

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA CATESTATİN DÜZEYLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ALP SERT

BOLU, EKİM - 2024

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA CATESTATİN DÜZEYLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ALP SERT

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. ÖZGÜR MEHMET YİS

BOLU, EKİM - 2024



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 271
Konu: Kararlar

16/6/2023

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Polikistik over sendromlu hastalarda catestatin düzeyleri.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Catestatin levels in patients with polycystic ovary syndrome.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Özgür Mehmet YİS
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Mehmet Alp SERT, Doç.Dr.Mustafa Ayhan EKİCİ, Doç.Dr.Murat ALIŞIK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/161	Tarih (Date) 23.05.2023
	Doç.Dr.Özgür Mehmet YİS'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tez Yazım Rehberi

Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında uygun filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/161 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

MEHMET ALP SERT

KABUL VE ONAY SAYFASI

Mehmet Alp SERT tarafından hazırlanan “**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA CATESTATİN DÜZEYLERİ**” adlı tez çalışması 16.10.2024 tarihinde jüri tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Doç. Dr. Murat ALIŞIK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, sıcakkanlılığı, güler yüzlülüğü ile insanın içini ısıtan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS'e,

Eğitimim sürecinde tüm sorularıma sıklımadan en güzel şekilde cevap veren, her konuştuğumda bana yeni şeyler öğretip ufkumu genişleten sayın hocam Doç. Dr. Murat ALIŞIK'a,

Eğitimim sürecinde eğlenceli dersleriyle biyokimyayı sevdiren, hayata pozitif bakış açısıyla örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI'ya,

Tez verileri elde etme sürecinde yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Ayhan EKİCİ'ye,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tez sürecinde bana her türlü yardımda bulunan değerli asistan arkadaşım Arş. Gör. Dr. Seda TAKIM KARACA'ya,

Eğitimim ve çalışma sürecime renk katan tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, kendimi güçlü hissettiren, en büyük destekçilerim sevgili annem ve babama,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	iii
ETİK BEYAN	iv
KABUL VE ONAY SAYFASI	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU	4
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2 Tanı	5
2.1.3 Etnik Köken ve Prevalans	6
2.1.4 Klinik Bulgular	6
2.1.5 Patofizyoloji.....	19
2.1.6 Laboratuvar Bulguları.....	24
2.1.7 Tedavi	25
2.2 PKOS ve İnflamasyon	28
2.3 Catestatin	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	37
3.2 Örneklerin Toplanması ve Saklanması	37
3.3 Biyokimya ve Hormon tetkiklerinin Çalışılması ve Yöntemleri	38
3.4 Tam Kan Sayımı Tetkikinin Çalışılması ve Yöntemi	41
3.5 Catestatin tetkikinin Çalışılması ve Yöntemi	41
3.6 HOMA-IR Hesaplanması	45
3.7 Verilerin elde edilmesi ve İstatistik Değerlendirmesi	45
4. BULGULAR	47
4.1 VKİ'ye Göre PKOS Gruplandırması.....	53
4.2 Korelasyon Analizi	54
4.3 ROC Analizi	55
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	69

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Normal Menstrual Döngü Hormon Düzeyleri.....	8
Şekil 2. Seks Hormonları Sentezi.....	9
Şekil 3. Ferriman Gallawey Hirsutizm Skorlama Sistemi	11
Şekil 4. 5 Aşamalı Sinclair Ölçeği.....	13
Şekil 5. 3 Aşamalı Ludwig Ölçeği.....	13
Şekil 6. PKOS Ultrason Kesiti.....	15
Şekil 7. Normal ve PKOS Folikül Gelişimleri.....	22
Şekil 8. PKOS Patogenez Modeli	23
Şekil 9. PKOS İnfertilite Tedavisine Yaklaşım Şeması.....	27
Şekil 10. PKOS Androjen ve İnflamasyon İlişkisi.....	30
Şekil 11. İnsülin Direnci ile İnflamasyon İlişkisi.....	31
Şekil 12. Kromogranin A ve Ürünleri.....	32
Şekil 13. Catestatin Fonksiyonları.....	35
Şekil 14. Catestatin Standartlarının Hazırlanışı.....	43
Şekil 15. Sandviç Elisa Yöntemi.....	44
Şekil 16. Catestatin Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği.....	50
Şekil 17. HOMA-IR Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği.....	51
Şekil 18. CRP Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği.....	52
Şekil 19. Östrodiol Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği.....	52
Şekil 20. Catestatin ROC Eğrisi.....	55

Sayfa

Şekil 21. CRP ROC Eğrisi.....	56
Şekil 22. HOMA-IR ROC Eğrisi.....	56
Şekil 23. Östradiol ROC Eğrisi.....	57



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Rehberlere göre PKOS tanı kriterleri	5
Tablo 2. Bölgelere göre PKOS Prevalansları.....	6
Tablo 3. PKOS Klinik Bulguları.....	7
Tablo 4. Dislipidemi Karar Sınırları.....	18
Tablo 5. Obezite Karar Sınırları.....	19
Tablo 6. PKOS Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Laboratuvar Verileri.....	49
Tablo 7. VKİ'ye Göre PKOS Gruplarının Laboratuvar Verileri.....	53

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

4-AAP: 4-aminoantiprin

AES: Androgen Excess Society

AGE Yüksek ileri Glikasyon ürünleri

AMH: Anti Müllerian Hormon

AP-1: Aktivatör Protein-1

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

AUC: Area Under Curve

BMP: Bone Morphogenetic Protein

CD11c: Cluster of Differentiation – 11c

CgA: Kromogranin A

CRP: C-Reaktif Protein

CTS: Catestatin

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-SO₄: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DHT: Dihidrotestosteron

EDTA: Etilendiamintetraasetik Asit

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

FAI: Free Andojen Index

FNPO: Over başına folikül sayısı

FNPS: Kesit başına folikül sayısı

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

G-6-PDH: Glukoz-6- Fosfat Dehidrojenaz

GDF: Growth Differentiation Factor

GLUT-4: Glukoz Taşıyıcı Protein-4

GnRH: Gonadatropin releasing hormon

GP: Glutasyon Peroksidaz

GSY-2: Glikojen Sentaz-2

HAIRAN: Hiperandrojenizm, insulin resistance , agantozis nigrikans

HbA1c: Hemoglobin A1c

HCG: Human Chorionic Gonadotropin

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance

HSD: Hidroksisteroid Dehidrogenaz

ICAM-1: İnterselüler Adhezyon Molekül-1

IFG: Bozulmuş açlık Glukozu

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

IL-1: İnterlökin-1

IL-10: İnterlökin-10

IL-4: İnterlökin-4

IL-6: İnterlökin-6

IRS-1: İnsülin Reseptör Substrat-1

IRS-2: İnsülin Reseptör Substrat-2

IVF: Invitro Fertilizasyon

JNK: c-Jun N- terminal Kinaz

LDL: Low Density Lipoprotein

LH: Lüteinleştirici Hormon

MCP: Monosit Kemoatraktan Protein

MDA: Malondialdehit

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mTORC -2: Mammalian Target of Rapamycin

NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NF-1C: Nükleer faktör 1C

NF-kB: Nükleer Faktör kB

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

NIH: National Institutes of Health

NO: Nitrik Oksit

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome

p450sc17: Steroid 17 alfa hidroksilaz/17,20 liyaz

p450scc: Cholesterol Side-Chain Cleavage Enzyme

PCO: Polikistik Over

PDK-1: Fosfoinositid bağımlı kinaz-1

PI3K: Fosfoinositid-3 Kinaz

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PMN: Polimorfonükleer Nötrofil

PSU: Pilosebaceous Unit

RAGE: İleri Glikasyon Ürünleri Reseptörü

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri

SHBG: Sex Hormon Binding Globulin

SOD: Süperoksit Dismutaz

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TGF: Transforming Growth Factor

TLR: Toll Like Reseptör

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TNFR: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör

UDPG: Uridil Difosfat Glukoz

VCAM-1: Vasküler Hücre Adhezyon Molekü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



ÖZET

Giriş ve Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), adet düzensizliği, hiperandrojenizm ve polikistik overlerle karakterize bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da insülin direnci, obezite ve kronik inflamasyonun patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Patogeneizde rol alan bu etkenlerle ilişkilendirilen Catestatin (CTS) molekülü, bilindiği kadarıyla PKOS hastalarında henüz çalışılmamıştır. Bu çalışmada, PKOS tanılı hastalarda serum CTS düzeyleri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldı ve CTS ile insülin direnci, inflamasyon ve obezite ilişkisi araştırıldı. Elde edilen sonuçlarla CTS'nin PKOS'taki yerinin aydınlatılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 2023 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) kriterlerine göre PKOS tanısı alan 69 hasta ile 66 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Boy, kilo, CTS, seks hormonları, gonadotropinler, tiroid hormonları, insülin, biyokimya parametreleri ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri ölçülmüştür. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) değerleri hesaplanmıştır. Bu verilerle uygun istatistik testleri kullanılarak CTS'nin diğer parametrelerle ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: Çalışmada ölçülen CTS düzeyleri PKOS tanılı hastalarda ($31,75 \pm 38,53$) kontrol grubuna kıyasla ($39,66 \pm 34,72$) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p = 0,001$). CTS ile CRP arasında anlamlı ve zayıf negatif korelasyon bulundu ($\rho = -0,220$ $p = 0,012$). PKOS grubunda obezitesi olan ve olmayanlar arasında CTS düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,65$). CTS ile HOMA-IR değeri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p = 0,126$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmanın sonucunda CTS düzeylerinin PKOS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte CTS ile inflamasyon arasında anlamlı ve ters bir ilişki saptandı. Bu bulgular, CTS'nin PKOS tanısında potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak CTS'nin, PKOS hastalarında tanıya yardımcı bir belirteç olarak kullanılabılme potansiyelini anlamak ve tedavideki olası rolünü öğrenmek için daha büyük popülasyonlarla çalışma yapılması önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Polikistik Over Sendromu, Catestatin

ABSTRACT

Introduction and Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a condition characterized by irregular menstruation, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. Although the pathogenesis of the disease is not fully understood, it is believed that insulin resistance, obesity, and chronic inflammation play roles in its development. The molecule Catestatin (CTS), which is associated with these factors, has not yet been studied in patients with PCOS. In this study, serum CTS levels in patients diagnosed with PCOS were compared to those of healthy volunteers, and the relationship between CTS, insulin resistance, inflammation, and obesity was investigated. The aim was to clarify the role of CTS in PCOS based on the obtained results.

Materials and Methods: The study included 69 patients diagnosed with PCOS according to the 2023 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) criteria, who presented to the Obstetrics and Gynecology outpatient clinic, as well as 66 healthy control subjects. Height, weight, CTS, sex hormones, gonadotropins, thyroid hormones, insulin, biochemical parameters, and C-reactive protein (CRP) levels were measured. Body Mass Index (BMI) and Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) values were calculated. The relationship between CTS and other parameters was analyzed using appropriate statistical tests.

Results: The measured CTS levels were found to be significantly lower in patients diagnosed with PCOS (31.75 ± 38.53) compared to the control group (39.66 ± 34.72) ($p = 0.001$). A significant and weak negative correlation was found between CTS and CRP ($\rho = -0.220$, $p = 0.012$). No significant difference was detected in CTS levels

between obese and non-obese individuals within the PCOS group ($p = 0.65$). Additionally, no significant correlation was found between CTS and HOMA-IR values ($p = 0.126$).

Discussion and Conclusion: The results of the study revealed that CTS levels were lower in patients diagnosed with PCOS compared to the control group. Furthermore, a significant inverse relationship was found between CTS and inflammation. These findings suggest that CTS could be a potential biomarker for the diagnosis of PCOS. However, it is recommended that studies with larger populations be conducted to understand the potential of CTS as a diagnostic marker in PCOS and to explore its possible role in treatment.

KEYWORDS: Polycystic Ovary Syndrome, Catestatin

1. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) kadınlarda görülen ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve polikistik overlerle seyreden ciddi metabolik problemlerin eşlik ettiği bir hastalıktır (Bozdag *et al.*, 2016). Reprodüktif dönem kadınlarda insidans oranı %6-10, prevalansı ise %12-20 arasında olduğu düşünülmektedir (Livadas and Diamanti-Kandarakis, 2012). 2023 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PKOS rehberine göre, erişkinlerde PKOS tanısında şu 3 kriterden 2'si bulunmalıdır; (Teede *et al.*, 2023)

- 1) Klinik ya da biyokimyasal Hiperandrojenizm
- 2) Ovulatuvar Disfonksiyon
- 3) Ultrasonda polikistik overler veya Yüksek Anti Müllerian Hormon (AMH) Düzeyleri

Hastalığın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da; insülin direnci, obezite, stres ve hiperandrojenizmin etkileri bilinmektedir (Teede *et al.*, 2023). İlâveten inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin PKOS'taki immün mekanizmaları tetiklediği sonucuna varılmıştır (Hatziagelaki *et al.*, 2020). Tüm bu etkiler PKOS'ta glikoz intoleransı, Tip 2 Diyabet riski, obstrüktif uyku apnesi, endometriyal hiperplazi ve kanser, depresyon, anksiyete, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik inflamasyonun görülmesine neden olmaktadır (Teede *et al.*, 2023).

PKOS'lu hastalarda insülin direnci ilk olarak 1967'de yayınlanan bir çalışmada, obeziteli PKOS grubunun benzer yaş ve kiloda olan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OGTT sonrası çok daha yüksek glukoz sonuçları ile farkına varılmıştır (MacDonald, Rombaut and Süiteri, 1967). Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada da PKOS ile artmış insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet ilişkilendirilmiştir (Ovalle and Azziz, 2002; Gambineri *et al.*, 2012; Moghetti and Tosi, 2021). PKOS'lu hastalarda glukoz intorelansındaki ana risk faktörü obezite olarak görülmüştür ve yapılan meta-analizde,

PKOS'ta obezite insidansı %49 olarak öne sürülmüştür (Liang *et al.*, 2012; Lim *et al.*, 2012). PKOS hastalarındaki insülin direnciyle ilişkili bulunan bir diğer faktör ise kronik inflamasyondur (Shorakae *et al.*, 2018). Yapılan çalışmada artmış serum CRP, TNF, lenfosit, monosit düzeyleri ve over dokusunda artmış inflamasyon görülmüştür (Xiong *et al.*, 2011).

İnflamasyon, vücudun enfeksiyon, travma, yabancı madde vb. dış uyaranlara verdiği bir savunma yanıtıdır (R, A and I, 2018). İnflamasyon sayesinde enfektif uyaranların uzaklaştırılması ve iyileşme sürecinin başlaması sağlanır. İnflamasyonun kronik ve akut inflamasyon olmak üzere iki türü vardır. Akut inflamasyon bulguların kısa sürede görülüp kaybolduğu inflamasyon türüken; kronik inflamasyonda bulgular aylar hatta yıllar boyunca görülebilir (Fleit, 2014). Uzun süreli inflamasyon etkileri bazı durumlarda hastalığa karşı bir savunma mekanizması olmaktan çıkıp hastalığın ilerlemesinde bir parça olmaktadır (Herceg and Ushijima, 2014). Kronik inflamasyon diyabet, kanser, KOAH, Lupus, astım, Romatoid artirit vb. birçok hastalıkta görülmektedir. Kronik inflamasyonun görüldüğü hastalıklardan bir diğeri de PKOS'tur (Armanini *et al.*, 2022).

Kronik inflamasyon çok çeşitli hastalıklarda görülmekte olmasına rağmen değerlendirilmesi için etkili laboratuvar belirteci eksikliği bulunmaktadır (R, A and I, 2018). İnflamasyon değerlendirmesinde CRP, fibrinojen, serum amiloid A, TNF- alpha, IL-1, IL-6 ve serum protein elektroforezinde poliklonal gamopati görülmesi bunlardan bazılarıdır. Tüm bu belirteçlerin yanında Catestatin'in anti-inflamatuar özellikleri gösterilmiş ve inflamatuvar hastalıklarda etkileri halen araştırılmaktadır (Muntjewerff *et al.*, 2018).

Catestatin (CTS), Chromogranin A (CgA)'dan derive edilen nöronal Nikotinik asetilkolin reseptörü inhibitörüdür. CTS, inflamatuvar yanıt, doğuştan gelen bağışıklık, otoimmün reaksiyonlar ve çeşitli homeostatik yollarda görev almaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde hepatik insülin direncini azalttığı ve makrofajların inflamatuvar etkilerini baskıladığı görülmüştür (Mahata *et al.*, 1997; Ying *et al.*, 2018a).

PKOS reproduktif dönemde yüksek prevelansa sahip olmasına rağmen etiyolojinin karmaşıklığı ve hetorejen bir kliniği olması nedeniyle tanı konulmasında zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle klinikte PKOS tanı, prognoz ve tedavisinde kullanılabilecek belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. PKOS patofizyolojisinde önemli bir yeri olan insülin direnci, obezite ve kronik inflamasyonun; CTS ile ilişkisi başka hastalık gruplarında gösterilmesine rağmen literatürde bilindiği kadarıyla PKOS hasta grubunda CTS düzeyleri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda PKOS hasta grubunda CTS düzeylerini ölçmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif dönem kadınlarda adet düzensizliği, infertilite, hiperandrojenizm ve overlerde polikistik görünümle seyreden bir hastalıktır. İlk olarak 1721’de İtalyan doktor Vallisneri, infertil ve overlerini güvercin yumurtasına benzettiği görüntüye sahip bir kadın tanımlamıştır (Szydlarska, Machaj and Jakimiuk, 2017). 1935 yılında Irving F. Stein ve Micheal L. Leventhal (Stein and Leventhal, 1935),daha sonra Stein-Leventhal Sendromu olarak adlandırılacak, bilateral polikistik overler, amenore ve artmış hormonal etkinin görüldüğü 7 kişilik bir hasta grubu tanımlamıştır. Bu hastalara bilateral over kama rezeksiyonu uygulandığında normal menstrual düzenin sağlandığı görülmüştür. PKOS’un tanımlanmasının yapıldığı bu çalışmadan sonra yüksek prevelansından dolayı PKOS ile ilgili birçok çalışma yapılmış; artmış insülin direnci, artmış LH ve testosteron, dislipidemi, artmış kardiyovasküler hastalık riski gibi çok geniş etkileri olduğu görülmüştür.(Diamanti-Kandarakis and Christakou, 2009; Malini and Roy George, 2018; Grassi *et al.*, 2020) Bu nedenle tanı, değerlendirme ve tedavi için rehberler düzenlenmiştir.

2.1.2 Tanı

1990'da National Institute of Child Health and Human Development (NICHD/NIH) tanı için klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm, oligoovülasyon ve diğer hastalıkların dışlanması kriterlerini koymuştur. 2003 yılında The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Rotterdam tanı kriterlerine, hiperandrojenizm ve oligoovülasyon kriterlerine ek olarak, ultrasonda polikistik over görülmesi kriteri eklenmiştir. 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) kriterleri hiperandrojenizm, oligoovülasyon, polikistik overler ve diğer hastalıkların dışlanması olarak belirlenmiştir (Ndefo, Eaton and Green, 2013) (Tablo-1)

Tablo 1. Rehberlere Göre PKOS Tanı Kriterleri

NICHD/NIH Kriterleri (1990)	ESHRE/ASRM Rotterdam Kriterleri (2003)	Androgen Excess Society (AES) Kriterleri (2006)
- Hiperandrojenizm - Oligoovülasyon/ anovülasyon - Diğer Hastalıkların Dışlanması	- Hiperandrojenizm - Oligoovülasyon/ anovülasyon - Ultrasonda Polikistik Overler	- Hiperandrojenizm - Oligoovülasyon/anovulasyon - Ultrasonda Polikistik Overler - Diğer Hastalıkların Dışlanması
National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)/National Institutes of Health (NIH)/European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)/American Society for Reproductive Medicine (ASRM).		

Günümüzde tanı için ESHRE 2023 kriterleri kullanılmaktadır (Teede *et al.*, 2023). Bu kriterler 1) klinik/biyokimyasal hipernadrogenizm 2) ovülatör disfonksiyon 3) ultrasonda polikistik overler ya da anti-Müllerian Hormon yüksekliği'dir. 2023 ESHRE kriterlerinde 2003 Rotterdam kriterlerine ek olarak ultrasonda polikistik over görülmesi veya AMH seviyelerinin kullanılması kriteri eklenmiştir. AMH ölçümü sadece erişkinlerde önerilmektedir. 3 kriterden 2'sinin görülmesi PKOS tanısı için yeterli görülmüştür.

2.1.3 Etnik Köken ve Prevalans

Coğrafi faktörler ve etnik farklılıklar sendromun görülme sıklığına etki etmektedir. Birçok farklı bölgede, farklı tanı kriterleri kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Kullanılan tanı kriterlerine göre prevalans oranları farklılık göstermiştir. NIH 1990 kriterlerine göre dünyada prevalans %5-10, 2003 ESHRE/ASRM Rotterdam kriterlerine göre %6-21, 2006 AES kriterlerine göre ise %10-15 arasında görülmektedir (Lizneva *et al.*, 2016). Türkiye’de yapılan bir çalışmada NIH 1990 kriterlerine göre %6.1, 2003 ESHRE/ASRM Rotterdam kriterlerine göre %19.9, 2006 AES kriterlerine göre %15.3 olarak görülmüştür (Yıldız *et al.*, 2012; Ganie *et al.*, 2020) (Tablo-2)

Tablo 2. Bölgelere göre PKOS Prevalansları

Çalışma	Ülke	n	PKOS Prevalans %		
			NIH	ESHRE/ASRM	AES
Yıldız <i>et al.</i>	Türkiye	392	6,1	19,9	15,3
March <i>et al.</i>	Danimarka	728	8,7	17,8	12
Joshi <i>et al.</i>	Hindistan	600	-	22,5	10,7
Knochenhaur <i>et al.</i>	ABD	369	4	-	-

National Institutes of Health (NIH) , European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) /American Society for Reproductive Medicine (ASRM), Androgen Excess Society (AES)

2.1.4 Klinik Bulgular

Polikistik Over sendromunda çok çeşitli klinik bulgular bulunmaktadır. Düzensiz menstrual döngü, ovulasyon disfonksiyon, klinik hiperandrojenizm, glikoz intoleransı, obezite, obstrüktif uyku apnesi, endometrial hiperplazi ve kanser, depresyon ve anksiyete, dislipidemi gibi çok çeşitli klinik bulguları vardır (Teede *et al.*, 2023) (Tablo-3)

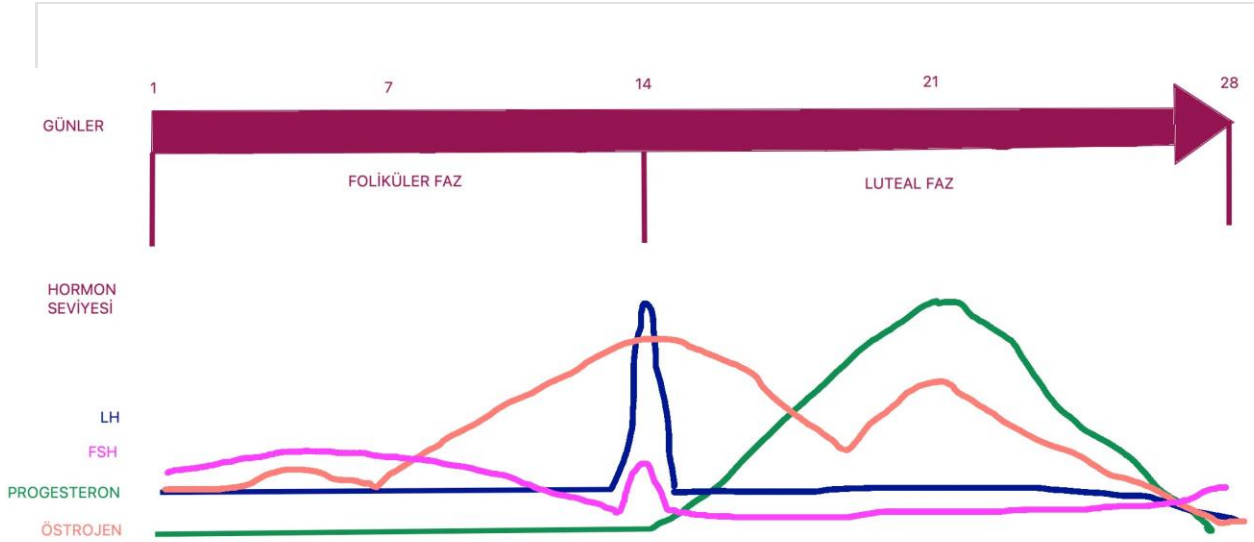
Tablo 3 PKOS Klinik Bulguları

Klinik Bulguları	Frekans (%)
Hirsutizm	65
Akne	25
Obezite	35
İnfertilite	50
Amenore	35
Oligomenore	40
Regüler Menstral Döngü	20

Polikistik Over Sendromu tanısı alan hastalarda bazı bulguların görülme sıklığının % ifadeleri tabloda verilmiştir.

2.1.4.1 Menstrual Döngü ve Düzensizlikleri

Menstrual döngü kadınlarda ergenlikte başlayıp menapoza kadar ortalama 28 günde bir görülen doğal bir süreçtir. Döngü adet kanamasının görülmesiyle başlar. Bunu takiben foliküler faz, ovülasyon ve lüteal faz görülür ve bir sonraki döngünün adet kanamasından önce döngü biter. Tüm bu süreç 21-37 gün arasında sürer (Schmalenberger *et al.*, 2021). Foliküler faz FSH ile foliküllerin geliştiği fazdır. Foliküler faz kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 14 gün sürer. Bu fazda hipofizden salınan FSH etkisiyle östrojen üretimi artar. Östrojen etkisi ile endometrium kalınlaşır. Gelişen foliküllerin çatlamasıyla ovülasyon gerçekleşir. Ovülasyon LH piki sayesinde sağlanır. Ovülasyonun bitmesiyle lüteal faz başlar. Lüteal fazda, çatlayan folikülden geri kalan Corpus Luteum progesteron salınmasından sorumludur. Bu fazda progesteron etkisiyle endometrium döllenmiş yumurta için hazırlanır. 14 günün sonunda döllenme gerçekleşmezse corpus luteum bozulur. Progesteron seviyeleri azalır ve progesteronun geri çekilmesiyle mens kanaması gerçekleşir (Hawkins and Matzuk, 2008; Mihm, Gangooly and Muttukrishna, 2011). (Şekil-1)



Şekil 1. Normal Menstrual Döngü Hormon Düzeyleri

LH: Lüteinleştirici Hormon FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

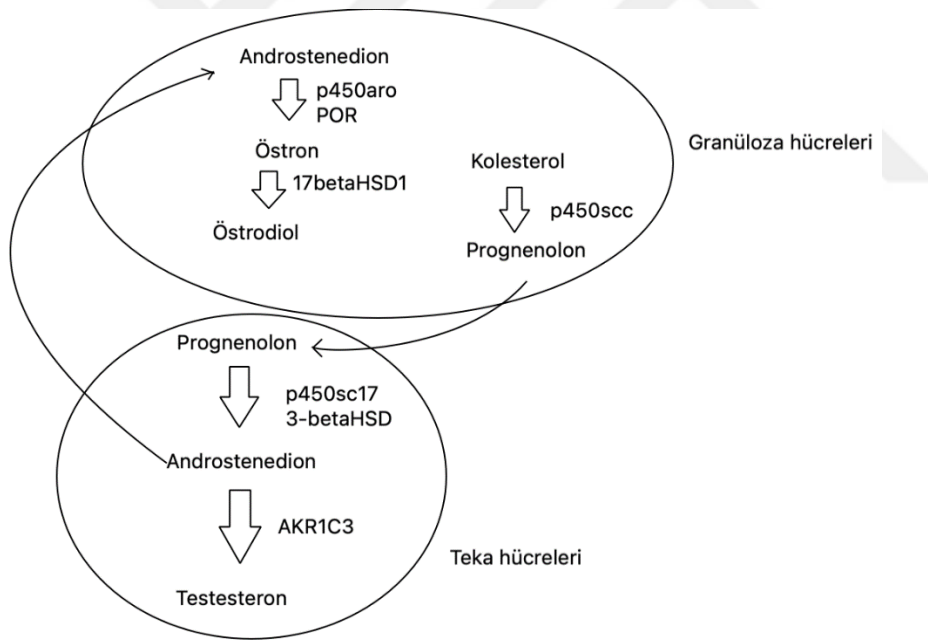
PKOS'ta menstrual düzensizlik tanısı dönemlere göre farklı değerlendirilir. (Teede *et al.*, 2023)

- 1) Ergenlik geçişinin parçası olarak menarştan sonra ilk yıl normal kabul edilir.
- 2) Menarştan sonra 1-3 yıl arasında 21 günden az olması ya da 45 günden fazla olması düzensizlik olarak tanımlanır.
- 3) Menarştan 3 yıl sonra ile perimenapozal dönem arasında 21 günden az, 35 günden fazla ya da yılda 8'den az döngü olması düzensizlik olarak tanımlanır.
- 4) Menarştan 1 yıl sonra herhangi bir döngünün 90 günden uzun sürmesi düzensizlik olarak tanımlanır.

2.1.4.2 Biyokimyasal Hiperandrojenizm

Kadınlarda overler, adrenal bezler ve periferel doku andojen metabolizmasında görev alır. Androjen prekürsörü Dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA-SO₄ ve androstenedion çoğunlukla adrenal bezlerin zona retikularisinde üretilir. Overlerde ve periferel dokuda ise Testosteron ve 5-alfa dihidrotestosteron (DHT) sentezlenir (Cussen *et al.*, 2022).

Over foliküllerinde androjen sentezi LH uyarılması ile teka ve granüloza hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Granüloza hücrelerinde bulunan p450scc enzimi kolestrolten pregnenolon sentezini gerçekleştirir. Diffüz yolla pregnenolon teka hücrelerine iletilir. Teka hücreleri pregnenolon'dan p450sc17(steroid 17 alfa hidroksilaz/17,20 liyaz) ve 3-beta HSD (3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz) enzimi ile androstenedion sentezi gerçekleştirir. Üretilen androstenedionun küçük bir miktarı teka hücrelerinde testosterona çevrilir. Büyük çoğunluğu ise granüloza hücrelerine taşınarak FSH etkisiyle östrodiola dönüştürülür (Miller and Auchus, 2011). (Şekil-2)



Şekil 2. Seks Hormonları Sentezi

p450sc17: Steroid 17 alfa hidroksilaz/17,20 liyaz, 3-beta HSD: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz, p450scc: Cholesterol Side-Chain Cleavage Enzyme, 17betaHSD1: 17 beta hidroksisteroid enzim tip 1, POR: p450 oksidoredüktaz, AKR1C3: Aldo-keto redüktaz 1C3

PKOS'ta klinisyenlerin biyokimyasal hiperandrojen değerlendirmesi için serbest ve total testosteronu kullanmasını önerilmektedir. Serbest testosteron FIA (Free Androgen Index) formülü kullanılarak hesaplanabilmektedir. $FAI = 100 \times (\text{Total testosteron} / \text{Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin})$ formülü kullanılarak hesaplanır. Eğer total testosteron veya serbest testosteron seviyeleri yüksek bulunmazsa androstenedion ve DHEA-SO4 seviyeleri ölçülebilir (Teede *et al.*, 2023).

2.1.4.3 Klinik Hiperandrojenizm

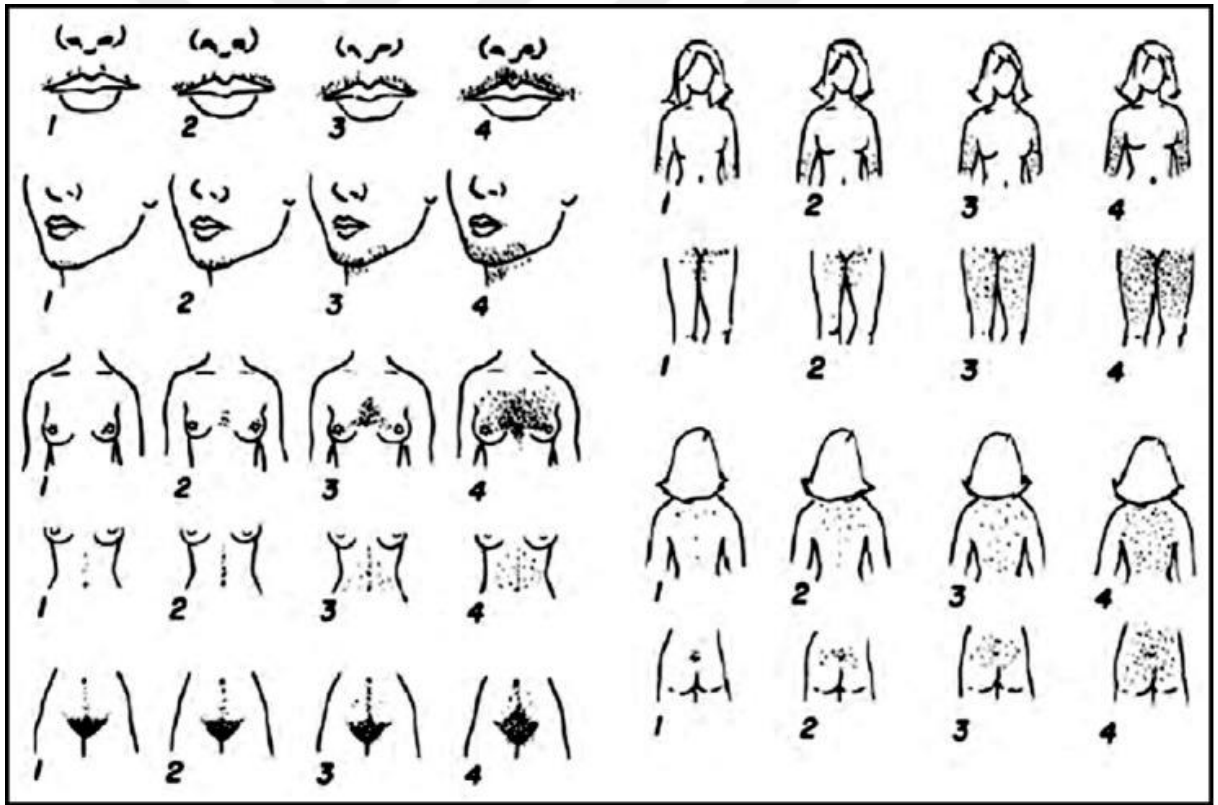
Plazma androjen düzeylerinin artmasıyla hirsutizm, akne, androjenik alopesi ve virilizasyon gibi semptomların görülmesi durumuna klinik hiperandrojenizm denir (Azziz *et al.*, 2004).

2.1.4.3.1 Hirsutizm

Klinik hiperandrojenizmde görülen en sık semptom %80 ile hirsutizmdir. Kadınlarda vücutta androjen hassas bölgelerdeki kıllanmanın artması hirsutizm olarak tanımlanır. Hirsutizm artmış androjen hormonları ya da androjene hassas bölgelerdeki kıl folikülü, kıl shaftı ve sebase bezlerin birleşiminden oluşan PSU (pilosebaceous unit)'in androjen hassasiyetinin artması sonucunda oluşur. Androjene hassas kılların bulunduğu bölgeler üst dudak, çene, göğüs, sırt, karın üst ve alt bölgesi, bel, kol ve uyluktur. Bu bölgelerde bulunan renksiz, küçük (uzunluğu genellikle 2mm az) ve yumuşak olan vellüs tipi kıllar androjen etkisiyle daha koyu, uzun ve sert olan terminal tip kıllara dönüşür. Ayrıca androjenler bu bölgelerde bulunan terminal kılların büyüme evresi olan anajen fazın süresini de uzatır (Carmina *et al.*, 2006).

Hirşutizm değerlendirilmesinde Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması kullanılır. Bu skorlamada androjene hassas bölgeler 0 (terminal kıl olmaması) ile 4 (aşırı artmış terminal kıllar) arasında puanlandırılarak toplam skor elde edilir. Klinisyenler tarafından hirşutizm genel olarak >8 olarak kabul edilse de etnik kökenlere göre cut-off değerleri değişebilmektedir (Aswini and Jayapalan, 2017; Khan *et al.*, 2019) (Şekil-3)

Hirşutizme sebep olan birçok hastalık vardır. Polikistik Over Sendromu, non-clasical konjenital adrenal hiperplazi, HAIRAN (Hiperandrojenizm, insulin resistance , agantozis nigrikans), androjen sekrete eden over ve adrenal neoplaziler, cushing sendromunda hirşutizm görülebilir (Van Onselen, 2013).



Şekil 3. . Ferriman-Gallwey Hirşutizm Skorlama Sistemi

Kathryn A. Martin, Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 93, Issue 4, 1 April 2008, Pages 1105–1120 by permission of The Endocrine Society

2.1.4.3.2 Akne

Akne PSU'daki sebace bezlerinin büyümesi ve sebace bezlerinden salgılanan sebumun birikmesi sonucu oluşan bir cilt hastalığıdır. Genelde yüzde, göğüste ve sırtta görülür. Patogenezinde foliküllerdeki değişimler, inflamasyon ve cutibacterium acnes (propionibacterium acnes) görev alır (Zaenglein, 2018).

Artmış androjen seviyeleri ya da sebace glandlarındaki androjen reseptörlerinin hassasiyetindeki artış, sebum üretimini arttırmaktadır. Ayrıca androjen foliküler epidermal hiperproliferasyona da sebep olmaktadır. Hiperproliferasyon ve sebumun akne gelişimde etkisi olmaktadır. Bu nedenle ergenlik döneminde, serum androjen seviyelerindeki artış akne görülme sıklığındaki artışla ilişkilendirilmiştir. Androjen hassasiyeti olmayan bireylerde akneler görülmemektedir. Anti-androjen tedaviler akne tedavilerinde etkilidir (Moggetti and Toscano, 2006)

2.1.4.3.3 Androjenik Alopesi

Alopesi saç kaybı olarak tanımlanmaktadır. Androjenik alopesi, androjen etkisiyle terminal kılların minyatürize olmasıyla karakterizedir. Scalptaki saçlarda incelme ve genellikle frontal ve pariyetal bölgelerde seyrelmeyle seyreder. Androjen seviyeleri etkili olduğu kadar foliküllerdeki androjen reseptör hassasiyeti de etkilidir. Bu nedenle bazı hastalarda androjen seviyeleri normal bulunmuştur (Carmina and Lobo, 2003)

Androjen etkisiyle büyüme evresi olarak adlandırılan anajen faz kısılır. Saçlar dökülmeye başlar veya minyatürize olur. Genel olarak diffüz bir seyrelme görülse de frontal ve pariyetal bölgeler daha çok etkilenir. Özellikle testosterondan 5-alfa dihidrotesteron dönüşümünü sağlayan 5-alfa redüktaz enzim aktivitesi androjenik alopesi görülen kadınlarda yüksektir. Bu nedenle tedavilerde 5-alfa redüktaz enzimine yönelik yaklaşımlar tercih edilmektedir (Dhurat *et al.*, 2020).

Kadınlarda androjenik alopesi değerlendirilmesinde dökülme paternine göre farklı skalalar kullanılmaktadır. Frontal saç çizgisinin korunduğu ve taç bölgesinde diffüz saç seyrelmesi görülen patern için Ludwig ölçeği ve Sinclair ölçeği kullanılmaktadır (Blume-Peytavi *et al.*, 2011; Enitan *et al.*, 2022). (Şekil-4 ve Şekil-5) Frontal saç çizgisinin bozulduğu paternde Olsen ölçeği kullanır. Bitemporal seyrelmenin gözüktüğü paternde Hamilton-Norwood ölçeği kullanılmaktadır (Blume-Peytavi *et al.*, 2011).



Şekil 4. 5 Aşamalı Sinclair Ölçeği

U. Blume-Peytavi, S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents, *British Journal of Dermatology*, Volume 164, Issue 1, 1 January 2011, Pages 5–15 by permission of Oxford University Press



Şekil 5. 3 Aşamalı Ludwig Ölçeği

U. Blume-Peytavi, S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents, *British Journal of Dermatology*, Volume 164, Issue 1, 1 January 2011, Pages 5–15 by permission of Oxford University Press

2.1.4.3.4 PKOS'ta Klinik Hiperandrojenizm Değerlendirmesi

Erişkinlerde hirsutizm, akne, kadın tipi saç dökülmesi; ergenlerde ise akne ve hirsutizm bulguları için kapsamlı bir hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hirsutizmin varlığı klinik hiperandrojenizm tanısı koyulmasında en çok kullanılan kriterdir. Hirsutizm olmadan akne ve kadın tipi saç dökülmesi klinik hiperandrojenizm için zayıf bulgular olarak kabul edilmektedir. (Yildiz, 2006)

Hirsutizm değerlendirilmesinde modifiye Ferriman Gallwey skorlaması kullanılmaktadır. Etnik kökene bağlı olarak değişmekle beraber 4-6 cut-off noktaları seçilir. Hirsutizm değerlendirilmesinde hastanın kendi kendine uygulayabileceği tedavilerin klinisyenin değerlendirmesinde problemlere sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (Teede *et al.*, 2023)

Kadın tipi saç dökülmesinin değerlendirilmesinde Ludwig ve Olsen ölçekleri kullanılmaktadır. Akne değerlendirilmesi için görsel bir ölçek bulunmamaktadır. Yapılan değerlendirilme sonucu klinik hiperandrojenizm bulguları görülen hastalarda ayırıcı tanı için androjen salgılayan tümörler ve ovaryan hipertekozis düşünülmelidir. Tedavi ayarlamaları için klinik hiperandrojenizm bulguları takip edilmelidir (Teede *et al.*, 2023)

2.1.4.4 Ultrasonda Polikistik Over Değerlendirilmesi

PKOS ultrason over morfolojisi değerlendirilmesinde FNPO (Over başına folikül sayısı) , FNPS (Kesit başına folikül sayısı) ve over hacmi kullanılır. Tek bir overde FNPO $\geq$ 20 olması, FNPS $\geq$ 10 olması veya over hacmi $\geq$ 10 mL olması polikistik over morfolojisi cut-off sınırlarıdır. Bu sınırlar sadece yetişkinler için kullanılmaktadır ergenler için kullanılmaz. Değerlendirme için transvaginal ultrason önerilmektedir. Transabdominal ultrason değerlendirmesinde overlerin tamamının değerlendirilmesi zor olduğu için FNPO yerine FNPS ve over hacmi değerlendirilmesi önerilmektedir (Lujan *et al.*, 2013; Teede *et al.*, 2023) (Şekil -6)



Şekil 6. PKOS Ultrason Kesiti

2.1.4.5 Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet riski

Glukoz intoleransı hem pre-diyabet hem de diyabeti kapsayan klinik bir durumdur. Pre-diyabetik durumlar ise Bozulmuş açlık Glukozu (IFG) ve bozulmuş glikoz toleransı (IGT) olarak ayrılır (McGraw and Lee, 2018). Bozulmuş açlık glukozu açlık plazma glukozunun 100-125 arası olması olarak tanımlanmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 75 gram OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) sonrası 2. Saatte plazma glukozunun 140-199 arasında olması ve HbA1c düzeyinin % 5,7 ile %6,4 arasında olması olarak tanımlanmaktadır. Bu pre-diyabetik durumlar tip 2 diyabet riski gelişmesi açısından risk taşımaktadır (Dağdelen *et al.*, 2023) Glukoz intoleransını değerlendirmek için en uygun test olarak 75 gram OGTT olarak önerilmektedir. OGTT uygulanamayan durumlarda açlık glukozu veya HbA1c ölçümü yapılmalıdır (Teede *et al.*, 2023).

PKOS'lu kadınlarda yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet riski artmaktadır. Bu nedenle PKOS

hastalarında koruyucu önlemler olarak hayat tarzlarında değişiklikler önerilmektedir. Artmış risk nedeniyle ek risk faktörleri de değerlendirilerek 1-3 yıl arasında değişen sıklıkla glisemik değerlendirme önerilmektedir.(Teede *et al.*, 2023).

2.1.4.6 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insüline karşı glukoz yanıtında azalma olarak tanımlanır. İnsülin yanıtındaki azalmadan kaynaklı insülin direncine hiperinsülinemi eşlik eder. İnsüline karşı periferik hedef dokuda direnç, azalmış hepatik klerens ve pankreatik hassasiyetin artması gibi birçok farklı mekanizma insülin direncinde görülür (Tsilchorozidou, Overton and Conway, 2004).

İnsülin reseptörü alfa ve beta olmak üzere 2 alt üiteden oluşmaktadır. Alfa alt ünitesi hücre dışında yer alır ve ligandın bağlandığı kısımdır. Alfa ünitesi beta ünitesinin kinaz aktivitesini inhibe eder. Beta alt ünitesinde tirozin kinaz aktivitesi vardır. İnsülin reseptörü uyarıldığında bu kinaz aktivitesi bir dizi reaksiyon gerçekleşmesini sağlar. Bu reaksiyonlar sonucunda hücre içi veziküllerde bulunan GLUT-4 hücre membranına taşınarak glukozun hücre içine alınmasını sağlar. Bu nedenle İnsülin direncinin patofizyolojisinde tirozin kinazlar yer alır. Tirozin kinazlar insülin reseptörünü fosforilize ederek insülin sinyal yolunu bozmaktadır. İnsülin reseptöründeki serin parçalarının fosforilasyonu da insülin direncine sebep olmaktadır (Diamanti-Kandarakis and Dunaif, 2012).

Glikojen sentazın insülin tarafından aktive edilememesi de insülin direnci mekanizmasında yer oynamaktadır. Glikojen sentaz, regülasyon bölgelerinde azalmış fosforilasyon ile aktive olur. İnsülin glikojen sentaz kinaz-3'ü fosforile ederek inaktif eder. Glikojen sentaz kinaz-3'ün inaktif haldeyken glikojen sentazın regülasyon bölgesinde fosforilasyon azalır. Bu neden glikojen sentaz aktifleşir. PKOS hastalarında kinazların etkisi insülin direncinde etkilidir (Bouskila *et al.*, 2008; Gourgari, Spanakis and Dobs, 2016).

Patofizyolojide diğ er bir mekanizma periferik dokularda insülin direnci oluşmasıdır. PKOS'lu hastalarda CD11c ekspresyonu fazladır. Bu nedenle inflamatuvar sitokin salınımları fazladır. Ayrıca adipositler, adiponektin ve leptin salınımından sorumludur. PKOS'lu hastalarda düşük adiponektin ve yüksek leptin salınımı vardır. Adiponektinin insülin sensitivitesini arttırması ve inflamasyonun insülin sensitivitesini azaltmasından dolayı PKOS hastalarında periferik dokularda insülin direnci görülmektedir (Gourgari, Spanakis and Dobs, 2016).

İnsülin direncini değerlendirmek için kullanılan testler seri ölçümlerin yapıldığı dinamik testler ve tek bir örneğin kullanıldığı testler olarak gruplandırılabilir. Dinamik testlerden biri olan hiperinsülinemik  glisemik clamp testi altın standarttır. Bu testte hastaya dışarıdan insülin verilirken beraberinde glukoz verilmektedir. Belli aralıklarla glukoz m n t rizasyonu için hastadan kan alınmaktadır. Bu testte kişi insüline ne kadar duyarlı ise serum glukoz seviyesini sabit tutulması için gereken glukoz miktarı o kadar fazla olmaktadır. Bu şekilde hastanın insüline duyarlılığı değerlendirilir. Diğer bir test tek bir örnekle değerlendirilen bu yüzden de kullanımı pratik olan HOMA-IR'dır. HOMA-IR açlık glukoz ve açlık insülin düzeyleri kullanılarak hesaplanır. Altın standart olan hiperinsulinemik  glisemik clamp testi ile koreledir (Borai, Livingstone and Ferns, 2007).

2.1.4.7 Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık riski

Serum kolestrol ve trigliserit seviyelerinde bozulmaya dislipidemi denir ve kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörünü oluşturmaktadır (Berberich and Hegele, 2022). Dislipidemi tanısı için lipit profili ölçümü yapılmaktadır. Total kolestrol <200, LDL (Low Density Lipoprotein) <100, HDL (High Density Lipoprotein) >60, trigliserit <150 normal serum lipit profil değerleridir (  NAL, SABUNCU and BAYRAM, 2018). Lipit profilindeki bozuklukların önemli olmasının nedeni kardiyovasküler hastalık riskidir. Bu nedenle yüksek sınırdaki değerlere yaklaşımda ek risk faktörleri değerlendirilmelidir. Ek risk

faktörleri yaş (Erkek >45; Kadın >55), erken menapoz (östrojen replasman tedavisi olmadan), ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, diyabet, sigara kullanımı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalıktır (Faisal *et al.*, 2019). (Tablo-4)

Tablo 4. Dislipidemi Karar Sınırları

Parametre	Normal	Sınırdaki Yüksek	Yüksek
HDL	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
LDL	<100	130-159	>160
Total Kolesterol	<200	200-239	>240
Trigliserit	<150	150-499	>500
High Density Lipoprotein (HDL) / Low Density Lipoprotein (LDL)			

PKOS'ta artmış LDL ve trigliserit değerleri görülürken, azalmış HDL seviyeleri görülmektedir. Bu nedenle PKOS hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için belirli aralıklarla HDL, LDL ve trigliserit ölçümleri yapılmalıdır (Tsilchorozidou, Overton and Conway, 2004).

2.1.4.8 Obezite

Obezite, sağlığı etkileyen, vücutta aşırı derece yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin değerlendirilmesi Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile yapılır. VKİ kişinin kilogram cinsinden kütlesinin, kişinin metre cinsinden boyunun karesine bölünmesi ile hesaplanır (ağırlık(kg)/ boy (m²)). VKİ vücut yağ kütlesiyle iyi bir korelasyon gösterdiği için obezite tanısında kullanılır. VKİ >30 olduğu durumlarda obezite tanısı düşünülmektedir; fakat bireylerin yağsız vücut ağırlıklarının artabileceği durumlar düşünülerek obezite tanısı konulmalıdır (James, 2009; Bray *et al.*, 2016; Weir and Jan, 2019). (Tablo-5)

Tablo 5. Obezite Karar Sınırları

Sınıf	VKİ
Fazla Kilolu	25-29.9
1. Basamak Obezite	30-34.9
2. Basamak Obezite	35-39.9
3. Basamak Obezite	≥ 40
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	

Obezite birçok hastalık riskini arttırdığı için takibi ve tedavisi son derece önemlidir.

Obezite varlığında tip 2 diyabet, glukoz intoleransı, uyku apnesi, koroner arter hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kanser riski artmaktadır (Catenacci, Hill and Wyatt, 2009).

PKOS hastalarında etnik kökenlerine göre farklı olarak %20-69 arasında değişen oranlarda obezite görülür (Messinis *et al.*, 2015). PKOS'lu obez ve normal vücut kitle indeksi olan hastalar karşılaştırıldığında sex hormon binding globulin (SHBG) düzeyleri düşükken; serbest androjen İndeksi (FAI), Modifiye Ferriman Gallwey skorları, açlık insülini, HOMA-IR, açlık glukozu, total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri yüksektir (Lim *et al.*, 2013).

2.1.5 Patofizyoloji

PKOS patogenezinde birçok farklı mekanizma vardır. Bu mekanizmalarda insülin direnci, hiperandrojenizm, inflamasyon ve oksidatif stres rol oynamaktadır (Sadeghi *et al.*, 2022)

PKOS'ta hiperandrojenizm hipotalamus hipofiz arkındandaki anormalliklere veya overdeki üretim anormalliklerine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Overdeki andojen üretimi hipofizde üretilen LH tarafından stimüle edilmektedir. PKOS hastalarında Hipotalamusta üretilen artmış Gonodotropin releasing hormon (GnRH) uyarımı nedeniyle LH seviyeleri

artmaktadır. Artmış GnRH uyarımının sebebi ise östrojen ve progesteronun GnRH üstüne negatif feedback etkisinde azalma görülmesidir (Chang and Azziz, 2008; Diamanti-Kandarakis, 2008)

PKOS hastalarında over kaynaklı hiperandrojenizm, teka hücrelerinde androjen üretim yollarındaki anormalliklerden kaynaklıdır. PKOS'ta teka hücrelerinde p450sc17 (steroid 17 alfa hidroksilaz/17,20 liyaz) ve 3-beta HSD (3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz) enzim aktiviteleri yüksektir. PKOS hastalarında p450sc17 enzimi gen promotör bölgesine bağlanan nükleer faktör 1C (NF-1C) seviyeleri azalmış bulunmuştur. NF-1C, p450sc17 enzimi gen promotör bölgesine bağlanarak enzimin aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca PKOS hastalarında GATA-6 üretimini sağlayan mRNA, p450sc17 promotör bölgeye etki ederek enzimi upregüle eder. Sonuç olarak p450sc17 enzimi gen promotör bölgelerine bağlanan nükleer faktörlerdeki değişimle enzim aktivitesinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (Chang and Azziz, 2008; Diamanti-Kandarakis, 2008)

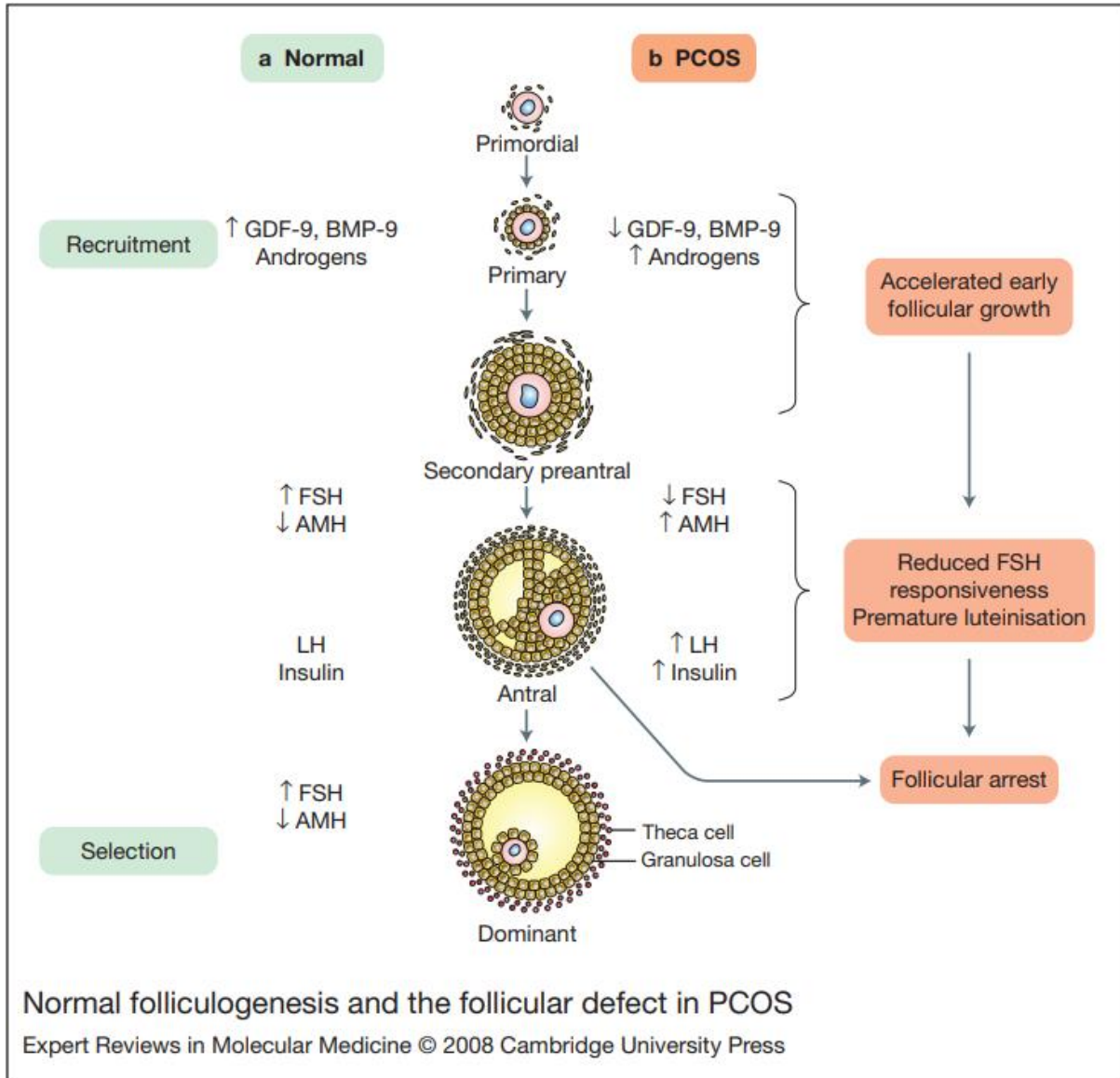
PKOS hastalarında birçok antral folikül bulunur. Bu foliküllerde teka internada hipertrofi mevcuttur. Hipertrofi nedeniyle çok daha fazla steroid üretimi yapan hücre ve buna bağlı artmış androjen üretimi olur (Mahajan, 1988). Teka hücrelerinin yanı sıra granüloza hücreleri de PKOS patogenezinde rol almaktadır. Normal şartlar altında teka hücrelerinden üretilen androstenedion granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östrodiol çevrilir. PKOS hastaları over biyopsilerinde azalmış aromataz mRNA ekspresyonu görülmektedir. Bu durum da düşük östrodiol düzeyi ve yüksek androjen düzeyi görülmesine sebep olmaktadır (Chang and Azziz, 2008; Diamanti-Kandarakis, 2008; Wang *et al.*, 2019).

Hipofiz ve over kaynaklı hiperandrojenizm dışında adrenal kaynaklı hiperandrojenizm patofizyolojide rol almaktadır. P450sc17 enziminde görülen bazı aktivite değişimleri adrenal hiperandrojenizm kaynağı olarak bulunmuştur. Ayrıca kortizolün, 5-alfa redüktaz ile inaktivasyonu ve 11-beta hidroksisteroidogenaz ile yetersiz reaktivasyonu metabolizmasında

artışa neden olmakta bu da ACTH üzerine negatif feedback etkisini azaltmaktadır. Bu durum hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında uyarımın artması ve adrenal hiperandrojenizmi tetikler (Yildiz and Azziz, 2007).

PKOS hastalarındaki hiperinsülinemik durum steroidogenez üretiminde anormallikler oluşmasına sebep olmaktadır. Hiperinsülinemi teka hücrelerini uyararak androjen sentezini artırır (Tsilchorozidou, Honour and Conway, 2003). Aynı zamanda SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) üretimini azaltır. Serbest androjen yüzde miktarı artar (Lutfallah *et al.*, 2002).

İnsülin direnci ve hiperandrojenizm neden olduğu metabolik değişikliklerden dolayı PKOS hastalarında infertilite görülür. Bunun sebepleri folikülogenezin bozulması ve endometriumdaki değişikliklerdir (Wang *et al.*, 2019). Normal folikülogenezde dominant folikülün seçilmesi ile diğer gelişen foliküllerin gelişimi durmaktadır. PKOS hastalarında folikül gelişiminin erken aşamalarında hızlanma ve foliküler duraklama görüldüğünden preantral folikül sayılarında artış görülür (Webber *et al.*, 2003). Bunun nedenlerinden biri PKOS hastalarında artmış androjen düzeyleri folikülün erken evrelerinin gelişmesini hızlandırmaktadır. Gelişen bu foliküllerden dominant folikülün seçilmesinde FSH düzeyleri önemlidir. PKOS hastalarında FSH düzeyleri normal aralığa göre genelde düşük olmasa da dominant folikülün seçilmesi için gereken eşik değeri geçemez ve bu nedenle foliküler gelişim durur (Franks, Stark and Hardy, 2008). FSH yanıtının olmamasının bir sebebi de AMH (Anti Müllerian Hormon)'dır. AMH primordial foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır. Küçük antral foliküllerde AMH düzeyleri pik yapar ve pre-ovülatör foliküllerin granüloza hücrelerinde seviyeleri düşer. PKOS hastalarında pre-antral folikül sayıları arttığı için AMH seviyeleri yüksektir. AMH FSH yanıtının oluşmasında interferansa sebep olmaktadır (Diamanti-Kandarakis, 2008). (Şekil-7)



Şekil 7. Normal ve PKOS Folikül Gelişimleri

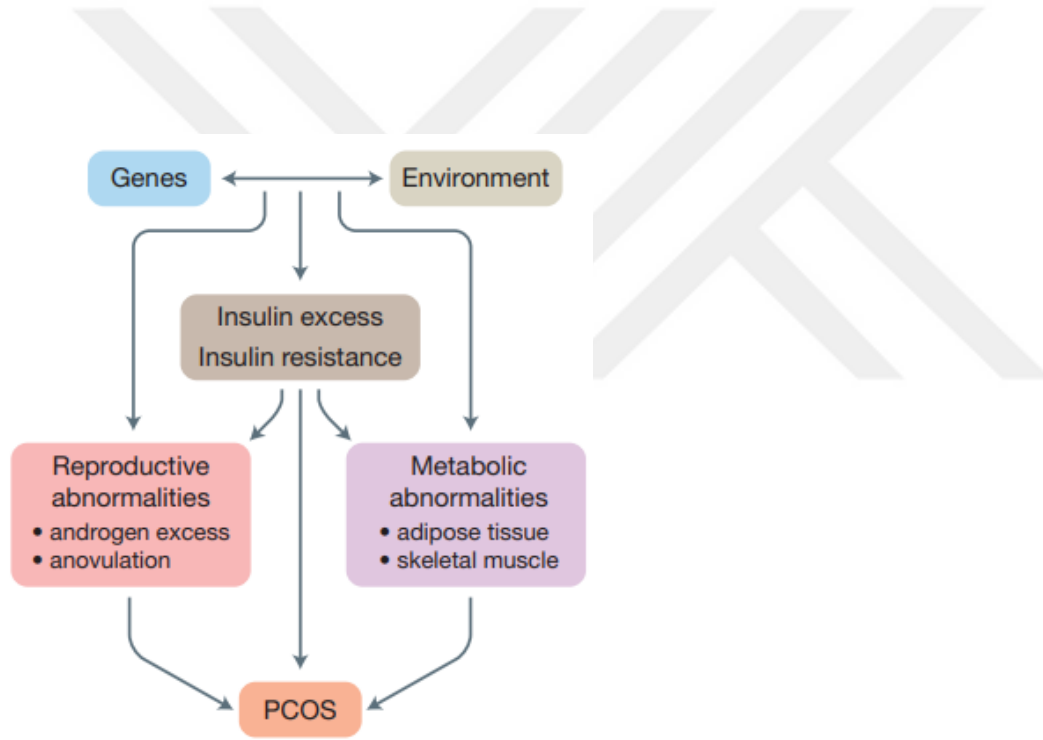
PCOS: Polikistik Over Sendromu, FSH: Folikül Uyatıcı Hormon, LH: Luteinleştirici Hormon, AMH: Anti Müllerian Hormon, GDF: Growth Differentiation Factor 9, BMP:15 Bone Morphogenetic Protein 15
Diamanti-Kandarakis, E. 'Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications', *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2008 by permission of Cambridge University Press

PKOS hastalarında düşük seviyeli kronik inflamasyon görülür. Hiperglisemik duruma bağlı olarak üretilen TNF-alfa (Tümör Nekrozis Faktör- alfa) metabolik değişikliklere yol açmaktadır. TNF-alfa, IRS-1 (İnsülin Reseptör substrat-1) serin fosfoilizasyonu ile insülin direncini derinleştirir. (Puder *et al.*, 2005).

Yüksek ileri Glikasyon ürünleri (AGE)'ler PKOS hastalarında yüksek bulunur. AGE'ler kendi resöptörleri olan RAGE (İleri Glikasyon Ürünleri Reseptörü) ile bağlanarak

bazı yolların aktifleşmesi ve sonuç olarak ROS (Reaktif Oksijen türleri) oluşması görülür. ROS'lara bağlı görülen oksidatif stres insülin direncini derinleştirir. PKOS hastalarında hem inflamasyon hem de oksidatif stres insülin direncini derinleştirerek patofizyolojide rol almaktadır (Vlassara, 2005; Merhi, Kandaraki and Diamanti-Kandarakis, 2019)

PKOS gelişiminde birçok farklı mekanizma görülmektedir ve bunların tamamı henüz açıklanamamıştır. Sonuç olarak bazı genetik ve çevresel faktörler etkisiyle insülin direnci, metabolik değişiklikler ve hiperandrojenizm görülmekte ve bunlar Polikistik Over Sendromuna neden olmaktadır (Diamanti-Kandarakis, 2008). (Şekil-8)



A hypothetical model of the pathogenesis of PCOS

Expert Reviews in Molecular Medicine
© 2008 Cambridge University Press

Şekil 8. PKOS Patogenez Modeli

Diamanti-Kandarakis, E. 'Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications', *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2008 by permission of Cambridge University Press

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

PKOS şüphesi olan hastalarda tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanıda kullanmak için laboratuvar testlerinin başvurulmaktadır. Menstrual siklus bozukluğu ile gelen hastada ilk aşamada gebelik ekartasyonu için serum Beta-hcg (Human Chorionic Gonadotropin) düzeyi ölçümü yapılmalıdır.

PKOS hastalarında östrojen geri bildirimindeki bozulmadan dolayı LH düzeyleri yükselmektedir. PKOS hastalarında LH/ FSH oranı artmaktadır. Sağlıklı bireylerde LH/FSH oranı 1 ila 2 arasındayken, PKOS hastalarında bu oran 2 ila 3 arasında görülmektedir. LH/FSH oranının artması tanıyı desteklemektedir (Saadia, 2020).

PKOS tanı kriterlerinden biri olan biyokimyasal hiperandrojenizm için laboratuvar testleri kullanılmaktadır. PKOS hastalarında total ve serbest testosteron, DHEA-S, androstenedion ölçümü yapılır. Bu testlerden bir ya da birden fazlasının yüksek olması biyokimyasal hiperandrojenizm tanısı için kullanılır. Ayrıca tedaviye yanıtı öngörmek için androjen seviyeleri kullanılabilir (Imani *et al.*, 2000; Escobar-Morreale *et al.*, 2001) SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) hepatositler tarafından sentezlenen ve vücuttaki sex hormonlarına bağlanarak düzeylerini ve taşınmasını kontrol eden bir proteindir. PKOS hastalarında düşük SHBG düzeyleri görülmüştür. Ayrıca PKOS hastalarında düşük seviye SHBG tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (Deswal, Yadav and Dang, 2018)

AMH, TGF-beta (Transforming Growth Factor) ailesinden bir proteindir. AMH esas olarak pre-antral foliküllerden salgılanır. PKOS hastalarında pre-antral folikül sayısı fazla olduğundan AMH düzeyleri yüksektir (Sahmay *et al.*, 2018)

Androstenedion ve testosterondan östrodiol sentezini sağlayan aromataz enzim aktivitesi PKOS hastalarında azalmıştır. Aromataz enzimi aktivitesi değerlendirmek için

östrodiol / testosteron oranı kullanılmaktadır. Östrodiol / testosteron oranı tedaviye yanıtla ilgili bulunmuştur. Daha yüksek östrodiol/ testosteron düzeyi olan hastalarda metformine cevap daha yüksek bulunmuştur (Horng, Wang and Wang, 2008; Jiang *et al.*, 2010)

PKOS ile ilişkili komorbiditelerin değerlendirilmesinde de laboratuvar testleri kullanılmaktadır. PKOS hastalarında artmış Tip 2 Diyabet riski olduğu için açlık plazma glukoz düzeyi ve HbA1c testleri yapılmalıdır. Bozulmuş glukoz intoleransı için 75 gram OGTT yapılması önerilmektedir. PKOS hastalarında insülin direnci tanısı için insülin ölçümü ve HOMA-IR hesaplaması yapılabilse de rutin testler arasında önerilmez (Teede *et al.*, 2023)

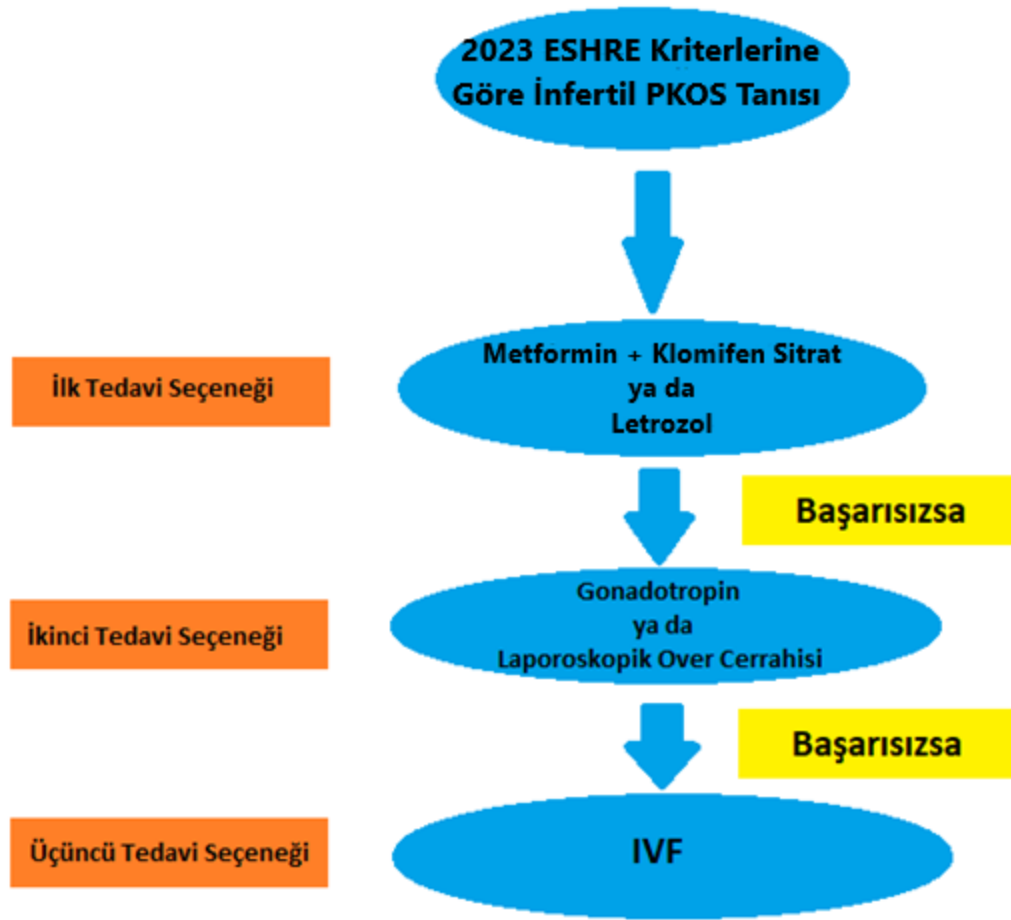
Artmış Kardiyovasküler hastalık riski değerlendirilmesi için HDL, LDL, Total kolesterol, Trigliserit ölçümü yapılmaktadır. PKOS hastalarında HDL seviyeleri azalırken, LDL ve trigliserit düzeyleri artmaktadır. LDL düzeylerinin takibi yapılarak ve tedavi planlanarak ateroskleroz önlenilmektedir (Wild *et al.*, 2011)

2.1.7 Tedavi

PKOS hastalarının tedavisi, görülen semptomlara bağlıdır. Hastalarda görülen ve tedavi gerektiren semptomlar menstrual döngü bozuklukları, infertilite, hiperandrogenizm klinik bulguları, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemidir (Badawy and Elnashar, 2011)

Obezite görülen PKOS hastalarında kilo vermek tedavinin önemli parçasıdır. Kilo vermek, ovulasyon ve gebelik oranlarında artışın yanı sıra plazma androjen ve glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde de büyük katkılar sağlamaktadır. Kilo vermek için öncelikle yaşam tarzında değişiklikler önerilmektedir. Düşük karbonhidrat ve yağ oranlı düşük kalorili diyetler önerilmektedir. Kilo vermek için diyet yanında egzersizin de önemi büyüktür. Yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilemeyen ve morbid obezite görülen PKOS hastalarında bariyatrik cerrahi önerilmektedir. Bariyatrik cerrahi sonrası hastaların semptomlarında iyileşmeler görülmüştür (Badawy and Elnashar, 2011).

Doğum isteyen hastalarda ovülasyon indüksiyonu için tedavi yöntemleri kullanılır. İlk aşamada kullanılan ilaçlardan biri klomifen sitrattır. Klomifen sitrat östrojen reseptörü antagonistidir. Östrojen negatif geri bildirimi azaldığı için FSH düzeyi artar ve folikül gelişimi devam eder. LH piki ile de ovülasyon görülür. Ovülasyon indüksiyonu için kullanılabilen bir diğer ilaç ise letrozoldür. Letrozol bir aromataz inhibitörüdür. Andojenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek aynı klomifen sitratta olduğu gibi östrojenin negatif geri bildirimi azalır ve FSH düzeyi artar. Folikül gelişimi devam eder ve takiben ovülasyon olur. Son yapılan meta-analizlerde letrozolde klomifen sitrata göre daha yüksek gebelik oranları ve canlı doğum görüldüğü için ilk aşamada kullanılması önerilmiştir. Letrozol ile ovülasyon indüksiyonunda yanıt alınamayan hastalarda gonadotropinler kullanılır. Gonadotropin tedavisi pahalı, uzmanlık becerisi gerektiren ve sıkı bir görüntüleme ile takibi yapılması gereken bir tedavidir. Ayrıca birçok folikülün gelişmesini aynı anda tetiklediğinden OHSS (Ovarian hyperstimulation syndrome) ve çoğul gebelik riski vardır. Bu nedenle sıkı takibi yapılamayan ve 1. Basamak medikal tedaviye dirençli hastada laparoskopik over delme işlemi uygulanabilir. Bu işlem laparoskopik olarak overlere lazer veya bir elektrokoter yardımıyla müdahale edilmesidir. IVF (Invitro Fertilizasyon) gebelik isteyen ve hiçbir tedaviye yanıt alınamayan PKOS hastalarında kullanılmaktadır (Badawy and Elnashar, 2011; Roque *et al.*, 2015; Hoeger, Dokras and Piltonen, 2021) (Şekil-9)



Şekil 9. PKOS İnfertilite Tedavisine Yaklaşım Şeması

PKOS hastalarında metabolik bozukluklar için kullanılan ilk ilaçlardan biri metformindir. Metformin kullanımında insülin direncinin azaldığı, serum lipid düzeylerinin düştüğü ve hirsutizm gibi androjenik bulgulara iyileşme görülmüştür (De Leo *et al.*, 2006).

Gebelik düşüncesi olmayan PKOS hastalarında klinik hiperandrojenizm semptomlarına yönelik oral kontraseptifler kullanılmaktadır. Oral kontraseptifler LH üzerine negatif geri bildirim ile LH seviyelerini azaltır. LH seviyelerindeki azalma teka hücrelerindeki androjen üretimini azaltmaktadır. Ayrıca karaciğer tarafından sentezlenen SHBG üretimini artırarak dolaşımdaki serbest testosteron düzeyini azaltmaktadır. Glukoz intoleransı, insülin direnci gibi PKOS'ta görülen bazı metabolik semptomları, obez kadınlarda, kötüleştirdiği için

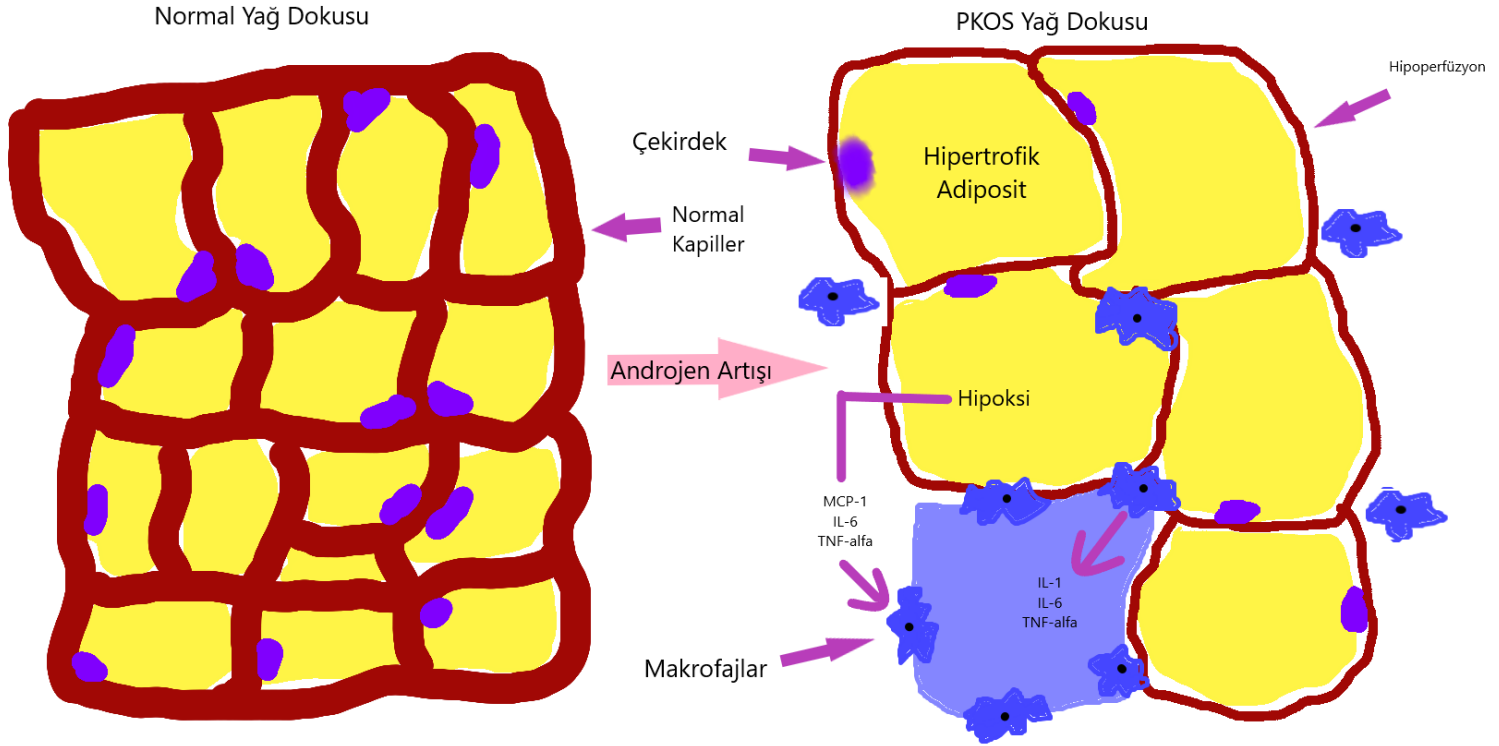
genellikle metabolik bozukluklar için kullanılan bir ilaçla beraber verilmesi önerilmektedir (Pkhaldze *et al.*, 2021).

2.2 PKOS ve İnflamasyon

PKOS düşük seviyeli kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. PKOS hastalarında CRP ve TNF-alfa (Tümör Nekrozis Faktör) gibi inflamatuvar belirteçlerin artması, oksidatif stresin görülmesi ve endotelial disfonksiyonun görülmesi inflamasyonun kanıtı olarak görülmektedir. En başlarda inflamasyonun kaynağının obezite olduğu düşünülse de daha sonradan obeziteden bağımsız olarak PKOS'un inflamatuvar bir hastalık olduğu görülmüştür. Obez olmayan PKOS'lu kadınlarda inflamatuvar genlerin ekspresyonunda farklılıkların görülmesi nedeniyle hastalığın etiyolojisinde inflamasyonun da görev alabileceği sonucuna varılmıştır (Velez, Seldin and Motta, 2021).

CRP çoğunluğu hepatositlerden sentezlenen bir akut faz reaktandır. Makrofajlar tarafından sentezlenen IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositler, adipositler ve endotelial hücrelerden CRP üretimi indüklenir. Bu nedenle CRP inflamasyonu göstermede kullanılan bir belirteçtir. CRP seviyeleri VKİ ile korelasyon göstermektedir. VKİ yüksek olan hastalarda CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur. VKİ eşlenmiş sağlıklı grup ile PKOS hastaları karşılaştırıldığında da CRP düzeylerinin PKOS hastalarında arttığı görülmüştür. Bu durum PKOS'ta inflamasyonun kaynağının obezite olmadığını göstermektedir. CRP inflamasyona bağlı endotelial disfonksiyonu göstermede kullanılabilecek bir belirteçtir. Endotelial inflamasyon endotelial disfonksiyona neden olmakta ve bu da kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Hem dislipidemi hem de kronik inflamasyon kardiyovasküler hastalık riski için etkilidir. Kardiyovasküler hastalık riskini için CRP LDL'ye göre daha güçlü bir prediktör olduğu bulunmuştur (Biasucci, 2000; Duleba and Dokras, 2012; Sproston and Ashworth, 2018).

Hiperandrojenizmin kronik inflamasyona ilişkili olduğu bilinmektedir. Kronik inflamasyona bağlı olarak dolaşımdaki TNF-alfa'nın teka hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı ve steroidogenezi uyardığı görülmüştür. Ayrıca IL-6'nın adrenal hücreleri uyardığı ve adrenal steroidogenezi arttırdığı görülmüştür. İnflamasyon ve hiperandrojenizm ilişkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da hiperandrojenizmin de inflamasyona sebep olabileceği düşünülmektedir. Hiperandrojenizm lipid metabolizmasına etki ederek adiposit hipertrofisine neden olmaktadır. Hipertrofiye uğrayarak genişlemiş adipositler çevresindeki endotelial dokuya baskı yapar. Bu durum adipoz dokuya olan kan akımını azaltır ve hipoperfüzyona neden olur. Hipoperfüzyon nedeniyle hücre için NF-Kappa B (Nekrozis Faktör) aktifleşir ve çekirdeğe göç ederek TNF- alfa, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır. Üretilen inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle makrofaj gibi inflamatuvar hücreler bölgeye göç eder. Bu nedenle adipoz dokuda inflamasyon oluşur (Blouin *et al.*, 2009; Repaci, Gambineri and Pasquali, 2011; Deligeoroglou *et al.*, 2012; Nehir Aytan *et al.*, 2016) (Şekil-10)

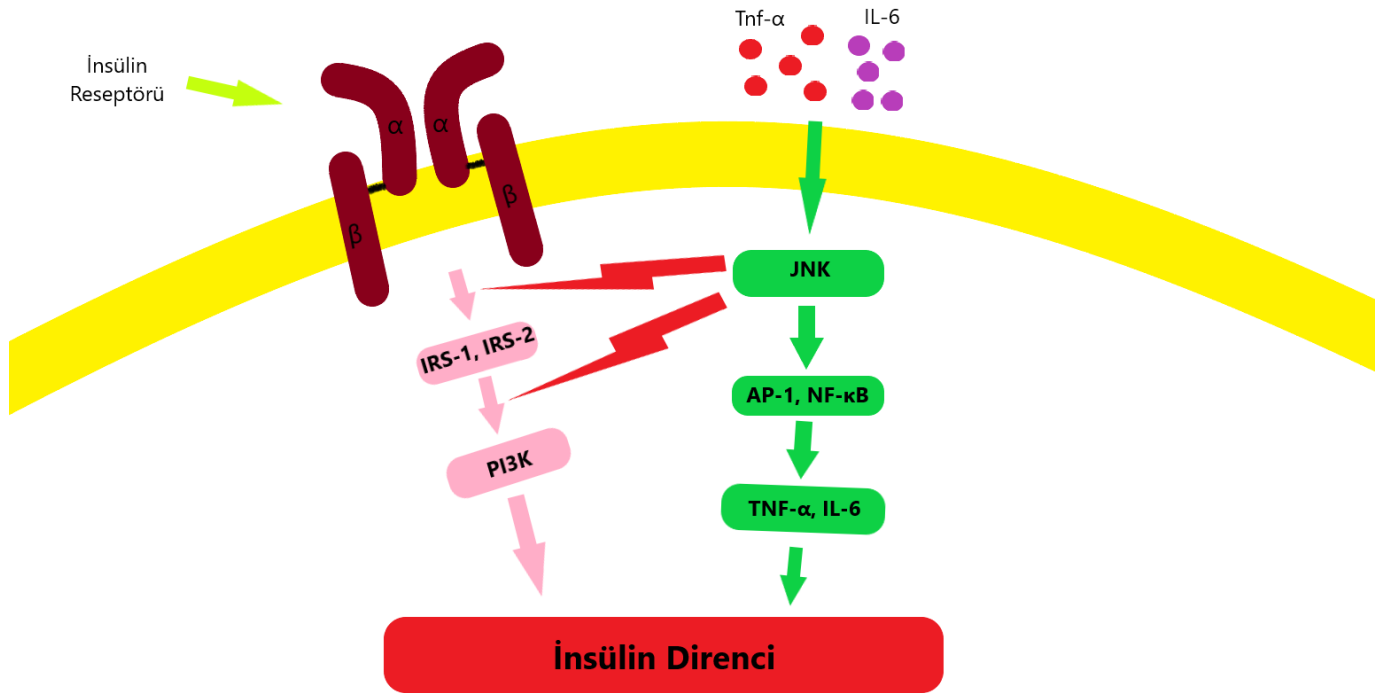


Şekil 10. PKOS Androjen ve İnflamasyon İlişkisi

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein, IL-1: İnterlökin-1, IL-6: İnterlökin-6, TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TNF- alfa, IL-6 MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein) gibi pro-inflamatuar sitokinler hücre içi bazı yolları uyararak insülin direncine neden olmaktadır. TNFR (Tümör Nekrozis Faktör Reseptör), IL-1 reseptör, TLR (Toll Like Reseptör) gibi reseptörlere bağlanan sitokinler JNK (c-Jun N- terminal Kinaz) yolağını aktive eder. JNK proteinleri, NF-Kappa b ve AP-1 (Aktivatör Protein-1) çalışmasını düzenler. AP-1 ve NF- Kappa b hem insülin sinyal yolağına müdahale eden TNF-alfa, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesini uyarır ve GLUT-4 translokasyonu sebep olur. Bu durum insülin direncine yatkınlık oluşturur. JNK, IRS-1 ve IRS-2 (İnsülin Reseptör Substrat)’ın Serin ve tirozin rezidülerini fosforiller. Bu durum IRS’nin PI3K (Fosfoinositid-3 Kinaz) ile ayrılmasının yanı sıra IRS’nin insülin reseptörüyle olan ilişkisini de engeller. İnsülin reseptörünün sinyal yolağında yaşanan bu

blokaj nedeniyle insülin direnci oluşur. Oluşan bu dirençten dolayı pankreasta insülin üretimi artar (Hotamisligil, Shargill and Spiegelman, 1993; Shoelson, Lee and Goldfine, 2006; Feng *et al.*, 2020). (Şekil-11)



Şekil 11. İnsülin Direnci ile İnflamasyon İlişkisi

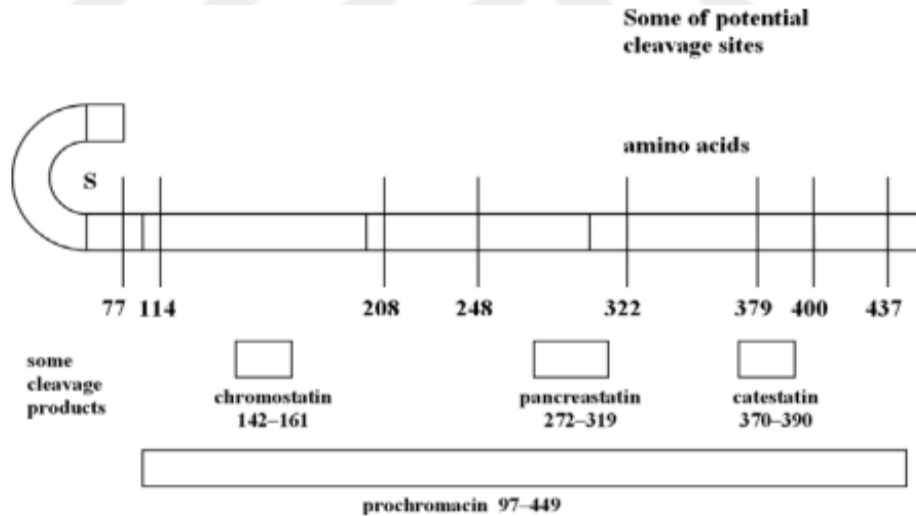
IRS: İnsülin Reseptör Substrat, JNK: c-Jun N- terminal Kinaz, PI3K: Fosfoinositid-3 Kinaz, TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa, IL-6: İnterlökin-6, AP-1: Aktivatör Protein-1, NF: Nükleer Faktör

Oksidatif stres, hücre metabolizma sürecinde oluşan reaktif oksijen radikalleri ve anti-oksidan savunma arasındaki dengenin reaktif oksijen radikalleri lehine bozulmasıdır. Oksidatif stres ve inflamasyon birbirleriyle yakından ilişkilidir. İnflamasyonun ROS (Reaktif Oksijen Ürünleri) üretimine neden olduğu gibi ROS'lar da inflamasyona sebep olmaktadır. İnflamasyon ile olay bölgeye gelen PMN (Polimorfonükleer Nötrofil) NADPH oksidaz ile ROS üretimine neden olur. Üretilen ROS'lar inflamasyonu şiddetlendirir. PKOS hastalarında oksidatif stres değerlendirmesi için ölçülen MDA (Malondialdehit), SOD (Süperoksit Dismutaz), GP (Glutasyon Peroksidaz) gibi belirteçlerin seviyesi yüksek bulunmuştur.

Oksidatif stres, PKOSda da görülen, obezite, artmış tip 2 diyabet riski ve artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (Halliwell, 1994; Zuo, Zhu and Xu, 2016)

2.3 Catestatin

Cg A (Kromogranin A) nöroendokrin hücreler tarafından sentezlenen 49 kilodalton ağırlığında suda çözülebilir asidik bir proteindir. Cg A 18 aminoasitten oluşan NH₂ terminal ucuna tek zincirli 439 aminoasit eklenmesiyle 457 aminoasitten oluşmaktadır. Cg A esas olarak adrenal medulladan üretilir. CgA katekolaminler gibi peptit hormonlarla beraber sekresyon granüllerinde depolanmaktadır. Adrenal medulla dışında pankreas, tiroid, paratiroid gibi birçok endokrin bezde de üretilmektedir (Deftos, 1991; Louthan and Louthan, 2011). (Şekil-12)



Şekil 12. Kromogranin A ve Ürünleri

Cg A'nın hücre içi ve hücre dışı birçok görevi vardır. Hücre içinde granül sentezlenmesi ve hormonların granüllerin içerisine yönlendirilmesinde görev alır. Ayrıca Cg A'nın kalsiyuma yüksek bağlanma kapasitesi olduğundan hücre içi kalsiyum homeostazında görev alır. Ekstraselüler endokrin ve parakrin etkileri de vardır. Cg A gen ekspresyonu bozulmuş

farelerde hipertansiyon görülmüştür. Bu neden Cg A'nın katekolamin salınımı inhibe ettiği düşünülmüştür (Angela *et al.*, 2014).

Cg A parçalanarak birçok biyoaktif fragment oluşturabilir. Bu fragmentler endokrin, kardiyovasküler ve immün sistemin regülasyonunda etkilidir. Bunlardan n-terminal ucunun 76 aminoasit uzunluğunda parçalanan vasostatin-I, mikrogial aktivasyon, hücre adezyonu, primer bağışıklıkta rol alma gibi görevleri vardır. Pancreastatin 272-319. aminoasitlerin parçalanması ile oluşan bir diğer biyoaktif fragmenttir. Pancreastatinin insülin salınımında inhibisyon, glukagon salınımında artış gibi endokrin görevleri yanı sıra pankreas ve gastrik ekzokrin salgılarını da inhibe etme gibi görevleri vardır. Cg A'nın 370-390. aminoasitlerinin parçalanması ile ise CTS (Catestatin) fragmenti oluşturulur (Helle, 2010; Sánchez-Margalet *et al.*, 2010; Angela *et al.*, 2014).

CTS 21 aminoasitten oluşan katyonik ve hidrofobik bir peptittir. Nikotinik kolinerjik reseptörleri bloke ederek katekolamin salınımını inhibe eder. Daha önce Kromogranin A ekspresyonu bozulmuş farelerde hipertansiyon olduğu görülerek Kromogranin A'nın katekolamin salınımını inhibe ettiği düşünülmüştür. Fakat daha sonraki çalışmalarda Kromagranin A lokusu hasarlanan farelere CTS verilmesi ile hipertansiyonun yönetilebildiği görülmüştür. Bu sayede katekolamin inhibisyonunun Kromagranin A'dan derive edilen bir peptit olan CTS tarafından yapıldığı anlaşılmıştır (Guo, Zhou and Sun, 2011).

CTS kan basıncı düzenlenmesinde birçok mekanizma ile rol oynamaktadır. CTS katekolamin salınımı azaltması yanı sıra katekolaminlere karşı desensitizasyon da oluşturur (Mahata *et al.*, 1999). Bu sayede katekolaminlerin pozitif inotrop etkisi azalır. Bunun dışında kardiyovasküler sistemde beta reseptör antagonist gibi davranarak negatif inotrop etki göstermektedir. Ayrıca beyin sapındaki nükleus traktus solitariusdaki baroreseptör bölgede nikotinik reseptörlere bağlanarak sempatik aktiviteyi azaltır. Bu sayede kan basıncının

dengelemesinde görev alır. CTS mast hücrelerini uyararak histamin salınımına neden olur. Histamin vazorelaksan ve anti- hipertansif etki eder. Tüm bu etkilerle antihipertansif olduğu görülmüştür (Guo, Zhou and Sun, 2011; Zalewska, Kmiec and Sworczak, 2022)

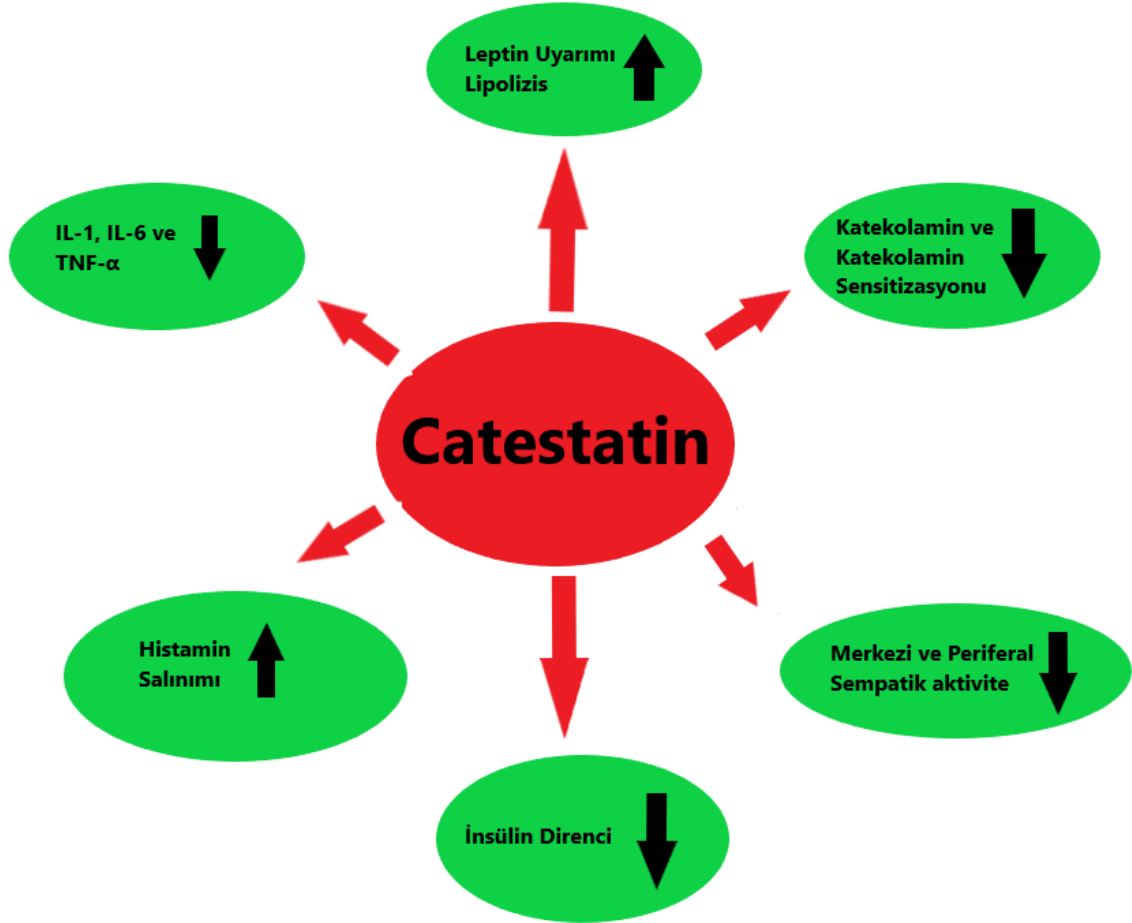
CTS, NO (Nitrik Oksit) salınımı uyarır. NO hem kardiyak iskemiye karşı hem de reperfüzyon hasarına karşı korumada etkilidir (Rastaldo *et al.*, 2007; Bassino *et al.*, 2011). CTS'nin bir diğer kardiyoprotektif etkisi iskemi sonrası reperfüzyon döneminde glukoz alımını artırmasıdır. Bunun yanında histamin salınımı ile endotelial hücre proliferasyonu ve vasküler düz kas kemotaksisi ile anjiyogeneze yardımcı olur. Tüm bu etkilerle CTS kardiyoprotektif olarak görülmüştür (Guo, Zhou and Sun, 2011)

CTS adrenerjik reseptör blokajı ile leptin yolunu etkileyerek lipogenezi inhibe ederken lipolizi artırır. Plasmadan karaciğere yağ asidi alımı ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırır. Bu sayede yağ asitleri adipoz dokudan karaciğere taşınır ve oksidasyona uğrar (Muntjewerff *et al.*, 2018)

CTS, UDPG (Uridil Difosfat Glukoz) seviyelerini ve GYS-2 (Glikojen Sentaz) aktivitesini artırarak karaciğerde glikojen miktarını artırır. Aynı zamanda PDK-1 (Fosfoinositid bağımlı kinaz) ve mTORC -2 aktivitelerini uyararak insülin direncini azaltır. CTS, TNF- alfa nötralizasyonu yaparak da inflamasyon kaynaklı insülin direncini azaltır. Endoplazmik retikülüm stresine bağlı olarak gelişen insülin direncinin kırılmasında da CTS etkilidir (Dasgupta *et al.*, 2020; Bandyopadhyay *et al.*, 2022).

CTS'nin inflamasyonu baskıladığı görülmüştür. CTS, TNF- alfa tarafından üretilen uyarılan pro-inflamatuar IL-6, MMP (Matriks Metalloproteinaz) ve adhezyon molekülleri ICAM-1 (Interselüler Adhezyon Molekül) , VCAM-1 (Vasküler Hücre Adhezyon Molekül ve E- selektin seviyelerini baskılar. CTS, CCL-2 (Kemokin Ligand) üzerinden kemotaksisi engelleyerek de anti inflammatuar etkisi görülmüştür. Makrofajlarda pro-inflamatuar sitokinler

olan IL-6, IL-1 beta, TNF-alfa ekspresyonunu azaltırken, anti-inflamatuar olan IL-10 ve IL-4 ekspresyonunu artırır (Ying *et al.*, 2018b; Chen *et al.*, 2019). (Şekil-13)



Şekil 13. Catestatin Fonksiyonları

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna tez çalışması için başvurulmuştur. 23.05.2023 Tarihli ve 2023/161 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve yazılı ve sözlü onam alınmıştır. Etik kurul onayının ardından Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran, 18-40 yaş arası 69 PKOS tanılı hasta ve 66 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. PKOS tanısı poliklinikte o gün görevli olan kadın doğum uzmanı tarafından konulmuştur. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınmış ve fizik muayene yapılmıştır. Hastaların seks hormon düzeylerini değerlendirmek için östradiol, total testosteron, progesteron, FSH, LH ölçümü istenmiştir. Hastaların ayırıcı tanısı ve PKOS hastalarında sıklıkla görülen risk faktörlerini değerlendirmek için TSH, T3, T4, insülin, glukoz, hemogram, Lipit profil testi (Total Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit), CRP ve biyokimya parametreleri istenmiştir. Hastalardan istenen testlerin ölçümü için eğer görüyorsa adet 4. günü sabah aç karna oturur pozisyonda flebetomi yapılmıştır. Alınan kan örnekleri Tam Kan Sayımı için Mor Kapaklı EDTA'lı tüplere, hormon ve biyokimya ölçümleri için sarı kapaklı jel separatörlü tüplere konulmuştur. Biyokimya ve hormon örnekleri için alınan tüpler 1300 g'de 10 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Hastanın hekimi tarafından istenen tüm tetkikler numune bekletilmeden çalışılmış ve daha sonra catestatin ölçümü yapılmak için -20 de saklanılmak üzere plazması ayrılarak örnekler saklanmıştır. Tüm hastalar ultrason ile değerlendirilmiş ve overlerde polikistik görünüm saptanmıştır ve Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı konulmuştur. PKOS tanısı alan hastalarda ayırıcı tanı yapılmış diğer hiperandojenizm nedenleri dışlanmıştır.

3.1 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya 30.05.2023 ile 30.08.2023 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve PKOS tanısı alan 69 hasta dahil edildi. Hastaların dahil edilme kriterleri 18 ile 40 yaş arasında olması, ESHRE 2023 tanı kriterlerini karşılaması ve ultrasonografide polikistik over görünümünün olması olarak belirlendi. Hastaların dışlanma kriterleri ise Cushing sendromu, over tümörleri, adrenal bez tümörleri, ciddi psikiyatrik hastalıklar ve PKOS dışındaki diğer hiperandrojenizm nedenleri olarak belirlendi.

Hastanemize genel sağlık kontrolü nedeniyle başvuran ve çalışmaya katılmak isteyen 66 sağlıklı gönüllü, kontrol grubunu oluşturulmak üzere dâhil edildi. Kontrol grubunu oluşturan 66 gönüllü genel sağlık kontrolleri neticesinde herhangi bir hastalık tanısı almamıştır. 69 PKOS tanısı alan ve 66 sağlıklı gönüllünün tamamında sözlü ve yazılı onam alındı.

3.2 Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya dahil edilen tüm deneklerden, sabah saat 9:00- 10:00 arasında ve 12 saat açlığı takiben hastanemiz kan alma biriminde kan numuneleri alındı. Flebotomi bölgesi olarak antekubital fossa belirlendi. Hastaya uygun pozisyon verilerek turnike uygulandı. Turnikenin 1 dakikadan uzun süre uygulanmamasına dikkat edildi. Hasta kan almasında kelebek set ve istenilen testlere göre uygun vakumlu tüpler kullanıldı.

Hormon ve biyokimya ölçümleri için sarı kapaklı jel separatörlü tüp (BD Vacutainer SST ii 5 mL Serum separatör tüp (Plymouth, Birleşik Krallık)) numune almakta kullanılırken, tam kan sayımı testi için mor kapaklı K2EDTA'lı tüp (BD Vacutainer K2E 5.4 mg Plus Blood Collection Tubes (Plymouth, Birleşik Krallık)) numune almakta kullanıldı.

Örnekler kan alma işleminden sonra bekletilmeden Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına uygun koşullarda transfer edildi. Sarı

kapaklı tüplerdeki numuneler hormon ve biyokimya ölçümleri için pıhtılaşması beklendikten sonra 10 dk boyunca 1300 g kuvvetinde santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum örnekleri FSH, LH, progesteron, Total testosteron, Östrodiol, TSH, T3, T4, İnsülin, Lipit parametreleri (HDL, LDL, Triglicerit ve Total Kolesterol), açlık glukoz, CRP ve Albümin ölçümü yapılmıştır. Mor kapaklı tüplere alınan örnekler bekletilmeden Tam Kan Sayımı ölçümleri yapıldı. Catestatin ölçümü daha sonra yapılmak üzere numunelerden 2 mL serum ayrılarak -80 °C derin dondurucuya kaldırılarak saklandı.

3.3 Biyokimya ve Hormon tetkiklerinin Çalışılması ve Yöntemleri

FSH, LH, progesteron, Total Testosteron, Östrodiol, TSH, T3, T4, İnsülin tetkikleri Abbott Architect i2000-SR immunoassay analizöründe (Abbott Diagnostic, Abbott Park, IL, ABD) çalışıldı. Tüm tetkikler için cihaz üretici firmasına ait kitler ile kullanıldı. FSH, LH, progesteron Total Testosteron, Östrodiol, TSH, T3, T4 ve İnsülin Kemilümenesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Cihazda kullanılan CMIA yönteminde, ilgili antijene yönelik paramanyetik mikropartiküllerle kaplanmış antikor ve antikora bağlanacak akridinyum bağlı başka bir antijen kullanılmaktadır. Antikor ve antijenin bağlanması sağlandıktan sonra akridinyum bağlı antijen ortama eklenmekte ve akridinyum bağlı antijen ile ortamdaki antijene bağlı olmayan antikorlar bağlanmaktadır. Ortamdaki antikora bağlı olmayan akridinyum bağlı antijen ve diğer yapıların uzaklaştırılması için yıkama yapılmaktadır. Bu işlemden sonra akridinyumun antikor antijen kompleksinden ayrılması için pre-trigger eklenmekte ve serbest hale gelen akridinyuma trigger eklenmesi ile reaksiyona girmektedir. Reaksiyon sonucu ortaya çıkan ışık relative light units (RLUs) olarak ölçülmektedir. Ölçülecek antijen konsantrasyonu ile ortaya çıkan ışık arasında ters orantı bulunmaktadır. Ölçülen RLU kalibrasyon eğrisi ile karşılaştırılarak sonuç verilmektedir. T3,T4,Total Testeron ve Estradiol bu yöntemle ölçülmektedir (Manalac *et al.*, 2020).

İnsülin, TSH, LH ve FSH ölçümünde kullanılan CMİA yönteminde ise antijene bağlanacak paramanyetik mikropartiküllerle kaplanmış antikor ve yine antijene bağlanacak akridinyum bağlı antikor kullanılmaktadır. Antijen ve paramanyetik mikropartiküllerle kaplanmış antikorum bağlanması üzerine ortama akridinyum bağlı antikor eklenmektedir. Bu aşamadan sonra yıkama yapılarak antijen-antikor kompleksine bağlı olmayan akridinyum bağlı antikorlar ortamdaki uzaklaştırılmaktadır. Pre-tirgger eklenerek serbest hale gelen akridinyum, trigger eklenmesiyle reaksiyon gerçekleşmekte ve ortama ışık çıkmaktadır. Açığa çıkan ışık miktarı ile ölçülen antijenin konsantrasyonu doğru orantılıdır. Ölçülen RLU değerine göre kalibrasyon eğrisi kullanılarak sonuç verilmektedir.

Progesteron ölçümü için paramanyetik mikropartikül kaplı anti-fluorescein fluorescein-progesteron kompleksi ve akridinyum bağlı anti-progesteron kullanılır. Ortama eklenen progesteron kompleksi ile ölçülecek progesteron anti-progesterona bağlanmak için yarışmaktadır. Ortamdaki paramanyetik mikropartikül kaplı progesteron kompleksine bağlı olmayan anti-progesteronların uzaklaştırılması için yıkama yapılmaktadır. Yıkama yapıldıktan sonra ortama pre-trigger eklenmekte ve akridinyum pre-trigger etkisiyle serbest kalmaktadır. Trigger eklenmesiyle kemilüminesans bir reaksiyon gerçekleşirken ortaya çıkan ışık, numunedeki progesteron konsantrasyonu ile ters orantılı şekilde RLU olarak ölçülmektedir. RLU değeri kalibrasyon eğrisi ile karşılaştırılarak sonuç verilmektedir.

Lipit Parametreleri (HDL, LDL, Trigliserit ve Total Kolesterol), glukoz, CRP ve albümin Abbott C-16000 tam otomatik biyokimya analizörü (Abbott Diagnostic, Abbott Park, IL, ABD) kullanılarak çalışıldı. Tüm tetkikler cihaz üretici firmasına ait kitler ile çalışıldı. HDL, LDL ve Total Kolesterol enzimatik yöntem, Trigliserit Gliserol Fosfat Oksidaz yöntemi, glukoz heksokinaz/ G-6-PDH (Glukoz-6- Fosfat Dehidrogenaz) yöntemi, CRP immunoturbidimetrik yöntem ve albümin bromkrezol yeşili yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Total Kolesterol enzimatik yöntem ile çalışılmaktadır. Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz yardımıyla hidrolize edilmekte daha sonra ortaya çıkan serbest kolesteroler kolesterol oksidaz enzimi ile tepkimeye sokulmaktadır. Bu reaksiyon sonucunda oluşan hidrojen peroksite N’N-BIS(4-sulfobutil)-3-metilanilin ve 4-aminoantiprin (4-AAP) eklenmesiyle oluşan rengin spektrofotometre yardımıyla optik dansitesi ölçülmesiyle sonuç verilir. HDL enzimatik yöntem ile çalışılmaktadır. Örneğe eklenen dekstran sülfat non-HDL kolesterolerin tepkimeye girmesini engelleyerek onları bloke eder. Tepkimeye uygun olan HDL kolesterol tıpkı Total Kolesterol ölçümüne benzer olarak önce esteraz ile hidrolize edilir daha sonra oksidaz ile tepkimeye sokularak hidrojen peroksit oluşturulur. Hidrojen peroksit 4-AAP ile birleşerek renk oluşumu gözlenir.

LDL enzimatik yöntemle çalışılmaktadır. Ölçüm yapılacak örneğe eklenen polianyon deterjan non-LDL kolesteroleri çözündürerek ürünlerin önce esteraz daha sonra ise oksidaz enzimleriyle tüketilmesini sağlar. Bu aşamadan sonra ortama eklenen 2. Deterjan LDL’nin çözünmesini ve esteraz ve oksidaz ile tepkimeye girerek hidrojen peroksit oluşmasını sağlar. Oluşan hidrojen peroksite 4-AAP eklenmesi ile renk oluşumu gözlenir.

Trigliserit enzimatik yöntem ile çalışılmaktadır. Trigliseritler lipaz yardımıyla parçalanır. Oluşan Gliserol önce gliserol kinazla daha sonra gliserol fosfat oksidaz tarafından okside edilir. Bu tepkimeler sonucunda ortaya hidrojen peroksit çıkar. Oluşan hidrojen peroksite 4-AAP ve 4-Klorofenol eklenmesiyle renk oluşumu görülür. Oluşan rengin optik dansitesi ölçülerek sonuç verilir (McGowan *et al.*, 1983).

Glukoz enzimatik yöntem ile çalışılmaktadır. Glukoz, heksokinaz tarafından G-6-P’a (Glukoz-6 Fosfat) dönüştürülür. Ortamda NAD varlığında G-6-P, G-6PDH tarafından tepkimeye sokulur ve NAD’I NADH’a çevrilir. Ortaya çıkan NADH’ın 340 nm dalga boyunda absorbansı ölçülür ve sonuç verilir.

Albumin kolorimetrik yöntemle ölçülür. Numuneye bromkrezol yeşili eklenmesiyle oluşan rengin 628 nm dalga boyunda absorbanısı ölçülerek sonuç verilir (Garcia Moreira *et al.*, 2018).

CRP immünoturbidemetrik yöntem ile ölçülmektedir. CRP spesifik antikor eklenerek 340 nm dalga boyunda turbidemetrik ölçüm ile sonuç verilir.

3.4 Tam Kan Sayımı Tetkikinın Çalışılması ve Yöntemi

Tam Kan Sayımı Sysmex XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japonya) cihazında çalışıldı. Çalışmaya tam kan sayımı parametrelerinden olan Beyaz Hücre Sayısı (WBC) eklendi. WBC parametresi ve beyaz hücrelerin differasyonunda floresans flow sitometri yöntemini kullanmaktadır. Bu yöntemde hücreler ince bir kanaldan geçirilirken gönderilen ışığın saçılımıyla hücrelerin sayısı, büyüklüğü ve granülitesini hakkında bilgi alınır (Velizarova *et al.*, 2021).

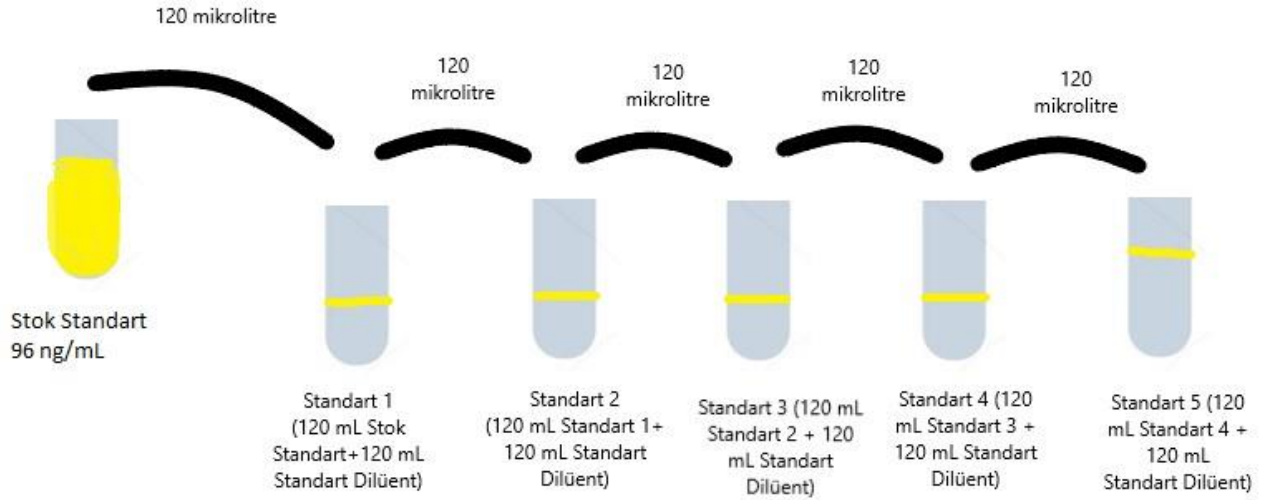
3.5 Catestatin tetkikinın Çalışılması ve Yöntemi

Serum Catestatin analizi Sunredbio (Şangay, Çin Halk Cumhuriyeti) marka Catestatin sandviç Elisa kiti (LOT:202305) ile yapıldı. Tüm örnekler toplandıktan sonra -80 °C’de saklanan serum örnekleri protein denatürasyonunu engellemek amacıyla kademeli olarak çözündürülmesi planlandı. Donmuş serum örnekleri 24 saat 2-8 °C’de tutulup çözündürüldü; daha sonra tüm örnekler vortex karıştırıcı kullanılarak tek tek homojenize edilerek analize uygun hale getirildi.

Serum Catestatin kiti şu basamakları takip edilerek çalışıldı;

1. Elisa kiti ile birlikte sağlanan 96 ng/mL konsantrasyonundaki stok standart 1:2 şeklinde standart dilüent kullanılarak seri dilüe edildi ve 5 adet standart örneği elde edildi. (Şekil-14)
2. Stok standart ve hazırlanan standartlardan 50 mikrolitre her bir ölçüm kuyucuğuna yerleştirildi.

3. Ölçüm için hazır olan örneklerden 40 mikrolitre her bir kuyucuğa yerleştirilip 10 mikrolitre Catestatin antikoruna eklendi.
4. Standartlar ve örneklerin her birine 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklenip kuyucukların üstü hava almayacak şekilde kapatılarak 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
5. 1 saat sonunda kuyucuklardaki sıvılar uzaklaştırıldı.
6. Daha önceden 1:30 olarak dilüe edilmiş yıkama solüsyonu her bir kuyucuğa 350 mikrolitre konularak 1-2 dakika bekledi ve yıkama solüsyonu uzaklaştırıldı. Bu işlem 5 kere tekrar edildi.
7. Yıkama işlemi tamamlanan kuyucuklara 50 mikrolitre Kromojen A solüsyonu ve 50 mikrolitre Kromojen B solüsyonu eklendi.
8. Kuyucukların ağızları tekrardan hava almayacak şekilde kapatıldı ve ışıktan korunarak 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
9. 15 dakika sonunda renk değişiminin yeterli düzeyde olduğu görüldü ve 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklenerek kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu.
10. Durdurma solüsyonu eklendikten 10 dakika içerisinde spektrofotometre kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda optik dansite ölçümü yapıldı.
11. Kalibrasyon eğrisi, kör kuyucuğu ve standart kuyucukları kullanılarak oluşturuldu.
12. Kalibrasyon eğrisi yardımıyla konsantrasyonu bilinmeyen numunelerin konsantrasyonu hesaplandı ve sonuçlar kayıt altına alındı.

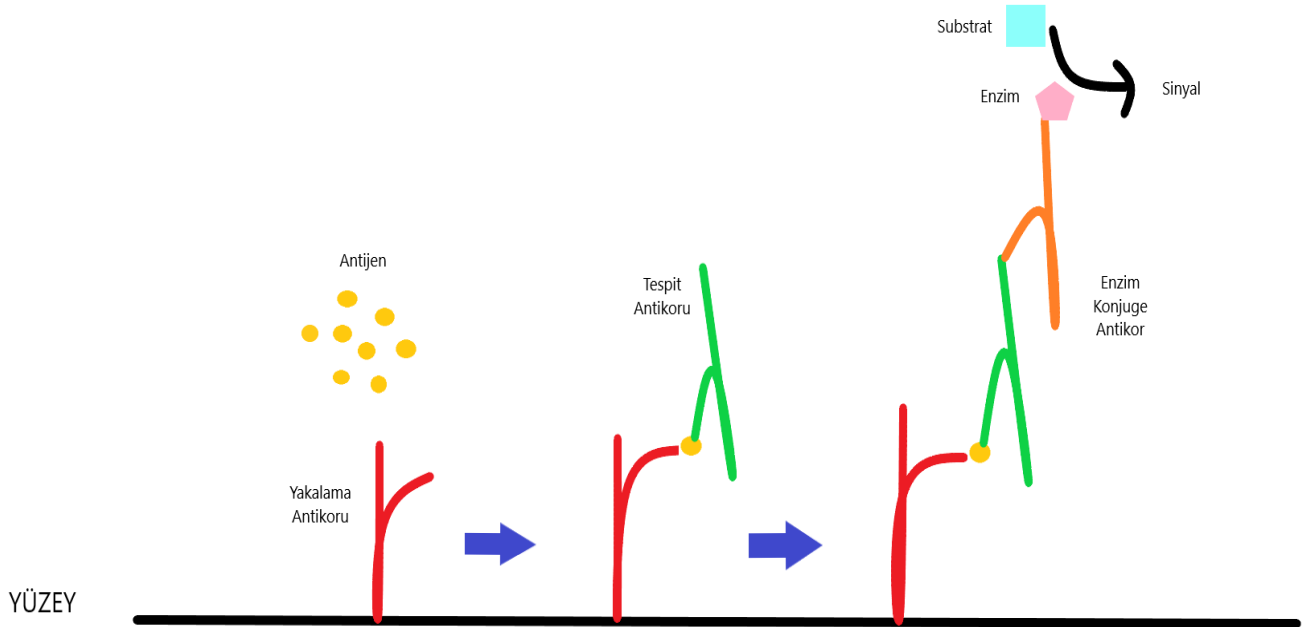


Şekil 14. Catestatin Standartlarının Hazırlanışı

Elisa yöntemi ölçülmek istenen bir antijenin antikorlar kullanılarak ölçülmesine dayanan bir yöntemdir. Elisa yönteminin Direkt Elisa, İndirekt Elisa, Sandviç Elisa ve Kompetatif Elisa olmak üzere 4 farklı tipi vardır.

Sandviç Elisa yöntemi bir yüzeye sabitlenmiş Yakalama antikorunun Tespit antikoruyla beraber, ölçülecek antijene bir sandviç şeklinde bağlanmasından dolayı bu ismi almıştır. Bir yüzeye sabitlenmiş Yakalama antikoru ölçülecek olan antijeni yakalar ve onu yüzeye sabitlemiş olur. Ölçüm için antijene bağlanacak tespit antikoru eklenir. Tespit antikoru antijene yakalama antikorundan farklı bir bölgeden bağlanır. Böylelikle antijen 2 farklı antikor arasında hareketsiz hale getirilmiş olur. Enzim ile konjuge ikinci bir antikor eklenir. Her bir aşama arasında beklenilerek antikor ve antijenlerin bağlanması için yeterli süre verilir ve süre sonunda bağlanmayan moleküllerin ortamdan uzaklaşması için fosfat tamponlu salin ile yıkanır. Enzim ile konjuge antikorunda bağlanmasının ardından ortama substrat eklenir ve

enzim ile substrat reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan sinyal ölçülerek sonuç verilir (Shah and Maghsoudlou, 2016). (Şekil 15)



Şekil 15. Sandviç Elisa Yöntemi

Oluşan sinyal kullanılan enzim ve substrata göre farklılıklar gösterir. Bir renk oluşumu mevcut ise kolorimetrik yöntemle, enzimatik reaksiyon sırasında uyarılmış bir elektronun stabil bir hale geçmesiyle ortaya bir ışık çıkıyorsa kemilüminesans yöntemle, enzimatik reaksiyon sonucu oluşan ürünün bir ışık ile uyarılması sonucu ışıma gerçekleşiyorsa floresans yöntemle ölçüm yapılır. Ölçümlerin yapılabilmesi için kullanılan yöntemle uygun olarak spektrofotometre, luminometre ya da florometre kullanılır (Clydesdale and Ahmed, 1978; Lakowicz, 1999; Cinquanta, Fontana and Bizzaro, 2017).

3.6 HOMA-IR Hesaplanması

İnsülin direncinin değerlendirilmesi amacıyla HOMA-IR (Hemostasis Model Assessment-Insulin Resistance) değeri kullanıldı. HOMA-IR hesaplanması açlık glukoz ve açlık plazma insülin düzeyi kullanılan (Açlık glukoz (mg/dL x Açlık plazma insülin düzeyi (mU/L) / 405 formülü ile hesaplandı.

3.7 Verilerin elde edilmesi ve İstatistik Değerlendirmesi

Catestatin verileri mikropate okuyucunun bağlı olduğu bilgisayardan elde edilirken; tam kan sayımı parametreleri, Hormon tetkikleri ve biyokimya tetkikleri Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi uygulamasından elde edildi.

İstatistiksel değerlendirme için IBM SPSS Version 21 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Verilerin çarpıklık ve basıklık durumlarını değerlendirmek için Skewness ve Kurtosis değerlerine bakıldı. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Skewness ve Kurtosis değerlerinin +1,5 ile -1,5 arasında olması, Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testlerinin $p>0,05$ olması durumunda örneklemin normal dağılım gösterdiği kabul edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde ortanca, 1. ve 3. çeyrekler, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren 2 grubun karşılaştırılmasında Student T testi, normal dağılım göstermeyen 2 grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-wallis testi kullanıldı. Korelasyon değerlendirilmesinde normal dağılım göstermeyen verilerin korelasyonu için sperman korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon katsayısının 0,1-0,3 arasında olması zayıf, 0,3 ile 0,5 arasında olması orta, 0,5 ile 1,0 arasında olması güçlü ilişki olarak kabul edildi.

Belirteçlerin tanısal gücünü değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Cut-off noktası olarak Youden Index'inin en büyük olduğu nokta seçildi. ROC analizi için Jamovi 2.4 uygulaması kullanıldı.

$p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 69 PKOS tanılı, 66 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Kontrol ve hasta grubunun serum TSH düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 1,49 (1,06 ile 1,98) ve 1,38 (1 ile 2,33) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,926$). Kontrol ve hasta grubunun serum serbest T3 düzeylerinin ortanca, 1. ve 3. çeyrekleri sırasıyla 2,79 (2,56 ile 2,99) ve 2,32 (2,12 ile 2,5) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Kontrol ve hasta grubunun serum serbest T4 düzeylerinin ortalama ve standart sapması sırasıyla $1,01\pm0,08$ ve $0,94\pm0,09$ olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p<0,001$). (Tablo-6)

Kontrol ve hasta grubunun serum FSH düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 5,18 (3,46 ile 6,37) ve 5,04 (4 ile 6,35) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,891$). Kontrol ve hasta grubunun serum LH düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 5,52 (3,2 ile 8,64) ve 5,66 (3,97 ile 10,08) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,19$). Kontrol ve hasta grubunun serum total testosteron düzeylerinin ortanca, 1. ve 3. çeyrekleri sırasıyla 38,15 (30,88 ile 50,12) ve 45,28 (36,19 ile 60,56) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,017$). Kontrol ve hasta grubunun serum progesteron düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 0,2 (0,1 ile 0,3) ve 0,1 (0,1 ile 0,2) olarak ölçüldü. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). (Tablo-6)

Kontrol ve hasta grubunun serum insülin düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 6 (5,1 ile 14,5) ve 11,2 (7,6 ile 17,02) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$). Kontrol ve hasta grubunun serum açlık glukoz düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 79 (71,25 ile 84,25) ve 86 (79 ile 91) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,19$). (Tablo-6)

Kontrol ve hasta grubunun WBC düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 6,23 (5,81 ile 7,21) ve 8,07 (6,89 ile 9,18) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p = <0,001$). Kontrol ve hasta grubunun serum albumin düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 46 (44 ile 47) ve 46 (44 ile 48) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,825$). Kontrol ve hasta grubunun CRP/ Albumin düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 0,0098 (0,0043 ile 0,0447) ve 0,0436 (0,0094 ile 0,092) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,825$). (Tablo-6)

Kontrol ve hasta grubunun serum total kolesterol düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 171(157 ile 184,75) ve 201,64 (177,46 ile 223,22) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,01$). Kontrol ve hasta grubunun serum HDL düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 51,25 (48,17 ile 53,32) ve 46,12 (40,4 ile 52,5) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p = 0,001$). Kontrol ve hasta grubunun serum LDL düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 91,65(80,17 ile 108,97) ve 99,23 (84,81 ile 117,08) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,331$). Kontrol ve hasta grubunun serum trigliserit düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 92,5(82 ile 116,5) ve 109,58 (81,15 ile 178,15) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p = 0,016$). (Tablo-6)

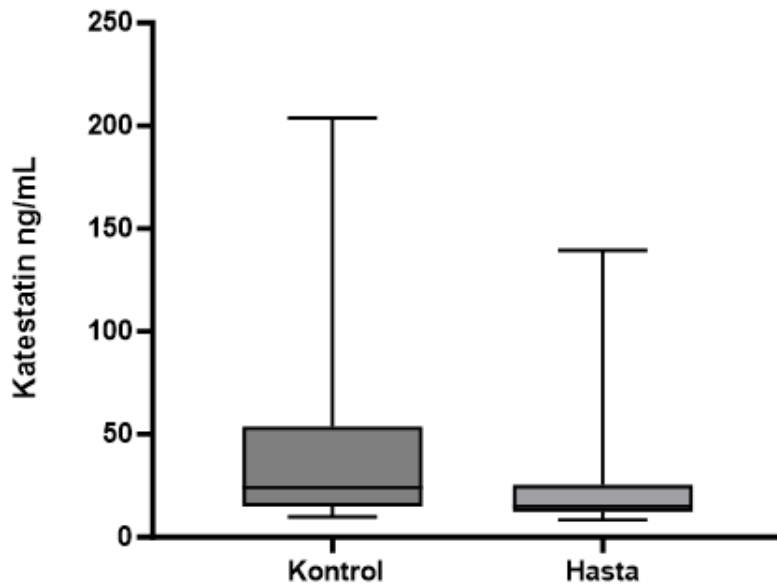
Tablo 6. PKOS Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Laboratuvar Verileri

		Hasta (n=69)	Kontrol (n=66)	p değeri
Yaş; yıl	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	23 (21 ile 28) 24,62 $\pm$ 5,85	23 (21 ile 25) 23,27 $\pm$ 3,03	0,587*
TSH (μ IU/mL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	1,38 (1 ile 2,33) 1,69 $\pm$ 0,89	1,49 (1,06 ile 1,98) 1,58 $\pm$ 0,75	0,926*
T3; (ng/L)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	2,32 (2,12 ile 2,5) 2,28 $\pm$ 0,25	2,79 (2,56 ile 2,99) 2,97 $\pm$ 1,09	<0,01*
T4; (ng/dL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	0,94 (0,89 ile 1,02) 0,94 $\pm$ 0,09	1,01 (0,95 ile 1,07) 1,01 $\pm$ 0,08	<0,01**
FSH (IU/L)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	5,04 (4 ile 6,35) 5,1 $\pm$ 1,66	5,18 (3,46 ile 6,37) 5,62 $\pm$ 4,36	0,891*
LH (IU/L)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	5,66 (3,97 ile 10,08) 8,17 $\pm$ 6,93	5,52 (3,2 ile 8,64) 6,96 $\pm$ 6,18	0,19*
Testosteron (ng/dL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	45,28 (36,19 ile 60,56) 48,14 $\pm$ 18,39	38,15 (30,88 ile 50,12) 40,75 $\pm$ 16,04	0,017*
Östradiol (ng/L)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	47 (33 ile 62) 56,86 $\pm$ 46,88	79 (51,25 ile 121,25) 94,5 $\pm$ 56,93	<0,01*
Progesteron (μ g/L)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	0,1 (0,1 ile 0,2) 0,14 $\pm$ 0,08	0,2 (0,1 ile 0,3) 0,21 $\pm$ 0,13	0,001*
İnsülin (mIU/L)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	11,2 (7,6 ile 17,02) 13,73 $\pm$ 9,02	6 (5,1 ile 14,5) 10,53 $\pm$ 8,5	0,002*
Glukoz (mg/dL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	86 (79 ile 91) 85,91 $\pm$ 11,88	79 (71,75 ile 84,25) 78,62 $\pm$ 9,1	<0,01*
HOMA-IR;	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	2,31 (1,53 ile 3,93) 2,97 $\pm$ 2,03	1,2(0,99 ile 2,85) 2,03 $\pm$ 1,66	<0,01*
WBC (10^9)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	8,07 (6,89 ile 9,18) 8,17 $\pm$ 2,04	6,23 (5,81 ile 7,21) 6,51 $\pm$ 0,94	<0,01*
CRP (mg/L)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	2 (0,42 ile 4,17) 3,29 $\pm$ 4,35	0,4 (0,2 ile 2,02) 1,55 $\pm$ 2,46	<0,01*
Albumin (g/L)	Md(Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	46 (44 ile 48) 45,83 $\pm$ 2,8	46 (44 ile 47) 45,73 $\pm$ 3,33	0,825*
CRP/Albumin	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	0,0436 (0,0094 ile 0,092) 0,0724 $\pm$ 0,095	0,0098 (0,0043 ile 0,0447) 0,0337 $\pm$ 0,053	0,001*

Kolesterol (mg/dL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	201,64 (177,46 ile 223,22) 198,39 $\pm$ 40,54	171(157 ile 184,75) 173,09 $\pm$ 19,17	<0,01*
LDL; (mg/dL)	Md(Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	99,23 (84,8 ile 117,08) 102,36 $\pm$ 31,35	91,65(80,1 ile 108,97) 98,03 $\pm$ 19,73	0,331*
HDL; (mg/dL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	46,12 (40,4 ile 52,5) 47,53 $\pm$ 11,09	51,25 (48,17 ile 53,32) 50,81 $\pm$ 5,19	0,001*
Trigliserit; (mg/dL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	109,58 (81,15 ile 178,15) 136,09 $\pm$ 75,96	92,5(82 ile 116,5) 98,86 $\pm$ 23,14	0,016*
Catestatin; (ng/mL)	Md (Q1-Q3) $\bar{x} \pm SD$	14,99 (12,27 ile 25,29) 31,75 $\pm$ 38,53	24,1(14,86 ile 53,67) 39,66 $\pm$ 34,72	0,001*

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; n: sayı; *: Mann-Whitney U testi; **: Student-T testi

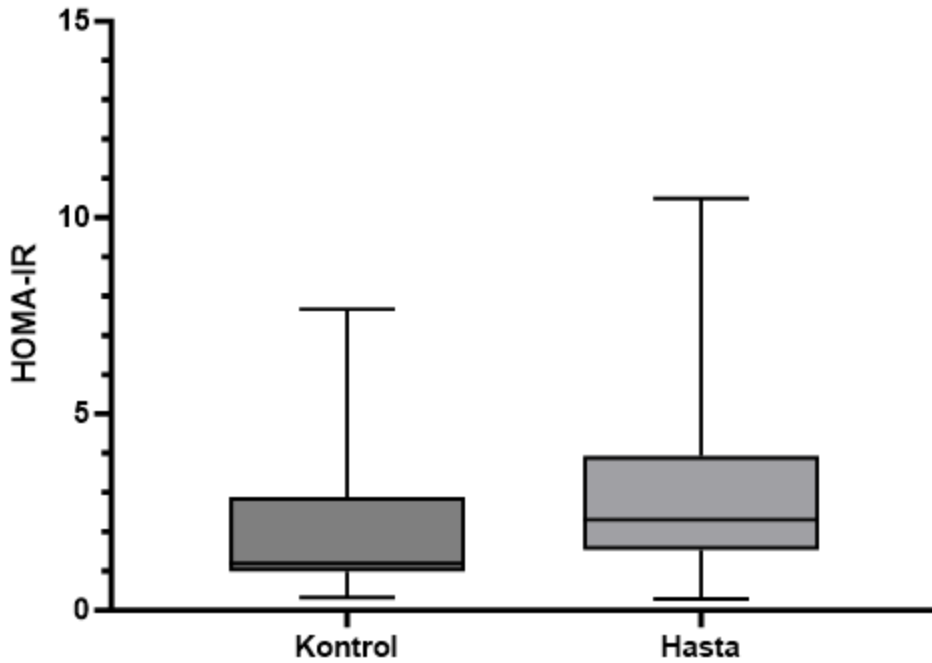
Kontrol ve hasta grubunun Serum Catestatin düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 24,1(14,86 ile 53,67) ve 14,99 (12,27 ile 25,29) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p= 0,001$). (Tablo-6) (Şekil-16)



Şekil 16. Catestatin Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği

Kutu Grafiğinde kutunun alt ve üst sınırları sırasıyla 1. ve 3. Çeyrek değerlerini, kutu içindeki yatay çizgi ise ortanca değeri, kutunun dışındaki yatay çizgiler (whiskers) minimum ve maksimum değerleri (uç değerler hariç) göstermektedir.

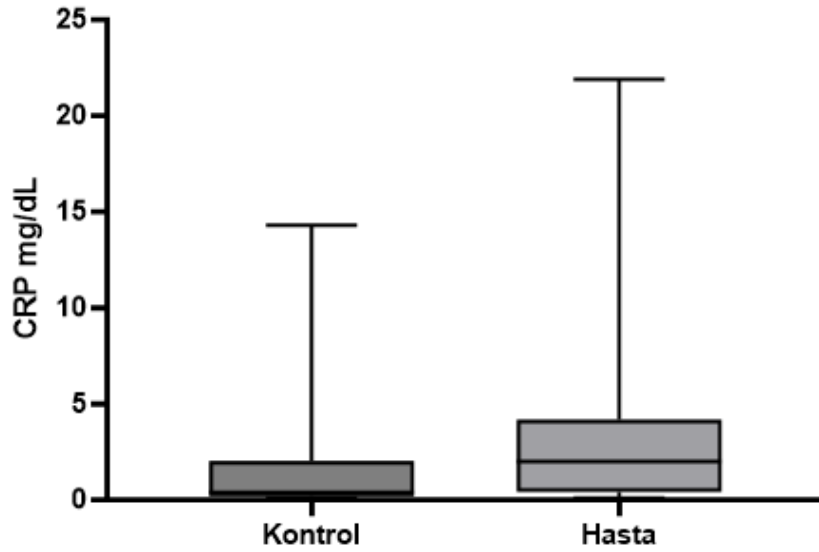
Kontrol ve hasta grubunun HOMA-IR değerlerinin ortanca (1. ile 3. eyrek) değerleri sırasıyla 1,2(0,99 ile 2,85) ve 2,31 (1,53 ile 3,93) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0,01$). (Tablo-6) (Şekil-17)



Şekil 17. HOMA-IR Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği

Kutu Grafiğinde kutunun alt ve üst sınırları sırasıyla 1. ve 3. eyrek değerlerini, kutu içindeki yatay çizgi ise ortanca değeri, kutunun dışındaki yatay çizgiler (whiskers) minimum ve maksimum değerleri (uç değerler hariç) göstermektedir.

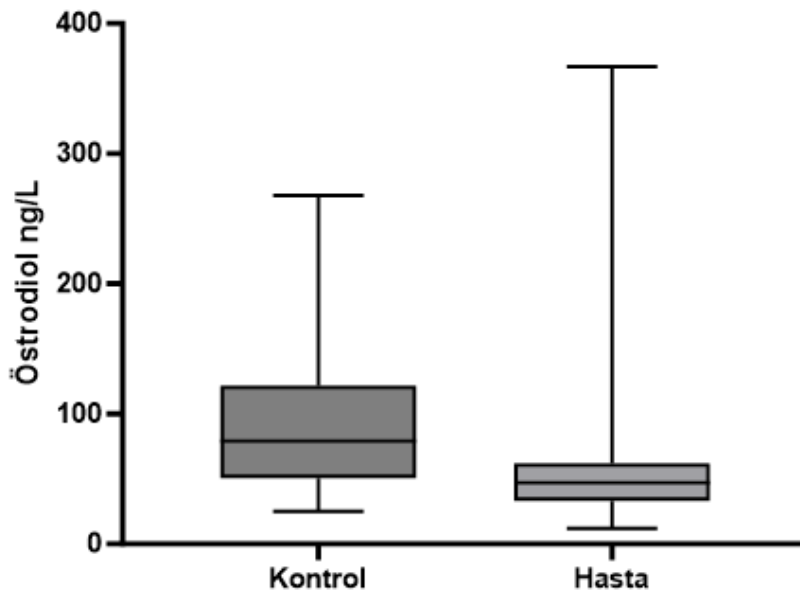
Kontrol ve hasta grubunun serum CRP düzeylerinin ortanca (1. ile 3. eyrek) değerleri sırasıyla 0,4 (0,2 ile 2,02) ve 2 (0,42 ile 4,17) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,01$). (Tablo-6) (Şekil-18)



Şekil 18. CRP Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği

Kutu Grafiğinde kutunun alt ve üst sınırları sırasıyla 1. ve 3. Çeyrek değerlerini, kutu içindeki yatay çizgi ise ortanca değeri, kutunun dışındaki yatay çizgiler (whiskers) minimum ve maksimum değerleri (uç değerler hariç) göstermektedir

Kontrol ve hasta grubunun serum östrodiol düzeylerinin ortanca (1. ile 3. Çeyrek) değerleri sırasıyla 79 (51,25 ile 121,25) ve 47 (33 ile 62) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p = <0,01$). (Taablo-6) (Şekil-19)



Şekil 19. Östrodiol Kontrol ve PKOS grubu Kutu Grafiği

Ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir.

4.1 VKİ'ye Göre PKOS Gruplandırması

Tablo 7. VKİ'ye Göre PKOS Gruplarının Laboratuvar Verileri

Tetkik	PKOS (=69)		Kontrol (n=66)	p
	VKİ>25 (n=32)	VKİ<25 (n=37)	VKİ<25 (n=66)	
CTS	14(12 - 27,4) ^a 26,6±27,7	15,3(12,3 - 25,2) ^a 28,4±29,4	24,1(14,86 - 53,67) ^b 39,66 ±34,72	0,003*
HOMA-IR	3,1(2,1 - 4,9) ^a 3,7±2	1,6(1,2 - 2,5) ^b 2,3±1,7	1,2(0,99 - 2,85) ^b 2,03 ±1,66	<0,01*
CRP	3,2(0,5 - 5,5) ^a 4,1±4,2	1,2(0,3 - 2,15) 2,4±4,3	0,4 (0,2 - 2,02) ^b 1,55±2,46	0,001*
Östrodiol	45,5(33,7 - 56,7) ^a 58,1±59,5	50(31 - 69) ^a 55,7±33	79 (51,25 - 121,25) ^b 94,5±56,93	<0,01*
Total Testostern	44,8(39,3– 65,9) ^a 51±18,2	45,7(30,8 - 53,9) 45,5±15,9	38,15 (30,88 - 50,12) ^b 40,75±16,04	0,033*

*:Kruskal Wallis Testi, farklı harfler arasında anlamlı fark mevcut.

PKOS hastalarının VKİ'ye göre gruplandırılıp kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, CTS düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p= 0,003$). Bonferroni düzeltmesi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda, kontrol grubunun hem VKİ<25 hem de VKİ>25 grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. (Tablo-7)

4.2 Korelasyon Analizi

Serum catestatin ile serum total testosteron düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı ($\rho = -0.204$ $p=0,018$). Serum catestatin ile Serum TSH düzeyleri arasında da zayıf negatif korelasyon saptandı ($\rho = -0,169$ $p=0,05$). Serum catestatin ile serum östradiol düzeyleri arasında ise zayıf pozitif korelasyon saptandı ($\rho = 0,172$ $p= 0,046$). Ayrıca serum catestatin ile serum CRP düzeyleri arasında zayıf negatif bir korelasyon saptandı ($\rho = -0,220$ $p=0,012$).

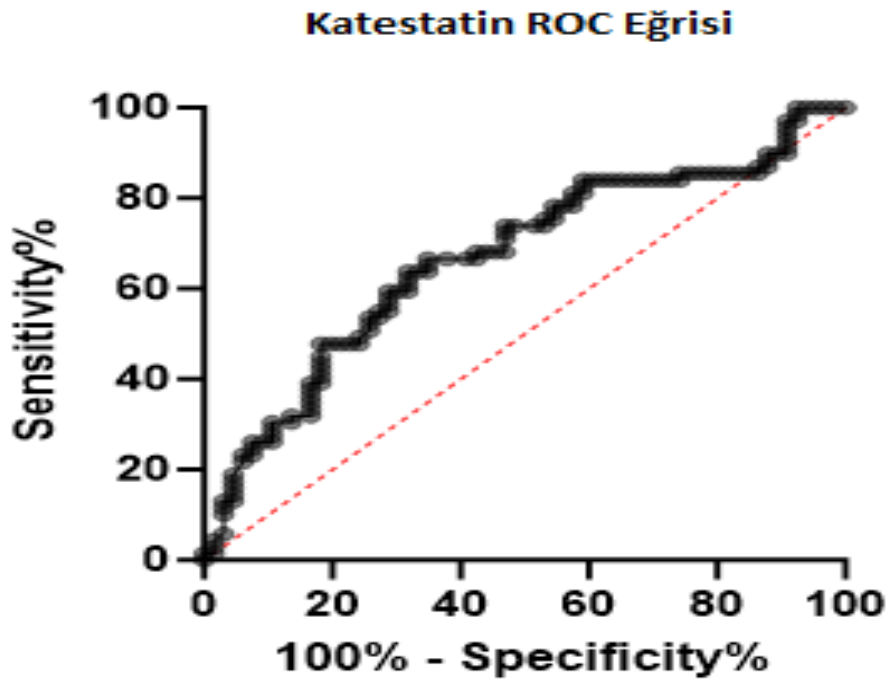
Serum catestatin ile yaş, serum serbest T3, serum serbest T4, serum Progesteron, serum İnsülin, Serum LH, serum FSH, WBC, hemoglobin, glukoz, albümin, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, total protein ve HOMA-IR arasında korelasyon görülmedi (hepsi için $p > 0,05$)

Serum Serbest T3 ile Serum İnsülin düzeyleri arasında zayıf negatif bir korelasyon saptandı ($\rho = -0,342$ $p= <0,01$). Serum CRP düzeyleri ile WBC arasında pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($\rho = 0,288$ $p= 0,001$). WBC ile insülin düzeyleri arasında zayıf pozitif bir korelasyon saptandı ($\rho = 0,191$ $p=0,028$). WBC ile HOMA-IR değeri arasında zayıf pozitif bir korelasyon saptandı ($\rho = 0,215$ $p= 0,013$). WBC ile trigliserit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($\rho = 0,237$ $p= 0,006$). WBC ile HDL düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. ($\rho = -0,284$ $p=0,001$)

4.3 ROC Analizi

Catestatin ROC analizinde Eğri altında kalan alan (AUC) 0,668 olarak bulundu ($p=0,001$).

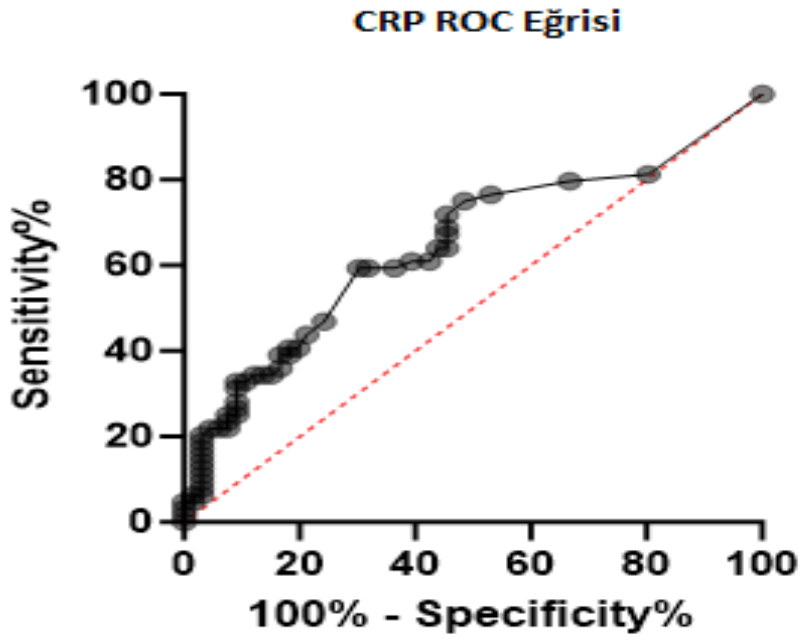
Kesim noktası 17 ng/mL'de %63,77 sensitivite , %68,18 spesifite görüldü. (Şekil-20)



Şekil 20. Catestatin ROC Eğrisi

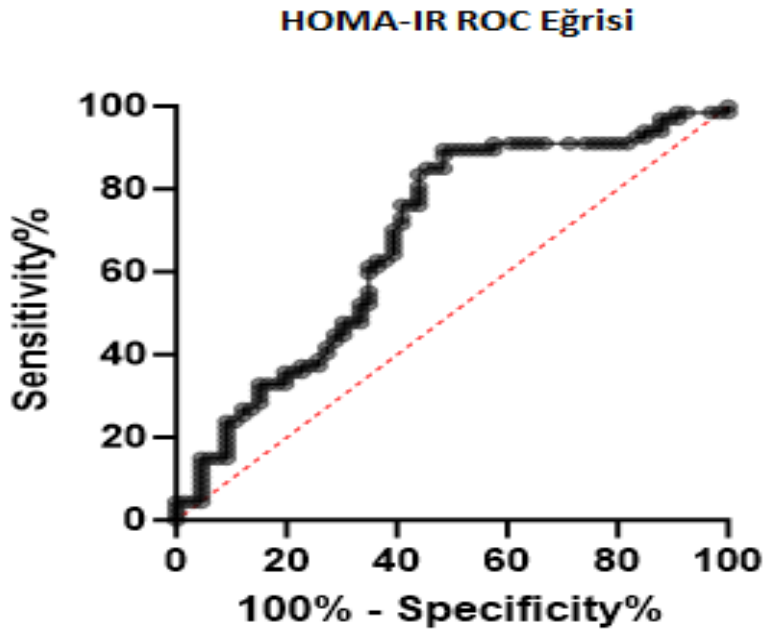
CRP ROC analizinde AUC 0,649 olarak bulundu ($p=0,003$). Kesim noktası 2 mg/L'de

%59,38 sensitivite, %69,7 spesifite görüldü. (Şekil-21)



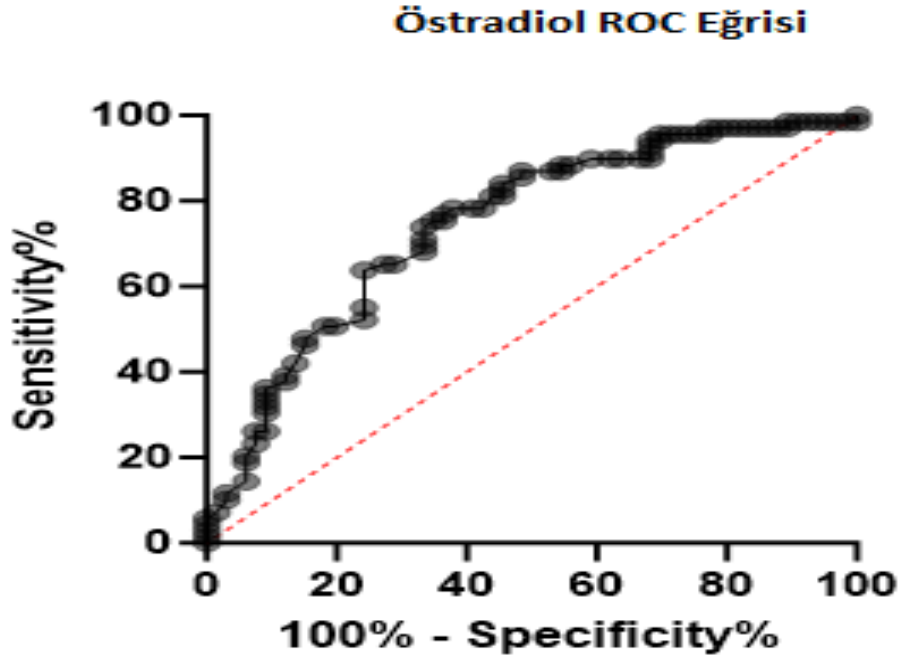
Şekil 21. CRP ROC Eğrisi

HOMA-IR ROC analizinde AUC 0,682 olarak bulundu ($p= 0,001$). Kesim noktası 1,23'de %89,55 sensivite, %51,52 spesifite görüldü (Youden İndeksi 0,411). (Şekil-22)



Şekil 22. HOMA-IR ROC Eğrisi

Östadiol ROC analizinde AUC 0,747 olarak bulundu. ($p = <0,001$) Kesim noktası 57 ng/L'de %73,91 sensivite, %66,67 spesifite görüldü. (Şekil-23)



Şekil 23. Östradiol ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

PKOS, kadın infertilite sebepleri arasında en sık karşılaşılan hastalıktır (Deshpande and Gupta, 2019). İnfertilitenin yanında birçok sistemi etkileyen hormonal ve metabolik bozukluklar görülmektedir. Etiyolojisi ve patogenezi hakkında birçok teori bulunmasına karşın, hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezinin tam olarak aydınlatılamaması ve birçok sistemi etkileyerek farklı bulgular vermesi tanı koymada ve tedavide zorluklar çıkarmaktadır. Bu nedenle tanıya yardımcı olacak belirteç ihtiyacı oluşmaktadır. Bu çalışmada PKOS'da da görülen obezite, insülin direnci ve kronik inflamasyon gibi durumlarla ilişkili bulunmuş bir molekül olan CTS'nin PKOS hastalarındaki düzeyi ve PKOS hastalarında düzeyleri değişebilen seks hormonları, gonadatropinler, tiroid hormonları ve inflamasyon belirteçlerinin CTS ile korelasyonu araştırıldı. PKOS hastalarında serum CTS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu.

PKOS hastalarında CTS düzeyleri ile ilgili bilindiği kadarıyla literatürde bir çalışma bulunmamıştır. Literatürde PKOS'ta sıkça görülen insülin direnci, obezite ve kronik inflamasyon durumlarının CTS ile ilgili olduğu çalışmalar bulunmaktadır (Eissa *et al.*, 2018; Ying *et al.*, 2018b; Dasgupta *et al.*, 2020). Diyete bağlı obezite görülen ratlarda CTS düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (Ying *et al.*, 2018a). Benzer şekilde obez çocuklarda catestatin düzeyleri düşük bulunmuştur (Simunovic *et al.*, 2019). Kromogranin A geni hasarlanmış ratlarda yapılan bir çalışmada leptin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu ratlara CTS verilmesiyle leptin seviyeleri azalmıştır. Bu durumdan yola çıkarak leptin reseptör hassasiyetine katkı sağladığı düşünülmüştür. Leptin eksikliği görülen ratlara CTS tedavisi verilmesiyle gıda alımının azalması da bu durumu desteklemektedir (Bandyopadhyay *et al.*, 2012). Ratlarda yapılan bu çalışmaya dayanarak CTS'nin obezite ile ilişkisi leptine dayanıyor olabilir. Bunu destekleyen başka bir çalışmada CTS'nin leptin reseptör sinyalini değiştirdiği bu nedenle obezite tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Bourebaba *et al.*, 2021).

CTS'nin obeziteye bağımlı endoplazmik retikulum stresini azalttığı da düşünülmüştür (Dasgupta *et al.*, 2020). Obezite ile obstrüktif uyku apnesinin ilişkisi gösterilmiştir (Gami, Caples and Somers, 2003). Obstrüktif uyku apnesi görülen çocuklarda CTS seviyelerinin kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür (Zalewska, Kmiec and Sworczak, 2022). Tüm bu çalışmalara dayanarak obezite görülen hastalarda CTS seviyelerinin azaldığı ve obezite tedavisinde bir seçenek olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada PKOS hastaları VKİ verilerine göre gruplandırılarak CTS seviyeleri arasındaki fark incelenmiş ve PKOS hastalarının VKİ grupları arasında CTS düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Hem düşük VKİ hem de yüksek VKİ gruplarının CTS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu durum PKOS hastalarındaki düşük CTS düzeylerinin obezite dışındaki bir etkenden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Obez ratlara CTS tedavisi verilmesiyle hepatik steatozun ve dolaşımdaki pro-inflamatuar sitokinlerin azaldığı bununla birlikte anti-inflamatuar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (Ying *et al.*, 2018b). Başka bir çalışmada CTS'nin makrofaj farklılaşmasını değiştirerek anti-inflamatuar etki gösterdiği de görülmüştür (Muntjewerff *et al.*, 2018). CTS'nin makrofaj fonksiyonunu düzenleyerek ince bağırsakta akut inflamasyona karşı koruyuculuğu olduğu gösterilmiştir (Eissa *et al.*, 2018). Başka bir çalışmada da benzer şekilde CTS'nin makrofaj aktivitesini baskılayarak anti-inflamatuar etki gösterdiği görülmüş ve makrofajların da CTS ürettiği düşünülmüştür (Muntjewerff *et al.*, 2022). CTS'nin inflamasyonu baskıladığı bu sayede metabolik sendrom tedavisinde kullanılabileceği de öne sürülmüştür (Bourebaba *et al.*, 2021). Tüm bu çalışmalarda CTS'nin anti-inflamatuar bir molekül olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde CTS ile inflamatuvar bir belirteç olan CRP arasında negatif korelasyon bulundu. Sonuç olarak PKOS hastalarındaki CTS seviyeleri düşüklüğünün bir sebebin de inflamasyon olabileceği düşünülmüştür.

CTS ile HOMA-IR değeri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (Simunovic *et al.*, 2019). Başka bir çalışmada ise obez ratlara CTS tedavisi verilmiş, tedavi sonucunda CTS tedavisi alan grubun almayan gruba göre insülin seviyeleri ve OGTT sonrası glukoz seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Dasgupta *et al.*, 2020). Kronik hipertansiyon ve Tip 2 Diyabetes mellitus tanılı kronik hipertansiyon hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da Tip 2 Diyabetes mellitus tanısı olan grubun CTS düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca CTS ile insülin, glukoz ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon görülmüştür (Pankova and Korzh, 2024). Bu çalışmada HOMA-IR ile CTS arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Fakat PKOS hastalarında CTS düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olmasının bir sebebi yüksek HOMA-IR değerleri olabilir.

Çalışmamızda CTS, HOMA-IR, CRP ve östradiol tetkiklerinin ROC analizi yapıldı. Uygun kesim noktaları seçilerek sensivite ve spesifite değerleri hesaplandı. CTS tetkiğinin AUC değerleri CRP tetkiğinden yüksek iken HOMA-IR ve östradiol tetkiğinden düşük bulundu. PKOS hastalarında CTS düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışma literatürde olmaması nedeniyle verilerimiz diğer çalışmalarla karşılaştırılamadı. CTS'nin taramada ya da tanıda kullanılabilmesi için daha yüksek sensivite ve spesifite değerlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. CTS ile diğer Cg A ürünlerinin oranlanmasıyla elde edilen değerlerin kullanıldığı ROC analizinde daha yüksek AUC değerleri elde edilebilir.

Çalışmamızda PKOS hastalarında Serum Serbest T3 ve T4 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Buna rağmen PKOS hastaları ile kontrol grubu TSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. PKOS hastalarında subklinik hipotiroidinin genel popülasyona göre daha sık olduğunu gösterilmiştir (Benetti-Pinto *et al.*, 2013). Başka bir çalışmada PKOS hastaları yüksek TSH ve normal TSH olmak üzerine 2 ayrı gruba ayrılıp karşılaştırılmıştır. TSH yüksek grup ile TSH normal grup arasında serbest T3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. TSH yüksek grup serbest T4 düzeyleri, TSH normal

gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Trummer *et al.*, 2015). PKOS hastalarında TSH düzeylerine göre uygun serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri görülmemesi PKOS'taki TSH- tiroid hormon aksındaki bir bozulmadan kaynaklanıyor olabilir. Alzoughool ve ark. (Alzoughool *et al.*, 2019) tarafından yapılan bir çalışmada "hasta ötiroid sendromu"nun PKOS hastalarında sıklığının arttığı ve PKOS hastalarının T3 ve T4 düzeylerin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da hastalar ötiroid ve serbest T3 ve T4 düzeyleri Alzoughool ve ark. tarafından yapılan çalışma ile uyumluydu. Başka bir çalışmada PKOS'un etiolojisinde rol aldığı düşünülen CYP1B1 genindeki bazı polimorfizmlerin PKOS hastalarındaki serbest T3 ve serbest T4 düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Zou *et al.*, 2013). Östradiol'un tiroid hücre proliferasyonunu, iyot alımını ve tiroid peroksidaz aktivitesinin arttırdığı gösterilmiştir (Gantus *et al.*, 2011). Bu çalışmada PKOS hastalarında serum östradiol seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun serbest T3 ve T4 düzeylerine etki etmiş olabileceği düşünülmüştür. Serbest T3 ve T4 düşüklüğünü potansiyel olarak açıklayabilecek başka bir durum ise PKOS hastalarında insülin direnci görülme sıklığı normal popülasyona göre artmış olmasıdır. İnsülin direnci nedeniyle oluşan hiperinsulineminin tip 2 deiyonidaz enzim aktivitesini baskıladığı bunun da düşük T3 seviyelerine sebep olduğu düşünülmektedir (Muscogiuri *et al.*, 2013). Bu çalışmada da benzer şekilde insülin ve T3 arasında zayıf negatif bir korelasyon bulundu. İnsülin direnci durumlarında düşük T3 düzeyleri birçok çalışmada gösterilmiştir (Amouzegar *et al.*, 2015; Gu *et al.*, 2021).

Progesteron menstrual döngünün luteal fazında Corpus luteum tarafından salgılanan bir hormondur. Progesteron embriyonun endometriumu implantasyonu ve gebeliğin devamı için elzemdir (Cable and Grider, 2020). Bu çalışmada hem hasta grubu hem de kontrol grubunun serum progesteron tanımlayıcı değerleri foliküler faz referans aralığı ile uyumluydu (Progesteron foliküler faz referans aralığı 0-0,3 µg/L). İki grupta da luteal faz progesteron

seviyeleriyle uyumlu sonuçlar bulunmuyordu (Progesteron luteal faz referans aralığı 1,2-15,9). Fakat PKOS hasta grubu serum progesteron düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Literatürde bilindiği kadarıyla PKOS hastalarında foliküler fazda progesteron düzeyleri ile ilgi yapılan bir çalışma olmasa da Joseph-Horne ve ark. (Joseph-Horne *et al.*, 2002) tarafından yapılan çalışmada luteal faz PKOS hasta idrarlarında pregnanediol/kreatinin oranının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada infertil PKOS hasta grubunun serum progesteron düzeyleri PKOS dışı nedenlere bağlı infertilite görülen hastalarla karşılaştırılmış ve PKOS hasta grubu progesteron düzeyleri düşük bulunmuştur (Hashemi, Sci and 2016, no date). Benzer şekilde başka bir çalışmada PKOS hastalarında serum ve foliküler sıvı progesteron düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (Estienne *et al.*, 2021). Ayrıca PKOS hastalarında endometriumda progesteron direnci görülmüştür (Li *et al.*, 2014). PKOS ve progesteron ilişkisi tam olarak aydınlatılamasa da PKOS hastalarında progesteron üretimi, yıkımı ya da reseptör düzeyindeki farklılıklara bağlı değişimler görülebileceği düşünülmelidir.

Çalışmamızda PKOS hastalarında insülin ve açlık glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsülin ve glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve insülin direnci değerlendirilmesi için kullanılan HOMA-IR değeri de PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. PKOS ve insülin direnci mekanizmasında yer alan birçok farklı yolak tanımlanmıştır ve PKOS ile insülin direnci ilişkisi PKOS rehberlerinde de yerini almıştır (Teede *et al.*, 2023). Bir çalışmada PKOS hasta grubu insülin değerleri, bizim çalışmamıza benzer şekilde, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada açlık glukoz düzeyleri arasında anlam bir fark bulunmamıştır. Bu durumda artan insülinin açlık glukoz değerlerini kompanse ettiği düşünülmüştür (Park *et al.*, 2001). Toprak ve ark.(Toprak *et al.*, 2001) tarafından yapılan bir çalışmada da PKOS hastalarında insülin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada

PKOS'ta görülen hiperinsülineminin obeziteden bağımsız olduğu gösterilmiş ve PKOS hastalarının açlık glukoz düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (Bannigida, Nayak and Vijayaraghavan, 2020). Boureaux ve ark. (Boureaux *et al.*, 2006) tarafından yapılan bir çalışmada da PKOS hastalarında HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. PKOS hastalarının HOMA-IR değerlerinin değerlendirildiği bir meta-analizde de hem obez hem de obez olmayan PKOS hastalarının benzer vücut kitle indeksine sahip kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, HOMA-IR değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2016).

Çalışmamızda PKOS hastaları ile kontrol grubu serum FSH ve LH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Robinson ve ark. (ROBINSON *et al.*, 1992) tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarının FSH düzeylerinde kontrol gruba göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Başka bir çalışmada PKOS hastaları tanı kriterleri olan anovülasyon, hiperandrojenizm ve overlerdeki PKO görünümüne göre 4 farklı gruba ayrılmıştır. Çalışmadaki 4 grup ve kontrol FSH düzeylerinin birbirinden anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Ayrıca bu gruplardan hiperandrojenizm ve overlerdeki PKO görünümü nedeniyle PKOS tanısı alan ve “ovülatuar PKOS” olarak tanımlanan grubun LH düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (Piouka *et al.*, 2009). Guastella ve ark. (Guastella, Longo and Carmina, 2010) tarafından yapılan çalışmada da ovülatuar PKOS hastalarının LH düzeyleri kontrol gruptan anlamlı olarak farklı olmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise PKOS hastaları LH/FSH oranlarına göre gruplandırılmış ve LH/FSH oranı kontrol grubuna benzer olan grupta amenore görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Xia *et al.*, 2023). Çakır ve ark. (Cakir *et al.*, 2012) tarafından yapılan bir çalışmada PKOS hastaları ile kontrol grubu LH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Buna rağmen PKOS hastalarında LH düzeyleri ile ilgili genel görüş LH düzeylerinin arttığıdır ve birçok çalışmada gösterilmiştir (Lobo *et al.*, 1983; Milsom, 2003;

Emekci Ozay *et al.*, 2016). Çalışmamızda CTS ve PKOS ilişkisi araştırılmak için tasarlandığından PKOS hastalarında tanı kriterlerine göre gruplandırılmaya gidilmedi. PKOS tanısı konulurken ESHRE 2023 kriterlerine göre hareket edilerek ligoovülasyon/anovülasyon, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm, overlerde PKO görünümü/ artmış AMH seviyeleri bulgularından 2 tanesinin olması PKOS tanısı için yeterli görüldü. Diğer çalışmalarda da kontrol grubuyla LH düzeylerinin farklı olmadığı görülen “ovülatuar PKOS” fenotipi bizim çalışmamızda PKOS grubu içerisinde yüksek oranda bulunuyor olabilir. Bu durum da PKOS grubu ile kontrol grubu LH düzeyleri arasında anlamlı bir fark oluşmamasının nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, PKOS hastalarında serum total testosteron düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu beklenen bir durumu çünkü çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS için bir tanı kriteri olarak kullanılmıştı. Winters ve ark.(Winters *et al.*, 2000) tarafından yapılan bir çalışmada PKOS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek total testosteron seviyeleri olduğu ayrıca PKOS hastalarında total testosteron seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Schattmann ve ark. (Schattmann and Sherwin, 2007) tarafından yapılan bir çalışmada ise total testosteron düzeyinde PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farka ulaşamadığı ($p=0,07$) onun yerine FAI değerinde anlamlı bir yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Hirsütizm gibi klinik hiperandrojenizm bulguları ile total testosteron seviyeleri arasında anlamlı ama zayıf korelasyon olduğunu bildiren yayınlar vardır (Legro *et al.*, 2010). Klinik hiperandrojenizm bulguları olup normal total testosteron seviyeleri görülen vakalar da mevcuttur. Tüm bu sebeplerden dolayı total testosterona ilaveten serbest testosteronun da ölçülmesi önerilmektedir (Legro *et al.*, 2010).

Çalışmamızda, PKOS hastalarında östrodiol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Amato ve ark. (Amato *et al.*, 2011) tarafından yapılan çalışmada östrodiol ve östrodiol/ total testosteron oranı PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı

olarak düşük bulunmuştur. Başka bir çalışma PKOS hastalarının foliküler sıvısında östrodiol düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu durumun PKOS hastalarının foliküler sıvısında bir androjen olan 5-alfa androstenedion düzeylerinin artması ve artan 5-alfa androstenedion konsantrasyonunun aromataz aktivitesini inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Agarwal, Judd and Magoffin, 1996). Diğer bir görüş ise FSH, östodiol ve AMH arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklı olduğudur. PKOS hastalarındaki düşük ya da normal FSH aktivitesinin AMH seviyelerini azaltmaya yetmediği, yüksek AMH seviyelerinin aromataz aktivitesini baskıladığı bu nedenle östradiol seviyelerinde düşüklük olduğu düşünülmektedir. PKOS hastalarına rekombinant FSH verilmesiyle AMH düzeylerinin düştüğünün görülmesi de bu durumu desteklemektedir (Dewailly *et al.*, 2016).

Çalışmamızda, PKOS hastalarında bir inflamasyon belirtici olan CRP düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Boulman ve ark. (Boulman *et al.*, 2004) tarafından yapılan bir çalışmada Vücut kitle indeksi (VKİ) eşlenmiş PKOS hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılmış ve CRP düzeyleri PKOS hastalarında yüksek bulunmuştur. Ramanand (Ramanand, 2014) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise PKOS hastalarında hs-CRP (High Sensitive CRP) düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşı hs-CRP düzeylerinde anlamlı fark bulunmayan çalışmalar da vardır (Oh *et al.*, 2009; Ganie *et al.*, 2014). PKOS hastalarında yapılan bir meta-analizde 26 VKİ eşlenmiş çalışma incelenmiş ve PKOS hastalarında CRP düzeylerinin arttığı görülmüştür (Duleba and Dokras, 2012). İnflamasyon değerlendirilmesinde kullanılabilen bir diğer parametre WBC'dir. Çalışmamızda PKOS hastalarında WBC parametresi kontrol gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Aynı zamanda CRP ile WBC arasında pozitif bir korelasyon görüldü. Bir çalışmada PKOS hastalarında WBC parametresi kontrol gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca WBC parametresi insülin, HOMA-IR ve trigliserit ile pozitif korelasyon gösterirken HDL ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (Papalou *et al.*, 2013).

Çalışmamızda da benzer şekilde WBC parametresi ile insülin, HOMA-IR ve trigliserit arasında zayıf pozitif korelasyon bulunurken, HDL ile zayıf negatif korelasyon bulundu. Shi ve ark. (Shi *et al.*, 2013) tarafından yapılan çalışmada PKOS hastalarında WBC değerlerinin yüksek olmasının obeziteden bağımsız olduğu, aynı zamanda PKOS ve kontrol grubu nötrofil sayıları arasında anlamlı fark yokken lenfosit sayılarının PKOS hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir. Herlihy ve ark. (Herlihy *et al.*, 2011a) tarafından yapılan çalışmada da PKOS hastalarının WBC parametresinin kontrol gruba göre yüksek olduğu ve bunun sebebinin PKOS hastalarında artmış nötrofil olduğu belirtilmiştir (Herlihy *et al.*, 2011b). Çalışmamızda literatürle de uyumlu olarak görülen kontrol grubuna göre daha yüksek CRP ve WBC'nin PKOS'taki düşük düzey kronik inflamasyon göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kronik inflamasyonun bir diğer göstergesi olabilecek albümin düzeyleri açısından PKOS ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farkı saptanmamışken, CRP/ Albumin oranının PKOS hastalarında arttığı görüldü. Kalyan ve ark. (Kalyan *et al.*, 2018) tarafından yapılan çalışmada inflamasyon göstergesi olan CRP/ Albumin oranının androjen artışı ve insülin direncine göre PKOS ile ilişkisinin daha güçlü olduğu bulunmuştur. Upadhyay ve ark. (Upadhyay *et al.*, 2024) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde PKOS hastalarında CRP/ Albumin oranının kontrol gruba göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Begum ve ark. (Begum *et al.*, 2023) tarafından yapılan çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, PKOS hastalarında artmış CRP/ Albumin oranı görülürken albümin düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda, PKOS hastalarının total kolesterol ve trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, HDL düzeyleri ise anlamlı düşük bulunmuştur. LDL düzeylerinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Rashidi ve ark. (Rashidi *et al.*, 2018) tarafından yapılan çalışmada PKOS hastalarında total kolesterol düzeyleri yüksek, HDL düzeyleri düşük bulunurken LDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı fark görülmemiştir.

İbrahim ve ark. (İbrahim, Ali and Radwan, 2020) tarafından yapılan çalışmada benzer şekilde PKOS hastalarında trigliserit, LDL ve total kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur. PKOS hastalarında dislipidemi sonuçları görülen çalışmalar dışında lipid profillerinde kontrol gruba göre anlamlı değişiklik bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (Sadeghi *et al.*, 2014; Holte *et al.*, 1994). Bu nedenle PKOS ve dislipidemi ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PKOS reproduktif dönem kadınlarda oldukça sık karşılaşılan fakat patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Bu nedenle tanı koymada ve tedavide kullanılabilecek moleküllere ihtiyaç halen devam etmektedir. Bu çalışmada PKOS hastalarında CTS düzeyleri ve CTS'le ilgili olabilecek hormonal ve biyokimsal parametreler araştırıldı. PKOS hastalarında CTS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. CTS'deki bu düşüklüğe sebep olabilecek durumlar incelenerek literatürdeki bilgiler ile karşılaştırıldı.

PKOS hastalarındaki CTS düşüklüğü sebebi olabilecek obezite, inflamasyon ve insülin direnci ile ilgili parametreler ile CTS düzeyleri karşılaştırıldı. Catestatin ile bir inflamasyon belirteci olan CRP arasında negatif korelasyon görülürken, insülin direnci değerlendirilmesi için kullanılan HOMA-IR ile korelasyon görülmedi. Bu da insülin direncinin CTS düzeylerine etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. CTS'nin obezite ile ilişkisi değerlendirilmek için VKİ'ye göre gruplandırılan hastalar arasında, CTS düzeyleri ile ilgili bir fark bulunamadı. PKOS hastalarının VKİ grupları arasında CTS düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmaması, CTS düşüklüğünün obeziteden bağımsız başka mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki bulgular CTS'nin PKOS patogenezinde bir rolünün olabileceğini düşündürse de, bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca Kromagranin A'dan derive edilen diğer moleküllerle birlikte CTS'nin kullanımının PKOS tanısındaki yerini öğrenebilmek ve CTS'nin PKOS tedavisindeki etkilerini gösterebilmek için çalışmalar yapılması da önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

Agarwal, S.K., Judd, H.L. and Magoffin, D.A. (1996) 'A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(10), pp. 3686–3691. Available at:

<https://doi.org/10.1210/JCEM.81.10.8855823>.

Alzoughool, F. *et al.* (2019) 'Significant reduction of T3 hormone and increase in the occurrence of non-thyroid illness syndrome in ovarian cyst and polycystic ovary syndrome patients', *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, 178(10), pp. 775–780.

Available at: <https://doi.org/10.23736/S0393-3660.18.03958-X>.

Amato, M.C. *et al.* (2011) 'Low estradiol-to-testosterone ratio is associated with oligo-anovulatory cycles and atherogenic lipidic pattern in women with polycystic ovary syndrome', *Gynecological Endocrinology*, 27(8), pp. 579–586. Available at:

<https://doi.org/10.3109/09513590.2010.495797>.

Amouzegar, A. *et al.* (2015) 'Association between thyroid hormones, thyroid antibodies and insulin resistance in euthyroid individuals: A population-based cohort', *Diabetes & Metabolism*, 41(6), pp. 480–488. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.DIABET.2015.04.004>.

Angela, M.D. *amic. et al.* (2014) 'Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides', *Endocrine Connections*, 3(2), pp. R45–R54. Available at:

<https://doi.org/10.1530/EC-14-0027>.

Armanini, D. *et al.* (2022) 'Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism', *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 4110, 23(8), p. 4110. Available at:

<https://doi.org/10.3390/IJMS23084110>.

- Aswini, R. and Jayapalan, S. (2017) 'Modified Ferriman-Gallwey score in hirsutism and its association with metabolic syndrome', *International Journal of Trichology*, 9(1), pp. 7–13. Available at: https://doi.org/10.4103/IJT.IJT_93_16.
- Azziz, R. *et al.* (2004) 'Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), pp. 453–462. Available at: <https://doi.org/10.1210/JC.2003-031122>.
- Badawy, A. and Elnashar, A. (2011) 'Treatment options for polycystic ovary syndrome', *International Journal of Women's Health*, 3(1), pp. 25–35. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S11304>.
- Bandyopadhyay, G. *et al.* (2022) 'Catestatin induces glycogenesis by stimulating the phosphoinositide 3-kinase-AKT pathway', *Acta Physiologica*, 235(1), p. e13775. Available at: <https://doi.org/10.1111/APHA.13775>.
- Bandyopadhyay, G.K. *et al.* (2012) 'Catestatin (Chromogranin A352-372) and novel effects on mobilization of fat from adipose tissue through regulation of adrenergic and leptin signaling', *Journal of Biological Chemistry*, 287(27), pp. 23141–23151. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.335877>.
- Bannigida, D.M., Nayak, B.S. and Vijayaraghavan, R. (2020) 'Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS', *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(2), pp. 183–186. Available at: <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1499120>.
- Bassino, E. *et al.* (2011) 'A novel catestatin-induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K–eNOS pathway in the myocardium', *Cardiovascular Research*, 91(4), pp. 617–624. Available at: <https://doi.org/10.1093/CVR/CVR129>.
- Begum, B. *et al.* (no date) 'The association of serum C-reactive protein albumin ratio with polycystic ovarian syndrome.', *go.gale.com* B Begum, S Khatun, M Biswas, S Akter *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and*

2023•go.gale.com [Preprint]. Available at:

<https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA756817797&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=23201770&p=HRC A&sw=w> (Accessed: 24 August 2024).

Behboudi-Gandevani, S. *et al.* (2016) 'Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies', *Gynecological Endocrinology*, 32(5), pp. 343–353. Available at:

<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1117069>.

Benetti-Pinto, C.L. *et al.* (2013) 'Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters', *Fertility and Sterility*, 99(2), pp. 588–592. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2012.10.006>.

Berberich, A.J. and Hegele, R.A. (2022) 'A Modern Approach to Dyslipidemia', *Endocrine Reviews*, 43(4), pp. 611–653. Available at: <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAB037>.

Biasucci, L.M. (2000) 'C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women', *Italian heart journal. Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 1(8), pp. 1066–1067. Available at:

https://doi.org/10.1056/NEJM200003233421202/ASSET/5634556D-FB04-4D3F-A208-74B7E33E6C75/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJM200003233421202_F1.JPG.

Blouin, K. *et al.* (2009) 'Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 301(1–2), pp. 97–103. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.MCE.2008.10.035>.

Blume-Peytavi, U. *et al.* (2011) 'S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents', *British Journal of Dermatology*, 164(1), pp. 5–15. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2010.10011.X>.

Borai, A., Livingstone, C. and Ferns, G.A.A. (2007) 'The biochemical assessment of insulin

resistance', <http://dx.doi.org/10.1258/000456307780945778>, 44(4), pp. 324–342. Available at: <https://doi.org/10.1258/000456307780945778>.

Boulman, N. *et al.* (2004) 'Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), pp. 2160–2165. Available at: <https://doi.org/10.1210/JC.2003-031096>.

Boureaux, M.Y. *et al.* (2006) 'Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: Results of an 8-year follow-up', *Current Diabetes Reports*, 6(1), pp. 77–83. Available at: <https://doi.org/10.1007/S11892-006-0056-1/METRICS>.

Bourebaba, Y. *et al.* (2021) 'Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, p. 111113. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.111113>.

Bouskila, M. *et al.* (2008) 'Insulin promotes glycogen synthesis in the absence of GSK3 phosphorylation in skeletal muscle', *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 294(1), pp. 28–35. Available at: <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00481.2007/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH10010852160005.JPEG>.

Bozdag, G. *et al.* (2016) 'The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis', *Human Reproduction*, 31(12), pp. 2841–2855. Available at: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>.

Bray, G.A. *et al.* (2016) 'Management of obesity', *The Lancet*, 387(10031), pp. 1947–1956. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3).

Cable, J.K. and Grider, M.H. (2020) 'Physiology, Progesterone', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <http://europepmc.org/books/NBK558960> (Accessed: 23 August 2024).

Cakir, E. *et al.* (2012) 'The relationship between LH and thyroid volume in patients with

PCOS', *Journal of Ovarian Research*, 5(1), pp. 1–6. Available at:

<https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-43/FIGURES/1>.

Carmina, E. *et al.* (2006) 'Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred because of Clinical Hyperandrogenism', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1), pp. 2–6. Available at: <https://doi.org/10.1210/JC.2005-1457>.

Carmina, E. and Lobo, R.A. (2003) 'Treatment of hyperandrogenic alopecia in women', *Fertility and Sterility*, 79(1), pp. 91–95. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04551-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04551-X).

Catenacci, V.A., Hill, J.O. and Wyatt, H.R. (2009) 'The Obesity Epidemic', *Clinics in Chest Medicine*, 30(3), pp. 415–444. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CCM.2009.05.001>.

Chang, W.Y. and Azziz, R. (2008) 'Pathogenesis of Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome', *Polycystic Ovary Syndrome*, pp. 281–294. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-108-6_17.

Chen, Y. *et al.* (2019) 'Decreased circulating catestatin levels are associated with coronary artery disease: The emerging anti-inflammatory role', *Atherosclerosis*, 281, pp. 78–88. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2018.12.025>.

Cinquanta, L., Fontana, D.E. and Bizzaro, N. (2017) 'Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection?', *Autoimmunity Highlights*, 8(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1007/S13317-017-0097-2/FIGURES/1>.

Clydesdale, F.M. and Ahmed, E.M. (1978) 'Colorimetry — methodology and applications*', *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 10(3), pp. 243–301. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408397809527252>.

Cussen, L. *et al.* (2022) 'Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights', *Clinical Endocrinology*, 97(2), pp. 174–186. Available at:

<https://doi.org/10.1111/CEN.14710>.

Dağdelen, S. *et al.* (2023) ‘Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi’. Available at:

<https://avesis.hacettepe.edu.tr/yayin/4c0c3723-ceff-4a54-ad57-2409d2d017ab/diyabet-tani-ve-tedavi-rehberi/document.pdf> (Accessed: 16 August 2024).

Dasgupta, A. *et al.* (2020) ‘Catestatin improves insulin sensitivity by attenuating endoplasmic reticulum stress: In vivo and in silico validation’, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, pp. 464–481. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2020.02.005>.

Defetos, L.J. (1991) ‘Chromogranin A: Its Role in Endocrine Function and as an Endocrine and Neuroendocrine Tumor Marker’, *Endocrine Reviews*, 12(2), pp. 181–188. Available at: <https://doi.org/10.1210/EDRV-12-2-181>.

Deligeoroglou, E. *et al.* (2012) ‘Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome’, *Gynecological Endocrinology*, 28(12), pp. 974–978. Available at: <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.683082>.

Deshpande, P. and Gupta, A. (2019) ‘Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility’, *Journal of Human Reproductive Sciences*, 12(4), pp. 287–293. Available at: https://doi.org/10.4103/JHRS.JHRS_140_18.

Deswal, R., Yadav, A. and Dang, A.S. (2018) ‘Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis’, *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 64(1), pp. 12–24. Available at: <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1410591>.

Dewailly, D. *et al.* (2016) ‘Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary’, *Human Reproduction Update*, 22(6), pp. 709–724. Available at: <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMW027>.

Dhurat, R. *et al.* (2020) '5-Alpha reductase inhibitors in androgenetic alopecia: Shifting paradigms, current concepts, comparative efficacy, and safety', *Dermatologic Therapy*, 33(3), p. e13379. Available at: <https://doi.org/10.1111/DTH.13379>.

Diamanti-Kandarakis, E. (2008) 'Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications', *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 10(3), p. e3. Available at: <https://doi.org/10.1017/S1462399408000598>.

Diamanti-Kandarakis, E. and Christakou, C.D. (2009) 'Insulin Resistance in PCOS', *Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome*, pp. 35–61. Available at: https://doi.org/10.1007/978-0-387-09718-3_4.

Diamanti-Kandarakis, E. and Dunaif, A. (2012) 'Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications', *Endocrine Reviews*, 33(6), pp. 981–1030. Available at: <https://doi.org/10.1210/ER.2011-1034>.

Duleba, A.J. and Dokras, A. (2012) 'Is PCOS an inflammatory process?', *Fertility and Sterility*, 97(1), pp. 7–12. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2011.11.023>.

Eissa, N. *et al.* (2018) 'Catestatin Regulates Epithelial Cell Dynamics to Improve Intestinal Inflammation', *Vaccines 2018*, Vol. 6, Page 67, 6(4), p. 67. Available at: <https://doi.org/10.3390/VACCINES6040067>.

Emekci Ozay, O. *et al.* (2016) 'Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS)', *Gynecological Endocrinology*, 32(9), pp. 718–722. Available at: <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1161019>.

Enitan, A.O. *et al.* (2022) 'Androgenetic Alopecia: What Impact Does It Have On the Quality of Life?', *Nigerian Journal of Medicine*, 31(4), pp. 455–461. Available at: https://doi.org/10.4103/NJM.NJM_61_22.

Escobar-Morreale, H.F. *et al.* (2001) 'Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome

in epidemiological studies', *European Journal of Endocrinology*, 145(5), pp. 619–624.

Available at: <https://doi.org/10.1530/EJE.0.1450619>.

Estienne, A. *et al.* (2021) 'Involvement of chemerin and CMKLR1 in the progesterone decrease by PCOS granulosa cells', *Reproduction*, 162(6), pp. 427–436. Available at:

<https://doi.org/10.1530/REP-21-0265>.

Faisal, A. *et al.* (2019) 'Diagnosis and management of dyslipidemia', *archivepp.comAFM*

Halawani, ZS Alahmari, DA Asiri, AA Albraheem, AMA Alsubaie, AG AlqurashiArchives of Pharmacy Practice, 2019•archivepp.com [Preprint]. Available at:

<https://archivepp.com/article/diagnosis-and-management-of-dyslipidemia> (Accessed: 16 August 2024).

Feng, J. *et al.* (2020) 'The role of JNK signaling pathway in obesity-driven insulin resistance', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 13, pp. 1399–1406. Available at:

<https://doi.org/10.2147/DMSO.S236127>.

Fleit, H.B. (2014) 'Chronic Inflammation', *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*, pp. 300–314. Available at:

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.01808-6>.

Franks, S., Stark, J. and Hardy, K. (2008) 'Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome', *Human Reproduction Update*, 14(4), pp. 367–378. Available at:

<https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMN015>.

Gambineri, A. *et al.* (2012) 'Polycystic Ovary Syndrome Is a Risk Factor for Type 2

DiabetesResults From a Long-Term Prospective Study', *Diabetes*, 61(9), pp. 2369–2374.

Available at: <https://doi.org/10.2337/DB11-1360>.

Gami, A.S., Caples, S.M. and Somers, V.K. (2003) 'Obesity and obstructive sleep apnea', *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 32(4), pp. 869–894. Available at:

[https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(03\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(03)00069-0).

Ganie, M.A. *et al.* (2014) 'High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and its relationship with components of polycystic ovary syndrome in Indian adolescent women with polycystic ovary syndrome (PCOS)', *Gynecological Endocrinology*, 30(11), pp. 781–784.

Available at: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.924099>.

Ganie, M.A. *et al.* (2020) 'Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) among reproductive age women from Kashmir valley: A cross-sectional study', *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 149(2), pp. 231–236. Available at:

<https://doi.org/10.1002/IJGO.13125>.

Gantus, M.A.V. *et al.* (2011) 'Estradiol modulates TGF- β 1 expression and its signaling pathway in thyroid stromal cells', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 337(1–2), pp. 71–79. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2011.02.001>.

Garcia Moreira, V. *et al.* (2018) 'Overestimation of Albumin Measured by Bromocresol Green vs Bromocresol Purple Method: Influence of Acute-Phase Globulins', *Laboratory Medicine*, 49(4), pp. 355–361. Available at: <https://doi.org/10.1093/LABMED/LMY020>.

Gourgari, E., Spanakis, E. and Dobs, A.S. (2016) 'Pathophysiology, risk factors, and screening methods for prediabetes in women with polycystic ovary syndrome', *International Journal of Women's Health*, 8, pp. 381–387. Available at:

<https://doi.org/10.2147/IJWH.S104825>.

Grassi, G. *et al.* (2020) 'Hyperandrogenism by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in PCOS: Focus on Testosterone and Androstenedione', *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol. 10, Page 119, 10(1), p. 119. Available at:

<https://doi.org/10.3390/JCM10010119>.

Gu, L. *et al.* (2021) 'Lower free thyroid hormone levels are associated with high blood glucose and insulin resistance; these normalize with metabolic improvement of type 2

diabetes正常甲状腺功能2型糖尿病患者的低游离甲状腺激素水平与高血糖和胰岛素抵抗

相关并随代谢好转而正常’, *Journal of Diabetes*, 13(4), pp. 318–329. Available at:

<https://doi.org/10.1111/1753-0407.13118>.

Guastella, E., Longo, R.A. and Carmina, E. (2010) ‘Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes’, *Fertility and Sterility*, 94(6), pp. 2197–2201. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2010.02.014>.

Guo, X., Zhou, C. and Sun, N. (2011) ‘The neuropeptide catestatin promotes vascular smooth muscle cell proliferation through the Ca²⁺–calcineurin–NFAT signaling pathway’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 407(4), pp. 807–812. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2011.03.104>.

Hashemi, A., Sci, H.M.-I.J.M.R.H. and 2016, undefined (no date) ‘Comparison of the levels of LH and FSH, TSH, prolactin, progesterone and estradiol hormones between Iranian infertile women with polycystic ovary syndrome and’, *indianjournals.com* AH Hashemi, H Mozdarani, A Naghavi *Int J Med Res Health Sci*, 2016 • *indianjournals.com* [Preprint]. Available at:

<https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ijmrhs&volume=5&issue=12&article=059&type=pdf> (Accessed: 23 August 2024).

Hatzigelaki, E. *et al.* (2020) ‘Association between Biomarkers of Low-grade Inflammation and Sex Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome’, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 128(11), pp. 723–730. Available at: <https://doi.org/10.1055/A-0992-9114/ID/R10-2018-0446-ENDO-0019/BIB>.

Hawkins, S.M. and Matzuk, M.M. (2008) ‘The Menstrual Cycle’, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135(1), pp. 10–18. Available at: <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1429.018>.

Helle, K.B. (2010) ‘The chromogranin A-derived peptides vasostatin-I and catestatin as regulatory peptides for cardiovascular functions’, *Cardiovascular Research*, 85(1), pp. 9–16.

Available at: <https://doi.org/10.1093/CVR/CVP266>.

Herceg, Z. and Ushijima, T. (2014) 'Epigenetics and Cancer, Part B: Epigenetics and Cancer: Part B', p. 315.

Herlihy, A.C. *et al.* (2011a) 'Polycystic ovary syndrome and the peripheral blood white cell count', *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 31(3), pp. 242–244. Available at: <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.553693>.

Herlihy, A.C. *et al.* (2011b) 'Polycystic ovary syndrome and the peripheral blood white cell count', *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 31(3), pp. 242–244. Available at: <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.553693>.

Hoeger, K.M., Dokras, A. and Piltonen, T. (2021) 'Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(3), pp. e1071–e1083. Available at: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA839>.

Holte, J. *et al.* (1994) 'Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables', *Clinical Endocrinology*, 41(4), pp. 463–471. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.1994.TB02577.X>.

Horng, S.-G., Wang, T.-H. and Wang, H.-S. (2008) 'Estradiol-to-Testosterone Ratio Is Associated with Response to Metformin Treatment in Women with Clomiphene Citrate-Resistant Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)', *Chang Gung Med J*, 31, pp. 477–83.

Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S. and Spiegelman, B.M. (1993) 'Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance', *Science*, 259(5091), pp. 87–91. Available at: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7678183>.

Ibrahim, T.A.E.S., Ali, A.E.S. and Radwan, M.E.H. (2020) 'Lipid Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome', *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 78(2), pp. 272–277. Available at: <https://doi.org/10.21608/EJHM.2020.70969>.

- Imani, B. *et al.* (2000) 'Free Androgen Index and Leptin Are the Most Prominent Endocrine Predictors of Ovarian Response during Clomiphene Citrate Induction of Ovulation in Normogonadotropic Oligoamenorrheic Infertility', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), pp. 676–682. Available at: <https://doi.org/10.1210/JCEM.85.2.6356>.
- James, W.P.T. (2009) 'WHO recognition of the global obesity epidemic', *International Journal of Obesity* 2008 32:7, 32(7), pp. S120–S126. Available at: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.247>.
- Jiang, J. *et al.* (2010) 'Association of genetic variations in aromatase gene with serum estrogen and estrogen/testosterone ratio in Chinese elderly men', *Clinica Chimica Acta*, 411(1–2), pp. 53–58. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2009.09.039>.
- Joseph-Horne, R. *et al.* (2002) 'Luteal phase progesterone excretion in ovulatory women with polycystic ovaries', *Human Reproduction*, 17(6), pp. 1459–1463. Available at: <https://doi.org/10.1093/HUMREP/17.6.1459>.
- Kalyan, S. *et al.* (2018) 'Assessing C reactive protein/albumin ratio as a new biomarker for polycystic ovary syndrome: a case–control study of women from Bahraini medical clinics', *BMJ Open*, 8(10), p. e021860. Available at: <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2018-021860>.
- Khan, A. *et al.* (2019) 'Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation between clinical hyperandrogenism, anthropometric, metabolic and endocrine parameters', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(5), p. 1227. Available at: <https://doi.org/10.12669/PJMS.35.5.742>.
- Lakowicz, J.R. (1999) 'Introduction to Fluorescence', *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, pp. 1–23. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3061-6_1.
- lancet, B.H.-T. and 1994, undefined (no date) 'Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?', *elibrary.ruB HalliwellThe lancet*, 1994•*elibrary.ru* [Preprint]. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2116055> (Accessed: 19 August 2024).

- Legro, R.S. *et al.* (2010) 'Total Testosterone Assays in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Precision and Correlation with Hirsutism', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), pp. 5305–5313. Available at: <https://doi.org/10.1210/JC.2010-1123>.
- De Leo, V. *et al.* (2006) 'Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS', *Human Reproduction*, 21(9), pp. 2252–2256. Available at: <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEL185>.
- Li, X. *et al.* (2014) 'Endometrial progesterone resistance and PCOS', *Journal of Biomedical Science*, 21(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-2/FIGURES/3>.
- Liang, S.J. *et al.* (2012) 'Obesity is the predominant predictor of impaired glucose tolerance and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome', *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(10), pp. 1167–1172. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1600-0412.2012.01417.X>.
- Lim, S.S. *et al.* (2012) 'Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis', *Human Reproduction Update*, 18(6), pp. 618–637. Available at: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms030>.
- Lim, S.S. *et al.* (2013) 'The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis', *Obesity Reviews*, 14(2), pp. 95–109. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1467-789X.2012.01053.X>.
- Livadas, S. and Diamanti-Kandarakis, E. (2012) 'Polycystic Ovary Syndrome: Definitions, Phenotypes and Diagnostic Approach', *Polycystic Ovary Syndrome: Novel Insights into Causes and Therapy*, 40, pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.1159/000341673>.
- Lizneva, D. *et al.* (2016) 'Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome', *Fertility and Sterility*, 106(1), pp. 6–15. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2016.05.003>.
- Lobo, R.A. *et al.* (1983) 'Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the

polycystic ovary syndrome', *Fertility and Sterility*, 39(5), pp. 674–678. Available at:
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)47064-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)47064-0).

Louthan, O and Louthan, Oldşich (2011) 'Chromogranin A in Physiology and Oncology (chromogranin / neuroendocrine tumours / cleavage fragments / extracellular functions / intracellular functions / tumour marker)', *Folia Biologica (Praha)*, 57, pp. 173–181.

Lujan, M.E. *et al.* (2013) 'Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume', *Human Reproduction*, 28(5), pp. 1361–1368. Available at: <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DET062>.

Lutfallah, C. *et al.* (2002) 'Newly Proposed Hormonal Criteria via Genotypic Proof for Type II 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(6), pp. 2611–2622. Available at: <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.6.8615>.

MacDonald, P.C., Rombaut, R.P. and Siiteri, P.K. (1967) 'Plasma Precursors of Estrogen. I. Extent of Conversion of Plasma Δ^4 -Androstenedione to Estrone in Normal Males and Nonpregnant Normal, Castrate and Adrenalectomized Females', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(8), pp. 1103–1111. Available at:
<https://doi.org/10.1210/JCEM-27-8-1103>.

Mahajan, D.K. (1988) 'Steroidogenesis in Human Polycystic Ovary', *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 17(4), pp. 751–769. Available at:
[https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30408-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30408-0).

Mahata, S.K. *et al.* (1997) 'Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist.', *The Journal of Clinical Investigation*, 100(6), pp. 1623–1633. Available at:
<https://doi.org/10.1172/JCI119686>.

Mahata, S.K. *et al.* (1999) 'Desensitization of Catecholamine Release', *Journal of Biological Chemistry*, 274(5), pp. 2920–2928. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.5.2920>.

- Malini, N.A. and Roy George, K. (2018) 'Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) – Clinical based case control study', *General and Comparative Endocrinology*, 260, pp. 51–57. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.YGCEN.2017.12.007>.
- Manalac, J. *et al.* (2020) 'Evaluation of Abbott anti-SARS-CoV-2 CMIA IgG and Euroimmun ELISA IgG/IgA assays in a clinical lab', *Clinica Chimica Acta*, 510, pp. 687–690. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2020.09.002>.
- McGowan, M.W. *et al.* (1983) 'A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides.', *Clinical Chemistry*, 29(3), pp. 538–542. Available at: <https://doi.org/10.1093/CLINCHEM/29.3.538>.
- McGraw, K. and Lee, J. (2018) 'Glucose Intolerance', *The 5-Minute Clinical Consult Standard 2016: Twenty Fourth Edition* [Preprint]. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-310-3_16.
- Merhi, Z., Kandaraki, E.A. and Diamanti-Kandarakis, E. (2019) 'Implications and Future Perspectives of AGEs in PCOS Pathophysiology', *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(3), pp. 150–162. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2019.01.005>.
- Messinis, I.E. *et al.* (2015) 'Polycystic ovaries and obesity', *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(4), pp. 479–488. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2014.11.001>.
- Mihm, M., Gangooly, S. and Muttukrishna, S. (2011) 'The normal menstrual cycle in women', *Animal Reproduction Science*, 124(3–4), pp. 229–236. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2010.08.030>.
- Miller, W.L. and Auchus, R.J. (2011) 'The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders', *Endocrine Reviews*, 32(1), pp. 81–151. Available at: <https://doi.org/10.1210/ER.2010-0013>.

- Milsom, S. (2003) 'LH levels in women with polycystic ovarian syndrome: have modern assays made them irrelevant?', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(8), pp. 760–764. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-0328\(03\)02928-8](https://doi.org/10.1016/S1470-0328(03)02928-8).
- Moggetti, P. and Toscano, V. (2006) 'Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(2), pp. 221–234. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2006.03.003>.
- Moggetti, P. and Tosi, F. (2021) 'Insulin resistance and PCOS: chicken or egg?', *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(2), pp. 233–244. Available at: <https://doi.org/10.1007/S40618-020-01351-0/METRICS>.
- Muntjewerff, E.M. *et al.* (2018) 'Catestatin as a target for treatment of inflammatory diseases', *Frontiers in Immunology*, 9(OCT), p. 414425. Available at: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.02199/BIBTEX>.
- Muntjewerff, E.M. *et al.* (2022) 'Putative regulation of macrophage-mediated inflammation by catestatin', *Trends in Immunology*, 43(1), pp. 41–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.11.002>.
- Muscogiuri, G. *et al.* (2013) 'High-normal tsh values in obesity: Is it insulin resistance or adipose tissue's guilt?', *Obesity*, 21(1), pp. 101–106. Available at: <https://doi.org/10.1002/OBY.20240>.
- Ndefo, U.A., Eaton, A. and Green, M.R. (2013) 'Polycystic Ovary Syndrome: A Review of Treatment Options With a Focus on Pharmacological Approaches', *Pharmacy and Therapeutics*, 38(6), p. 336. Available at: [/pmc/articles/PMC3737989/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24111111/) (Accessed: 14 August 2024).
- Nehir Aytan, A. *et al.* (2016) 'Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome', *Gynecological Endocrinology*, 32(9), pp. 709–

713. Available at: <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1155208>.

Oh, Ji Young *et al.* (2009) 'Serum C-Reactive Protein Levels in Normal-Weight Polycystic Ovary Syndrome', *The Korean Journal of Internal Medicine*, 24(4), p. 350. Available at: <https://doi.org/10.3904/KJIM.2009.24.4.350>.

Van Onselen, J. (2013) 'Hirsutism: causes and treatment for women', <https://doi.org/10.12968/bjon.2011.20.16.985>, 20(16), pp. 985–990. Available at: <https://doi.org/10.12968/BJON.2011.20.16.985>.

Ovalle, F. and Azziz, R. (2002) 'Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus', *Fertility and Sterility*, 77(6), pp. 1095–1105. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03111-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03111-4).

Pankova, O. and Korzh, O. (2024) 'Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus', *Heart and Vessels*, 39(2), pp. 144–159. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00380-023-02318-W/METRICS>.

Papalou, O. *et al.* (2013) 'White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with insulin resistance, but not with hyperandrogenemia', *Endocrine Abstracts*, 32. Available at: <https://doi.org/10.1530/ENDOABS.32.P579>.

Park, K.H. *et al.* (2001) 'Polycystic ovarian syndrome (PCOS) and insulin resistance', *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 74(3), pp. 261–267. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00442-8](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00442-8).

Piouka, A. *et al.* (2009) 'Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: Relationship with increased luteinizing hormone levels', *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 296(2), pp. 238–243. Available at:

<https://doi.org/10.1152/AJPENDO.90684.2008/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH100109553300>

- ROBINSON, S. *et al.* (1992) 'Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome?', *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 99(3), pp. 232–238. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1992.TB14505.X>.
- Roque, M. *et al.* (2015) 'Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis', *Gynecological Endocrinology*, 31(12), pp. 917–921. Available at: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1096337>.
- Saadia, Z. (2020) 'Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women', *Medical Archives*, 74(4), p. 289. Available at: <https://doi.org/10.5455/MEDARH.2020.74.289-293>.
- Sadeghi, H.M. *et al.* (2022) 'Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing', *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 583, 23(2), p. 583. Available at: <https://doi.org/10.3390/IJMS23020583>.
- Sadeghi, M.R. *et al.* (no date) 'Lipid Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome'. Available at: <http://www.cjmb.org> (Accessed: 24 August 2024).
- Sahmay, S. *et al.* (2018) 'Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS', *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 224, pp. 159–164. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2018.03.007>.
- Sánchez-Margalet, V. *et al.* (2010) 'Reprint of: Metabolic effects and mechanism of action of the chromogranin A-derived peptide pancreastatin', *Regulatory Peptides*, 165(1), pp. 71–77. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.REGPEP.2010.10.004>.
- Schattmann, L. and Sherwin, B.B. (2007) 'Testosterone levels and cognitive functioning in women with polycystic ovary syndrome and in healthy young women', *Hormones and Behavior*, 51(5), pp. 587–596. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2007.02.007>.
- Schmalenberger, K.M. *et al.* (2021) 'How to study the menstrual cycle: Practical tools and

recommendations', *Psychoneuroendocrinology*, 123, p. 104895. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2020.104895>.

Shah, K. and Maghsoudlou, P. (2016) 'Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics', <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.7.C98>, 77(7), pp. C98–C101. Available at:

<https://doi.org/10.12968/HMED.2016.77.7.C98>.

Shi, Y. *et al.* (2013) 'White blood cell differential counts in patients with polycystic ovary syndrome: a pilot study on Chinese women', *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1), pp. 162–164. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2013.06.002>.

Shoelson, S.E., Lee, J. and Goldfine, A.B. (2006) 'Inflammation and insulin resistance', *The Journal of Clinical Investigation*, 116(7), pp. 1793–1801. Available at:

<https://doi.org/10.1172/JCI29069>.

Shorakae, S. *et al.* (2018) 'Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS', *Clinical Endocrinology*, 89(5), pp. 628–633. Available at: <https://doi.org/10.1111/CEN.13808>.

Simunovic, M. *et al.* (2019) 'Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents', *Pediatric Diabetes*, 20(5), pp. 549–555. Available at:

<https://doi.org/10.1111/PEDI.12825>.

Sproston, N.R. and Ashworth, J.J. (2018) 'Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection', *Frontiers in Immunology*, 9(APR), p. 342848. Available at:

<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00754/BIBTEX>.

Stein, I.F. and Leventhal, M.L. (1935) 'Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29(2), pp. 181–191. Available at:

[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30642-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30642-6).

Szydlarska, D., Machaj, M. and Jakimiuk, A. (2017) 'History of discovery of polycystic ovary

syndrome', *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(3), p. 555. Available at: <https://doi.org/10.17219/ACEM/61987>.

Teede, H.J. *et al.* (2023) 'Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome', *European Journal of Endocrinology*, 189, pp. 43–64. Available at: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>.

Toprak, S. *et al.* (2001) 'Insulin Resistance in Nonobese Patients with Polycystic Ovary Syndrome', *Hormone Research*, 55(2), pp. 65–70. Available at: <https://doi.org/10.1159/000049972>.

Trummer, C. *et al.* (2015) 'Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome', *Gynecological Endocrinology*, 31(10), pp. 819–823. Available at: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1062864>.

Tsilchorozidou, T., Honour, J.W. and Conway, G.S. (2003) 'Altered Cortisol Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Insulin Enhances 5 α -Reduction But Not the Elevated Adrenal Steroid Production Rates', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(12), pp. 5907–5913. Available at: <https://doi.org/10.1210/JC.2003-030240>.

Tsilchorozidou, T., Overton, C. and Conway, G.S. (2004) 'The pathophysiology of polycystic ovary syndrome', *Clinical Endocrinology*, 60, pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01842.x>.

ÜNAL, A.D., SABUNCU, T. and BAYRAM, F. (2018) 'Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Lipid Metabolizması Bozuklukları Tedavi Kılavuzu', *Türkiye Klinikleri Endocrinology - Special Topics*, 11(1), pp. 131–136. Available at: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-turkiye-endokrinoloji-ve-metabolizma-dernegi-lipid-metabolizmasi-bozukluklari-tedavi-kilavuzu-81762.html> (Accessed: 16 August 2024).

Upadhyay, N. *et al.* (2024) 'Evaluation of CRP/Albumin Ratio in Polycystic Ovarian

Syndrome', *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 74(2), pp. 165–169. Available at: <https://doi.org/10.1007/S13224-023-01897-Y/METRICS>.

Velez, L.M., Seldin, M. and Motta, A.B. (2021) 'Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome', *Biology of Reproduction*, 104(6), pp. 1205–1217. Available at: <https://doi.org/10.1093/BIOLRE/IOAB050>.

Velizarova, M. *et al.* (2021) 'Evaluation of automated hematology analyzer DYMIND DH76 compared to SYSMEX XN 1000 system', *Journal of Medical Biochemistry*, 40(4), p. 367. Available at: <https://doi.org/10.5937/JOMB0-28836>.

Vlassara, H. (2005) 'Advanced Glycation in Health and Disease: Role of the Modern Environment', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043(1), pp. 452–460. Available at: <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1333.051>.

Wang, J. *et al.* (2019) 'Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome', *Life Sciences*, 236, p. 116940. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.116940>.

Webber, L.J. *et al.* (2003) 'Formation and early development of follicles in the polycystic ovary', *Lancet*, 362(9389), pp. 1017–1021. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14410-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14410-8).

Weir, C.B. and Jan, A. (2019) 'BMI Classification Percentile And Cut Off Points', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <http://europepmc.org/books/NBK541070> (Accessed: 16 August 2024).

Wild, R.A. *et al.* (2011) 'Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis', *Fertility and Sterility*, 95(3), pp. 1073-1079.e11. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2010.12.027>.

Winters, S.J. *et al.* (2000) 'Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome', *Fertility and Sterility*, 73(4), pp. 724–729. Available at:

[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00641-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00641-X).

Xia, Q. *et al.* (2023) 'Elevated baseline LH/FSH ratio is associated with poor ovulatory response but better clinical pregnancy and live birth in Chinese women with PCOS after ovulation induction', *Heliyon*, 9(1), p. e13024. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13024>.

Xiong, Y.L. *et al.* (2011) 'Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome', *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 159(1), pp. 148–150. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2011.07.012>.

Yildiz, B.O. (2006) 'Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(2), pp. 167–176. Available at:

<https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2006.02.004>.

Yildiz, B.O. *et al.* (2012) 'Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria', *Human Reproduction*, 27(10), pp. 3067–3073. Available at: <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DES232>.

Yildiz, B.O. and Azziz, R. (2007) 'The adrenal and polycystic ovary syndrome', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(4), pp. 331–342. Available at:

<https://doi.org/10.1007/S11154-007-9054-0/METRICS>.

Ying, W. *et al.* (2018a) 'Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity', *Diabetes*, 67(5), pp. 841–848. Available at:

<https://doi.org/10.2337/DB17-0788>.

Ying, W. *et al.* (2018b) 'Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity', *Diabetes*, 67(5), pp. 841–848. Available at:

<https://doi.org/10.2337/DB17-0788>.

Zaenglein, A.L. (2018) 'Acne Vulgaris', *New England Journal of Medicine*. Edited by C.G. Solomon, 379(14), pp. 1343–1352. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMCP1702493>.

Zalewska, E., Kmiec, P. and Sworczak, K. (2022) 'Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, p. 909480. Available at: <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.909480/BIBTEX>.

Zou, S. *et al.* (2013) 'Common genetic variation in CYP1B1 is associated with concentrations of T4, FT3 and FT4 in the sera of polycystic ovary syndrome patients', *Molecular Biology Reports* 2013 40:4, 40(4), pp. 3315–3320. Available at: <https://doi.org/10.1007/S11033-012-2406-1>.

Zuo, T., Zhu, M. and Xu, W. (2016) 'Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016(1), p. 8589318. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/8589318>.