CAT ve GPx gibi enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı olanları içeren makromoleküler antioksidanlardır (102).

2.7.1 PKOS ve Oksidatif Stres ilişkisi

Oksidatif stres ile PKOS arasındaki ilişkiyi doğrulayan az sayıda çalışma olmasına rağmen, overde sinyal iletimi için yeterli ROS seviyelerinin gerekliliği, folikülojenez süreçleri, folikül ve korpus luteum olgunlaşması için önemlidir (103). PKOS'u olan kadınların dolaşımdaki oksidatif stres belirteçlerinde anormal düzeyler gösterildiği, Murri ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz tarafından ortaya konmuştur. Bu bulgu, oksidatif stresin PKOS'un patofizyolojisi ve metabolik iletişimde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (104).

Normal merkezi yağ dokusu dağılımına sahip sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlar daha fazla oranda (bazı verilere göre %61'e kadar) aşırı kilolu veya obez olma eğilimindedir. Özellikle karın çevresi yağlanması, oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Obez bireylerde daha yüksek seviyede oksidatif stres olduğunu destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır (105).

Oksidatif stres, pankreatik beta hücrelerinden insülin üretimini azaltır ve adipoz ve iskelet kaslarında glukoz absorpsiyonunu bozar. ROS, hiperkolesterolemi ve mikrovasküler endotel yetmezliği nedeniyle hiperglisemi oluşumunda önemli bir rol oynar (106). PKOS'lu kadınlarda sıklıkla direnç gelişmesi nedeniyle insülin seviyeleri yüksektir ve bu da LH veya IGF1 reseptörü aracılığıyla androjen üretiminin aktivasyonunu artırabilir. Veriler, oksidatif stresin overde steroidojenezi değiştirerek PKOS'un oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (107).



Şekil 7. Oksidatif stres ile PKOS komplikasyonları arasındaki ilişki (108)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız hastane ve etik kurul izinleri alındıktan sonra Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniğine başvuran 20-30 yaş aralığında Rotterdam ölçütleri çerçevesinde PKOS tanısı alan (oligomenore (35 günden uzun döngüler) / anovulasyon, biyokimyasal ya da klinik hirsutizm-Ferriman/Gallwey skoru > 8, overlerin polikistik görüntüsü) 39 kadın hasta alındı. Bu hastalardan 34 tanesi kontrole geldi. Çalışma grubunda karaciğer hastalığı ve işlev bozukluğu, diyabet, tromboflebit veya tromboembolizm, androjen salgılayan tümör, bir anti-androjen kullanımı, oral kontraseptif veya polikistik over sendromu semptomlarını tedavi etmek için son 3 ay içinde herhangi bir hormon tedavisi almayan, herhangi bir endokrinopati, mevcut psikiyatrik hastalık olması dışlanma ölçütleri olarak kabul edildi. Çalışma ile ilgili

hastalar sözel olarak bilgilendirildi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutuldu, merak ettiği ve anlayamadığı konular ile ilgili bilgi verildi. Çalışmayı kabul eden kadınlardan ıslak imzalı onam formu alındı.

Polikistik over sendrom tanısı konan kadınlardan adet döngülerinin 2.gününde 5 mL venöz kan örneği alındı. Serum örneklerinde Folikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), östradiol (E2), total testosteron, prolaktin (PRL), 17-hidroksiprogesteron, tiroid stimulan hormon (TSH), insülin ve glukoz, Kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Triglicerid, VLDL parametreleri değerlendirildi. Hastalardan alınan venöz kan örnekleri, antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80⁰ C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde TAS ve TOS konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir.

Serum TAS kiti için kitin ölçüm aralığı 0.1-3.5 mmol Trolox Equiv./L'dir. Kitin intra-assay precision CV değeri %3.3 olarak hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değeri %2.8 olarak hesaplanmıştır. Düşük seviye iç kalite kontrol aralığı 0.4-0.6 milimol/L iken yüksek seviye iç kalite kontrol aralığı 1.6-2.4 milimol/L. Düşük ve yüksek seviye iç kalite kontrol numuneleri aralıklar içerisinde saptanmıştır.

Serum TOS kiti için kitin ölçüm aralığı 0.2-80 mikromol H₂O₂ Equiv./L'dir. Kitin intra-assay precision CV değeri %3.9 olarak hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değeri %3.2 olarak hesaplanmıştır. Düşük seviye iç kalite kontrol aralığı 4-6 mikromol/L iken yüksek seviye iç kalite kontrol aralığı 16-24 mikromol/L'dir. Düşük seviye ve yüksek seviye iç kalite kontrol numuneleri aralıklar içerisinde saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara yine adetlerinin 2. günü çevresel faktörlerden etkilenmeden standardize edilmiş ve uluslararası normlara uygun ve objektif veri elde etmek amacıyla hazırlanmış "Standart İzole Test Odası" içerisinde bilgisayara bağlı Viyana Test Sistemi'nde bulunan testler uygulandı.

DT (Determinasyon Testi); Tepki modunda hazırlanmış olan bu testte, bilgisayar ekranında deneme için 20 uyaran, gerçek test için ise 540 uyaran

834, 948 ve 1078 ms. hız ile sunuldu. Determinasyon testi doğru cevap sayısı, 540 uyarandan doğru tepki verilen uyaranların sayısı (DT) olarak kaydedildi. Determinasyon tepki zamanı, uyaranlara verilen doğru tepkilerin hız medyan değeri (DTsüre) milisaniye olarak kaydedildi.

SPM (Standart Progresif Matris Testi); Bilgisayar ortamında 32 sorudan oluşan testte gözlem ve mantığa uygun olarak soyut görsel şekiller arasındaki ilişkilerin kavranması ve değerlendirilmesi istendi. Bilgisayarda IQ puanı olarak kaydedildi.

LVT (Görsel Takip ve Dikkat Testi); bu testte kişinin karmaşık şekilli okların olduğu bir ortamda, dikkatin belirli bir yönde kontrollü şekilde tutabilmesi ve görsel takibi ölçüldü. Labirent testi olarak da adlandırılan bu test bilgisayar ekranında görsel olarak okun gösterdiği bir hattın takip edilebilmesi ve sonunda hattın hangi sayıya çıktığının fark edilmesi üzerine kurulmuş bir testti. Testin sonucunda görsel takip ve dikkat puanı (LVT) bilgisayar tarafından kaydedildi.

TAVTMB (Görsel Hafıza Testi); bu testte görsel ve duyuşsal bellek performansı değerlendirildi. Bilgisayar ekranında trafik ortamına ilişkin (yol, araç ve trafik levhalarının bulunduğu) fotoğraflar 1 saniye süreyle gösterildi ve daha sonra bu fotoğraflar kaybolduğunda ne görölmüş olduğı üzerine sorular soruldu. Verilen doğru yanıtlar görsel hafıza puanı (TAVT) olarak bilgisayar tarafından kaydedildi.

İlk kontrollerini tamamlayan kadınlara 3 ay boyunca diane35 (2 mg siproteron asetat ve 0,035 ng etinilestradiol) ile tedavi verildi. Üç ayın sonunda hastaların adet döngülerinin 2. gününde hormon tetkikleri yenilendi ve 5ml kan örneğı alınıp tekrar antioksidan düzeyleri ölçüldü ve bilişsel işlevleri değerlendirilmesi için nörofizyoloji laboratuvarına gönderildi.

IV. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılmıştır. İlk olarak, verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uyan durumlarda parametrik, uymayan durumlarda non-parametrik testler uygulanmıştır.

İstatistik analizlerde tüm bireylerin kapsandığı bilişsel testler skorları, testosteron ve androstenedion tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırmalarında Eşleştirilmiş gruplarda t testi (Paired t test) kullanılmıştır.

Çalışmada uygulanan Diane 35 tedavisinin bilişsel testler üzerinde oluşturduğu farkın, testosteron ve androstenedion düzeyleri üzerinde yarattığı farktan etkilenip etkilenmediği göstermek için yapılan analizlerde iki yaklaşım kullanılmıştır:

1-Tedavi öncesi ve sonrası testosteron ve androstenedion farklarının, bilişsel test değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası farklarıyla olan ilişkisini değerlendirmek için farkların korelasyonu Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

2- Testosteron ve androstenedion düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası bilişsel test değerleri arasındaki farkı etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amacıyla farklı testosteron ve androstenedion düzeyleri için tabakalı analizler uygulandı. Tedavi öncesi ile sonrası farkların “düşük” olduğu testosteron ve androstenedion düzeyleri için bilişsel testlerin önce sonra skor karşılaştırmaları tekrarlandı. Aynı şekilde farkların “yüksek” olduğu testosteron ve androstenedion düzeyleri için de bilişsel testlerin önce sonra skor karşılaştırmaları tekrarlandı. Tabakalı karşılaştırmalarda normal dağılımın bozulması nedeniyle Paired T testi yerine bu testin nonparametrik karşılığı olan “Wilcoxon testi” uygulandı.

Tabakalı analizlerin uygulanma nedeni, tedaviye bağlı olarak bilişsel testlerin değişimini, testosteron ve androstenedion düzeylerinin değişiminin

etkileyip etkilemediğini ortaya koymaktır. Bu analizlerde üç olası sonuç beklenir:

1- Tedaviye bağlı olarak testosteron ve androstenedion düzeylerinin değişimi bilişsel testlerin değişimini “etkilememektedir.”,

2- Testosteron ve androstenedion düzeyleri bilişsel testlerin değişimi üzerinde “karıştırıcı” bir değişkendir.

3- Testosteron ve androstenedion düzeyleri bilişsel testlerin değişimi üzerinde “Etki Düzenleyici” bir değişkendir.

Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

V. BULGULAR

Bu çalışmada, polikistik over sendromu (PCOS) tanısı konulan 39 hastaya, adetlerinin 2. gününde çeşitli kan testleri ve bilişsel fonksiyon testleri uygulandı. Ardından hastalar 3 ay süreyle ilaç tedavisi aldılar. Tedavi sonrasında 39 hastadan 34'ü kontrole geldi ve bu hastalara tekrar aynı testler, yine adetlerinin 2. gününde yapıldı. Aşağıda, bu testler kapsamında ölçülen değişkenlere ilişkin bulgular özetlenmiştir.

Tablo 5: Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (N=39)	Tedavi sonrası (N=34)	P
BKİ	25,30±5,85		
Yaş	22,35±2,44		
E2	34,79±13,9	42,67±27,51	0,19
Progesteron	0,53±0,31	0,53±0,46	0,58
İnsülin	12,03±9,25	14,25±12,09	0,02
sT	1,28±0,65	0,84±0,49	0,001
Glukoz	87,41±8,75	87,79±12,23	0,54
LH	11,11±7,28	7,29±4,33	0,02
FSH	6,22±1,88	6,36±2,48	0,65
AMH	7,99±4,26	5,99±3,99	0,01
Androstenedion	3,66±1,52	2,70±1,56	0,01
17-OHP	0,83±0,77	0,59±0,50	0,14
Homa	2,30±2,21	2,86±3,30	0,04

E2: estradiol, sT: serbest testosteron, LH:luteinizan hormon, FSH: folikül stimüle hormon, AMH:anti müllerian hormon
17-OHP:17 hidroksi progesteron

Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası biyokimyasal ve hormonal parametreleri tablo 5’da gösterilmiştir.

Örneklem t testi sonucuna göre glukoz ve FSH değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,5 ve 0,65). Androstenedion için tedavi öncesi ortalama 3,66±1,5 (1,08-7,12) ng/ml iken tedavi sonrası 2,70±1,56 (0,30-8,16) ng/ml saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu [$t(33)= 2,66$, **$p:0,012$**].

Wilcoxon testine sonucuna göre E2, progesteron, 17-hidroksi progesteron değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,19-0,58-0,14). İnsülin için tedavi öncesi değer 12,03±9,25 (2,00-36,10) IU/ml iken tedavi sonrası 14,25±12,09 (2,10-57,30) IU/ml saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu [$Z = -3,077$, **$p = 0,027$** , $r = -0,493$]. sT için tedavi öncesi

değer 1,28±0,65 (0,30-4,12) pg/ml iken tedavi sonrası 0,84±0,49 (0,24-2,95) pg/ml saptandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu [Z = -4,780, **p < 0,001**, r = -0,765]. LH için tedavi öncesi değer 11,11±7,28 (1,20-37,45) IU/ml iken tedavi sonrası 7,29±4,33 (0,17-17,17) IU/ml saptandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu [Z = -3,321, **p = 0,021**, r = -0,532]. AMH için tedavi öncesi değer 7,99±4,26 (0,78-21,99) ng/ml iken tedavi sonrası 5,99±3,99 (0,57-23,10) ng/ml saptandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu [Z = -3,459, **p = 0,013**, r = -0,593].

Hastaların BKİ değeri 25,30±5,85 (16,80-29,10) olup kilo bakımından hastalar obez grupta değildi.

Tablo 6: Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası anti-oksidan parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (N=39)	Tedavi sonrası (N=34)	P
TAS	1,16±0,13	1,15±0,15	0,89
TOS	19,23±8,95	23,68±23,31	0,55

Tos: total oksidatif stres, Tas: total anti-oksidan status

Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası anti-oksidan parametreleri tablo 6'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu tas ve tos için anlamlı fark saptanmadı (tas için **p=0,89** - tos için **p=0,55**).

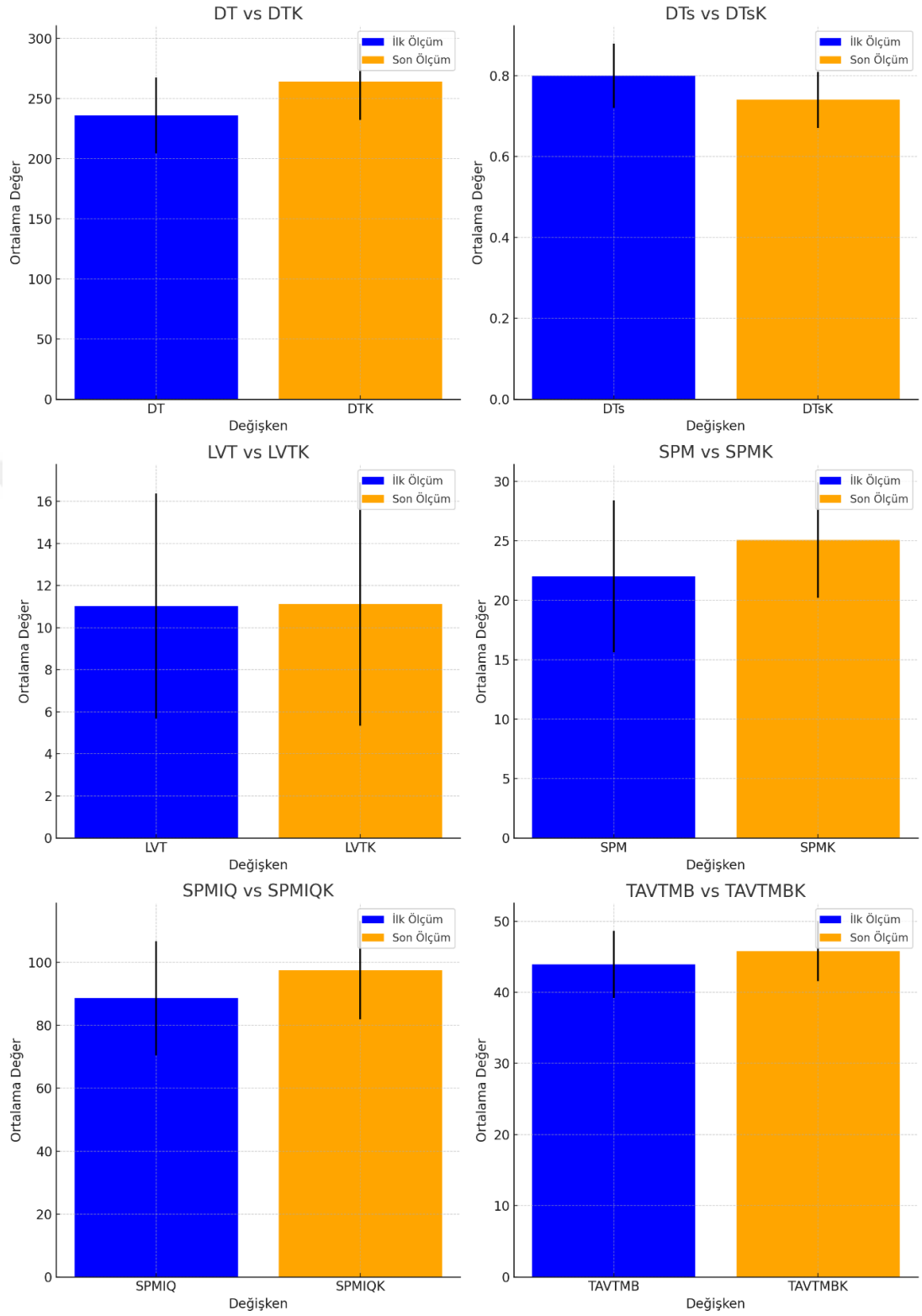
Tablo 7: Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası bilişsel test parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (N=39)	Tedavi sonrası (N=34)	P
DT	236,12±31,52	264,26±31,80	0,00
DTS	0,80±0,08	0,73±0,07	0,00
LVT	11,02±5,34	11,11±5,78	0,80
SPM	22,00±6,37	25,05±4,86	0,001
SPMIQ	88,61±18,19	97,55±15,64	0,001
TAVTMB	43,92±4,70	45,79±4,23	0,06

DT: Determinasyon testi, DTS: Determinasyon tepki zamanı, LVT: Görsel takip ve dikkat testi, SPM: Standart progresif matris testi, SPMIQ: Standart progresif matris testi IQ değeri, TAVTMB: Görsel hafıza testi

Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası bilişsel test parametreleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Örnekleme t testi sonucuna göre LVT ve TAVTMB değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı (p değerleri sırasıyla **0,80** ve **0,06**). DT için tedavi öncesi değer 236,12±31,52 (150-305) iken tedavi sonrası 264,26±31,80 (200-335) saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu [t(33) = -7,39, **p<0,001**]. SPM için tedavi öncesi değer 22,00±6,37(6-32) iken tedavi sonrası 25,05±4,86 (11-31) saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu [t(33) = -3,78, **p = 0,001**]. SPMIQ için tedavi öncesi değer 88,61±18,19 (55-132) iken tedavi sonrası 97,55±15,64 (66-123) saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu [t(33) = -3,76, **p = 0,001**]. DTS için tedavi öncesi değer 0,80±0,08 sn (0,64-1,00) iken tedavi sonrası 0,73±0,07 sn (0,61-0,91) saptandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu [t(33) = 8,96, **p<0,001**].



Şekil 8: Bilişsel Fonksiyon Testlerinin Tedavi Sonrası Değişimi

Hastaların başvuru anındaki ve tedavi sonrası bilişsel test sonuçları şekil 8'de görülmektedir.

SPEARMAN'S KORELASYON

Tablo 8: Testosteron ve Bilişsel Testler Spearman's Korelasyon Sonuçları

			ANDROSTENEDION	TESTOSTERON
Spearman's rho	ANDROSTENEDION	Correlation Coefficient	1,000	-,094
		Sig. (2-tailed)	.	,596
		N	34	34
	TESTOSTERON	Correlation Coefficient	-,094	1,000
		Sig. (2-tailed)	,596	.
		N	34	34
	DT	Correlation Coefficient	,209	-,019
		Sig. (2-tailed)	,235	,915
		N	34	34
	DTS	Correlation Coefficient	-,207	-,047
		Sig. (2-tailed)	,241	,792
		N	34	34
	LVT	Correlation Coefficient	,068	,127
		Sig. (2-tailed)	,706	,483
		N	33	33
	SPM	Correlation Coefficient	-,055	,230
		Sig. (2-tailed)	,757	,192
		N	34	34
	SPMIQ	Correlation Coefficient	-,033	,290
		Sig. (2-tailed)	,852	,096
		N	34	34
	TAVTMB	Correlation Coefficient	,032	-,062
		Sig. (2-tailed)	,856	,727
		N	34	34

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

TABAKALI ANALİZLER

Tablo 9: T değişimi için tabakalı analiz

	TOPLAM			DÜŞÜK T DEĞİŞİMİ			YÜKSEK T DEĞİŞİMİ		
	ÖNCE	SONRA	P	ÖNCE	SONRA	P	ÖNCE	SONRA	P
DT	236,12±31,52	264,26±31,80	0,00	234,33±30,54	262,72±32,82	0,00	235,25±27,24	266,00±31,58	0,00
DTS	0,80±0,08	0,73±0,07	0,00	0,81±0,07	0,74±0,07	0,00	0,78±0,06	0,73±0,06	0,001
LVT	11,02±5,34	11,11±5,78	0,80	11,16±5,91	11,88±5,47	0,36	10,75±4,59	10,25±6,18	0,66
SPM	22,00±6,37	25,05±4,86	0,001	21,61±5,66	24,77±5,72	0,007	24,00±4,78	25,37±3,84	0,087
SPMIQ	88,61±18,19	97,55±15,64	0,001	86,50±16,51	97,72±17,80	0,005	94,06±16,95	97,37±13,39	0,191
TAVTMB	43,92±4,70	45,79±4,23	0,06	44,33±4,53	45,94±4,58	0,154	44,00±4,58	45,62±0,98	0,222

**T için tabakalı değer 0,35 alınmıştır.

Tablo 10: Androstenedion değişimi için tabakalı analiz

	TOPLAM			DÜŞÜK ANDROSTENEDİON DEĞİŞİMİ			YÜKSEK ANDROSTENEDİON DEĞİŞİMİ		
	ÖNCE	SONRA	P	ÖNCE	SONRA	P	ÖNCE	SONRA	P
DT	236,12±31,52	264,26±31,80	0,00	236,05±17,54	270,05±26,51	0,00	233,13±39,08	256,93±37,10	0,001
DTS	0,80±0,08	0,73±0,07	0,00	0,78±0,05	0,71±0,06	0,00	0,82±0,08	0,76±0,07	0,001
LVT	11,02±5,34	11,11±5,78	0,80	10,47±5,67	11,05±6,16	0,272	11,60±4,80	11,20±5,47	0,721
SPM	22,00±6,37	25,05±4,86	0,001	24,10±5,18	26,89±3,85	0,004	21,00±5,16	22,73±5,13	0,098
SPMIQ	88,61±18,19	97,55±15,64	0,001	94,42±17,56	103,31±14,44	0,020	84,53±14,79	90,26±14,39	0,060
TAVTMB	43,92±4,70	45,79±4,23	0,06	44,21±5,15	45,42±4,85	0,258	44,13±3,66	46,26±3,39	0,100

**Androstenedion için tabakalı değer 1,00 alınmıştır.

Gerek testosteron, gerekse androstenedion için yapılan tabakalı analizlerin sonuçları SPM ve SPMIQ bilişsel testleri üzerinde testosteron ve androstenedion düzeylerinin “etki düzenleyici” oldukları saptanmıştır.

VI. TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu (PKOS) genellikle 18-20'li yaşlarda ortaya çıkan, çeşitli klinik belirtiler gösterebilen ve farklı fenotipik özelliklerle karşımıza çıkabilen bir rahatsızlıktır. Bu bireylerde polikistik overler, overyan/adrenal kaynaklı hiperandrojenizm, insülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi gibi bulgular görülebilir. Ayrıca, uzun vadede tip 2 diyabet, uyku-apne sendromu, duygudurum bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, gebelik kaybı, endometrium kanseri riskinde artış gözlemlenebilir.

PKOS, 1844 yılında Cherau tarafından insan overindeki sklerokistik değişikliklerle tanımlanmış ve 1935'te Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından 7 olgu üzerinde yapılan çalışmalarla klinik ve patolojik bulgular tarif edilmiştir. Bugün, PKOS tanısında NIH 1990, Rotterdam Consensus 2003, AES 2006 ve AES-PCOS Society 2009 gibi dört farklı uzlaşma bulunmaktadır.

Etiyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın fizyopatolojisi hakkında oldukça yeterli bilgimiz vardır. Bununla birlikte farklı fenotipik özellikler gösterebildiğinden, klinik tablo evrensel olarak düşünüldüğünde değişken özellikler göstermektedir.

Günümüzde PKOS tedavisi için özellikle kozmetik rahatsızlıklar ve oligomenoreik döngü için çeşitli kombinasyonlar içeren kombine oral kontraseptif tedavisi uygulanmaktadır. ESHRE 2023 kılavuzunda herhangi bir OK grubunun seçilmesini önermemekle birlikte anti-androjen özelliği göreceli olarak yüksek olan sentetik progesteron içeren formüllerin kullanılması yaygınlaşmaktadır. Bu sayede birkaç ay içinde hastanın kozmetik düzelmesi tedaviye olan uyumunu artırarak daha uzun süreli ilaç kullanımına zemin hazırlar. Bhattacharya ve ark. PKOS'lu hastalarda desogestrel, siproteron asetat ve drospirenolone içeren oral kontraseptif haplarla 6 aylık ve 12 aylık tedavi sonucunu karşılaştırdığı çalışmada 6 ay sonraki etkilerde fark izlememelerine karşın 12 ay sonunda siproteron asetat en güçlü antiandrojen aktivitelerini gösterdi. Metabolik parametreler üzerindeki etkiler her üç grup için de aynıydı (119). Biz de bu çalışmamızda etinil estradiol ve siproteron asetat içeren ilaç

kullanımının 3 aylık bir zaman diliminde bile bilişsel işlevlerde düzelmeye yol açtığını gösterdik. Kozmetik düzelmenin yanında hormonal değerler göz önüne alındığında tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı anti-androjenik etki olduğunu gördük. Hormon değerlerindeki bu değişiklik bugüne kadar yapılmış olan çeşitli araştırmalarla uyumluluk göstermektedir. Ayrıca tanı ölçütü olarak hiperandrojenemi varlığı klinik ya da biyokimyasal olarak gösterildiğinden dolayı bizim hasta grubunda hem kozmetik düzelme hem androjen seviyelerinde azalma literatür ile uyumluydu. Düzenli menstrüel döngü oluşumu da kısa dönem tedavi sonrasında görülen bir diğer olumlu gelişmeydi. Ek olarak hasta grubumuzda ilaca karşı gelişen herhangi bir yan etki ya da tedavi sırasında gelişen ek bir hasta yakınması yoktu.

Çalışmamızda, PKOS'lu kadınlarda bilişsel işlevler açısından tedavi öncesi ve sonrası belirgin iyileşmeler gözlemledik. Özellikle DT, SPM ve SPMIQ testlerinde anlamlı iyileşmeler kaydedildi. Bu durum, PKOS'lu kadınlarda bilişsel işlevlerin hormonal dengesizlikler nedeniyle olumsuz etkilenebileceğini ve tedavi ile bu işlevlerin iyileşebileceğini göstermektedir.

Menstrüel döngü içindeki hormon değişikliklerini göz önüne alan araştırmalara göre fonksiyonel beyin asimetrisi üzerine cinsiyet hormonlarının nöromodülatör etkisi olabileceği tartışılmaktadır. Fonksiyonel beyin asimetrisinin dereceleri ile östrojen ve progesteron hormon düzeylerinin ilişkili olduğu gözlenmiştir. Menteşe ve ark. seksüel dimorfizm ve serebral asimetri öngörüsüyle; düzenli menstrüel döngüye sahip kadınların seks hormon düzeylerinin düşük olduğu foliküler faz, östrojenin yüksek olduğu ovulasyon (geç foliküler) fazı ve östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu luteal (orta-luteal) fazda beynin yüksek fonksiyonları ve sinir iletim hızlarını (her iki el) incelemiştir. Kadınların luteal fazındaki beyin fonksiyonlarını diğer fazlara ve erkeklere göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (117). Yazarlar bu araştırmanın sonucuna göre menstrüel döngü içinde farklı düzeylere çıkan östrojen ve progesteronun beyin fonksiyonları olumlu yönde etkilediği sonucuna ulaşmışlardır.

Literatürde, testosteron ve serbest testosteron gibi androjenlerin bilişsel işlevler üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkileri olduğuna dair

yayınlar bulunmaktadır. Örneğin, Schattmann ve Sherwin (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek testosteron düzeylerinin kadınlarda sözel hafıza üzerinde olumsuz etkiler yarattığı, ancak uzamsal işlevlerde iyileşmeler gözlemlendiği bildirilmiştir (95). Bu çalışmanın devamı niteliğinde T seviyelerine müdahaleleri inceleyen başka bir araştırmada PKOS'lu 19 kadın, anti-androjen (siproteron asetat) artı östrojen veya plasebo ile 3 aylık tedaviden önce ve sonra bir dizi nöropsikolojik testi tamamladı. Tedavi sonrasında PKOS'lu kadınlarda serbest T düzeylerinde önemli bir düşüş olmasına karşın; görsel-uzamsal yetenek, sözel hafıza, el becerisi veya algısal hız testlerindeki performans etkilendi. Ancak hormon tedavisi gören kadınların sözel akıcılık testindeki performanslarında, tedavi öncesi puanlarına kıyasla bir iyileşme görüldü (96). Sukhpure ve ark. serbest testosteron düzeyinin bilişsel testler üzerindeki etkisini araştırdığı bir çalışmada 40 PKOS ve 41 PKOS olmayan hastayı çalışmaya dahil etti. Sonuç olarak daha yüksek serbest testosteron düzeyleri, psikomotor hız (TCT) ve görsel-uzamsal öğrenme (GMLT) ölçümlerinde daha düşük performansla ilişkilendirildi (122). Huddleston ve ark. hiperandrojenizm özellikleri gösteren ve göstermeyen PKOS'lu kadınlarda bilişsel işlevlerin endofenotipik özelliklerle nasıl etkilendiğini incelediği çalışmada hafıza ve akıl yürütme testlerinde her iki grubun da benzer performans göstermesine rağmen hiperandrojenik fenotipe sahip olanlar için bilişsel kontrol gibi yürütücü işlev alanındaki testlerde önemli ölçüde daha düşük performans sergilediğini göstermiştir. Bu çalışmada bilişsel işlevler (Sözlü muhakeme ve algısal muhakeme), Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS) kullanılarak, bellek California Sözlü Öğrenme Denemeleri uzun gecikmeli hatırlama testi kullanılarak, işleme hızı WAIS sembol aramasıyla ölçüldü. Yönetici işlevlerin değerlendirilmesi için bilişsel kontrol, üretkenlik ve çalışma belleğini değerlendirildi. Özellikle, bilişsel kontrolü (Stroop ve Trail Making Testleri) ve üretkenliği (Tasarım ve Sözlü Akıcılık Testi) değerlendirmek için Delis-Kaplan Yönetici İşlev Sistemi kullanıldı. WAIS Rakam Aralığı Testi ve Wechsler Bellek Ölçeği Sembol Aralığı Testi, çalışma belleğini değerlendirmek için kullanıldı (111). Bu araştırmada PKOS grubunda düşük bulunan işleme hızı bizim araştırmamızda kullandığımız DTS (tepkime hızı) testi ile benzerlik gösterebilir. Biz de tedavi öncesi ve sonrasında DTS skorları arasında anlamlı azalış bulduk. Soleman

ve ark. PKOS'un biliş üzerindeki etkisini MR görüntülemeyle incelediği çalışmada aynı görevi gerçekleştirmek için PKOS'lu kadınların sağlıklı kontrollere göre daha fazla pariyetal lobda aktivasyon göstermesi gerektiğini kanıtladı. Antiandrojenik tedaviden sonra, gruplar arasındaki genel beyin aktivitesindeki fark kayboldu (112). Bu çalışmada görülen anti-androjenik tedavinin etkinliği bizim araştırmamızda gördüğümüz olumlu değişiklikler açısından yol gösterebilir. Rees ve ark epizodik bellek, dikkat ve yürütücü işlev gibi görevleri değerlendirmek amacıyla kullandığı bilişsel testler sonucunda PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre daha düşük puan aldıklarını gösterdi (113). Bu çalışmada da bilişsel işlevlerin bir kısmını oluşturan bellek, dikkat ve yürütücülük etkinlikleri bu hasta grubunda olumsuz olarak bildirilen bilişsel işlevlere örnek olmaktadır.

Araştırmamızda kullandığımız Raven Standart Progresif Matrisler (SPM) testi, genel zeka seviyesini değerlendirmenin yanı sıra soyut düşünme ve analitik zeka becerilerini de ölçen bir testtir. Sözel içerik barındırmadığı için kültürel farklılıklara daha az duyarlı olup, farklı sosyoekonomik düzeylerden bireyler arasında dengeli sonuçlar sunar. Ayrıca, diğer testlere kıyasla duyuşal ve motor becerilerden daha az etkilenir. SPM, akademik başarıya veya sözel yeteneklere bağılı olmaksızın, bireylerin yargılama gücünü, düzenli ve mantıklı düşünme yetisini, zihinsel becerilerini ve işlem hızını değerlendirmektedir. Biz araştırmamızda SPM ve SPMIQ değerlerinin anti-androjenik tedavi ile anlamlı iyileşmeler gösterdiğini bulduk. Schattmann ve Sherwin'in araştırmasında azalan testosteron seviyesinin sözel akıcılık testinde gösterdiği olumlu etkinin bir benzerini sözel olmayan ancak soyut görsel şekiller arasındaki ilişkiler üzerine olumlu etki gösterdiğini söyleyebiliriz. Dolayısıyla PKOS grubunda yüksek androjen seviyelerinin tedaviyle normale indirgendiğı durumda gerek sözel gerekse soyut testlerde olumlu gelişmeler olmaktadır. Yine aynı çalışmada Schattmann ve ark. görsel-uzaysal yetenek, sözel hafıza, el becerisi veya algısal hız testlerindeki performans etkilenmediğini belirtirken biz de araştırmamızda görsel hafıza yeteneğini ölçtüğümüz TAVTMB testi ve görsel takibi değerlendirdiğimiz LVT testinde tedavi öncesi ve sonrası arasında fark görmedik. Dolayısıyla PKOS grubunda görülen yüksek androjen seviyelerinin bu tarz testlerde olumsuz sonuca yol açmadığını söyleyebiliriz

Toplam analizlerde elde edilen anlamlılık düzeylerinin önce-sonra testosteron ve androstenedion düzeylerinin farkları (küçük fark ve büyük fark olarak) için yapılan tabakalı analizlerde anlamlılık farklılıkları gözlenmesi bu iki hormonun kan düzeylerinin SPM ve SPMIQ sonuçlarını etki düzenleyici (Effect Modifier) olduğu anlaşılmaktadır. Etki düzenleyici kavramı sonuçlar üzerinde kesin bir etkiye sahip olmamakla birlikte olumlu ya da olumsuz etki gösterebileceği anlamını taşımaktadır. Çalışmamızdaki Testosteron ve Androstenedion seviyelerindeki düşüşler tedavi sonrası elde ettiğimiz SPM ve SPMIQ skorlarındaki artış üzerine etkili olmuş olabilir. Tedavi sonrasında gördüğümüz DT ve DTS skorları ile ilgili yapılan tabakalandırma analizinde Testosteron ve Androstenedionun etki düzenleyici olduğuna dair bir bulgu olmaması tedavi sonrasında gördüğümüz skor değişikliğinin ilacın etkisine bağlı olduğunu göstermektedir, sonuç olarak Diane 35 tedavisinin DT ve DTS skorlarını anlamlı düzeyde değişimine neden olduğunu söyleyebiliriz. Her ne kadar toplam analizlerde SPM ve SPMIQ düzeylerin anlamlı düzeyde artmış olduğu gözlenirse de testosteron ve androstenedion düzeylerinin etki düzenleyici etkisinin saptanmış olması nedeniyle hormonların bu artışları etkilemesi konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir.

İnsanların iç ve dış uyarıcılara verdiği tepkiler, organizmanın hazır olma durumu ile ilişkilidir ve bu sürece etki-tepki süreci denir. Etki ile tepki arasında geçen süre ise reaksiyon zamanı olarak adlandırılır; bu süre ne kadar kısa olursa psikomotor öğrenme de o kadar hızlı olur. Tedavi sonunda belirgin azalan T düzeyleri sonucu DT testi puanlarında anlamlı düzeyde artış izlerken DT sürelerinde de korele olarak anlamlı azalış izledik. Bu sonuç Sukhapure ve ark. yüksek T değerleri ile psikomotor hızda yavaşlama gözlemlemesiyle uyumludur (122).

Progesteron ve 17-hidroksiprogesteron gibi hormonların bilişsel işlevler üzerindeki etkileri de dikkate değerdir. Progesteronun sinir hücrelerini koruyucu etkisi olduğu ve hafıza işlevlerini destekleyebileceği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada, Bayer ve arkadaşları (2009), progesteron seviyelerindeki artışın özellikle hafıza ve öğrenme üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuştur (27). Bizim çalışmamızda kullandığımız testler hafıza ve öğrenme ile direkt ilişkili değildi, buna karşın özellikle luteal fazda baskın olan

progesteronun bu tarz bilişsel işlevler üzerine etkisi olduğunu vurgulaması açısından bu çalışmanın önemi vardır. Bununla birlikte, özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımlarda bilişsel yavaşlama, dikkat ve hafıza problemleri gibi olumsuz etkiler gözlenir. Duygudurum bozuklukları ile ilişkili bilişsel yavaşlamalar progesteronun olumsuz yan etkilerinden biridir. Freeman ve ark. progesteron düzeylerinin artmasıyla birlikte kadınlarda duygusal dalgalanmaların (örneğin, depresyon, endişe) arttığı ve bunun dolaylı yoldan bilişsel işlevlerde yavaşlamalara yol açtığını göstermiştir (110). Progesteron kullanımdaki yan etkiler özellikle oral yoldan ve gün içinde kullanınca daha belirgin olmaktadır. Bulantı, kusma, sersemlik, baş ağrısı, uykuya eğilim, memelerde hassasiyet, anksiyete, depresyon, sinirlilik veya duygusal dengesizliktir. Çalışmamızda bilişsel fonksiyonların tüm bu etkilerden etkilenmemesi için hastalar ilacı gece yatarken kullanmaları konusunda uyarıldı. Üç aylık tedavi sonunda hiçbir hastamızda ilaç kullanımına bağlı yan etki izlenmedi. Bilişsel testler özellikle tedavi öncesi ve sonrası sabah aynı saatlerde yapıldı ve gün içindeki duygudurum değişikliklerinin testin başarısına olan katkısı en aza indirgendi.

Polikistik over tanılı kadınlarda antioksidan düzeylerinin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı literatürde yaygın olarak bildirilmiştir. Ancak, çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Tedavi öncesi TOS değerleri kullanılan kitin normal sınırları arasında olduğu için tedavi sonrasında fark görülmediğini düşünüyoruz. Ayrıca tedavi süremizin 3 ay olması da bu değerleri etkilemeyen bir diğer faktör olarak kabul edilebilir. Serin ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında, PKOS'lu kadınlarda oksidatif stresin arttığı ve bunun kardiyovasküler risklerle ilişkilendirildiği belirtilmiştir (51). Çalışma grubumuzun BKİ'nin normal sınırlarda olması ve yaş aralığının 20-30 arasında olması kardiyovasküler bozuklukların henüz başlamadığını düşündürmektedir. Kuşçu ve ark. bir çalışmada genç, obez olmayan PKOS grubunda henüz endotel disfonksiyonunun başlamadığını göstermişlerdir (109). Dolayısıyla bu yaş grubunda TOS ve TAS seviyeleri normal sınırlarda olabilir.

Polikistik over sendromlu kadınlarda yaygın olan ve sendromun patogenezinde önemli bir rol oynayan insülin direnci ve HOMA-IR indeksleri

arasındaki ilişki bu direnci yansıtmaktadır. Dunaif ve arkadaşları (1989), PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığının azaldığını ve bunun hiperandrojenemi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (50). İnsülin direncine bağlı hiperinsülinemi hem overlerde hem adrenalde androjen sentezini uyarır. Ayrıca, Moran ve arkadaşlarının (2010) meta-analizinde, insülin duyarlılığını artıran tedavilerin PKOS semptomlarını hafifletebileceği belirtilmiştir (53). Lin ve ark. PKOS'lu kadınlarda tedavi ile değişen SHBG düzeyinin incelenmesinin önemini araştırdığı çalışmada 579 PKOS'lu kadın dört gruba ayrıldı: A: insülin direnci olmayan obez olmayan (n = 174), B: insülin direnci olan obez olmayan (n = 260), C: insülin direnci olmayan obez (n = 34), D: insülin direnci olan obez (n = 111). A ve B gruplarına üç ay boyunca tek başına Diane-35, C ve D gruplarına Diane-35 artı metformin verildi. Sonuç olarak serbest androjen indeksinin tüm gruplarda anlamlı olarak azaldığını ve SHBG anlamlı olarak arttığını gözlemlediler. Ayrıca A grubunda HOMA-IR anlamlı olarak artmasına rağmen ($p < 0.05$), B ve D gruplarında anlamlı olarak azaldığını gördüler ($p < 0.05$) (118). Bir başka çalışmada Masstorakos ve ark. 36 PKOS tanılı hastada siproteron asetat veya desogestrel içeren kombine oral kontraseptiflerin insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerini karşılaştırmıştır. On iki aylık tedavi sonunda insülin duyarlılığında olumsuz değişikliklere yol açtığı ve HOMA değerini arttığı sonucuna varmıştır. Ek olarak, siproteron asetatın, insülin artışı ve hiperinsülinemi ilişkili olduğunu göstermiştir (120). Lemay ve ark. PKOS ve insülin direnci olan aşırı kilolu kadınlarda tek ve kombine tedavi olarak rosiglitazon ve etinil estradiol/siproteron asetatı karşılaştırmıştır. Dört aylık diyet sonucunda hastalar 2 gruba ayrılmış bir gruba önce 6 ay rosiglitazon tekli diğer gruba etinil estradiol/siproteron asetat tekli tedavi verilmiştir. Altı ay sonunda her iki gruba da kombine tedavi verilerek tedavi süresi 12 aya tamamlanmıştır. Rosiglitazon insülin, HOMA ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) üzerinde olumlu sonuçlar yaratırken lipitler, androjenler ve hirsutizm üzerinde sınırlı bir etkiye sahipti. EE/CPA ise insülin ve OGTT yanıtını değiştirmede, ancak yüksek yoğunluklu lipoprotein, kolesterol ve trigliseritleri artırdı, androjenleri ve hirsutizmi azalttı. Kombine tedaviler sonrasında ise benzer değişiklikler meydana geldi. Sonuç olarak HOMA değerleri açısından kombine tedavinin üstünlüğünü kanıtladılar (121). Bizim çalışmamızda HOMA değeri tedavi sonrasında anlamlı artış gösterdi, bu artışın siproteron asetatın

3 aylık tedavi sonrasında glikoz intoleransı ve insülin direnci üzerine olumsuz yan etkisi olabildiği için gerçekleştiğini düşünüyoruz. Dolayısıyla bu hastalarda başlangıç hücum tedavisi olarak kullanılabilen ve hastalarda belirgin derecede klinik/kozmetik düzelmeye yol açarak tedaviden memnun olma düzeyini yüksek tutan siproteron asetatın uzun süreli kullanımının olası yan etkileri açısından dikkat edilmesini öneriyoruz.

Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular, PKOS'lu kadınlarda TAS, TOS, bilişsel işlevler, insülin direnci ve hormonal dengesizlikler gibi parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesinin, bu hastalığın yönetiminde önemli bilgiler sunduğunu göstermektedir. Bu hasta grubunda genellikle kullanılan kombine oral kontraseptif tedavisinin bazı bilişsel testler üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Ancak, daha geniş bir hasta grubu üzerinde, hormon seviyeleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi derinlemesine incelemek üzere daha uzun süreli takipler yapılması uygun olabilir.

VII. SONUÇ

Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda uygulanan üç aylık oral kontraseptif tedavisi, bilişsel işlevlerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Özellikle tepki hızı, muhakeme yeteneği, görsel hafıza ve soyut düşünme becerilerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak, tedavi süresinin oksidatif stres göstergeleri üzerindeki etkilerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar, PKOS tedavisinin kısa vadede bilişsel işlevleri olumlu yönde etkileyebileceğini, ancak oksidatif stres üzerinde daha uzun süreli tedavilerin incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca antiandrojen olarak kullandığımız siproteron asetat glukoz toleransını arttığından uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Farquhar C. Introduction and history of polycystic ovary syndrome. Polycystic ovary syndrome. 2007;2:4-24.
2. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). Bull Acad Natl Med. 1921;86(29):51-66.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1935;29(2):181-91.
4. Stein IF, Cohen MR, Elson R. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility; 20 year end results; 75 cases of bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1949;58(2):267-74.
5. Mc AJ, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and folliclestimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. J Clin Endocrinol Metab. 1958;18(11):1202-15.
6. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. J Clin Ultrasound. 1981;9(5):219-22.
7. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6543):355-9.
8. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. J Assist Reprod Genet. 2014;31(2).
9. Azziz R. Fertilité Sterilité. The hyperandrogenic-insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome: therapeutic response. 1994; 61:570–572.
10. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz B O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a

systematic review and metaanalysis. Human Reproduction, 2016. cilt.31, ss.2841-2855.

11. Stein IF, L.M., Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935. 29: p. 181.

12. Raj, S.G., et al., Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol, 1978. 52(2): p. 169-71.

13. Group REASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human reproduction. 2004;19(1):41- 7.

14. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(11):4237-45.

15. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2004;81(1):19-25.

16. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS).NIH EbMW Report Bethesda, National Institutes of Health. 2012;1:1-14.

17. Zawadzki J. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (a rational approach). Polycystic ovary syndrome. 1992:377-84.

18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and sterility. 2009;91(2):456- 88.

19. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertil Steril. 2016;106:948–58.

20. Doi SAR. Neuroendocrine Dysfunction in PCOS: A Critique of Recent Reviews. Clin Med Res. 2008;6(2):47-53.
21. Takayama K, Fukaya T, Sasano H, Funayama Y, Suzuki T, Takaya R, vd. Endocrinology: Iminunohistochemical study of steroidogenesis and cell proliferation in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 1996;11(7):1387-92.
22. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of Prenatal Androgen Excess Determines Differential Impairment in Insulin Secretion and Action in Adult Female Rhesus Monkeys. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(3):1206-10.
23. Kashar-Miller M, Azziz R. Heritability and the risk of developing androgen excess. J Steroid Biochem Mol Biol. 1999;69(1):261-8.
24. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(11):4174-4174.
25. Witchel SF, Kahsar-Miller M, Aston CE, White C, Azziz R. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. Fertil Steril. 2005;83(2):371-5.
26. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Beuscart R, vd. A Double Blind Controlled Study of the Hormonal and Clinical Effects of Bromocriptine in the Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63(1):119-24. 79
27. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC. Progesterone Inhibition of the Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator: Evidence for Varied Effects in Hyperandrogenemic Adolescent Girls. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(5):2810-5.
28. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60(1):1-17.
29. Kushnir VA, Seifer DB, Barad DH, Sen A, Gleicher N. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in

reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(9):1105–1113. doi:10.1007/s10815-017-0977-4

30. Central regulation of PCOS: abnormal neuronal reproductive metabolic circuits in PCOS pathophysiology. Baoying Liao Jie Qiao Yanli Pang. *Front Endocrinol*, 2021, Sec. Neuroendocrine Science, Volume 12-2021, doi.org/10.3389/fendo.2021.667422

31. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2004;60(1):1–28.

32. Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ, Baird DT, Schwall RH, Mason AJ. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;75(2):1–6.

33. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*. 1992;327(3):157–62.

34. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obs Gynecol Clin North Am*. 2001;28(1):63–75.

35. Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, Nicoletta DP, Resnick E, Berkley KJ, Sluka KA, Kwok CK, Tosi LL, O'Connor MI, Coutts RD, Kohrt WM. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ*. 2013;4(1):3.

36. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 1990;335(8687):431–3.

37. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med*. 1994;330(7):460–5.

38. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity. *Metabolism*. 2004;53(3):358–76.

39. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity. *Metabolism*. 2004;53(3):358–76.
40. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41(10):1257–66.
41. Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroja E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999;72(1):32–40.
42. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Nov;31 Suppl 2:S8–S13; discussion S31–S32.
43. Speroff L FM. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Sekizinci baskı. Günalp S, editor. 2014
44. Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-1 levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(3):125–33.
45. Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(10), 1195–1214. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0752rev>
46. Babior B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*, 109(1), 33–44. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00481-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00481-2)
47. Pihl, E., Zilmer, K., Kullisaar, T., Kairane, C., Mägi, A., & Zilmer, M. (2005). Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in 86 male former athletes. *International journal of obesity* (2005), 30(1), 141–146. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803068>

48. Le Lay, S., Simard, G., Martinez, M. C., & Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 908539. <https://doi.org/10.1155/2014/908539>
49. Büyükkuslu, N. & Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres . *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5 (3) , 197-203 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/clinexphealthsci/issue/17865/187353>
50. Yiğitbaşı T, Baskın Y, Afacan G, Harmanda A. Obez hastalarda büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid- düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. *Turk J Biochem*. 2010;35(3);177-182.
51. Ozata, M., Mergen, M., Oktenli, C., Aydin, A., Sanisoglu, S. Y., Bolu, E., Yilmaz, M. I., Sayal, A., Isimer, A., & Ozdemir, I. C. (2002). Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clinical biochemistry*, 35(8), 627–631. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(02\)00363-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(02)00363-6)
52. Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10497–10538. <https://doi.org/10.3390/ijms140510497>
53. Gonzalez 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* 2006; 91: 3363-40.
54. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
55. Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*. 2000;15(1):24-8.
56. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, vd. Recommendations from the international evidence-based guideline for the

assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18

57. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1928-32.

58. Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey score in hirsutism and its association with metabolic syndrome. *Int J Trichology.* 2017;9(1):7–13. doi:10.4103/ijt.ijt_93_16

59. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5):737-54.

60. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med.* 16 Ocak 1995;98(1, Supplement 1):S27-32.

61. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3067-73.

62. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39:179-87.

63. Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2720-3.

64. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403.

65. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obs Gynecol Surv.* 2004;59(2):141–54.

66. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;18(6):1–13.

67. Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):487–92.
68. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Updat*. 2006;12(2):169–78.
69. Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids*. 2003;68(10-13):879–90.
70. 126. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002;77(5):919–27.
71. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(1):36–42.
72. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril*. 1999;71(3):445–51.
73. Hwang JL, Seow KM, Lin YH, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, Wu GJ, Huang SC, Chen CY, Chen PH, Tzeng CR. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2004 Sep;19(9):1993-2000. doi: 10.1093/humrep/deh375. Epub 2004 Jul 29. PMID: 15284212.
74. Villaseca P, Hormaza P, Cárdenas I, Oestreicher E, Arteaga E. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004 Sep;9(3):155-65. doi: 10.1080/13625180400007751. PMID: 15697105.
75. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No.73:Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obs Gynecol*. 2006;107(6):1453–72.

76. Armanini, D.; Andrisani, A.; Bordin, L.; Sabbadin, C. Polikistik over sendromunun tedavisinde Spironolakton. *Uzman Görüşü. Eczacı*. 2016 , 17 , 1713–1715.
77. Genç, RL; Goldzieher, JW; Elkind-Hirsch, K. Antiandrojen olarak kullanılan spironolaktonun endokrin etkileri. *Fertil. Steril*. 1987 , 48 , 223–228.
78. Armanini, D.; Sabbadin, C.; Donà, G.; Clari, G.; Bordin, L. Aldosteron reseptör blokerleri spironolakton ve canrenon: İki çok değerlikli ilaç. *Uzman Görüşü. Eczacı*. 2014 , 15 , 909–912.
79. Sabbadin, C.; Andrisani, A.; Zermiani, M.; Donà, G.; Bordin, L.; Ragazzi, E.; Boscaro, M.; Ambrosini, G.; Armanini, D. Spironolakton ve normal BMI ile polikistik over sendromunda intermenstrüel kanama. *J. Endocrinol. Yatırım*. 2016 , 39 , 1015–1021.
80. Moghetti, P.; Castello, R.; Magnani, CM; Tosi, F.; Negri, C.; Armanini, D.; Bellotti, G.; Muggeo, M. 5 alfa-redüktaz inhibitörü finasteridin idiyopatik hirsutizmde klinik ve hormonal etkileri. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1994 , 79 , 1115–1121.
81. Moghetti, P.; Castello, R.; Negri, C.; Tosi, F.; Magnani, CM; Fontanarosa, MC; Armanini, D.; Muggeo, M. Hirsutizm tedavisinde Flutamide: Uzun vadeli klinik etkiler, endokrin değişiklikleri ve androjen reseptör davranışı. *Fertil. Steril*. 1995 , 64 , 511–517.
82. Legro, R.S.; Arslanian, S.A.; Ehrmann, D.A.; Hoeger, K.M.; Murad, M.H.; Pasquali, R.; Welt, C.K.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013, 98, 4565–4592
83. Palomba, S.; Falbo, A.; Zullo, F.; Orio, F., Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: A comprehensive review. *Endocr. Rev*. 2009, 30.
84. Dinicola, S.; Unfer, V.; Facchinetti, F.; Soulage, C.O.; Greene, N.D.; Bizzarri, M.; Laganà, A.S.; Chan, S.Y.; Bevilacqua, A.; Pkhaladze, L.; et al. Inositols: From established knowledge to novel approaches. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 10575.

85. Donà, G.; Sabbadin, C.; Fiore, C.; Bragadin, M.; Giorgino, F.L.; Ragazzi, E.; Clari, G.; Bordin, L.; Armanini, D. Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2012, *166*, 703–710.
86. Cignarella, A.; Mioni, R.; Sabbadin, C.; Dassie, F.; Parolin, M.; Vettor, R.; Barbot, M.; Scaroni, C. Pharmacological approaches to controlling cardiometabolic risk in women with PCOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*, 9554.
87. Siamashvili, M.; Davis, S.N. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2021, *14*, 1081–1089.
88. Jensterle, M.; Goricar, K.; Janez, A. Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: Randomized control study. *Exp. Ther. Med.* 2016, *11*, 1194–1200.
89. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. The Neurology of Aging. İçinde: Adams and Victor's Principles of Neurology, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Available at: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162593700.
90. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev.* 2003 Apr;24(2):133-51. doi: 10.1210/er.2001-0016. PMID: 12700177.
91. Gegenhuber B, Tollkuhn J. Beyin cinsel farklılaşmasının epigenetik mekanizmaları . *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022;14(11):a039099.
92. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a “sex hormone”: Novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol.* 2000;21(1):95-101
93. Wu M, Lou S. Deciphering the Influence of Estradiol and Estrogen Receptors on Cognitive Function: A Bibliometric Analysis and Emerging Research Trends. *Med Sci Monit.* 2023 Jun 10;29:e939676. doi: 10.12659/MSM.939676. PMID: 37300249; PMCID: PMC10266109.

94. Barros LA, Tufik S, Andersen ML. The role of progesterone in memory: an overview of three decades. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Feb;49:193-204. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.015. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25434881.
95. Schattmann L, Sherwin BB. Testosterone levels and cognitive functioning in women with polycystic ovary syndrome and in healthy young women. *Horm Behav*. 2007 May;51(5):587-96. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.02.007. Epub 2007 Mar 2. Erratum in: *Horm Behav*. 2007 Aug;52(2):280. PMID: 17433328.
96. Schattmann L, Sherwin BB. Effects of the pharmacologic manipulation of testosterone on cognitive functioning in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled treatment study. *Horm Behav*. 2007 May;51(5):579-86. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.02.002. Epub 2007 Feb 12. PMID: 17346715.
97. Harvey PD Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2012,14 (1):91-99.
98. Chong N, Ong H, Chong N ve ark. The Use of The Vienna Test System in Sport Psychology Research : A review research : A review. 2016; 9858.
99. Barnard L, Balen AH, Ferriday D, Tiplady B, Dye L. Cognitive functioning in polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):906-14. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.06.010. Epub 2007 Jul 30. PMID: 17659845.
100. Franik G, Krysta K, Witkowska A, Dudek A, Krzystanek M, Madej P. PKOS hastalarında cinsiyet hormonlarının ve metabolik belirteçlerin depresif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerindeki etkisi. *Jinekolo Endokrinol*. 2019 Kasım; 35(11):965-969. doi: 10.1080/09513590.2019.1613359. Epub 2019 19 Mayıs. PMID: 31106608.
101. Koyuncu FM, Kuscu NK, Var A, Onur E. Leptin levels in patients with polycystic ovary syndrome in response to two different oral contraceptive treatments. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Aug;82(8):767-8. doi: 10.1034/j.1600-0412.2003.00189.x. PMID: 12848650.

102. Nawrocka-Rutkowska J, Szydłowska I, Jakubowska K, Olszewska M, Chlubek D, Rył A, Szczuko M, Starczewski A. PKOS'lu Kadınlarda Metabolik ve Antropometrik Durum Göstergelerine Bağlı Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Yaşam (Basel)*. 2022 Oca 31;12(2):225. doi: 10.3390/life12020225. PMID: 35207512; PMCID: PMC8875875.
103. Bajuk S. K. and Pfeifer, M. 2018. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Endocrine connections*, 7(7): R238.
104. Murri, M., Luque-Ramírez, M., Insenser, M., Ojeda-Ojeda, M. and Escobar-Morreale, H. F. 2013. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 19(3): 268-288.
105. Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A. and La Sala, G. B. 2015. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *International journal of women's health*, 4(12): 745-763
106. Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A. and La Sala, G. B. 2015. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *International journal of women's health*, 4(12): 745-763
107. Sulaiman, M. A., Al-Farsi, Y. M., Al-Khaduri, M. M., Saleh, J. and Waly, M. I. 2018. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in Omani women. *International journal of women's health*, 14(3): 763-771.
108. Gharaei R, Mahdaviniezhad F, Samadian E, Asadi J, Ashrafnezhad Z, Kashani L, Amidi F. Antioxidant supplementations ameliorate PCOS complications: a review of RCTs and insights into the underlying mechanisms. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Nov;38(11):2817-2831. doi: 10.1007/s10815-021-02342-7. PMID: 34689247; PMCID: PMC8609065.
109. Kuşçu NK, Var A. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(5):612-7. doi: 10.1080/00016340902859315. PMID: 19308750.

110. Freeman, E. W., et al. (1999). Mood changes associated with reproductive hormones in the menstrual cycle. *Journal of Affective Disorders*.
111. Huddleston HG, Casaletto KB, Jaswa EG, Rasgon NL, Maki PP, Cedars MI, Pasch L. Endophenotypic correlates of cognitive function in reproductive-age individuals with polycystic ovary syndrome. *F S Rep*. 2022 Sep 6;3(4):372-379. doi: 10.1016/j.xfre.2022.08.008. PMID: 36568925; PMCID: PMC9783146.
112. Soleman RS, Kreukels BPC, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Hompes PGA, Drent ML, Lambalk CB. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1314-1321.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.034. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26878092.
113. Rees DA, Udiawar M, Berlot R, Jones DK, O'Sullivan MJ. Polikistik over sendromlu genç kadınlarda beyaz cevher mikroyapısı ve bilişsel işlev. *J Clin Endokrinol Metab*. 2016 Ocak; 101(1):314-23. doi: 10.1210/jc.2015-2318. Epub 2015 17 Kasım. PMID: 26574952; PMCID: PMC4701841.
114. Panidis D, Georgopoulos NA, Piouka A, Katsikis I, Saltamavros AD, Decavalas G, Diamanti-Kandarakis E. The impact of oral contraceptives and metformin on antiMüllerian hormone serum levels in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):587–92.
115. Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;134(2):196–201.
116. Şahin Y. Polikistik Over Sendromu. *Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi*. 1.baskı. Editör: Gülekli B. 2011. Sayfa:163-180.
117. Mentese B, Kutlu N. Menstrual cycle phases, sex hormones and hand preference modulate nerve conduction velocity in healthy subjects. *Physiol*

Behav. 2023 Jan 1;258:114003. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.114003. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36273497.

118. Lin XF, Wu RR, Du J, Liao YC, Du Y, Ye Y, Wang Y, Zhang XB, Wu C, Chen A. Polikistik over sendromlu (PCOS) kadınların tedavisinde seks hormonu bağlayıcı globulin incelemesinin önemini keşfetmek. Klinik Exp Obstet Jinekölü. 2015; 42(3):315-20. PMID: 26152001.

119. Bhattacharya SM, Jha A. Polikistik over sendromlu hastalarda desogestrel, siproteron asetat ve drospirenon içeren oral kontraseptif hapların terapötik etkilerinin karşılaştırmalı çalışması. Bereketli Steril. 2012 Ekim; 98(4):1053-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.035. Epub 2012 13 Temmuz. PMID: 22795636.

120. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Polikistik over sendromlu ergenlerde iki kombine oral kontraseptif formunun karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri. Bereketli Steril. 2006 Şubat; 85(2):420-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.1306. PMID: 16595221.

121. Lemay A, Dodin S, Turcot L, Déchêne F, Orman JC. Polikistik over sendromu ve insülin direnci olan aşırı kilolu kadınların tek ve kombine tedavisi olarak rosiglitazon ve etinil estradiol/siproteron asetat. Hum Reprod. 2006 Ocak; 21(1):121-8. doi: 10.1093/humrep/dei312. Epub 2005 30 Eylül. PMID: 16199428.

122. Sukhpure M, Eggleston K, Douglas K, Fenton A, Frampton C, Porter RJ. Free testosterone is related to aspects of cognitive function in women with and without polycystic ovary syndrome. Arch Womens Ment Health. 2022 Feb;25(1):87-94. doi: 10.1007/s00737-021-01158-9. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34175996.

IX.EKLER

EK1.

ÇALIŞMANIN ADI : (Halkın anlayabileceği şekilde ifade edilmelidir)

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SONRASI KONTROLÜ

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneniz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Çalışmamızda polikistik over sendromu tanısı koyduğumuz hastalardaki zihinsel algılamanın değerlendirmesi amacıyla hastalara sinir bilimi (nörofizyoloji) laboratuvarında tepkime zamanı testi (Bir uyarıcının uygulanması ile bir canlının buna cevabının başlangıcı arasında geçen zaman) , baskı altında tepki verme hızı-kalitesi testi (doğru verilen tepki uyaranların sayısı ve süresi), muhakeme yeteneği testi (görsel şekiller arasındaki ilişkilerin kavranması ve fark edilmesi), görsel algı-dikkat testi ve görsel hafıza testi;

Celal Bayar Üniversitesi dekanlık binası fizyoloji laboratuvarında yaklaşık 30 dk sürecek testler uygulanacak ve 5 mL kan örneği alınacak vücutta çeşitli hastalıklara yol açabilecek maddeler arası dengesizlik (total oksidatif stress (tos) ile total anti-oksidan status (tas)) çalışılacaktır. Hastalara doğum kontrol hapı (diane35) tedavisinden sonra testler tekrarlanacaktır. Çalışmamızda tedavi sonunda adet zamanında düzelme, hormon seviyeleri üzerine olacak değişiklikler ve zihinsel algılama üzerindeki olası olumlu etkileri araştıracağız. Tedavi ile zihinsel algılama ve klinik bozuklukları düzeltmeyi amaçlıyoruz.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

(Gönüllüden kan alınacak ise kan miktar 2 ml (bir çay kaşığı) / 5 ml (bir tatlı kaşığı) şeklinde belirtilmelidir Çalışma işlemlerinin hasta açısından yan etkileri, riskleri ve rahatsızlıkları açıklanmalıdır.)

Polikistik over sendromu tanısı alan 20-30 yaş arası Kadın Hastalıkları (Jinekoloji) polikliniği'ne başvuran hastalardan rutin alınan tetkikler esnasında 5 ml (1 tatlı kaşığı) kan alınacaktır. Kan örneği alınacağı sırada diğer rutin tetkiklerde alınacağı için hastaya ekstra bir girişim işlemi olmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Polikistik over sendromu bulunan kadınlarda öngördüğümüz zihinsel algılamada bozulma seviyelerindeki değişiklikler sonucunda zihinsel etkinlik ile ilişkili yaşam kalitesinde yaşadıkları zorlukları tedaviyle en aza indirmeyi amaçlıyoruz.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Bu işlemin size bir zarar vermesi söz konusu değildir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Size ait kişisel bilgiler çalışma veya yayın aşamasında kullanılmayacak olup, yaşıınız ve tıbbi bilgileriniz, kesinlikle isim veya kimlik bilgileriniz paylaşılmaksızın çalışma içinde yer alacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Arş. Görevlisi Dr. F. Esra Yüzbaşıoğlu - 05541570371
2. Prof.Dr. N. Kemal Kuşçu - 05323755566

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

EK2.

Olgu Rapor Formu

➤ ÇALIŞMANIN ADI: *POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SONRASI KONTROLÜ*

➤ OLGU RAPOR FORMUNU DOLDURAN ARAŞTIRMACI ADI:

➤ ARAŞTIRMAYA KATILACAK GÖNÜLLÜNÜN;

ÇALIŞMA KAYIT NO:

YAŞI:

KİLO:

BOY:

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ:

EĞİTİM DÜZEYİ:

MESLEĞİ:

SİGARA KULLANIMI:

DİYET/İLAÇ:

KRONİK HASTALIKLAR (DİABETES MELLİTUS, HİPERTANSİYON VB.):

SON 3 AY İÇİNDE ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI:

KARACİĞER HASTALIĞI:

SON 2 HAFTA İÇİNDE HERHANGİ BİR SEBEPLE HASTANEYE
YATIŞ ÖYKÜSÜ:

TROMBOFLEBİT VEYA TROMBOEMBOLİZM ÖYKÜSÜ

ANDROJEN SALGILAYAN TÜMÖR ÖYKÜSÜ:

- FORMUN DOLDURULDUĞU TARİH:
-
- ARAŞTIRMA SÜRESİNCE GELİŞEN TIBBİ/YASAL SORUNLARI:
- GÖNÜLLÜ ARAŞTIRMA İÇİN KAÇ KEZ ÇAĞRILACAĞI:2 KEZ
- TEDAVİ ÖNCESİ TARİH VE YAPILACAK İŞLEM

TVUSG:

BİYOKİMYASAL TEST SONUÇLARI

BİLİŞSEL TEST SONUCU:

- NUMUNELERİN/VERİLERİN SAKLANMA KOŞULLARI:ORF Prof.Dr.
N.K.KUŞÇU uhdesinde arşivlenecektir.
- ARAŞTIRMA SONLANDIRILMA NOTU:
- ÇALIŞMA SONLANDIRILMA TARİHİ:
- ARAŞTIRMACI/İMZA: