



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA PLAZMA
INSULIN LIKE PEPTIDE-5 (INSL5) DÜZEYLERİ İLE
HORMONAL VE METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. DENİZ CENGİZ

BOLU, 2020



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA PLAZMA
INSULIN LIKE PEPTIDE-5 (INSL5) DÜZEYLERİ İLE
HORMONAL VE METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

DR. DENİZ CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ESRA NUR ADEMOĞLU DİLEKÇİ

BOLU, 2020

ÖZET

Arş. Gör. Dr. Deniz Cengiz, ‘**Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Plazma Insulin Like Peptide 5 (INSL5) Düzeyleri İle Hormonal ve Metabolik Parametrelerin İlişkisi**’, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2020.

Giriş ve Amaç

Polikistik over sendromu (PKOS), peripubertal başlangıçlı bir endokrin disfonksiyon olup, yaşam kalitesini etkileyerek morbiditeyi arttıran en yaygın reproduktif hastalıktır. PKOS klinik olarak oligo-amenore ve anovulasyon gibi menstruel siklus problemleri ile hirsutizm ve akne gibi hiperandrojenemi bulgularıyla karakterizedir.

İnsülin like peptide 5 (INSL5), bir relaxin/insülin ailesinin üyesi olan; hipotalamus, hipofiz ve overi de içeren çeşitli dokulardan sentezlenmekte olan bir gut-peptid hormonudur. Fareler üzerinde yapılan genetik çalışmalarda INSL5 gen “knockout” farelerde sperm motilitesinde azalma ve irregüler menstruel siklus sonucu her iki cinsiyette de infertilite olduğu gözlenmiştir. Yapılan sınırlı sayıda insan çalışmalarında ise PKOS tanılı hastalarda INSL5 düzeyinin serumda yükseldiği ve PKOS tanısı ile ilişkili parametrelerle bağlantılı olduğu öne sürülmüştür. PKOS patofizyolojisindeki rolü ile ilgili ileri insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Anti Mullerian hormon (AMH), overlerde bulunan granuloza ve teka hücrelerinden salgılanmakta olan bir transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ailesi üyesidir. Overde foliküllerin FSH sensitivitesini azaltıp, foliküler gelişimi engelleyerek erken foliküler atreziyi indüklemektedir. PKOS patogenezindeki rolü ve serum değeri ile ilgili yapılan çalışmalar doğrultusunda, PKOS hastalarında AMH düzeyinin serumda iki ile üç kat değerini bulan ölçüde yükselebildiği tespit edilmiştir.

PKOS uzun dönemde metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla sonuçlanabilen yaygın bir sendromdur. PKOS tanısı açısından yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip belirteç arayışı birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmada PKOS tanısı almış hastalarda serum insulin like peptide 5 (INSL5) düzeylerinin incelenmesi ve INSL5'in AMH, hormonal ve metabolik parametrelerle ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası, medikal tedavi almayan 45 polikistik over sendromlu hasta ile aynı yaş grubunda 35 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, bel çevresi, kalça çevresi, boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların fizik muayenesi yapılarak hirsutizm, alopesi ve akneiform lezyonlar gibi hiperandrojenemi bulguları değerlendirildi. Hastaların menstruasyon dönemlerinin 2-5. günlerinde (foliküler faz) venöz serum örnekleri alındı. Tüm serum örneklerinden AMH ve INSL5 düzeyleri çalışıldı. Tüm hastalara pelvik ultrasonografisi yapılarak over boyutları ve folikül sayıları incelendi.

Bulgular

Çalışmamızda INSL5 düzeyi PKOS grubunda 12.5 (3.8-59.5) ng/ml, kontrol grubunda 15.5 (5.3-37.4) ng/ml idi. INSL5 düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.103$). Gruplar arası AMH düzeyleri incelendiğinde, PKOS grubunda AMH düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde AMH PKOS için belirleyici bir faktör olarak saptandı. PKOS hasta grubunu belirlemede AMH eşik değeri 5.04 ng/ml olarak bulundu (% 75.6 sensitivite, % 74.3 spesifite). PKOS hasta grubunda ikili korelasyon analizinde vücut kitle indeksi (VKİ), serbest androjen indeksi (SAİ), insülin, HOMA-IR, trigliserid, total kolesterol, LDL, yağ kitlesi, yağ yüzdesi ile negatif; seks hormon binding globülin (SHBG) ile pozitif korelasyon mevcuttu. INSL5 ile AMH arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.345$). SAİ, PKOS grubunda çok değişkenli

lineer regresyon analizinde INSL5 düzeyini belirleyen bağımsız bir parametre olarak bulundu ($p=0.024$).

Sonuç

Çalışmamızda PKOS hastaları ve sağlıklı olgular arasında INSL5 düzeyinde farklılık tespit edilmemiş olup, verilerimiz peptitin PKOS hastalığında tanı belirleyici özelliği olmadığını düşündürmektedir. INSL5 düzeyinin PKOS patogenezinde yeri olan SAI, insülin, HOMA-IR ve lipid profili ile negatif korelasyon göstermesi ise peptitin glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızda INSL5 düzeyinin vücut kitle indeksi, yağ yüzdesi ve yağ kitlesi ile de negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Sonuçlar adipoz doku ile INSL5 düzeyi arasında da bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda PKOS'un önemli klinik bulgularından biri olan hiperandrojenemiyi gösteren SAI'nin INSL5 düzeylerini belirleyen bağımsız bir parametre olarak saptanması, INSL5 ve PKOS ilişkisininin araştırılacağı daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: PKOS, AMH, INSL5

ABSTRACT

Dr. Deniz Cengiz, ‘**Analysis of Insulin Like Peptide 5 (INSL5) Levels and Their Association Between Hormonal and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome Patients**’ Bolu Abant İzzet Baysal University Internal Medicine Department, Thesis in Medicine, Bolu, 2020.

Objectives

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common reproductive disorder that onsets peripubertally and increases morbidity by affecting quality of life. PCOS is characterized by menstrual cycle problems such as oligo-amenorrhoea and anovulation with hyperandrogenemia signs such as hirsutism and acne.

Insulin like peptide 5 (INSL5) is a relaxine/insulin family member gut-peptide hormone that is expressed by various tissues including the hypothalamus, pituitary and ovary. INSL5 knockout mice showed infertility in both sex due to notable decrease in sperm motility and irregular menstrual cycle during animal genetic researches. It is suggested in limited number of human studies that INSL5 levels are elevated in serum and in close correlation with diagnostic parameters of PCOS. Pathophysiologic role of INSL5 remains to be elucidated in humans and further researches are needed. Anti Mullerian hormone (AMH) is a member of the transforming growth factor-beta (TGF- β) family that is produced from ovarian granulosa and theca cells. It induces follicular atresia by decreasing FSH sensitivity of the follicle and inhibiting follicular development in the ovarian tissue. It has been suggested that AMH levels are increased two to three fold in PCOS patients according to the studies that investigate AMH role and serum values on PCOS pathogenesis.

PCOS is a very common disorder that might lead to metabolic and cardiovascular complications on the long term. The search of a novel biomarker with high specificity and sensitivity in the need of PCOS diagnosis is one of the trending research topics. In this

study, it was aimed to investigate serum insulin like peptide 5 (INSL5) levels in patients diagnosed with PCOS and to evaluate the relationship of INSL5 between AMH, hormonal and metabolic parameters.

Materials and Methods

This study was conducted with 45 polycystic ovarian syndrome patients between the ages of 18-35, who had not received medical treatment in the last six months, and 35 healthy women at the same age range as control group in Bolu Abant İzzet Baysal University School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism. Demographic information, waist and hip circumference measurements, height and weight measurements were performed. Hyperandrogenemia symptoms including hirsutism, alopecia, acneiform lesions were evaluated by physical examination. Venose blood samples were measured on the 2-5th days (follicular phase) of menstrual cycle. AMH and INSL5 were measured from same serum samples. Pelvic ultrasonography was performed on the same day to examine ovarian size and follicle numbers.

Results

In the present study, INSL5 was 12.5 (3.8- 59.5) ng/ml in the PCOS group and 15.5 (5.3-37.4) ng/ml in the control group. There was no statistically significant difference in INSL5 level between the groups ($p=0.103$). AMH level was statistically significantly higher in PCOS group compared to the control group ($p < 0.001$). As a result of multivariate logistic regression analysis, AMH was found to be a determinant factor for PCOS. AMH cut-off value for PCOS diagnosis was 5.04 ng/ml (% 75.6 sensitivity, % 74.3 specificity). INSL5 was negatively correlated with body mass index (BMI), free androgen index (FAI), insulin, HOMA-IR, triglyceride, total cholesterol, LDL, fat mass, fat percentage and positively correlated with sex hormone binding globulin (SHBG) in PCOS group. FAI was found to be an independent factor for PCOS in multivariate linear regression analysis ($p=0.024$).

Conclusion

There was not any difference in INSL5 levels between PCOS patients and healthy subjects, suggesting that the peptide does not have a diagnostic value in PCOS. Negative correlation between INSL5 and the parameters that affects PCOS diagnosis and pathogenesis such as FAI, insulin, HOMA-IR and atherogenic lipid profile supports the

studies suggesting that this peptide might be related to glucose and lipid metabolism. INSL5 level also showed negative correlation with fat percentage and fat mass. The results suggest that there might be a relationship between INSL5 level and adipose tissue. In our study, the determination of SAI that represents hyperandrogenemia which is an important clinical feature of PCOS, as an independent parameter determining INSL5 levels, indicates that further studies are required to evaluate the relationship between INSL5 and PCOS.

Key Words: PCOS, AMH, INSL5



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca tecrübe, bilgi ve desteğini benimle paylaşan, sabırla emek verip yol gösteren sevgili ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Esra Nur Ademoğlu Dilekçi'ye,

Asistanlık sürecimde eğitimime katkılarından dolayı başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere Prof. Dr. Ümmügöl Üyetürk, Doç. Dr. Güllali Aktaş, Doç. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Güray Can, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürleri, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Köseklı hocalarıma,

Bitmeyen öğrencilik hayatım boyunca sabırla destek olan canım aileme,

Tez sürecim boyunca yardımını ve ilgisini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Ali Cengiz'e

İçtenlikle teşekkür ederim.

Deniz Cengiz

Bolu, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Tanı Kriterleri	5
2.1.4. Sınıflama	6
2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez	7
2.1.6. Klinik Bulgular	12
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	18
2.1.8. Ultrasonografik Bulgular	18

2.1.9. Ayırıcı Tanı	20
2.1.10. Tedavi	21
2.2. Anti Müllerien Hormon (AMH)	23
2.3. Insulin Like Peptide 5 (INSL5).....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı.....	30
3.2. Antropometrik Ölçümler	31
3.3. Dışlama Kriterleri.....	31
3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	32
3.5. Pelvik Ultrasonografi (USG)	34
3.6. İstatiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. PKOS ve Kontrol Grubu Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	35
4.2. PKOS Grubunun Klinik ve Fenotipik Özellikleri.....	37
4.3. PKOS ve Kontrol Gruplarının Ultrasonografik Bulguları.....	38
4.4. PKOS Grubu ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verileri.....	39
4.5. PKOS Hastalarında Farklı Subgruplarda AMH ve INSL5 Düzeylerinin İncelenmesi.....	42
4.6. PKOS Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	43
4.7. PKOS Grubunda AMH Eşik Değeri	44

4.8. PKOS ve Tüm Çalışma Grubunda INSL5 Düzeylerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleri ile İkili Korelasyon Analizi.....	45
4.9. PKOS Hastaları ve Tüm Çalışma Grubunda INSL5 Düzeyini Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi	47
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR	61



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. NIH ve NICHD 1990 PKOS tanı kriterleri.....	5
Tablo 2. 2. ASRM / ESHRE Rotterdam 2003 kriterleri	6
Tablo 2. 3. Androgen Excess Study (AE-PCOS) 2006 kriterleri	6
Tablo 2. 4. PKOS fenotipleri.....	7
Tablo 4. 1. PKOS grubu ve kontrol grubunun klinik ve antropometrik verileri	36
Tablo 4. 2. PKOS hasta grubunun fenotip ve klinik özellikleri	37
Tablo 4. 3. PKOS ve kontrol gruplarının pelvik ultrasonografi özellikleri	38
Tablo 4. 4. PKOS grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri.....	40
Tablo 4. 5. PKOS hastalarında farklı subgruplarda AMH ve INSL5 düzeylerinin incelenmesi	43
Tablo 4. 6. PKOS grubunu belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi	44
Tablo 4. 7. Tüm çalışma grubu ve PKOS grubunda INSL5 ile çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerin ikili korelasyon analizi	46
Tablo 4. 8. Tüm çalışma grubunda INSL5 düzeyini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizi	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Modifiye Ferriman-Gallwey (F&G) skorlaması	14
Şekil 2. 2. Normal over (sol) ve polikistik over (sağ) görünümü	19
Şekil 2. 3. Foliküler Gelişim ve AMH Salgısının Etkileri	23
Şekil 4. 1. PKOS hasta grubunun fenotip dağılımı	37
Şekil 4. 2. PKOS hasta grubunun klinik özellikleri	38
Şekil 4. 3. PKOS hasta grubu ve kontrol grubunun INSL5 düzeyleri	41
Şekil 4. 4. PKOS hasta grubu ve kontrol grubunun AMH düzeyleri	42
Şekil 4. 5. PKOS hasta grubunu belirlemede AMH eşik değeri için ROC Curve analizi	44

KISALTMALAR

17-KSD	17 ketosteroid redüktaz
17-OHP	17 hidroksi progesteron
3 β HSD	3 β hidroksisteroid dehidrogenaz
ACTH	Adrenokortikotropin Uyarıcı Hormon
AE-PCOS	Androgen Excess Society
AMH	Anti Mullerien Hormon
AMHR1	Anti Mullerien Hormon Reseptör 1
AMHR2	Anti Mullerien Hormon Reseptör 2
ASRM	The American Society for Reproductive Medicine
DHEAS	Dehidroepiandrosetenedion-sülfat
DHT	Dihidrotestesteron
DM	Diyabetes Mellitus
E1	Estron
E2	Estradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
F&G	Ferrimann-Gallwey
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GLP-1	Glukagon-like Peptide-1
GnRH	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA	Homeostatik Model Değerlendirme
INSL3	Insulin Like Peptide 3
INSL5	Insulin Like Peptide 5
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	Luteinize Edici Hormon
MIS	Mullerien İnhibitör Madde
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NIDDM	İnsüliniden Bağımsız Diabetes Mellitus
NIH	National Institutes of Health
NKAH	Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OHSS	Ovaryen Hiperstimulasyon Sendromu
OKS	Oral Kontraseptif
PKOS	Polikistik Over Sendromu
RXFP4	Relaxin Family Peptide Receptor-4
SAİ	Serbest Androjen İndeksi
SHBG	Seks Hormon Binding Globülin
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) kronik anovulasyon ve hiperandrojenemi ile karakterize, yaşam kalitesini etkileyerek morbiditeyi arttıran en yaygın reproduktif dönem hastalığıdır. Kadınlarda % 8 ile % 13 arası değişen sıklıkta görülen bir sendromdur (1). PKOS patofizyolojisi net olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, insulin direnci ve hiperinsulinemi altta yatan temel patoloji olarak değerlendirilmekte ve obezite ile agreeve olduğu bilinmektedir. Polikistik over sendromunda kronik anovulasyon, oligomenore ya da amenore kliniği ile ortaya çıkmaktadır. Hiperandrojenemi fizik muayenede hirsutizm, akneiform lezyonlar ve/veya alopesi şeklinde görülebilir. Laboratuvar bulguları incelendiğinde serum androjen düzeylerinde yükseklik ve insülin direnci görülebilmektedir. Pelvik ultrasonografide (USG) ise polikistik over görünümü ile artmış over volümü tespit edilebilmektedir. Sendromun yaşam kalitesi üzerine etkileri ve kompleks süreci nedeniyle semptomların farkedilerek erken tanı koyulabilmesi ve fertilite sorunlarının anlaşılması önem arz etmektedir. Hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilerek uygun medikal tedavilerin başlanması ve düzenli takiplerin yapılması; uzun vadede metabolik, kardiyovasküler ve psikososyal komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. PKOS pek çok morbidite ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, günümüzde halen atlanan veya geç tanı alan vakaların olduğu bilinen bir sendromdur.

Anti Mullerian hormon (AMH), transforming growth factor- β (TGF- β) ailesinin bir üyesi olup, doku büyüme ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. AMH özellikle overlerde bulunan, gelişmekte olan preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanmaktadır. Artan serum AMH düzeyi orijinal folikülün FSH sensitivitesini azaltıp, foliküler gelişimi engelleyerek erken foliküler atreziyi indüklemektedir. Bu sayede folikül oluşumunu önleyerek PKOS oluşuma katkıda bulunur. PKOS tanılı erişkin hastalarda serum AMH düzeyinin 2-3 kat değerinin üzerinde yükseldiği literatürde bildirilmiştir. Etiyopatogenezinde, folikülogenez sırasında preantral ve küçük antral folikül sayılarındaki artış ve yığılma sonucu, bu foliküllerin granuloza hücrelerinden artan AMH sentezi yer almaktadır. AMH düzeyinin kadınlarda gelişmekte olan ovaryan folikül sayısının belirteci olarak değerlendirilmesi nedeni ile PKOS tanısında da yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Insulin like peptide 5 (INSL5), relaxin/insülin ailesinin üyesi olan, başlıca kolon ve rektumda bulunan entero-endokrin L hücrelerinin yanı sıra, hipotalamus, hipofiz, uterus ve overi de içeren çeşitli dokulardan sentezlenmekte olan bir gut-peptit hormonudur. INSL5 gen “knockout” farelerde sperm motilitesinde azalma ve irregüler siklus sonucu her iki cinsiyette infertilite olduğu gözlenmiştir. İnsanlarda over dokusunda da bulunan INSL5 düzeyinin kadın reproduktif sistemi üzerine etkileri üzerine kısıtlı çalışmalar mevcut olup, PKOS hastalarında serum düzeyinin yükselebileceği öne sürülmüştür.

PKOS tanısı açısından yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yeni biyomarker arayışı güncel çalışma konuları arasındadır. Bu çalışmada insulin like peptide 5 (INSL5) düzeylerinin incelenmesi, Rotterdam 2003 kriterleri doğrultusunda PKOS tanısı alan hastaların hormonal ve metabolik parametrelerle, over hacmi ve AMH düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu (PKOS), ilk defa 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından hirsutizm, amenore ve büyük polikistik over görünümü olan yedi kadın hastada tanımlanmıştır. Bu hastaların dördünde hirsutizm, dördünde obezite, birinde akne sorunu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu hastalarda overyan wedge rezeksiyon sonrası menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. ‘Stein- Leventhal Sendromu’ olarak adlandırdıkları bu tabloda, bilateral polikistik over görünümünün yanı sıra, normalin iki ile dört kat üzerinde over boyutları, hipertrofik over korteksi ve kalın, fibrotik yapıda tunika tabakası tespit edilmiştir (2). Bu sonuçlar doğrultusunda, kalınlaşmış korteks nedeni ile gelişmekte olan foliküllerin over yüzeyine ulaşmasının engellenmesi sonucu hastalığın oluştuğunu iddia etmişlerdir. 1945 yılında Irving F. Stein, bu tanıma erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastaların tamamının obez olduğunu ve nadir görüldüğünü öne sürmüştür (3).

Biyokimyasal belirteçlerin tanıda yer alması ise 1958 yılında McArthur, Ingersoll ve Worcester tarafından idrarda luteinize edici hormon (LH) düzeyinin yüksekliğinin tespiti ile başlamıştır (4). Hastalarda yüksek serum LH ve testosteron düzeyleri tanıda kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar sonucu, 1976 yılında Kahn ve arkadaşları, 1980 yılında Burghen ve arkadaşları polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ve hiperinsulinemi tespit etmiştir (5). Laboratuvar sonuçları incelendiğinde, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında bozukluklar izlenmiştir. LH ve folikül uyarıcı hormon (FSH) oranının (LH/FSH) LH lehine bozulduğu, periferik aromatisasyon sonucu estron (E1)/estradiol (E2) oranında artış olduğu gözlenmiştir. Bunların sonucunda polikistik over sendromunun, metabolik bir sendrom olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (4).

Ultrasonografinin yaygınlaşması ile beraber 1985 yılında Adams ve arkadaşları tarafından overlerin polikistik görünümünün tanı kriterleri arasında yer alabileceği öne sürülmüştür (6).

2.1.2. Epidemiyoloji

PKOS prevalansı kullanılan tanı kriteri ve değerlendirilen popülasyona göre değişkenlik göstermekle birlikte, doğurganlık çağındaki kadınlarda yaklaşık % 8-13, yüksek riskli hasta gruplarında ise % 21'e varan oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (1) (7). Bu hastaların % 50-65'i obezdir. % 35-45'inde insülin direnci ve % 7-10'unda insülin bağımsız diyabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur (8).

Menstruel düzensizlikler PKOS hastalarında sık görülmekle beraber, % 30 hastada normal menstruel siklus izlenebilmektedir (9). Oligomenoresi olan kadınlarda % 85-90 oranında PKOS izlenirken, amenorede bu oran % 30-40'tır (10).

Hiperandrojenemi bulguları olan kadınların ise % 80'inden fazlasında PKOS bulunmaktadır (11). Hirsutizm, hiperandrojeneminin sık görülen bir bulgusu olup, PKOS hastalarının % 70'inde görülebilmektedir (12).

Reprodüktif çağıdaki kadınlarda ultrasonografik bulgu olarak polikistik over görülme sıklığı % 17-23 olarak bildirilmiştir. Hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon hikayesi olmayan kadınların % 20-25'inde de polikistik over görünümü izlenebilmektedir (13).

Erişkin kadın PKOS hastalarının % 15-30'unda akne mevcuttur (11). Hirsutizm ve akne prevalansındaki farklılıklar, sebace salgı bezleri ve kıl foliküllerindeki 5 α -redüktaz enzim ekspresyonundaki farklılıklar sonucu olup, kıl foliküllerinde dihidrotestesteron oranlarında artış meydana gelmektedir. Şiddetli aknesi olan kadınlarda % 40 oranında PKOS tanısı olduğu düşünülmektedir (14). Bunların sonucunda, akne şikayeti olan kadınlara menstruel düzenlerinin sorgulanması ve diğer hiperandrojenemi bulguları açısından değerlendirilmesi gerektiğini öneren görüşler mevcuttur.

PKOS, anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olup, PKOS hastalarında % 40'a yaklaşan oranlarda infertilite izlenmektedir. İnfertilite şikayeti ile kadın hastalıkları ve doğum kliniklerine başvuran anovulatuvar hastalarda % 90-95 oranında PKOS tanısı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15). Ülkemizde ise her üç PKOS tanı kriterinin

birlikte değerlendirildiği ilk çalışmanın sonuçlarına göre PKOS prevalansı NIH 1990, Androgen Excess Society (AE-PCOS) 2006 ve Rotterdam 2003 kriterlerine göre sırasıyla % 6.1, % 15.3 ve % 19.9’dur (16).

2.1.3. Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu tanısının nasıl koyulacağı konusunda uluslararası fikir birliği henüz oluşmamıştır. Tanı kriterleri için spesifik önerilerin ortaya atılması ilk defa 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde National Institutes of Health (NIH) tarafından düzenlenen PKOS konferansında gerçekleşmiştir (17). Bu kriterler daha sonra modifiye edilmiş ve Modifiye NIH ve “National Institute of Child Health and Human Development” (NICHD) kriterleri oluşturulmuştur (18) (Tablo 2.1.)

Tablo 2. 1. NIH ve NICHD 1990 PKOS tanı kriterleri

“National Institutes of Health” (NIH) 1990
1) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi 2) Oligo veya anovulasyon 3) İlgili hastalıkların uzaklaştırılması **Her üç kriterin de sağlanması beklenmektedir.
“National Institute of Child Health and Human Development” (NICHD) 1990
1) Androjen fazlalığı. Klinik (örneğin hirsutizm) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (örneğin yüksek total veya serbest testosteron düzeyleri) 2) Over disfonksiyonu (Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi) 3) Androjen fazlalığı yapabilecek diğer hastalıklar veya ovulatuvar hastalıkların tanıdan uzaklaştırılması (tiroid disfonksiyonu, non-klasik adrenal hiperplazisi, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler veya ilaçlara sekonder androjen fazlalığı)

NIH kriterlerinin oluşturulduğu dönemde Kuzey Amerika’da ultrasonografi yaygın kullanıma sahip olmadığı için, ultrasonografik bulgular tanı kriterleri arasında yer almamaktadır.

1990 yılında NIH kriterlerinin ortaya atılmasından sonra PKOS çok merkezli çalışmalarla değerlendirilen ve ilgi odağı haline gelen bir sendrom haline gelmiştir. Yapılan kongreler ve yayınlarda sendromun farklı klinik spektrumlarının olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmaların sonucunda 2003 yılında The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Rotterdam’da PKOS tanımını ve kriterlerini yeniden ele almıştır.

Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve over disfonksiyonunun bu sendromun temel özelliklerini oluşturduğu kabul edilmiştir (Tablo 2.2.).

Tablo 2. 2. ASRM/ESHRE Rotterdam 2003 kriterleri

- | |
|--|
| 1) Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon
2) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri
3) Ultrasonografide overlerde polikistik over görünümü (bir overde periferik dizilimli 12 veya daha fazla follikül bulunursa ve/veya over hacmi >10 ml ise)
**Diğer hiperandrojenemi nedenleri ekarte edildikten sonra bu kriterlerin en az ikisini içermesi gerekir |
|--|

Rotterdam kriterleri doğrultusunda hiperandrojenizm olmadan PKOS tanısı koyulması genel kabul görmemiş, revizyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır. 2006 yılında Androgen Excess Study (AES)’de bu kriterler tekrar düzenlenmiş, hiperandrojenizm tekrar PKOS’un odak noktası olarak kabul görmüştür (19). Androjen fazlalığı ile seyreden androjen salgılayan neoplaziler, adrenal hiperplazi ve idiyopatik hirsutizm vakaları ile hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların dışlanması gerektiği vurgulanmıştır (Tablo 2.3.).

Tablo 2. 3. Androgen Excess Study (AE-PCOS) 2006 kriterleri

- | |
|--|
| 1. Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overlerin bulunması)
3. Androjen fazlalığı ile seyreden ya da ilişkili olabilecek diğer tanıların ekartasyonu |
|--|

2.1.4. Sınıflama

Rotterdam kriterleri dört PKOS fenotipi tanımlamaktadır. Fenotip A, klasik tip olup hiperandrojenizm, oligomenore ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile tanımlanmaktadır. Fenotip B de tipik ultrasonografik görünüm beklenmezken hiperandrojenizm ve polikistik over görünümü izlenmektedir. Hiperandrojenemi ve polikistik over görünümünün beraber izlendiği, ancak irregüler menstruel siklus bulgusunun bulunmadığı hastalar fenotip C olarak gruplandırılmıştır. Non-hiperandrojenemik tip olarak da nitelendirilen fenotip D ise, oligomenore ve polikistik over morfolojisinin beraberliği ile karakterizedir (20) (Tablo 2.4.).

Tablo 2. 4. PKOS fenotipleri

Fenotip	Hiperandrojenemi	Ovulatuvar disfonksiyon	PCO
A	+	+	+
B	+	+	-
C	+	-	+
D	-	+	+

Fenotiplerin prevalansı değerlendirilen popülasyona göre farklılık gösterebilmektedir. Hindistan’da PKOS tanılı kadın hastalarla yapılan bir çalışmada, % 56 fenotip A, % 15 fenotip B, % 11 fenotip C ve % 18 fenotip D raporlanmıştır. Fenotip A ve B nin obez hastalarda daha sık izlendiği ve metabolik sendrom prevalansının fenotip D hastalarda en düşük olduğu ifade edilmiştir (21). Bununla beraber, diğer çalışmalarda fenotipler arası prevalans farklılığı daha az belirgindir. PKOS fenotipleri üzerine ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez

PKOS patofizyolojisi yapılan çalışmalar sonucunda halen netlik kazanmamış olmakla birlikte; genetik, çevresel etmenler ve hormonal aks bozukluklarının birleşimi sonucu multifaktöriyel bir sendrom olduğu görüşü üzerinde durulmaktadır. Patofizyolojiyi açıklamada kullanılan hipotezler aşağıdaki şekilde sıralanabilir (22).

1. LH puls sıklığı ve amplitüdünde artış (hipotalamo-hipofizer disfonksiyon)
2. Ovaryan androjen üretiminde artış ve steroidogenez değişiklikleri sonucu kortizol metabolizmasında bozukluklar ve adrenal androjen üretiminde artış
3. İnsülin sekresyon ve fonksiyon bozuklukları sonucu insülin direnci ve hiperinsülinemi
4. Obezite
5. Genetik faktörler

2.1.5.1. Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon

Normal menstruel sikluslarda gonadotropinler ve seks steroidleri siklik salınım gösterir. LH overlerde teka hücrelerini uyararak androstenedion ve testosteron yapımını artırır, FSH granuloza hücreleri üzerindeki reseptörlerini uyararak androstenedionun estradiona ve estrona dönüşümünü sağlar. PKOS hastalarında bu hormonların konsantrasyonu siklik olarak değişmeyip sabit kalır (steady state). Hipotalamik disfonksiyon sonucu bozulmuş ve artmış gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salınımı LH düzeylerinde artışa neden olur. FSH düzeyi normal veya düşük izlenebilir. Bunun sonucunda PKOS hastalarında LH/FSH oranında artış beklenmektedir (5). LH düzeylerinde artış sonucu teka hücrelerinden androstenedion ve testosteron sentezinde ve ovaryen androjenlerde artışa neden olur. Bu androjenler, granuloza hücrelerinde FSH etkisi ile aromatzasyona uğrarlar, estron ve estradiol üretiminde artış meydana gelir. Sürekli ve yüksek düzeyde estradiol üretimi sonucu hipofizer GnRH reseptör sayısı etkilenir ve GnRH salınım amplitüdünde bozulmaya neden olur. FSH ve LH sekresyonu için gerekli olan pulsatil GnRH salınımının bozulması sonucu, menstruel siklusta LH salınımı GnRH piklerine yanıt vermez ve ovulasyon öncesi beklenen LH piki gerçekleşmez (23). PKOS hastalarında LH pikinin olmayışı sonucu oluşan kronik anovulatuvar sikluslar bu hipotezle açıklanmaktadır (13,14).

2.1.5.2. Ovaryen Disfonksiyon ve Steroidogenez Bozuklukları

Menstruel siklus, hipotalamus-hipofiz aksından salınan gonadotropinler ile normal over dokusundaki testosteron ve estradiol sentezleri sonucu follikül gelişimi ve ovulasyon ile meydana gelir. Normal over fizyolojisinde teka hücreleri ve granuloza hücrelerinin gonadotropinlerle siklik uyarım sonucu hormon sekresyon ve regülasyonu folikül gelişiminin temelini oluşturmaktadır. PKOS hastalarının over yapıları histopatolojik açıdan incelendiğinde, makroskopik olarak daha büyük oldukları görülmüştür. Mikroskopik olarak ise, gelişmekte olan ve atrezik gruptaki folikül sayılarında oransal artış, tunika albuginea ve stroma tabakalarında kalınlaşma izlenmektedir (24). Hipofizden salgılanan LH uyarımı sonucu teka hücrelerinden testosteron ve androstenedion sentezlenir. FSH ise granuloza hücrelerini uyararak aromataz aktivitesi ile bu hormonları estron ve estradiole dönüştürür. Artan androstenedion ise periferik dokularda 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi ile testosterona dönüşür. PKOS hastalarında ise LH yüksekliği overde androjen yapımından birincil derecede sorumlu olan teka hücrelerini uyararak androjen, özellikle de

androstenedion yapımını artırır (25). Oluşan androjenler fizyolojik konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojenlere dönüştürülür; yüksek konsantrasyonlarda ise 5-alfa redüktaz enzim aktivitesi ile estron oluşur. Artan estron düzeylerinin FSH salınımı üzerine negatif feed-back etkisi sonucu foliküler evrede FSH düzeyinde düşme gözlenir. FSH düzeyindeki bozulma sonucu yeni folikül gelişimi sürekli uyarılmakta, ancak olgunlaşma süreci tamamlanamadığından ovulasyon gerçekleşmemektedir. Subkortikal dokuda biriken foliküller stromal kalınlaşma ve PKOS histopatolojisinde rol oynar. Stromal dokudaki artış ise LH uyarısını, dolayısıyla androstenedion ve testosteron sentezini arttırarak bu döngüyü sürdürür. Hiperandrojenemi sonucu normal foliküler gelişme önlenirken prematür foliküler atrezi artmaktadır. Hormonal aksın kontrolünde olmayan bu foliküllerin gelişimin devamlılığında, epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve aktivin gibi faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (11). Bunların sonucunda PKOS, erken antral dönemde folikül gelişimin duraklamasına bağlı oligo-anovulasyonla karakterizedir.

Fizyolojik şartlarda serum androjen düzeyleri over ve adrenal bezden eşit düzeyde kaynaklanmakta iken, PKOS hastalarında bu denge over yönünde artış göstermektedir. Androjen sentezi sitokrom p450c17 enzim kompleksi yolu ile gerçekleşmektedir. Enzim aktivitesi overde LH düzeyine, adrenal bezde ise adrenokortikotropin uyarıcı hormona (ACTH) bağlıdır. Enzim kompleksi içerdiği 17 hidroksilaz, 17-20 liyaz, 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD), 17 ketosteroid redüktaz (17 KSD) ve aromataz enzimleri ile kolesterolden dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) ve androstenedion sentezletir. Sentezlenen androstenedionun serum konsantrasyonundaki yükselme sonucu seks hormon binding globülin (SHBG) düzeyi azalır, serbest androjen düzeyi artar (26, 27).

2.1.5.3. İnsülin Fonksiyon Bozuklukları ve İnsülin Direnci

İnsülin hormonunun serumda yeterli düzeyde bulunmasına rağmen etkin biyolojik yanıtın oluşamaması insülin direnci olarak tanımlanmakta olup, bunun sonucunda hiperinsulinemi ortaya çıkmaktadır. PKOS olgularında, obez grupta % 75, obez olmayan grupta % 30'a varan oranda insülin direnci gösterilmiştir. Bununla birlikte her PKOS hastasında insülin direnci görülmemekte ve insülin direnci kavramı tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (10). Hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi ilk olarak 1921'de Achard ve Thiers diyabetik kadınlardaki virilizm açısından değerlendirilmiştir.

Obez PKOS hastalarında hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi arasındaki ilişkisiyi ortaya koyan ilk çalışma ise Burghen ve arkadaşları tarafından 1980 yılında yapılmıştır (27). İnsülin direncinin PKOS patofizyolojisindeki rolü net olmamakla birlikte, çeşitli hipotezler mevcuttur. Bunlardan ilki, insülinin GnRH düzeylerini arttırarak LH seviyesinde artışa yol açmasıdır. Teka hücrelerinin LH duyarlılığını da arttırarak androjen sekresyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Artan GnRH düzeyi sonucu insülin ile beraber IGF-1 seviyesinde de artış görülmektedir. IGF-1'in granuloza hücrelerinden östrojen sentezini uyarıp oosit maturasyonunu arttırması ve sonucunda ovulasyonu kolaylaştırması beklenmektedir. Ancak hiperinsülinemi sonucu insülin, IGF-1'in granuloza hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak onun etkinliğini engeller.

PKOS patofizyolojisinde etkin olduğu düşünülen diğer bir mekanizma ise, insülinin overde bulunan teka hücreleri ve adrenal glandda sitokrom p450c17 enzim aktivitesini arttırarak 17 hidroksi progesteron (17-OHP) sentezini arttırmasıdır (28). İnsülin karaciğerde SHBG yapımını azaltır, serumda azalan SHBG sonucu serbest testosteron düzeyinde artış görülür (29). İnsülin düzeylerindeki azalma sonucu enzim aktivitesinde azalma ve LH seviyesini etkilemeden androjen düzeylerinde düşme olduğu gözlenmiştir (30). Polikistik over sendromlu hastalarda insülinin, normalde insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşması gereken tirozin otofosforilasyonunda azalma ve serin otofosforilasyonunda ise artış olduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör sayısında ya da afinitesinde azalma ise gözlenmemektedir (31). Literatürde insülin direnci ile hiperandrojenemi arasındaki neden-sonuç ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. PKOS hastalarında GnRH agonisti veya bilateral over koterizasyonu uygulaması sonrası androjen düzeylerinde düşüş sağlanmasına rağmen insülin duyarlılığında iyileşmenin gösterilememesi, artmış insülin direncinin androjen fazlalığına neden olduğunu düşündürmüştür (32).

2.1.5.4. Obezite

Obezite, PKOS tanılı hastalarda yaygın görülmekte olup sıklığı % 50'ye varan oranlara ulaşmaktadır. Obezite derecesi, insülin direncinin prevalans ve şiddetinin artması ile ilişkilidir (33). Hastalarda android tipte obezite beklenmektedir. Visseral organların etrafında ve mezenter bölgede artan adipoz doku, glukoz metabolizma disfonksiyonuna yol açmaktadır. Periferik insülin direnci ve hiperinsülinemiyle sonuçlanarak PKOS patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir.

Kronik anovulasyona yol açtığı düşünülen diğer mekanizma ise, adipoz dokunun androjenlerin aromatisasyonuna yol açarak östrojen düzeylerinde artışa yol açmasıdır. PKOS hastalarında adipöz doku disfonksiyonu ve insülin sinyalizasyon mekanizmasındaki bozuklukları inceleyen Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PKOS tanılı kadın hastaların hücre kültürlerinde artmış miRNA-93 ekspresyonu sonucu glukoz transporter 4 (GLUT-4) gen ve protein ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir. GLUT-4 üretiminde azalmanın, insülin ile uyarılmış glukoz transportasyonunda azalma ve lipoliz inhibisyonu ile sonuçlandığı belirtilmiştir (34). Adipöz dokuda klasik insülin sinyalizasyonunda defekt bulunmamıştır.

2.1.5.5. Genetik Faktörler

PKOS ile ilişkili çalışmalarda ailesel geçiş gösterdiğini düşündüren bulgular olması genetik faktörler üzerinde yoğunlaşılmasına neden olmuştur. PKOS'un genetik temeli ilk olarak 1968'de Cooper ve meslektaşları tarafından bildirilmiştir (35). PKOS üzerinde yapılan çalışmalar, otozomal dominant kalıtım olan ailelerde birden fazla PKOS tanılı akraba ve kardeş rapor etmiştir. Birkaç küçük ailede yapılan incelemelerde, probandin birinci derece akrabalarında yaklaşık % 55-60 oranında bulunan PKOS prevalansı, PKOS'un otozomal dominant kalıtım hipotezini desteklemektedir (36). Daha sonra PKOS'lu kadınlarda hirsutizm ve oligomenorenin monojenik nedenleri ve erkek tipi kellik tespit edilmiştir (37). Mono ve dizigotik ikiz çiftlerinin küçük gruplarında yapılan çalışmalar ise, PKOS'un otozomal dominant ya da monojenik paternin aksine, X'e bağlı bir polijenik bozukluk olduğunu öne sürmüştür (38). Ayrıca, ikiz çalışmalar PKOS'un genetik olma riskinin % 72 varyansının genetik tutulumu vurguladığını tahmin etmiştir. Bir çalışmada Human Lökosit Antijen (HLA) DRW 6 ekspresyonunun PKOS hastalarında arttığı ve patogenezi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (6).

PKOS ile ilişkili gen lokusları için araştırmalar sürmektedir. Ovaryen ve adrenal steroidogenez basamaklarından sorumlu CYP11a, CYP21, CYP17 ve CYP19 enzim genleri ve androjen reseptör geni (AR); gonadotropin regülasyonu ile ilişkili LH, FSHR, AMH ekspresyon genleri ile INSR, Calpain 10, SRD5A2 genlerinin PKOS hastalarında frekanslarındaki değişiklikler üzerine çeşitli çalışmalar mevcuttur, ancak henüz bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır (39). PKOS'un poligenetik ve multifaktöriyel bir sendrom olduğu hususunda birleşilmiştir.

2.1.6. Klinik Bulgular

PKOS, klinik olarak peripubertal dönemde başlayan menstruel düzensizlik ve bunu izleyen oligomenore/amenore kliniği, hiperandrojenemi ve hirsutizm ile seyredebilmektedir. PKOS tanısı ile izlenen kadın hastalarda uzun dönemde lipid profilindeki değişiklikler, obezite, insülin direnci sonucu metabolik sendrom ve kardiyovasküler komorbiditeler; hiperandrojenemi ve menstruel bozuklukların sonucu infertilite gelişebilmektedir.

2.1.6.1. Menstrüel Bozukluklar

PKOS hastalarının reproduktif dönemde en sık klinik bulgusu adet düzensizliği olup, düzensiz uterin kanamalar, oligomenore veya amenore şeklinde kendini gösterebilir. Olguların % 70-80'inde oligo-amenore olup, % 30'unda düzensiz kanamalar görülebilir (40). Normal bir menstruel siklusa, endometrium östrojen etkisiyle proliferasyona uğrar, progesteron ile sekresyon fazına girer. Progesteron seviyesinde azalma sonucu çekilme kanaması gerçekleşir ve menstruasyon oluşur. PKOS hastalarında ise kronik anovulasyon, endometrium proliferasyonu ve fragilite ile sonuçlanır. Bunun sonucunda düzensiz uterin kanamalar, anovulasyon ve karşılanmamış östrojen sonucu normal popülasyona göre artmış endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riski ortaya çıkar (41). Oligomenore, menarştan itibaren kırkbeş günden daha uzun ya da yılda sekizden daha az menstruasyon olmasıdır. Amenore ise düzenli adet gören kadınlarda üç aydan uzun süre menstruel kanamanın gerçekleşmemesidir. PKOS hastalarında ilerleyen reproduktif yıllarda menstruel düzen geri gelebileceği gibi, % 20'sinde menstruasyon tanısı anında da düzenli olabilir (13).

2.1.6.2. Hirsutizm, Akne ve Alopesi

PKOS tanı kriterleri arasında da yer alan hiperandrojenizmin temel klinik bulguları hirsutizm, androjenik alopesi ve akneiform lezyonlardır. Hiperandrojenizm bulguları değerlendirilen popülasyona göre değişiklik gösterebilmekle birlikte, ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile korelasyon içinde değerlendirildiği takdirde büyük klinik önem arz etmektedir (42).

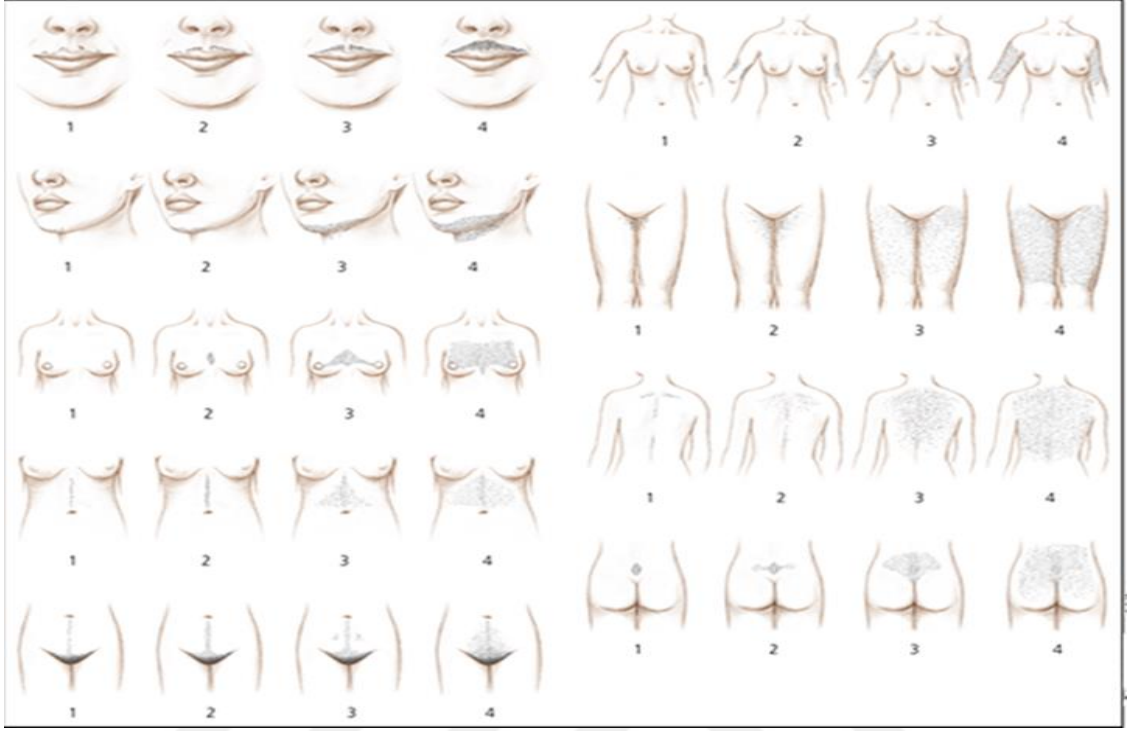
Hirsutizm tanım olarak vücuttaki terminal kılların erkek tipi gelişim ve büyüme göstermesi olup, hiperandrojeneminin en sık bulgusudur. PKOS hirsutizm etiyolojisinde olguların % 70'ini oluşturmaktadır (10). PKOS hastalarında artan testesteron, 5 α -

redüktaz enzimi yoluyla dihidrotestesterona (DHT) dönüşerek kıl foliküllerine etki etmekte vellus tipi yumuşak kılların, sert ve koyu renkli terminal kıllara dönüşmesine neden olmaktadır. DHT, kıl foliküllerindeki bu değişimde testesterondan daha baskın rol oynar (43). Ancak akne etiyolojisinde testosterondan ziyade dehidroepiandrostenedion-sülfat (DHEAS) düzeylerinin etkin olduğu ve sıklığı ile korele bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (44). Bununla birlikte her PKOS hastasında hirsutizmin her hastada olmayabileceği de unutulmamalıdır.

Fizik muayenede hirsutizmin değerlendirilmesinde subjektiviteyi azaltmak amacı ile çeşitli skorlama sistemleri ortaya atılmıştır. Bunlardan günümüzde en sık kullanılanı modifiye Ferriman-Gallwey (F&G) skorlaması olup, 8 ve üstü skorlama hirsutizm olarak değerlendirilmektedir. Vücut ve yüz incelenirken üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst abdomen, alt abdomen, üst kol, ön kol, uyluk ve bacak olarak 11 bölge üzerinden değerlendirilmekte; terminal kıl varlığı ve yoğunluğuna göre 0'dan 4'e kadar puanlanmaktadır (şekil 2.2.) (45).

Hiperandrojenemi, kıl foliküllerinin yanı sıra pilosebace bezlerin aktivitesini arttırıp inflamasyon ve komedon oluşumunu tetikleyerek akne oluşumuna da zemin hazırlamaktadır. Adolesan dönemden sonra yağ bezlerinin yoğun olduğu yüz, sırt ve göğüs bölgesinde gelişen ve persiste eden aknelerin varlığında PKOS tanısı akla gelmelidir. Etnisiteye göre değişmekle birlikte, PKOS hastalarında akne prevalansı % 12-14 oranındadır (46).

PKOS hastalarında alopesi, en nadir hiperandrojenemi bulgusu olup, prevalansı yaklaşık % 5'tir (47). Erkek tipi alopesi olarak da bilinen androjenik alopesinin patogenezinde testesteron ve dihidrotestesteronun etkisi sonucu terminal kılların sebace foliküllere ve vellus tipi kıllara dönüşmesi yer alır. Bunun sonucunda frontal saç çizgisi korunarak tepe bölgesindeki saçlarda yaygın seyrelme ve incelme meydana gelir.



Şekil 2. 1. Modifiye Ferriman-Gallwey (F&G) skorlaması

2.1.6.3. Obezite, İnsülin Direnci ve Akantozis Nigrikans

PKOS'da obezite prevalansı % 40-60 oranında izlenmekte olup, PKOS'un hem sebepleri hem de sonuçları arasında yer almaktadır (48). Ölçüm sonucu kilo (kg)/boy²(m) formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanır. Hesaplama sonucuna göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre, VKİ 18.5 kg/m² değerinden düşük olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arasında olanlar normal, 25-29.9 kg/m² arası kilo fazlalığı, 30-39.9 kg/m² obezite ve ≥ 40 kg/m² morbid obezite olarak değerlendirilmektedir.

Obezite, bel-kalça ölçüm oranına göre android tip ve jinekoid tip olarak iki grupta incelenebilir. Oranın 0.85'in altında olduğu durum jinekoid, üzerinde olduğu durum ise android tip obezite olarak değerlendirilmekte olup, PKOS hastalarında android tipte obezite daha sıklıkla izlenmektedir (49). Bunun sonucunda santral bölgede artan adipoz doku, visseral organlar ve mezenter dokularda birikir. Hiperinsülinizm ve hiperandrojeneminin obez PKOS hastalarında, obez olmayanlara göre daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (50).

İnsülin direnci, PKOS patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olup, obezite gibi PKOS'un hem nedenleri hem de sonuçları arasında yer almaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinizm sonucu over dokusunda bulunan teka hücrelerinde androjen sentezinde artış, karaciğerden SHBG üretiminde azalma sonucu serbest testosteron miktarında artış ile sonuçlanmaktadır. İnsulin direncini ölçmede altın standart hiperinsülinemik/öglisemik klemp tekniği olarak kabul edilse de klinik pratikte uygulanmasının zorluğu nedeni ile tercih edilmemektedir (51). Klinikte kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık glukoz/Açlık insülin oranı
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA-IR
4. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), 12 saat açlık sonrası 0. saatte glukoz ölçümü için kan örneği alınması, daha sonra suda eritilmiş 75 gr glukozun 5 dakika içinde içirilmesini takiben 2.saatte tekrar glukoz örneği çalışılması ile gerçekleştirilir. İkinci saatte bakılan örnekte glukoz değeri ≥ 140 mg/dl olması durumu bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak değerlendirilmektedir. PKOS tanılı obez hastalarda % 40 oranında BGT beklenmektedir (52).

Açlık glukoz/açlık insulin oranı ise açlık serum glukozu (mg/dl) değerinin açlık serum insülinine (μ U/ml) bölünmesi ile hesaplanır. Değerin 0.33'ün altında olması insülin direncini düşündürmektedir (53). Homeostatik model değerlendirme (HOMA-IR) ise açlık glukoz (mg/dl) değerinin açlık insülin (μ U/ml) ile çarpılıp 405 değerine bölünmesi ile hesaplanır. Glukoz birimi mmol/L olarak değerlendirilirse, sonuç 22.5 değerine bölünerek hesaplanmalıdır (53).

QUICKI ise $1: [\log(\text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml}) + \log(\text{açlık serum glukozu } (\text{mg/dl}))$ formülü ile hesaplanır. Hesaplama sonucu insülin direnci ile ters orantılı olup, direnç arttıkça değer azalır (54).

PKOS hastalarının glisemik durumu takip sürecinde değişiklik gösterebilir. Tanı anında normo glisemik olan ya da insülin direnci tespit edilmeyen hastalarda bozulmuş glukoz toleransı (BGT); ilerleyen süreçte ise Tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişme riski

vardır. Legro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, normoglisemik PKOS tanılı kadınların, yıllık takipte % 16'sında BGT, % 2'sinde ise BGT sonrası tip 2 DM geliştiği gösterilmiştir. PKOS hastalarının glisemik indekslerinin ve vücut kitle indekslerinin yakın takip edilmesi klinik önem arz etmektedir (55).

Akantozis nigrikans, özellikle derinin kıvrımlı olduğu ense, kasık bölgesi, koltuk altı, dirsek gibi bölgelerde görülen koyu gri-kahverengi renklerde, kadifemsi yapıda plak formasyonudur. PKOS hastalarında % 2 oranında bildirilmiştir. Patogenezinde melanosit sayısında artış olmayıp, dermis tabakasında yer alan fibroblast hücrelerinin proliferasyonu ve hiperkeratozis yer almaktadır. İnsülin direncinin dermatolojik bulgusu olduğu düşünülen akantozis nigrikans, PKOS'a özgü değildir (56). Obez PKOS hastalarında, normal kilolu PKOS hastalarına göre daha sıklıkla tespit edildiği bildirilmiştir (57). Akantozis nigrikans, hiperandrojenizm ve insülin direncinin beraber görüldüğü klinik durum HAIR-AN sendromu olarak tanımlanmaktadır (58).

2.1.6.4. Dislipidemi ve Metabolik Sendrom

PKOS hastalarında dislipidemi sık karşılaşılan bir metabolik bozukluk olup, prevalansının % 70'e vardığını ifade eden çalışmalar mevcuttur. Hastalarda izlenen dislipidemi patogenezinde obezite, hiperandrojenemi ve insülin direnci yer alır. Karaciğerde artan yağ asitleri, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezinde artışa yol açar. Serumda artan androjenlerin lipoprotein lipaz aktivitesini baskılaması ve insülin direnci nedeniyle insülinin lipolizi engelleyememesi sonucu hiperlipidemi tablosu ortaya çıkar. Oluşan hiperlipidemi aterosjenik profilde olup, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ile yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde azalma ile karakterizedir (59). Bu klinik, özellikle hiperandrojenemi ile izlenen PKOS fenotiplerinde daha sıklıkla izlenir.

PKOS, dislipidemi ile beraber kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom açısından da risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Artmış bel çevresi, bozulmuş açlık glukozu, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyi ve yüksek kan basıncı ile karakterize olan metabolik sendrom tablosunun, PKOS hastalarında normal popülasyona göre dört kat oranında arttığını ifade eden çalışmalar mevcuttur (60). Hastalar tanı anında tüm metabolik sendrom kriterlerinin tamamını karşılamasalar dahi, ilerleyen dönemde insülin direnci ve obezite nedeni ile bozulan glukoz metabolizması, metabolik sendrom kliniğinin oluşmasına katkı sağlayabilmektedir.

Kardiyovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, PKOS hastalarında ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu sonucu intima media tabakasında kalınlaşma, koroner arterlerde kalsifikasyon ve sertlik geliştiği bildirilmiştir. Diyastolik disfonksiyonla sonuçlanabilen bu patolojiler, PKOS hastalarında sıklıkla görülen obezite kliniği ile ağırlaştırılmaktadır (61). PKOS hastalarında kozmetik problemler, obezite ve infertilite gibi sorunlar sonucu artan anksiyete ve depresyon da majör kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır. PKOS hastalarında koagülasyon bozuklukları ve artmış tromboz riski de bildirilmiştir (62).

2.1.6.5. İnfertilite ve Gebelik Komplikasyonları

PKOS hastalarında kronik anovulasyona sekonder olarak gerçekleşen subfertilite ya da infertilite sık karşılaşılan bir sağlık problemidir. Hastalarda % 40-70 oranında görülebilmekte olup, patogenezin temelinde obezite ve hiperandrojenizm nedeni ile bozulan folikülogenezis sonucu oluşan kronik anovülasyon yer almaktadır (63). İnfertilite nedeni ile değerlendirilen hastalar incelendiğinde % 80-90 oranlarında kronik anovülasyon tespit edilmiştir. Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi döngüsünün de eklenmesi sonucu oluşan insülin direnci ve obezite de menstrual düzensizlik ve oligomenore ile sonuçlanmakta; oosit kalitesinde görülen değişiklikler, endometrium kalınlığı ve implantasyon ilişkili patolojiler sonucu infertilite meydana gelmektedir (64).

İnfertilite kliniği her PKOS hastasında aynı risk oranına sahip olmayıp, hiperandrojenemi ile seyreden fenotipe sahip olan hastalarda % 50'ye varan oranlarda görülebilenken, androjen düzeyleri normal olan PKOS hastalarında yardımcı üreme teknikleri ile gebelik sağlanabilmektedir.

Hasta yaklaşımında da temel hedefler, yaşam tarzı değişiklikleri ile insülin direncinde düzelme ve hiperandrojeneminin azaltılması sonucu ovülasyonun gerçekleşmesini sağlamaktır. Patogenezi tam bilinmemekle birlikte, PKOS hastalarında gerçekleşen gebeliklerde de maternal ve fetal komplikasyonlarda artış raporlanmıştır. Bunlar arasında spontan abortus, düşük doğum ağırlıklı bebek, eklampsi ve preeklampsi, gebeliğe sekonder hipertansiyon ve gestasyonel diyabet gelişimi risklerinde artış yer almaktadır (65). Etiyolojide ise PKOS hastalarında serumda arttığı gösterilen plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAİ-1) plasenta anomalileri ve implantasyon patolojileri için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. PAI-1 artışı sonucu fibrinoliziste azalma sonucu kanamalar ve rekürren gebelik kayıplarının olabileceği düşünülmektedir (66).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

PKOS hastalarının laboratuvar bulguları incelendiğinde LH düzeyinde artış, over ve adrenal kaynaklı hiperandrojenemi, hiperlipidemi, hiperinsülinemi ve hiperglisemi başlıca değişiklikler olarak nitelendirilmektedir. En belirgin artış beklenen androjen testesteron olup, dolaşımda % 1-2'si serbest formda, kalanı % 60 oranında SHBG, % 38 oranında albumine bağlı olarak bulunmaktadır. SHBG'ye bağlı testesteronun biyolojik aktivitesi olmayıp, SHBG düzeyindeki azalmalar hiperandrojenemi kliniğinin oluşmasına katkı sağlar. SHBG düzeyi östrojen düzeyindeki artış, oral kontraseptifler ve hipertiroidizm sonucu artabilirken; hiperkortizolemi, hiperinsülinemi ve obezite sonucu azalabilmektedir (67).

Serbest androjen indeksi (SAİ), biyolojik olarak aktif testosteron miktarını yansıtan bir orandır. SAİ; $[100 \times (\text{total testesteron (nmol/L)}/\text{SHBG (nmol/L)})]$ formülü ile hesaplanmakta olup, 20-50 yaş arası sağlıklı kadın popülasyonda <5 değerinde olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur. PKOS hastalarında ise artan testesteron ve azalan SHBG düzeyleri sonucu SAİ değerinde yükselme beklenmekle birlikte, görüş birliği olan bir eşik değer bulunmamaktadır. Hirsutizm, akne ve androjenik alopesi olan bireylerde artabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (68).

DHEAS, adrenal bir androjen olup periferik dokularda testesteron ve dihidrotestesterona dönüşür. PKOS hastalarının % 30-50'sinde arttığı bildirilmekle birlikte, PKOS'a özgü olmayıp adrenal kaynaklı tümörlerde de yükselebilmektedir. LH ise PKOS hastalarında normal popülasyona göre yüksek saptanabilen bir gonadotropin olup, PKOS'da LH/FSH oranı >2 olabilmektedir. Trigliserid, total kolesterol ve LDL gibi aterosklerotik lipidlerde artış, insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu da PKOS hastalarında bildirilmekle birlikte tanı kriterleri arasında yer almamaktadırlar (30).

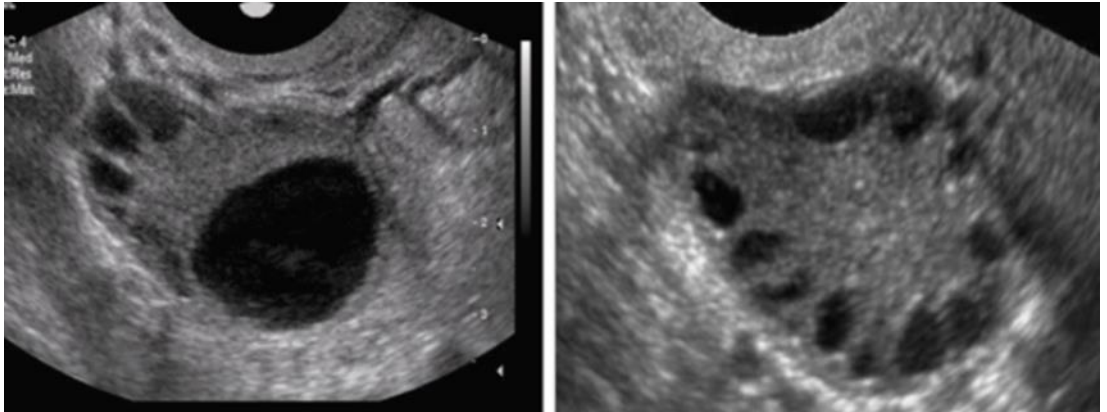
2.1.8. Ultrasonografik Bulgular

Polikistik over görünümü, overlerde atrofik ya da immatür yapıda foliküllerin inci benzeri periferik dizilim göstermesi sonucu oluşur. Rotterdam 2003 kriterlerinin objektif tanı kriterlerinden birini oluşturmaktadır. Her bir overde 2-9 mm boyutlarında ≥ 12 folikül bulunması veya over hacminde artış (>10 mL) olması olarak tanımlanır. Bu özelliklerin tek bir overde olması tanı koyulması açısından yeterlidir (Şekil 2.2.) (69). Foliküllerin çevresi kalın ve heterojen görünümlü stroma ile çevrilmiş olup, subjektif bir kriterdir. Normal sıklısa sahip insanlarda % 9-18 oranında da polikistik over görünümü

izlenebilmektedir. Adolesan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada düzensiz menstruasyonu olan hastaların % 28'inde, oligomenoresi olan grupta da % 45 oranında polikistik over görünümü raporlanmıştır (30).

Rotterdam kriterleri doğrultusunda ultrasonografik görüntülemenin aşağıda sıralanan esaslara uygun yapılması gerekmektedir (70).

1. Ultrasonografinin deneyimli bir hekim tarafından gerçekleştirilmesi gerekmektedir.
2. Menstruasyon siklusunun erken foliküler fazında (2-5.gün) incelemenin yapılması önerilir.
3. Amenoreik kadınlarda progestinle çekilme kanaması başladıktan sonra 3-5. günde yapılması önerilir.
4. Obez hastalarda transvajinal ultrasonografi transabdominal yöntemden üstündür.
5. Ultrasonografik incelemede >10 mm folikül (dominant folikül) tespit edilmesi halinde inceleme bir sonraki siklуста tekrarlanmalıdır.
6. Folikülün dominant folikül olarak kabul edilmemesi için en az iki kesitte yapılan ölçümün <10 mm olması gerekmektedir.
7. Over hacminin üç boyut içeren (uzunluk x genişlik x yükseklik) x $\pi/6$ formülü ile hesaplanması önerilir.



Şekil 2. 2. Normal over (sol) ve polikistik over (sağ) görünümü

Multikistik overlerin polikistik overlerden ayrımında, stromada kaılınlaşmanın izlenmemesi ve folikül boyutlarının daha fazla olması yardımcıdır (71). Polikistik over görüntüleme son dönemlerde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanımı gündemde olmasına rağmen, klinik kullanımında ultrasonografi ilk tercih olma özelliğini sürdürmektedir.

Polikistik over görünümü, reproduktif dönemin başlarında sık görülebilmekle birlikte, ilerleyen yaşlarda azalır. Polikistik over görünümünün infertilite ile ilişkisine dair kesin veriler mevcut değildir. Hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (72).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

PKOS, hiperandrojenemi ve menstruel düzensizlik kliniği ve ultrasonografik polikistik over görünüm kriterleri ile tanı koyulan bir sendrom olup, benzer klinik ve laboratuvar bulguları oluşturabilecek sendrom ve iyatrojenik etkilerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayırıcı tanı açısından değerlendirilmesi gereken başlıca hastalıklar arasında androjen üreten tümörler, konjenital adrenal hiperplazi, hiperandrojenemi ile seyredebilecek hipofiz ve adrenal bez hastalıkları, cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları sayılabilir.

Hiperandrojenemi kliniğini taklit edebilecek hastalıkların başında androjen üreten over veya adrenal kaynaklı tümörler gelmektedir. PKOS hastalarında izlenen fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo daha yavaş gelişirken, bu hastalarda daha hızlı ve agresif seyreder. Adrenal kaynaklı neoplazilerde DHEAS seviyeleri PKOS hastalarına göre çok daha yüksek seyredebilmektedir. Hiperandrojenemiye ek olarak virilizasyon bulguları olan kliteromegali, ses kalınlaşması veya temporal alopesi kliniği ile başvurabilirler (73). Adrenal korteksin etkilenmesi sonucu hiperkortizolemi bulguları da izlenebilir.

Otozomal resesif kalıtım gösteren konjenital adrenal hiperplazi, steroidogenez enzim basamaklarında gerçekleşen patoloji sonucu kolesterolden kortizol sentezinde bozukluk sonucu gelişen genetik bir hastalıktır. En sık görülen enzim eksiklikleri 21 hidroksilaz ve 11 β hidroksilazdır. Kortizol eksikliğine yanıt olarak artan serum ACTH düzeyi sonucu adrenal bezde hiperplazi gelişir. Klasik ve non-klasik (NKAH) olmak üzere iki grupta incelenir. NKAH hastaları daha çok adolesan ve erişkin dönemde tanı

almakta olup, serum 17-OHP düzeyi ile değerlendirilir (74). Erken foliküler fazda ölçülen 17-OHP seviyesinin 2-3 ng/ml'den düşük olduğu hastalarda tanıdan uzaklaşılırken, 2-10 ng/ml olan hastalarda klinik şüphe doğrultusunda kısa ACTH testi yapılarak NKAH açısından araştırılması gerekmektedir.

Cushing sendromu, PKOS hastalarında da izlenen insülin direnci, menstruel düzensizlik ve hiperandrojenemi bulguları ile prezente olabildiği için ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu hastalarda overlerde PKOS hastalarında izlenen tipik ultrasonografik bulgular izlenmemektedir. Endojen ya da ekzojen kaynaklı hiperkortizolemi sonucu hipertansiyon, abdominal stria, kas atrofileri, ay benzeri yüz görünümü veya buffalo hörgücü bulguları olan, klinik olarak cushing şüpheli hastalarda 24 saat idrarda kortizol düzeyi bakılmalı veya 1 mg dexametazon supresyon testi yapılmalıdır (75).

Over stromasında teka hücre proliferasyonu ile seyreden overyan hipertekozis, sert ve irileşmiş over görünümü ile PKOS açısından ayırıcı tanıda yer alan diğer bir hastalıktır (76). Overyan hipertekoziste teka hücre adacıklarındaki yapısal değişiklikler hastalık şiddeti ile orantılı olup, PKOS hastalarında görülen tipik polikistik görünümünden farklılık gösterir. Hiperandrojenemi nedeni ile virilizasyon bulguları olan, obez yapıda insülin direnci izlenebilen bu hastalar, normal serum LH seviyesine sahip olup GnRH stimülasyonuna yanıt verebilmektedir.

Androjen, progestajen veya steroid içerikli ilaçların kullanımı da menstruel düzen ve insülin direnci üzerine etkileri nedeni ile PKOS kliniğini taklit edebilmektedir. PKOS tanısı için tetkik edilen hastalarda laboratuvar testlerinde serum tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4, serbest T3, açlık serum kortizol ve prolaktin düzeylerinin bakılması, ayırıcı tanı açısından gereklidir. Bu tetkiklerdeki bozuklukların da irregüler menstruel sikluslarla sonuçlanabildiği bilinmektedir (75).

2.1.10. Tedavi

PKOS tedavisinde hedefler semptom ve komplikasyonları önlemeye yönelik olup, etiyopatogenez net olmadığı için küratif tedaviler mevcut değildir. Tedavi hedefleri menstruel düzenin sağlanarak infertilitenin önüne geçilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı yolu ile insülin direnci ve obezitenin azaltılması, kardiyovasküler koruma sağlanması ve hiperandrojeneminin kontrol altına alınmasıdır.

PKOS tedavi basamaklarındaki ilk öneri yaşam tarzı değişikliğidir. Hastaların sağlıklı beslenme ve egzersiz uygulamalarına yönelmesi ve kilo vermesi sonucu hiperandrojenemi ve insülin direnci semptomlarında düzelmeler izlenmiştir. Menstruel düzenin normale dönmesi ile ovulasyonun indüksiyonu, insülin direncinin azalması ve periferik yağ dokusunun azalması sonucu androjenlerin östrojene dönüşümünde azalma izlenir. SHBG düzeylerinde artış ve androjen seviyelerinde azalma sonucu akne ve hirsutizm bulgularında azalma beklenir (77).

Hiperandrojenemi hirsutizm, akne veya alopesi kliniği ile ortaya çıkabilmektedir. Hirsutizm tedavisinde, mevcut kılların azaltılması amacı ile en az altı ay medikal tedavi ile beraber mekanik yöntemlerin de uygulanması önerilmektedir. Medikal tedaviler mevcut kıl miktarı ve yapısında değişiklik oluşturmayıp, yeni oluşacak kıl foliküllerini azaltmakta ve yapısında incelme sağlayabilmektedir. Mekanik yöntemler olarak kıl folikülüne etki edebilecek lazer epilasyon ve elektrolizis yöntemleri önerilmektedir. Androjen baskılayıcı medikal tedavi seçenekleri oral kontraseptifler (OKS), glukokortikoidler, GnRH agonisti ajanlar, androjen reseptör blokörü siproteron asetat, spironolakton ve flutamid ile 5 alfa redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır (78). Glukokortikoid ve GnRH agonistleri yan etkilerinin fazlalığı ve maliyetleri nedeni ile ön planda tercih edilen medikal ajanlar değildir.

İnfertil PKOS hastalarında kesinleştirilmiş bir tedavi algoritması mevcut değildir. Hastalarda kronik anovulasyonu düzeltmek amacı ile yaşam tarzı modifikasyonlarından sonra ovulasyon indüksiyonu amacı ile medikal tedaviler denenmektedir. İlk seçenek ilaç selektif östrojen reseptör agonisti olan klomifen sitrattır. FSH etkinliğini arttırarak folikül gelişimini sağlayıp LH piki oluşumuna katkı sağlar. Klomifen sitratın ovulasyon sağlama oranı % 70-80 değerlerinde olmasına rağmen gebelik oranı % 20-40 olup vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ hastalarda kullanımı önerilmemektedir (79). Selektif aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol) GnRH ve FSH düzeylerini arttırarak ovulasyon oluşumuna katkı sağlayabilirler. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ikinci seçenek ekzojen gonadotropinlerdir (hMG, recFSH). Cerrahi yöntem olarak tercih edilen ovaryen drilling ise, elektrokoter yolu ile perforasyon oluşturma esasına dayalı olup, invazif olması nedeni ile daha az tercih edilmektedir. Medikal tedaviye dirençli olgularda son tercih in vitro fertilizasyon olup, ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski taşımaktadır. OHSS riskini azaltmak ve insülin duyarlılığını arttırmak amacı ile metformin tedaviye eklenebilmektedir (80).

2.2.Anti Müllerien Hormon (AMH)

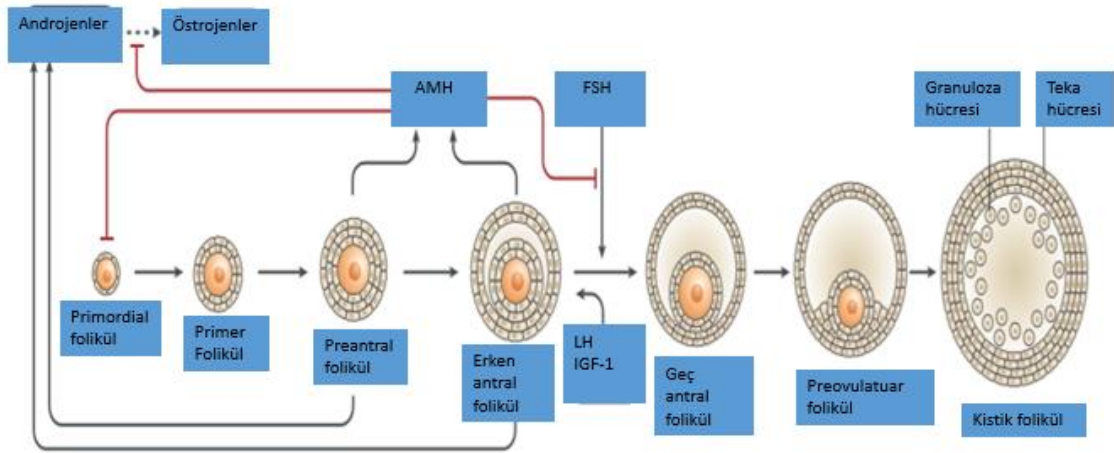
Anti müllerien hormon (AMH), 19. kromozomun kısa kolunda lokalize bir TGF- β ailesi üyesidir. Müllerien inhibitör madde (MIS) olarak ta bilinmektedir. Homodimerik öncül bir protein olan AMH, 140kDa moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein olup, prohormon konvertazlar tarafından 110 kDa pro N-terminal ve 25 kDa olgun C-terminal bölgeye bölünmektedir. Birbirleri ile disülfid non-kovalent bağlarla bağlı iki monomerdan C-terminal yıkım ürünü, AMH'nın biyolojik aktivitesinden esas sorumlu olan bölümdür (81). AMH, tip 2 transmembran serin/treonin kinaz reseptör yolağını kullanarak etkilerini gerçekleştirir. TGF- β ailesinin diğer üyelerinin de kullandığı bu reseptör sistemi, fosforilasyon yolu ile sonradan aktive olmaktadır. Tip 1 (AMHR1) ve tip 2 (AMHR2) olmak üzere iki spesifik reseptör ile serin/treonin kinaz yolağına bağlanmaktadır. AMHR2 müllerien kanal mezenkimi ile granuloza ve teka hücrelerinde tespit edilmiştir. AMHR1'in etkileri tam olarak bilinmemektedir (82).

AMH sentezinin esas olarak kadın ve erkek reproduktif organlarında gerçekleştiği düşünülmektedir. AMH üretimi fetal evrede erkek fetusta 7.haftada başlayıp müllerien kanalların regresyonunu sağlayarak erkek üreme organlarının gelişimine yardımcı olur. Kadınlarda ise AMH sentezinin 36. haftaya kadar olmaması sonucu müllerien kanaldan dışı üreme organlarının fallop tüpleri, uterus ve vajen üst 1/3 bölümü gelişmektedir. Doğumda ve yaşamın ilk iki yılında serumda eser düzeyde tespit edilebilen AMH, 2-4 yaşları arasında bir miktar artış gösterip, puberteye kadar aynı seviyede kalır. Reprodüktif dönemde yirmili yaşlarda pik yaptıktan sonra menopoz dönemine kadar düşüş eğilimine girdiği öne sürülmektedir (83).

Serum AMH düzeylerinin yaşa göre değişimine ilişkin en büyük hasta popülasyonu ile yapılan çalışma, Seifer ve arkadaşları tarafından 24-50 yaş arası 17.120 kadın hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; AMH düzeyi median (ortanca) değere göre incelendiğinde, 26 yaşından beş yıllık periyotlar halinde 35 yaşına kadar 0.2 ng/ml/yıl, 35 yaşından 50 yaşa kadar ise 0.1 ng/ml/yıl düzeyinde düşüş gösterdiği raporlanmıştır. En yüksek AMH düzeyinin ise 24 yaşında tespit edildiği vurgulanmaktadır (84).

Over dokusunda folikül gelişimi primordial folikül basamağından başlayıp, preantral, <4 mm antral ve antral folikül basamaklarından sonra preovulatuvar dominant folikül basamağı ile sonlanmaktadır. AMH'nın folikül gelişimi üzerine etkileri, antral folikül çapı >4 mm olana kadar devam etmekte olup, bu döneme kadar FSH bağımsız

olarak etki etmektedir. AMH sentezi bu folikülleri saran granuloza hücrelerinde gerçekleşmektedir. Antral folikül çapı 6-8 mm değerlerine ulaştıktan sonra FSH etkisi ile dominant folikül gelişimi tamamlandığı, AMH sentezinin gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Atrezik foliküller, teka, preovulatuvar folikül ve korpus luteumda da AMH tespit edilmemiştir (85, 86). Dominant folikül seçiminde AMH ve FSH arasında negatif etkileşim mevcuttur. Sonuç olarak, AMH sentezi ve etkisinin preantral folikül sayısı ile ilişkili olduğu ortaya atılmıştır.



Şekil 2.3. Foliküler gelişim ve AMH salgısının etkileri

Yapılan in vivo ve in vitro fare deneylerinde, AMH bulunmayan over dokusu AMH bulunan ortamda gözlenmiş, 48 saat sonra büyüyen folikül sayısında % 50'ye varan oranda azalma tespit edilmiştir. AMH eksikliğinde foliküllerin FSH'ya daha duyarlı duruma geldiği, AMH'nın primordial folikül gelişimini azaltarak preantral folikül sayısını azalttığı bildirilmiştir (87). AMH'nın erken foliküler dönem etkileri ve antral folikül gelişimine olan katkıları nedeni ile over rezervinin spesifik bir belirteci olduğu düşünülmektedir.

Over rezervi ve oosit kalitesi açısından incelenen AMH'nın, ilerleyen yıllarda hiperandrojenemi kliniği olan hastalarda daha yüksek olduğu farkedilmiştir. Erişkinlerde serum androjen düzeyi ve antral folikül sayısı arasında doğru orantı olduğu öne sürülmüştür. Primordial ve preantral foliküllerde AMH sentezinin olması, PKOS hastalarında preantral folikül sayısının fazlalılığı ve bu hastalarda granuloza hücrelerinde AMH sentezinin artması sonucu, AMH'nın PKOS hastalarının tanı ve takibinde yeri olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda PKOS hastaları normal hasta grubu ile karşılaştırılmış ve AMH seviyesinde yükseklik tespit edilmiştir. AMH seviyesinin PKOS tanısında sensitivitesi % 92, spesifitesi % 67 olarak hesaplanmıştır (88). PKOS fenotipleri

ve AMH arasındaki ilişki incelendiğinde, hiperandrojenemik anovulatuvar kadınlarda hiperandorjenemik ovulatuvar hastalara göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Amenoreik PKOS hastaları ile oligomenoreik hastaları karşılaştıran bir diğer çalışmada ise amenoreik hastalarda AMH yüksekliği izlenmiştir (89). Çalışmalar doğrultusunda AMH düzeyinin PKOS semptomları ve şiddeti ile de korelasyon göstereceği ve tedavi yanıtları açısından değerlendirilebileceği düşünülmüştür.

PKOS hastalarında AMH ölçümünün antral folikül sayısına ilişkin kullanımı öne sürülmektedir. Transvajinal usg kullanılamayan adolesan hastalarda, obezite nedeni ile optimal değerlendirmenin sağlanamadığı transabdominal görüntülemelerde antral folikül sayısının yerine kullanılabilecek bir belirteçtir. Rotterdam kriterleri doğrultusunda hiperandrojenemi kriterini karşılamayan hastalarda androjen seviyelerinin yerine kullanılabileceği düşünülmektedir (90).

AMH serum seviyesinde menstruel siklusun evreleri boyunca değişiklik izlenmemektedir (91). Bu özelliği over rezervini değerlendirmek amacı ile kullanılan FSH, inhibin-B düzeyi veya antral folikül sayımından üstün kılmaktadır. FSH ve inhibin-B ölçümlerine diğer üstünlüğü, yaşa bağlı over rezervi değişikliklerini göstermede daha erken bir belirteç oluşudur. AMH seviyesinin over rezervinde kullanılmasını sağlayan diğer avantajı, sentezinin tamamen over kaynaklı olmasıdır. Postmenopozal kadınlar veya ooforoktemi yapılanlarda AMH seviyelerinin eser düzeye gerilediği gösterilmiştir.

De Vet ve arkadaşları tarafından 41 normoovulatuvar kadın hasta üzerinde 7 yıl boyunca serum AMH, FSH, inhibin-B düzeyleri ve antral folikül sayıları ile izlenmiştir. Çalışmanın sonunda FSH, inhibin-B ve antral folikül sayılarında değişiklik izlenmezken, AMH seviyesinin yaşla korele olarak azaldığı, postmenopozal hastalarda tespit edilemeyecek seviyeye düştüğü gösterilmiştir (92).

AMH ölçümü hasta aç veya tok durumdayken yapılabilir. AMH seviyesinin ovaryen granuloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı değişim gösterdiği, granuloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir (93).

AMH, over rezervini göstermenin yanı sıra, PKOS tanısı sonrası kötü yanıt ve klinik fenotiplendirmede, infertilite tedavisi takibinde, OHSS öngörülmesinde de kullanılabilen bir belirteçtir. Prematür ovaryen yetmezlik tanısında da FSH düzeyi ve klinik bulgularla beraber değerlendirilmektedir.

Overin granuloza hücreli tümörlerinde de belirteç olarak kullanılabilir. Granuloza hücreli tümör tespit edilen hastalarda tanı anında % 93'e varan oranlarda yükseldiği gösterilmiştir. Ooforektomi sonrası takibi yapılan olgularda, rekürrens ortaya çıkmadan önce AMH seviyelerinde yükselme izlenmiştir (94). Granuloza hücreli tümörlerin takibinde de kullanılması önerilmektedir. Erkeklerde sertoli hücrelerinden de sentezlendiği için spermatogenez ve fertilité hakkında yol göstericidir. AMH düzeyi testis dokusunun varlığını gösterdiği için kromozomal anomali ya da androjen insensitivite sendromlarında ayırıcı tanıda kullanılabilir (95). Primordiyal folikülden antral folikül oluşumuna kadar geçen evre gonadotropin düzeyinden bağımsızdır. Hipofizektomili ya da hipopituatirizmi olgularda da antral folikül gelişiminin olduğu gösterilmesi üzerine, AMH düzeyi sekonder amenore tespit edilen hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm ile hipergonadotropik hipogonadizm ayırıcı tanısında kullanılabilir (96).

PKOS tanısında AMH değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü (sensitivite ve spesifite) açısından çeşitli araştırmalar yapılmakla birlikte, eşik değer (cut-off) konusunda uluslararası fikir birliğine ulaşılmamıştır. Literatür incelendiğinde, AMH'nın PKOS tanısında tek başına kullanımı ile diğer kriterlerle beraber kullanımını içeren çalışmalar sonucu tanı ve takip kriterleri arasında yer almasının üzerinde durulmaktadır.

Dewailly ve arkadaşlarının 240 hasta ile yaptığı çalışmada AMH eşik değeri % 92 sensitivite ve % 97 spesifite ile 35 pmol/L olarak hesaplanmıştır (97). Svetlana ve arkadaşlarının 100 PKOS hastası ile yaptığı çalışmada, PKOS hastaları fenotiplerine göre gruplandırılarak AMH için eşik değeri belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucu sağlıklı referans grupta AMH 2.63 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Fenotip A ile uyumlu hastalarda AMH 9.7 ng/ml (8.3-14.9), fenotip B olan hastalarda 4.3 ng/ml (4.08-5.61), fenotip C grubunda 5 ng/ml (4.25-6.37) ve hiperandrojenemi izlenmeyen fenotip D'de ise 9.1 ng/ml (7.9-9.2) olarak tespit etmişlerdir (98). İliodromiti ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde % 80 sensitivite ve % 83 spesifite ile AMH için eşik değeri 4.7 ng/ml olarak hesaplanmıştır (99).

PKOS ve AMH ilişkisi üzerine Zhao ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan meta-analiz çalışmada ise AMH'nın yaş ile olan değişimi ve hastalığın heterojen fenotipleri göz önüne alınarak yeni bir eşik değeri belirlenememiştir. Evliyaoğlu ve arkadaşları, 14-50 yaş arası 1132 PKOS ve 3055 sağlıklı kontrol hastasını içeren retrospektif bir çalışmada AMH değeri için ROC eğrisini kullanarak eşik değeri hesaplamışlardır. Çalışma sonuçları doğrultusunda PKOS grubunda kontrol grubuna göre

AMH düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş AMH için PKOS tanısında eşik değer % 89.4 sensitivite ve % 96.19 spesifite ile 5.33 ng/ml olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada, sağlıklı popülasyonda AMH ile yaş arasında negatif korelasyon bildirilirken, PKOS hastalarında AMH ile yaş arasında korelasyon bulunmamıştır (100). AMH'nın over rezervi göstergesi olarak reproduktif dönemde 4-6.8 ng/ml değerleri arasında olması normal aralıkta olduğunu düşündürmektedir. Erişkinlerde AMH seviyesine göre over rezervi beş grupta değerlendirilebilmektedir (101).

≤ 0.3 ng/ml: çok düşük rezerv

0.3-2.2 ng/ml: düşük rezerv

2.2-4 ng/ml: düşük-normal rezerv

4-6.8 ng/ml: normal rezerv

> 6.8 ng/ml: PKOS uyumlu

Sonuç olarak, AMH over patofizyolojisini değerlendirme amacı ile kullanılabilen bir belirteçtir. Over rezervini belirleyebilmesi, primordial ve preantral foliküllerden sentezlenmesi, aromataz inhibisyonu yaparak hiperandrojenemi patofizyolojisinde rolü olması ve menstruel siklus boyunca değerlendirilebiliyor olması ile PKOS tanısı açısından değerli bir biyokimyasal parametre potansiyeli taşımaktadır.

2.3. Insulin Like Peptide 5 (INSL5)

Insulin like peptide 5 (INSL5), 1999 yılında keşfedilmiş, insülin peptid ailesinin G protein kaplı RXFP4 (relaxin family peptide receptor) reseptörü üzerinden etki gösteren bir üyesidir (102). Polipeptid yapıda olup, pre-pro formda sentezlenmekte, birbirine disülfid bağlarla bağlı üç alt yapıdan oluşmaktadır. INSL5 mRNA'sı kolon, rektum ve uterus başta olmak üzere daha düşük düzeylerde hipofiz bezi, tiroid, böbrekler, beyin, prostat, mide, akciğerler, plasenta, overler ve testiste eksprese edilir. Spesifik RXFP4 reseptörü RT-PCR yöntemi ile kalp, iskelet sistemi, tükürük bezleri, mesane, böbrekler, karaciğer, mide, jejunum, overler, prostat ve kemik iliğinde tespit edilmiştir. INSL5/RXFP4 sisteminin fizyolojik rolünü anlama amacı ile çeşitli hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır (103).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, INSL5'in sperm kuyruğunda lokalize olduğu izlenmiştir. INSL5 geni baskılanan farelerde spermatogenezde bozulma ve fertilitede azalma olduğu görülmüştür. Hipotalamus ve testiste INSL5 ekspresyonu olması, peptitin hipotalamogonadal aks üzerinde etki sağlayarak reproduktif sistem üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (104). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde insan sperminde INSL5 lokalizasyonu tespit edilmiştir. INSL5'in spermin mitokondriyal aktivitesi üzerine etkileri sayesinde sperm motilitesindeki düşüşü engelleyerek infertilitenin azaltılmasında rolü olduğu belirtilmiştir (105). INSL5 düzeyi ve erkek fertilitesi üzerine yapılan çalışmalar, aynı peptitin over dokusunda da eksprese edilmesi nedeni ile kadın reproduktif sistemi üzerine etkilerini araştırma düşüncesine yol açmıştır. PKOS tanılı kadın hastalar ile aynı yaş ve beden kitle indeksine sahip sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarında INSL5 düzeyinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hem PKOS, hem de sağlıklı grupta fazla kilolu bireylerde daha yüksek düzeylerde INSL5 tespit edildiği, ayrıca INSL5 düzeyinin HOMA-IR, SAI, LH ve CRP düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (106).

Gut-peptit hormonların tip 2 DM, obezite ve metabolik sendrom patofizyolojilerindeki rolleri araştırılmakta ve hedef-tedavi stratejileri açısından incelenmektedir. Kolonik enteroendokrin-L hücrelerinde bulunan INSL5'in akut ve kronik açlık sonucu kalori kısıtlamasına verdiği yanıtın incelendiği bir hayvan çalışmasında, INSL5 salınımının oreksijenik özellik gösterdiği ve kalori kısıtlaması sonucu salınımının arttığı gösterilmiştir. Aynı enteroendokrin hücre gruplarından salgılanan glukagon-like peptide-1 (GLP-1) ve peptit YY gibi anoreksijenik hormonların aksine, INSL5'in iştahı arttırdığı öne sürülmüştür (107). INSL5'in kolorektal L hücrelerindeki ekspresyonu ile ilişkili yapılan diğer hayvan çalışmalarında, serum INSL5 düzeyinin açlıkla artıp, gıda alımı sonrası düştüğü gözlenmiştir. Fareler üzerinde yapılan genetik bir çalışmada INSL5 düzeyinin azalması sonucu pankreas beta hücre sayısında ve insülin üretiminde azalma sonucu serum glukoz düzeyinde yükselme olduğu izlenmiştir (104). Ayrıca, glukoz bağımlı insülin sekresyonu ve GLP-1 düzeyinin INSL5 ile indüklendiği in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (108). Obez fareler üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada ise, daha önce yapılan çalışmaların aksine, akut

ve kronik sürelerde ve yüksek dozlarda INSL5 veya sentetik analogları uygulanan farelerde enerji metabolizması veya glukoz homeostazı üzerine anlamlı bir etki gösterilememiştir (109).

INSL5 düzeyinin metabolik ve hormonal parametrelerle ilişkisini insanlar üzerinde inceleyen bir çalışmada, obez ve normal kilolu kadın ve erkek hastalar ile bariyatrik cerrahi operasyonu yapılan erkek hastalardan oluşturulan iki ayrı kohort araştırılmıştır. İlk grupta obez erkeklerde INSL5 düzeyinin testesteron ve serum lipid düzeyleri ile negatif, kortizol düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Obez kadınlarda ise INSL5 düzeyinin CRP düzeyi ile güçlü negatif korelasyonu tespit edilebilmiş, diğer metabolik parametrelerle ilişkisi ortaya konulamamıştır. Obez olmayan grupta, kadınlarda erkeklere oranla INSL5 düzeylerinde 1.6 kat yükseklik ($p<0.005$) izlenmiştir. Obez grupta ise cinsiyetler arası anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bariyatrik cerrahi sonrası değerlendirilen grupta ise INSL5 düzeyinde anlamlı azalma olduğu gözlenmiş ve bu durumun adipoz dokudaki kayıp ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (110).

INSL5'in memelilerde glukoz homeostazı ile ilişkilerinin ortaya koyulduğu, hayvan deneylerinde de fertilite ile ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte, peptitin fizyolojik fonksiyonları henüz netlik kazanamıştır. Son dönemlerde obezite ve insan çalışmaları üzerine yoğunlaşmaya başlanılsa da henüz yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır. Kadınlarda da androjen düzeyleri ve insülin direnci gibi metabolik ve hormonal parametrelerle ilişkili olabileceğini gösteren kısıtlı çalışmalar, PKOS patofizyolojisinde de rolü olabileceğini düşündürmüştür.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmaya Şubat 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler alındı. Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21.02.2019 tarih ve 2019/25 sayılı onayı ile yapıldı. Tüm hastalara araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip yazılı onam alındı. Çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından BAP-2020.08.30.1445 proje numarası ile desteklendi.

Çalışmaya 18 ile 35 yaş aralığında, Rotterdam 2003 tanı kriterleri doğrultusunda PKOS tanısı alan 45 hasta ile, kronik bir hastalığı bulunmayan sağlıklı 35 birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm hastaların anamnezleri, fizik muayene, laboratuvar ve ultrasonografik ölçüm bilgileri, ilgili hasta değerlendirme formlarına not edildi.

Anamnezde komorbid hastalık durumu, ilaç kullanım öyküsü ve soygeçmiş özellikleri sorgulandı. Tüm hastalarda menstruel durum değerlendirildi ve normal, oligomenore ve amenore olarak not edildi. 21-45 gün arasında düzenli aralıklarla siklus varlığı normal, menstrasyonların yılda 8'den az olması ya da 45 günden uzun aralıklarla gerçekleşmesi oligomenore, normal siklusları olan bir bireyde 3 siklus boyunca menstrasyon olmaması sekonder amenore olarak tanımlandı. Fizik muayenede sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri not edildi.

Ayırıcı tanıda yer alabilen hastalıklar açısından virilizasyon bulguları (kliteromegali, temporal alopesi, seste kalınlaşma) değerlendirildi. Hiperkortizolemi yapabilecek hastalıklar açısından cushingoid görünüm, buffalo hörgücü, aydede yüzü görünümü, mor stria varlığı incelendi. Hiperandrojenizmin klinik bulguları açısından hirsutizm, akne, alopesi varlığı değerlendirildi. Hirsutizm skorlaması modifiye Ferriman-Gallwey skorlama yöntemi ile aynı hekim tarafından yapıldı. Üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst batın, alt batın, kolun üst kısmı, önkol, uyluk ve bacaklar 0-4 arasında skorlandı ve her vücut bölgesinin skoru her hasta ve kontrol grubu için kaydedildi. Her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan

verildi. 8'in altındaki skor normal kabul edilirken, 8 ve üzerindeki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm varlığı kabul edildi. Total testosteron ve/veya DHEAS düzeylerinin referans değerlerin üzerinde olması hiperandrojenemi olarak kabul edildi (DHEAS >467.7 µg/dl, total testesteron >1.37 nmol/L).

PKOS tanısı konulan hastalar Rotterdam 2003 kriterleri doğrultusunda dört fenotipe ayrıldı. Hiperandrojenemi, polikistik over morfolojisi ve oligomenorenin olduğu grup fenotip A, sadece hiperandrojenemi ve oligomenore kliniği olan hastalar fenotip B olarak değerlendirildi. Hiperandrojenemi ve polikistik over görünümünün beraber izlendiği, ancak irregüler menstruel siklus bulgusunun olmadığı hastalar fenotip C olarak gruplandırıldı. Oligomenore ve polikistik over morfolojisinin beraber olduğu, hiperandrojeneminin olmadığı hastalar fenotip D olarak gruplandırıldı.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Bel çevresi, mezura ile umbilikus ve her iki iliak kemik üst kısmından beli çevreleyerek, göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre baz alınarak ölçüldü. Kalça çevresi mezura ile kalçanın en geniş çevresi ölçülerek değerlendirildi. Hastaların boyları ayakkabısız olarak stadiometre ile santimetre biriminde ölçüldü. Ağırlık ölçümü ayakkabı ve çorapsız, günlük kıyafetlerle TANITA marka cihaz ile ölçüldü. Hastaların yağ ve kas kütleleri, yağ ve kas kütlelerinin vücut ağırlığına göre yüzdeleri ve bazal metabolizma hızları (kcal) not edildi.

Tüm hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. VKİ kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı. VKİ'lerine göre hastalar dört ayrı gruba ayrıldı. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre VKİ 18.5 kg/m^2 değerinden düşük olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m^2 arasında olanlar normal, 25-29.9 kg/m^2 arası kilo fazlalığı, 30-39.9 kg/m^2 obezite ve ≥ 40 kg/m^2 morbid obezite olarak kabul edildi.

3.3. Dışlama Kriterleri

Hipotiroidi, hipertiroidi, Cushing sendromu, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, akut veya kronik renal yetmezlik, aktif inflamasyon, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer parankim hastalığı, diyabetes mellitus, aktif veya remisyonda malignite öyküsü olan, polikistik over sendromu nedeniyle son 6 ay içinde

tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bilinen akut ve kronik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak alındı. 18 yaşından küçük ya da 35 yaşından büyük kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Venöz kan örnekleri, menstruasyonun 2-5. günleri arasında ön koldan sabah saat 08.00 ile 9.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru tüpler (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) kullanıldı. Kan örnekleri AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında rutin olarak 1500 x g'de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Alikotlanan serumlar, -80° C'de dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklandı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden tam kan sayımı, kortizol, glukoz, insülin, CRP, lipid paneli, LH, FSH, estradiol, serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S, SHBG ve 17-OH progesteron düzeyleri çalışıldı.

Glikoz, CRP ve lipid paneli düzeyleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe ve kortizol, insülin, LH, FSH, estradiol, serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S, SHBG ve 17-OH progesteron düzeyleri Architect i2000SR (Abbott, IL, ABD) otoanalizöründe ölçüldü.

Serbest androjen indeksi (SAİ); $[100 \times (\text{total testesteron (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)})]$ formülü ile hesaplandı. İnsülin direnci, (HOMA-IR) (açlık glukoz (mg/dL) x açlık insülini (μU/mL)/405 formülü ile hesaplandı.

Tam kan sayım parametreleri ölçümü için etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren kan toplama tüpüne (BD Vacutainer K2E 5.4 mg Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) tam kan alındı. Tam kan sayımı için örnekler aynı gün içinde 10 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra Cell Dyn 3700 (Abbott, IL, ABD) cihazında çalışıldı.

Çalışma günü kademeli olarak çözdürülen serum örnekleri 1000 x g'de 4°C'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant Anti Mullerian hormon (AMH) ve Insulin like peptide 5 (INSL5) çalışmak için kullanıldı. AMH ve INSL5 ölçümünde

USCN ELISA Kit (Lot: L191105131, L191105151, USCN life science KIT INC. Wuhan USCN Business Co., Ltd. Hubei 430056, PRC) kullanıldı.

Serum AMH konsantrasyonları USCN Life Science Instruments'tan (Wuhan, Çin) ELISA kitleri ile analiz edildi. Kit, insan serumu, plazma, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılardaki AMH'nın in vitro kantitatif ölçümü için bir sandviç-enzim immünolojik testidir. Bu deneyde kompetitif inhibisyon enzimi immünoanaliz tekniği kullanıldı. AMH'ya özgü bir monoklonal antikor, bir mikropilaka üzerine önceden kaplı idi. Biotin etiketli AMH ve etiketsiz AMH arasında, AMH'ye özgü önceden kaplanmış antikor ile kompetitif inhibitör reaksiyonu başlatıldı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış konjugat yıkandı. Daha sonra, Horseradish Peroksidaz'a (HRP) konjüge edilmiş avidin her mikropilaka kuyusuna eklenerek inkübe edildi. Bağlı HRP konjugatı miktarı, numunedeki AMH konsantrasyonu ile ters orantılıydı. Substrat çözeltisinin ilave edilmesinden sonra, geliştirilen rengin yoğunluğu numunedeki AMH konsantrasyonu ile ters orantılıydı. Bu tahlil sisteminde tahliller içi ve tahliller arası varyasyon katsayısı sırasıyla % 10 ve % 12'nin altında idi. AMH kitinin algılama aralığı 185.2 ile 32000 pg/ml arasında idi. Minimum saptanabilir AMH dozu tipik olarak 64.9 pg/ml'den azdı.

Serum INSL5 konsantrasyonları USCN Life Science Instruments (Wuhan, Çin) ELISA kitleri ile analiz edildi. Kit, insan serumu, plazma, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılardaki INSL5'in in vitro kantitatif ölçümü için bir sandviç-enzim immünolojik testidir. Bu kit içinde sağlanan mikropilaka, INSL5'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Daha sonra standartlar ve örnekler, INSL5'e özgü biyotin ile konjüge edilmiş bir antikor ile uygun mikropilaka kuyularına eklendi. Daha sonra, Horseradish Peroksidaz'a (HRP) konjüge edilen Avidin, her bir mikropilaka kuyusuna eklendi ve inkübe edildi. Tetrametilbenzidin (TMB) substrat çözeltisi ilave edildikten sonra, sadece INSL5 biyotin-konjüge edilmiş antikor ve enzim-konjüge edilmiş Avidin içeren kuyucuklar renkte bir değişikliği izlendi. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sona erdirildi ve renk değişimi, 450 nm $\pm$ 10 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerdeki INSL5 konsantrasyonu, numunelerin optik yoğunluğu ile standart eğri karşılaştırılarak belirlendi. Bu tahlil sisteminde tahliller içi ve tahliller arası varyasyon katsayısı sırasıyla % 10 ve % 12'nin altında idi. INSL5 kitinin algılama aralığı 310.2 ile 60000 pg/ml arasında idi. Minimum saptanabilir INSL5 dozu tipik olarak 130.3 pg/ml'den azdı.

3.5. Pelvik Ultrasonografi (USG)

Hastaların ve kontrol grubunun pelvik USG incelemeleri, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde Voluson 730 Pro marka cihazla, 3.5 - 6 MHz frekansları arasında değerlendirme yapabilen cine-loop fonksiyona sahip konveks proba yapıldı. İncelemeleri, tek bir kadın hastalıkları ve doğum hekimi gerçekleştirdi. Tüm hastalarda her iki overin uzunluk, genişlik ve yüksekliği sagittal ve koronal planlarda ölçüldü. Over hacmi elipsoid formüle ((uzunluk x genişlik x yükseklik) x $\pi/6$) göre hesaplandı. Rotterdam 2003 kriterlerine göre hacmi 10 ml ve üzeri olan overler büyük olarak kabul edildi. Her bir overde bulunan folikül sayısı kaydedildi. Rotterdam kriterleri doğrultusunda her bir overde tipik periferik foliküler dizilim gösteren 2-9 mm boyutlarında ≥ 12 folikül bulunması veya over hacminde artış (>10 ml) olması polikistik over morfolojisi olarak kabul edilip not edildi. Uterus boyutları ölçülerek uterin volüm $0.52 \times (\text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik})$ formülü ile hesaplandı.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağlamadığından karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Anal grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Belirleyici faktörler için kategorik değişken için Lojistik Regresyon Analizi, sayısal değişkenler için Lineer Regresyon Analizi yapıldı. Eşik değer incelenmesinde ROC Curve Analizi kullanıldı. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. PKOS ve Kontrol Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada PKOS tanılı 45 kadın hasta ile aynı yaş grubunda 35 sağlıklı kontrol hastası verileri değerlendirildi. 18 ile 35 yaş arası kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, olguların ortalama yaşları PKOS grubunda 22.9 ± 3.5 yıl, kontrol grubunda 24.2 ± 4.0 yıl idi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.192$).

Olguların antropometrik ölçümleri incelendiğinde; çalışma gruplarında boy ortalaması ve vücut ağırlığı değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.180$, $p=0.067$). Olguların vücut kitle indeksi (VKİ), PKOS grubunda 25.6 ± 6.4 kg/m², kontrol grubunda 22.2 ± 2.9 kg/m² idi. PKOS grubunda VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p=0.019$). Kontrol grubunda 29 olgu (% 82.9) normal kilolu, 4 olgu (% 11.4) fazla kilolu, 1 olgu (% 2.9) obez ve 1 olgu (% 2.9) zayıf idi. PKOS grubunda 23 hasta (% 51.1) normal kilolu, 6 hasta (% 13.3) fazla kilolu, 10 hasta (% 22.2) obez, 4 hasta (% 8.9) zayıf ve 2 hasta (% 4.4) morbid obez idi.

Ortalama bel çevresi PKOS grubunda 81.4 ± 13.9 cm, kontrol grubunda 70.9 ± 8.4 cm idi. Bel çevresi PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). Ortalama kalça çevresi PKOS olgularında 104.8 ± 12.4 cm, kontrol olgularında 98.7 ± 7.3 cm idi. PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p=0.016$). Bel kalça oranı da PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derece yüksek tespit edildi ($p<0.001$).

Hastaların ayrıntılı vücut analiz ölçümlerinde PKOS grubunun yağ kitlesi ($p=0.043$) ve yağ yüzdesinin ($p=0.037$) kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Yağsız kas kitlesi ($p=0.550$), kas kitlesi ($p=0.602$) ve bazal metabolizma hızı ($p=0.376$) ölçümü arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Hastaların sistolik kan basıncı (mmHg) ölçümleri ($p=0.427$) ve diyastolik kan basıncı (mmHg) ölçümleri ($p=0.947$) arasında PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

PKOS grubunun F&G skoru 12.2 ± 4.5 , kontrol grubunun 1.5 ± 1.5 idi. F&G skoru PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

Tablo 4. 1. PKOS grubu ve kontrol grubunun klinik ve antropometrik verileri

		PKOS Grubu	Kontrol Grubu	
		Ort. $\pm$ SD (Min - Maks)	Ort. $\pm$ SD (Min - Maks)	p
Yaş (yıl)		22.9 ± 3.5 (18 - 31)	24.2 ± 4.0 (18 - 33)	0.192 [#]
Boy (cm)		162.6 ± 5.8 (146 - 173)	164.3 ± 5.4 (156 - 176)	0.180*
Kilo (kg)		67.7 ± 17.5 (44.1 - 111)	60.0 ± 9.1 (48 - 92)	0.067 [#]
VKİ (kg/m ²)		25.6 ± 6.4 (17 - 42.9)	22.2 ± 2.9 (17.8 - 33.4)	0.019[#]
VKİ n (%)	<18.5	4 (8.9)	1 (2.9)	0.015
	18.5 - 24.9	23 (51.1)	29 (82.9)	
	25 - 29.9	6 (13.3)	4 (11.4)	
	30 - 39	10 (22.2)	1 (2.9)	
	40 ve üstü	2 (4.4)	0 (0.0)	
Bel Çevresi (cm)		81.4 ± 13.9 (60 - 118)	70.9 ± 8.4 (59 - 105)	<0.001[#]
Kalça Çevresi (cm)		104.8 ± 12.4 (87 - 138)	98.7 ± 7.3 (89 - 120)	0.016[#]
Bel Kalça Oranı		0.77 ± 0.07 (0.63 - 0.97)	0.72 ± 0.05 (0.60 - 0.88)	<0.001*
F&G Skor		12.2 ± 4.5 (4 - 27)	1.5 ± 1.5 (0 - 5)	<0.001[#]
Sistolik KB (mmHg)		115.7 ± 12.0 (90 - 140)	114.3 ± 8.8 (100 - 130)	0.427 [#]
Diyastolik KB (mmHg)		67.1 ± 9.3 (45 - 90)	67.3 ± 7.8 (55 - 80)	0.940 [#]
Yağ Kitlesi (kg)		21.2 ± 12.3 (4.1 - 52.7)	15.3 ± 7.4 (5.25 - 40.3)	0.043[#]
Yağ Yüzdesi (%)		28.4 ± 9.9 (9.3 - 48.1)	23.9 ± 7.2 (13.5 - 43.8)	0.037*
Yağsız Kas Kitlesi (kg)		46.5 ± 6.2 (37.3 - 62.2)	44.9 ± 3.3 (38.2 - 51.8)	0.550 [#]
Kas Kitlesi (kg)		44.3 ± 5.7 (37.2 - 59.1)	42.7 ± 3.1 (36.3 - 49.2)	0.602 [#]
Bazal Metabolizma Hızı (kkal)		1456.7 ± 201.0 (1197 - 1967)	1389.6 ± 100.1 (1252 - 1647)	0.376 [#]

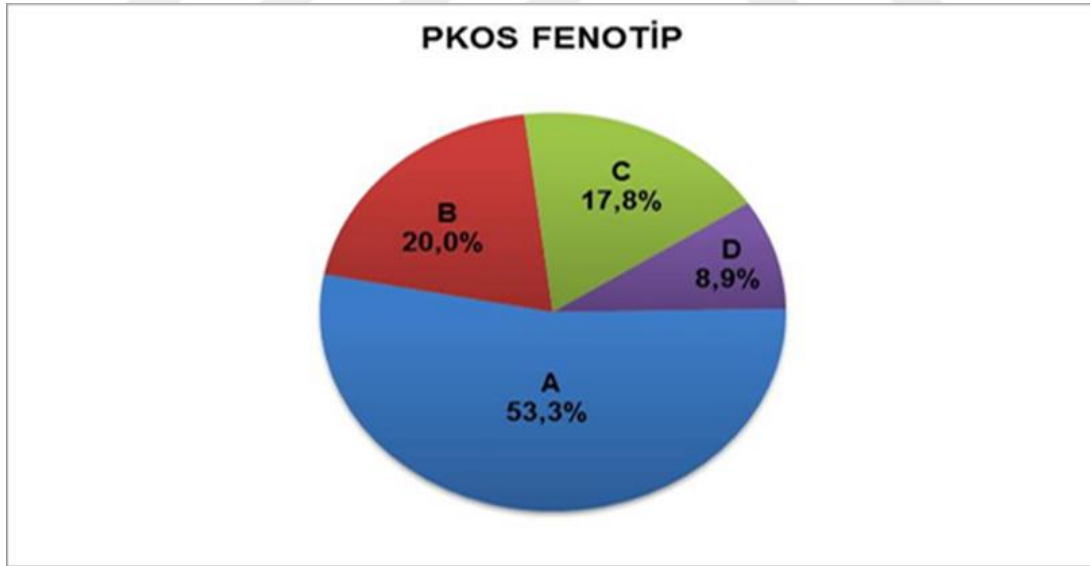
*Student t Test [#]Mann Whitney U Test, $p<0.05$ anlamlılık düzeyi; VKİ: Vücut kitle indeksi; KB:kan basıncı; F&G: Ferriman-Gallwey

4.2. PKOS Grubunun Klinik ve Fenotipik Özellikleri

PKOS hasta grubu 4 fenotipe göre incelendiğinde, 24 hastanın (% 53) fenotip A, 9 hastanın (% 20) fenotip B, 8 hastanın (% 17.8) fenotip C ve 4 hastanın (% 8.9) fenotip D özelliği gösterdiği tespit edildi.

Tablo 4. 2. PKOS hasta grubunun fenotip ve klinik özellikleri

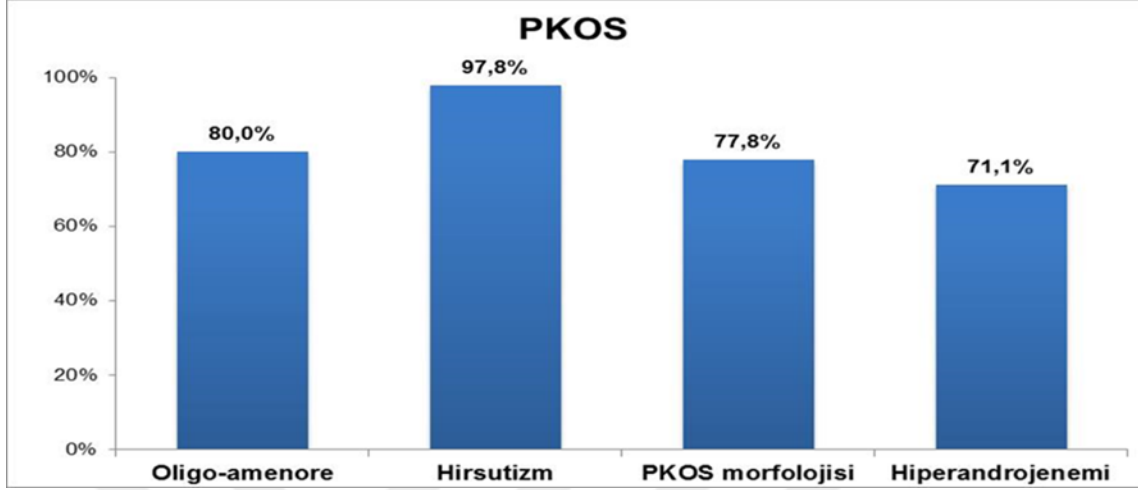
	N	%
Fenotip		
Fenotip A	24	53.3
Fenotip B	9	20.0
Fenotip C	8	17.8
Fenotip D	4	8.9
Oligo-amenore	36	80.0
Hirsutizm	44	97.8
PKO morfolojisi	35	77.8
Hiperandrojenemi	32	71.1



Şekil 4. 1. PKOS hasta grubunun fenotip dağılımı

PKOS tanı kriterlerinde yer alan oligomenore ve amenore, hirsutizm, polikistik over morfolojisi ve biyokimyasal hiperandrojenemi açısından değerlendirilen PKOS hastalarının 36'sında oligomenore (% 80), 44'ünde (% 97.8) hirsutizm mevcuttu.

Olguların 35'inde (% 77.8) ultrasonografik görüntüleme ile polikistik over görünümü, 32'sinde (% 71.1) biyokimyasal hiperandrojenemi tespit edildi (Şekil 4.2.).



Şekil 4. 2. PKOS hasta grubunun klinik özellikleri

4.3. PKOS ve Kontrol Gruplarının Ultrasonografik Bulguları

PKOS ve kontrol grubunun over hacimleri değerlendirildiğinde; PKOS grubunun ortalama over hacmi 11.3 ± 2.4 ml, kontrol grubunun ortalama over hacmi 6.4 ± 1.4 ml idi. PKOS grubunda over volumünün kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$). PKOS grubunun over folikül sayısı incelendiğinde, PKOS grubunda ortalama folikül sayısı 14.7 ± 6.9 , kontrol grubunun ortalama over folikül sayısının 5.3 ± 2.4 idi. PKOS grubunda ortalama folikül sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi ($p = 0.010$). Olguların uterin volümleri hesaplandığında PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.452$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4. 3. PKOS ve kontrol gruplarının pelvik ultrasonografi özellikleri

	PKOS Hasta Grubu		Kontrol Grubu		P
	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	
Ortalama Over Volümü (ml)	11.3 ± 2.4	11.4 (5.6 – 15.6)	6.4 ± 1.4	6.2 (4.1 – 9.2)	<0.001[#]
Ortalama Folikül Sayısı	14.7 ± 6.9	16 (1.5 – 27.5)	5.3 ± 2.4	5 (3 - 8)	0.010[*]
Uterin Volüm (ml)	50.8 ± 14.8	48.9 (26.7 – 87.7)	48.9 ± 15.7	44.8 (26.9 – 98.8)	0.452 [#]

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi

4.4. PKOS Grubu ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verileri

Olguların laboratuvar bulguları incelendiğinde, PKOS grubunda DHEAS düzeyi 468.1 ± 137.9 µg/dl, kontrol grubunda 283.6 ± 95.9 µg/dl idi. PKOS grubunda DHEA-S düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derece yüksekti ($p < 0.001$). Total testesteron düzeyi PKOS grubunda 1.37 ± 0.58 nmol/L, kontrol grubunda 0.94 ± 0.33 nmol/L idi. Serbest testesteron düzeyleri PKOS grubunda 3.63 ± 1.06 pg/ml, kontrol grubunda ise 1.90 ± 0.72 pg/ml idi. PKOS grubunda total testesteron ve serbest testesteron düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$). SHBG düzeyi PKOS grubunda ortalama 33.2 ± 14.8 nmol/L, kontrol grubunda 55.4 ± 22.3 nmol/L idi. İstatistiksel olarak PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi ($p < 0.001$). Serbest androjen indeksi (SAİ), PKOS grubunda 5.05 ± 3.21 , kontrol grubunda ise 1.93 ± 0.87 idi. PKOS grubunda SAİ kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeyi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p = 0.005$).

PKOS grubunda ortalama LH düzeyi 7.03 ± 2.59 IU/L, kontrol grubunda ise 4.81 ± 2.22 IU/L idi. PKOS grubunda LH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p < 0.001$). PKOS ve kontrol grupları arasında FSH düzeyi ($p = 0.532$) ve estradiol düzeyi ($p = 0.907$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. PKOS grubunda açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla $p = 0.005$, $p = 0.04$). Açlık glukoz değeri ve kortizol değeri arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p = 0.112$, $p = 0.055$).

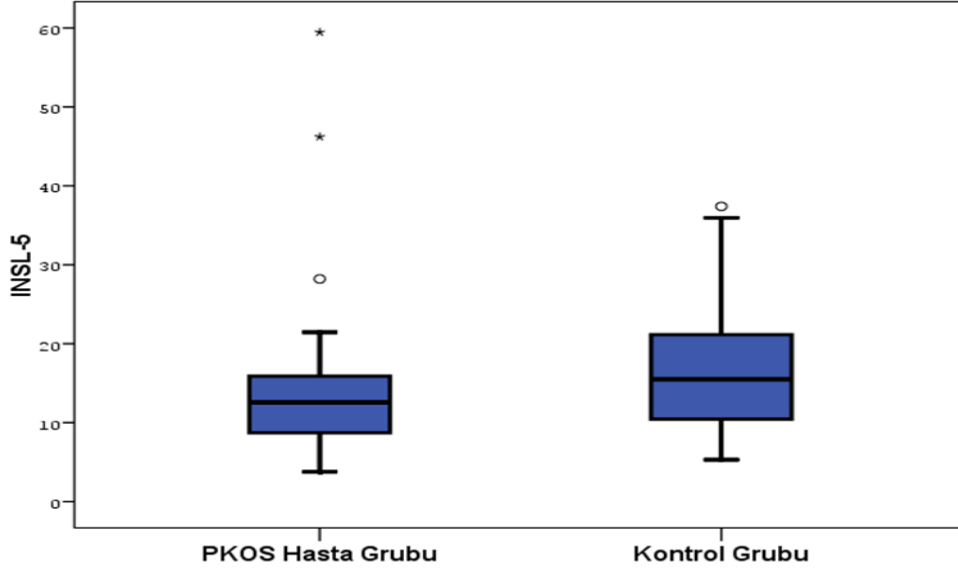
Total kolesterol düzeyi PKOS grubunda 170.1 ± 29.1 mg/dl, kontrol grubunda 155.1 ± 23.2 mg/dl idi. PKOS grubunda kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti ($p = 0.009$). LDL değeri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.005$). Trigliserid ve HDL değerleri için çalışma grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark yoktu (sırasıyla $p = 0.756$, $p = 0.209$). Ayrıntılı biyokimyasal veriler tablo 4.4.'de gösterilmektedir.

Tablo 4. 4. PKOS grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	PKOS Grubu			Kontrol Grubu			p
	Ort. $\pm$ SD	Median Maks)	(Min -	Ort. $\pm$ SD	Median Maks)	(Min -	
DHEAS ($\mu\text{g/dl}$)	468.1 $\pm$ 137.9	474.3 828.3)	(104.2 -	283.6 $\pm$ 95.9	292.3 552.5)	(101.2 -	<0.001[#]
TTEST (nmol/L)	1.37 $\pm$ 0.58	1.14 (0.64 - 2.87)		0.94 $\pm$ 0.33	0.90 (0.51 - 1.96)		<0.001[#]
STEST (pg/ml)	3.63 $\pm$ 1.06	3.67 (1.14 - 5.79)		1.90 $\pm$ 0.72	1.83 (0.53 - 4.05)		<0.001[#]
SHBG (nmol/L)	33.2 $\pm$ 14.8	32 (13 - 73.8)		55.4 $\pm$ 22.3	48.8 (15.7 - 117.5)		<0.001[#]
SAİ	5.05 $\pm$ 3.21	4.57 (1.26 - 16.74)		1.93 $\pm$ 0.87	1.77 (0.69 - 4.53)		<0.001[#]
APG (mg/dl)	88.3 $\pm$ 9.0	87 (72 - 113)		85.3 $\pm$ 5.9	84 (76 - 100)		0.112 [#]
HbA1C (%)	5.38 $\pm$ 0.33	5.40 (4.70 - 6.20)		5.37 $\pm$ 0.38	5.40 (4.70 - 6.40)		0.881*
İnsülin (mIU/L)	10.6 $\pm$ 5.4	10 (1.5 - 32.6)		7.9 $\pm$ 4.0	6.9 (3.4 - 24.4)		0.005[#]
HOMA-IR	2.34 $\pm$ 1.37	2 (0.30 - 7.70)		1.67 $\pm$ 0.91	1.35 (0.68 - 5.36)		0.004[#]
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	15.0 $\pm$ 3.2	15.4 (1.02 - 20.4)		14.1 $\pm$ 2.9	14 (7.6 - 19.5)		0.055 [#]
LH (IU/L)	7.03 $\pm$ 2.59	6.77 (2.70 - 14.20)		4.81 $\pm$ 2.22	4.23 (1.79 - 10.65)		<0.001*
FSH (IU/L)	5.27 $\pm$ 1.53	5.06 (2.35 - 11.20)		5.47 $\pm$ 1.54	5.27 (2.27 - 9.89)		0.532 [#]
Estradiol (ng/L)	41.8 $\pm$ 18.7	38 (21 - 98)		41.3 $\pm$ 22.1	39 (11 - 111)		0.907 [#]
17-OHP (ng/ml)	1.52 $\pm$ 0.42	1.58 (0.76 - 2.74)		1.26 $\pm$ 0.38	1.20 (0.49 - 2.32)		0.005*
TG (mg/dl)	82.9 $\pm$ 45.6	70 (3 - 236)		75.9 $\pm$ 31.6	71 (31 - 159)		0.755 [#]
HDL (mg/dl)	57.5 $\pm$ 10.6	57.3 (37.9 - 84.2)		61.0 $\pm$ 14.5	59.1 (29.9 - 85)		0.209*
TKOL (mg/dl)	170.1 $\pm$ 29.1	163 (127 - 254)		155.1 $\pm$ 23.2	149 (118.3 - 224)		0.009[#]
LDL (mg/dl)	95.7 $\pm$ 27.2	92.7 (54 - 175.2)		80.1 $\pm$ 19.1	75.9 (49.8 - 138.1)		0.005[#]
Cre (mg/dl)	0.72 $\pm$ 0.06	0.73 (0.59 - 0.85)		0.71 $\pm$ 0.04	0.70 (0.65 - 0.80)		0.368 [#]
GFR (ml/dk)	116.5 $\pm$ 8.3	117.3 (98.2 - 130)		116.9 $\pm$ 7.4	118.3 132.8)	(102.8 -	0.800*
ALT (U/L)	17.0 $\pm$ 12.4	13 (3.46 - 62)		12.2 $\pm$ 5.4	10 (7 - 32)		0.100 [#]
AST (U/L)	19.2 $\pm$ 8.3	17 (10 - 56)		17.1 $\pm$ 2.7	17 (13 - 21)		0.715 [#]
CRP (mg/L)	3.05 $\pm$ 3.77	1.90 (0.10 - 15.40)		3.36 $\pm$ 5.77	1.10 (0.10 - 26.6)		0.608 [#]
INSL5 (ng/ml)	14.3 $\pm$ 9.8	12.5 (3.8 - 59.5)		16.4 $\pm$ 8.4	15.5 (5.3 - 37.4)		0.103 [#]
AMH (ng/ml)	12.0 $\pm$ 8.0	10.1 (2.4 - 30.3)		4.7 $\pm$ 3.3	4.2 (2.0 - 21.9)		<0.001[#]

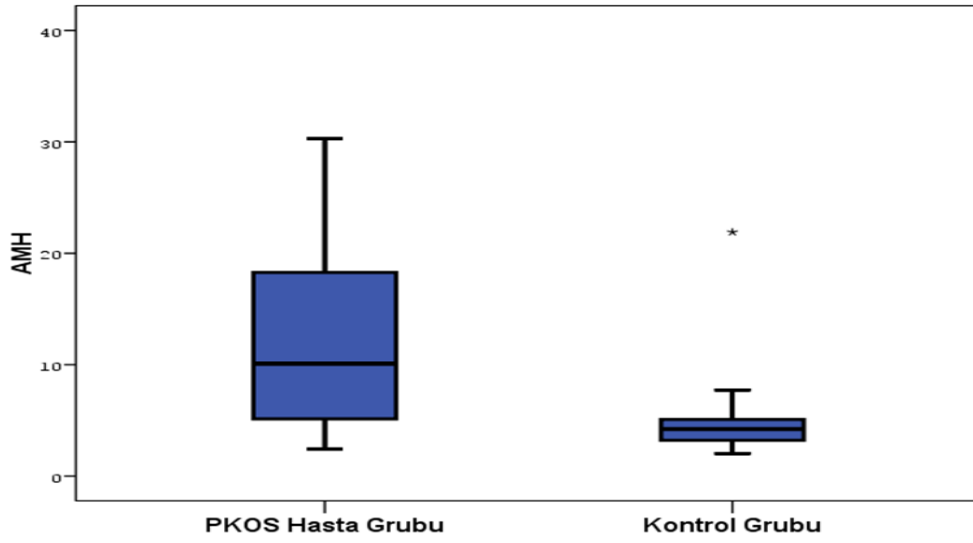
*Student t Test [#]Mann Whitney U Test, p<0.05 anlamlılık düzeyi; TTEST: total testesteron; STEST: serbest testesteron; SAİ: serbest androjen indeksi; APG: açlık plazma glukozu; LH: luteinize edici hormon; FSH: folikül uyarıcı hormon; 17-OHP: 17-hidroksi progesteron; TG: trigliserid; CRP: C-reaktif peptit; INSL5: insulin like peptide 5; AMH: anti müllerien hormon

INSL5 düzeyleri PKOS ve kontrol grupları arasında incelendiğinde, PKOS grubunda INSL5 düzeyleri 12.5 (3.8-59.5) ng/ml, kontrol grubunda 15.5 (5.3-37.4) ng/ml idi. PKOS grubu ve kontrol grubu arasında INSL5 düzeyi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.103$).



Şekil 4. 3. PKOS hasta grubu ve kontrol grubunun INSL5 düzeyleri

Gruplar arası AMH düzeyleri incelendiğinde, PKOS grubunda AMH değeri 12.0 ± 8.0 ng/ml, kontrol grubunda ise 4.7 ± 3.3 ng/ml idi. PKOS grubunda AMH düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (şekil 4.4.) ($p<0.001$).



Şekil 4. 4. PKOS hasta grubu ve kontrol grubunun AMH düzeyleri

4.5. PKOS Hastalarında Farklı Subgruplarda AMH ve INSL5 Düzeylerinin İncelenmesi

PKOS hastaları vücut kitle indekslerine (VKİ) göre, $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olmak üzere gruplandırıldığında, $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan normal ağırlığa sahip PKOS grubunda INSL5 düzeyleri $14.9 \pm 10.0 \text{ ng/ml}$, $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan fazla kilolu olan grupta ise $13.6 \pm 9.4 \text{ ng/ml}$ idi. INSL5 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.303$). Vücut kitle indeksine göre yapılan incelemede gruplar arasında AMH düzeyleri açısından da anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.711$).

INSL5 düzeyleri oligo-amenore, polikistik over morfolojisi ve hiperandrojenemi bulguları olan ve olmayan hastalarda değerlendirildiğinde INSL5 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p= 0.681$, $p=0.512$, $p= 0.881$). Oligo-amenore, polikistik over morfolojisi ve hiperandrojenemisi olan ve olmayan hastalar arasında AMH düzeyleri de benzerdi (sırasıyla $p=0.427$, $p=0.989$, $p=0.980$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4. 5. PKOS hastalarında farklı subgruplarda AMH ve INSL5 düzeylerinin incelenmesi

		AMH		INSL5	
		Ort. $\pm$ SD	Median (Min - Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min - Maks)
VKİ (kg/m²)	< 25	12.3 $\pm$ 8.7	7.7 (2.4 – 30.2)	14.9 $\pm$ 10.0	12.8 (7.0 – 59.4)
	$\geq$ 25	11.4 $\pm$ 6.8	11.5 (2.9 – 23.4)	13.6 $\pm$ 9.4	11.6 (3.7 – 46.2)
	P		0.711 ^o		0.303 ^o
Oligo-amenore	Yok	9.9 $\pm$ 5.7	11.4 (2.9 – 18.3)	13.2 $\pm$ 7.4	11.9 (5.4 – 28.2)
	Var	12.5 $\pm$ 8.4	8.9 (2.4 – 30.3)	14.5 $\pm$ 10.4	12.9 (3.8 – 59.5)
	P		0.427 [#]		0.681 [#]
Hirsutizm	Yok	4.7		46.2	
	Var	12.1 $\pm$ 8.0	10.8 (2.4 – 30.3)	13.5 $\pm$ 8.6	12.3 (3.8 – 59.5)
	P*		-		-
PKOS morfoloji	Yok	12.0 $\pm$ 9.1	6.9 (3.3 – 27.6)	14.4 $\pm$ 11.9	12.1 (5.4 – 46.2)
	Var	12.0 $\pm$ 7.8		14.2 $\pm$ 9.3	12.8 (3.8 – 59.5)
	P		0.989 [#]		0.512 [#]
Hiperandrojenemi	Yok	12.6 $\pm$ 9.9	7.7 (2.4 – 30.3)	15.3 $\pm$ 13.8	13.4 (5.4 – 59.5)
	Var	11.7 $\pm$ 7.2	10.8 (2.9 – 27.6)	13.8 $\pm$ 7.9	12.3 (3.8 – 46.2)
	P		0.980 [#]		0.881 [#]

*Analize dahil edilmemiştir ^oKruskal Wallis Test [#]Mann Whitney U Test. VKİ: vücut kitle indeksi; PKOS: polikistik over

4.6. PKOS Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

PKOS hasta grubunu belirlemede etkili faktörleri incelemek için tek değişkenli analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değişkenlerden oluşturulan modelde (model; VKİ, DHEAS, SAI, HOMA-IR, LH, 17-OHP, total kolesterol, LDL, AMH, INSL5) lojistik regresyon analizi (backward metod) uygulandı. PKOS hasta grubunu belirleyen faktörler olarak DHEAS (p=0.004; OR=1.003, % 95 CI; 1.004-1.023), SAI (p=0.008; OR=2.956, % 95 CI; 1.328-6.528) ve AMH (p=0.005; OR=1.324, % 95 CI; 1.087-1.612) saptandı (Tablo 4.6.).

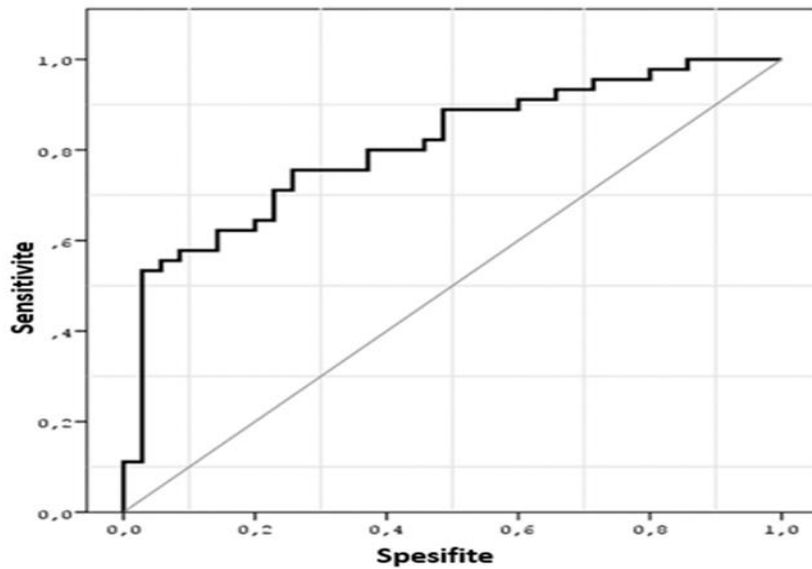
Tablo 4. 6. PKOS grubunu belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	P değeri	OR	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
DHEAS	0.004	1.013	1.004	1.023
SAİ	0.008	2.956	1.328	6.578
LH	0.094	1.399	0.944	2.072
AMH	0.005	1.324	1.087	1.612
INSL5	0.078	1.087	0.991	1.192

p < 0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi; DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat; SAİ: serbest androjen indeksi; LH: luteinize edici hormon; AMH: anti müllerien hormon; INSL5: insulin like peptide 5

4.7. PKOS Grubunda AMH Eşik Değeri

PKOS hasta grubunu belirlemede AMH eşik değeri incelemesi için yapılan ROC Curve Analizi ile % 75.6 sensivite, % 74.3 spesifite ile 5.04 ng/ml ve üzeri AMH değeri eşik değeri olarak saptandı (pozitif prediktif değer % 79.1, negatif prediktif değer % 70.3).



Şekil 4. 5. PKOS hasta grubunu belirlemede AMH eşik değeri için ROC Curve analizi (AUC: 0.808, % 95 CI: 0.713- 0.902)

4.8. PKOS ve Tüm Çalışma Grubunda INSL5 Düzeylerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleri ile İkili Korelasyon Analizi

PKOS hasta grubunda INSL5 düzeyleri ile VKİ, SAI, insülin, HOMA-IR, trigliserid, total kolesterol, LDL, yağ kitlesi, yağ yüzdesi arasında negatif; SHBG arasında pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.015$, $p=0.028$, $p=0.013$, $p=0.027$, $p=0.036$, $p=0.007$). INSL5 ile AMH arasında korelasyon yoktu ($p=0.345$).

Tüm çalışma grubunda INSL5 düzeyi ile VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı, total testesteron, serbest testesteron, SAI, insülin, HOMA-IR, ALT, yağ kitlesi (kg), yağ yüzdesi arasında negatif yönde korelasyon saptandı. SHBG, estradiol, HDL arasında pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.021$, $p=0.015$, $p=0.033$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.027$, $p=0.028$, $p=0.038$, $p=0.003$, $p=0.020$, $p=0.006$, $p=0.008$, $p=0.044$). Tüm çalışma grubunda AMH ile INSL5 düzeyi arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p=0.031$).

Tablo 4. 7. Tüm çalışma grubu ve PKOS grubunda INSL5 ile çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerin ikili korelasyon analizi

	PKOS Hasta Grubu		Tüm Çalışma Grubu	
	INSL5		INSL5	
	r	P	R	P
AMH	-0.144	0.345	-0.241	0.031
Yaş	0.096	0.530	0.161	0.153
VKİ	-0.310	0.038	-0.235	0.036
Bel Çevresi	-0.292	0.051	-0.258	0.021
Kalça Çevresi	-0.216	0.153	-0.112	0.322
Bel Kalça Oranı	-0.223	0.141	-0.272	0.015
Sistolik KB	-0.137	0.369	-0.062	0.586
Diastolik KB	-0.105	0.494	-0.091	0.423
F&G	-0.145	0.342	-0.264	0.018
DHEAS	0.115	0.450	-0.192	0.088
TTEST	-0.292	0.052	-0.238	0.033
STEST	-0.255	0.090	-0.346	0.002
SHBG	0.399	0.007	0.304	0.006
SAİ	-0.450	0.002	-0.338	0.002
APG	-0.074	0.627	-0.182	0.106
HbA1C	-0.172	0.259	-0.144	0.204
İnsülin	-0.447	0.002	-0.247	0.027
HOMA-IR	-0.385	0.009	-0.246	0.028
Kortizol	0.035	0.820	0.033	0.769
Prolaktin	-0.136	0.375	0.032	0.779
LH	0.006	0.967	-0.074	0.515
FSH	0.012	0.937	0.105	0.352
Estradiol	0.178	0.243	0.296	0.008
17-OHP	0.101	0.508	-0.054	0.633
TG	-0.468	0.001	-0.172	0.127
HDL	0.292	0.052	0.225	0.044
TKOL	-0.361	0.015	-0.207	0.065
LDL	-0.328	0.028	-0.220	0.050
CRE	0.041	0.789	-0.073	0.521
GFR	-0.069	0.655	-0.002	0.985
ALT	-0.276	0.067	-0.232	0.038
AST	-0.184	0.225	-0.082	0.470
CRP	-0.133	0.384	-0.117	0.301
Ortalama Over Volümü	-0.276	0.067	-0.164	0.159
Ortalama Folikül Sayısı	-0.184	0.225	-0.022	0.883
Uterin Volüm	-0.133	0.384	-0.151	0.195
Yağ Kitle	-0.368	0.013	-0.338	0.003
Yağ Yüzdesi	-0.329	0.027	-0.270	0.020
Yağsız Kas Kitle	-0.207	0.172	-0.153	0.192
Kas Kitle	-0.229	0.131	-0.160	0.177
Bazal Metabolizma Hızı	-0.313	0.036	-0.221	0.060

*Spearman Korelasyon Analizi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi. KB: kan basıncı; F&G: Ferriman-Gallway; DHEA-S: dehidrosteron sülfat; T TEST: total testesteron; STEST: serbest testesteron; SAI: serbest androjen indeksi; SHBG: sex hormon binding globulin; APG: açlık plazma glukozu; LH: luteinize edici hormon; FSH: folikül uyarıcı hormon; 17-OHP:17-hidroksi progesteron; TG: trigliserid; CRP: C-reaktif peptit; INSL5: insulin like peptide 5; AMH: anti müllerien hormon

4.9. PKOS Hastaları ve Tüm Çalışma Grubunda INSL5 Düzeyini Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi

Tüm çalışma grubunda INSL5 düzeyini belirlemede etkili faktörleri incelemek için ikili korelasyon analizinde INSL5 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan değişkenlerden aralarındaki doğrusal ilişkiler değerlendirilerek model oluşturuldu. Hasta kontrol grup etkisi eklenerek (model; VKİ, bel kalça oranı, DHEAS, SAI, HOMA-IR, estradiol, HDL, ALT, yağ kitlesi, grup) lineer regresyon analizi backward metod ile uygulandı. SAI ve estradiol INSL5 düzeyini belirleyen istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak saptandı ($p=0.024$, $p=0.013$).

PKOS hasta grubunda INSL5 düzeyini belirlemede etkili faktörleri incelemek için ikili korelasyon analizinde INSL5 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanan değişkenlerden aralarındaki doğrusal ilişkiler değerlendirilerek model oluşturuldu. Oluşturulan modelde (model: VKİ, SAI, HOMA-IR, total kolesterol, LDL, yağ kitlesi, bazal metabolizma hızı) lineer regresyon analizi backward metod ile uygulandı. SAI, INSL5 düzeyini belirleyen istatistiksel olarak anlamlı faktör olarak saptandı ($p=0.015$).

Tablo 4. 8. Tüm çalışma grubunda INSL5 düzeyini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizi

Tüm Çalışma Grubunda	Değişkenler	B	Beta	p
	Bel Kalça Oranı	-30.050	-0.220	0.072
	SAI	-0.863	-0.273	0.024
	Estradiol	0.128	0.279	0.013
PKOS Grubunda		B	Beta	p
	SAI	-1.100	-0.361	0.015

Bağımlı değişken; INSL5, bağımsız değişken: tüm çalışma grubunda; VKİ, bel kalça oranı, DHEAS, SAI, insülin, estradiol, HDL, ALT, yağ kas kitlesi, grup tipi; PKOS grubunda: VKİ, SAI, insülin, total kolesterol, LDL, yağ kas kitlesi, bazal metabolizma hızı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi; SAI: serbest androjen indeksi

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS), irregüler menstrüel siklus ve hiperandrojenizm bulguları ile kendini gösteren, multisistemik etkileri olabilen doğurganlık çağının en sık endokrin bozukluğudur. Hastalığın yaygın görülmesine rağmen tanı kriterleri arasında görüş ayrılıkları olması ve küratif tedavisinin olmaması nedeni ile yeni çalışmaların ilgi odağıdır. Polikistik over sendromunda INSL5 düzeyi ve INSL5'in serum AMH ile hormonal ve metabolik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladığımız çalışmamızda PKOS hastalarında INSL5 düzeyini kontrol grubu ile benzer bulduk. INSL5 ile SAI, HOMA-IR, VKİ, vücut yağ kitlesi ve yağ yüzdesi arasında negatif, SHBG arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu. INSL5 ile AMH arasında bir korelasyon saptamadık. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde serbest androjen indeksi (SAİ)'nin INSL5 düzeyini etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu gördük. Ayrıca lipid parametrelerinden trigliserid, total kolesterol, LDL düzeyleri ve INSL5 arasında da negatif bir korelasyon saptadık.

Literatürde bilginiz doğrultusunda PKOS hastalarında INSL5 düzeyini inceleyen tek çalışma Biçer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 82 PKOS tanılı erişkin kadın hasta ve benzer yaş grubunda 82 sağlıklı kadının dahil edildiği çalışmada serum INSL5 düzeyinin metabolik ve hormonal parametrelerle ilişkisi incelenmiş, INSL5 düzeyi PKOS hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca INSL5 düzeyleri ile PKOS gelişimi arasındaki bağımsız ilişkiyi incelemek için yapılan lojistik regresyon analizinde artmış INSL5 düzeylerinin PKOS gelişimi açısından yüksek odds oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. INSL5'in PKOS hastalarında tanısal eşik değerini % 67 sensitivite ve % 69 spesifite ile 25.1 ng/ml saptanmıştır (106). Bizim çalışmamızda PKOS grubunda INSL5 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuçtan yola çıkarak Biçer ve arkadaşlarının çalışmasının aksine çalışmamızda INSL5 düzeylerinin polikistik over sendromunda belirleyici bir rolü olmadığını söyleyebiliriz. Biçer ve arkadaşları çalışmalarında tüm çalışma grubunu VKİ değerine göre ($<25 \text{ kg/m}^2$ ve $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) normal ve fazla kilolu olmak üzere gruplandırmış ve kontrol grubu ile PKOS grubunun INSL5 düzeylerini karşılaştırmış, hem normal kilolu hem de fazla kilolu bireylerde INSL5 düzeylerini PKOS grubunda sağlıklı gruba göre yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, hem PKOS hem de kontrol

grupları kendi içlerinde VKİ'lerine göre normal ve fazla kilolu olmak üzere gruplandırıldığında, kontrol grubu ve PKOS grubunun her ikisinde de INSL5 düzeyi fazla kilolu olan grupta normal kilolu gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda Biçer ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, kontrol grubumuzda VKİ 25'in üzerinde olan hasta sayısı az olduğu için kontrol hastalarında VKİ'ne göre ayrıca subgrup analizi yapılamadı. Sadece PKOS hastaları VKİ'lerine göre gruplandırıldı (<25 kg/m² ve ≥25 kg/m²) ve INSL5 düzeyleri her iki grupta karşılaştırıldı. Normal kilolu ve fazla kilolu bireylerde INSL5 düzeyleri benzer saptandı.

Fizyolojik etkisi konusunda henüz görüş birliği olmamakla beraber INSL5'nin vücutta birçok dokuda eksprese olduğu ve ağırlıklı olarak GLP-1 ile benzer şekilde kolonik enteroendokrin- L hücrelerinden salgılandığı literatürde bildirilmektedir (108). INSL5'in enerji metabolizması ve kilo üzerine etkileri çeşitli hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. Glukoz homeostazı etkilerinin yanısıra, INSL5'in oreksijenik etkileri olduğu, kalori kısıtlamasıyla birlikte sekresyonunun arttığı, tekrar beslenmeyle birlikte sekresyonunun azaldığı bazı hayvan çalışmalarında bildirilmiş ve bunun anoreksik bir peptit olan GLP-1 sekresyonunun inhibisyonu yolu ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür (108, 112). Bu hipotezin aksine INSL5 ve sentetik analogları ile yapılan bir hayvan çalışmasında, peptitin obez farelerde gıda alımı, vücut ağırlığı ve glukoz metabolizması üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (109). Luo ve arkadaşlarının çalışmasında, farelerde INSL5'in pankreatik beta hücrelerden glukoz bağımlı insülin sekresyonunu arttırdığı ve GLUTag hücrelerden GLP-1 salınımını uyardığı gösterilmiştir. Buna dayanarak INSL5-RXFP4 reseptör sisteminin inkretin aks üzerinde etkili olduğu ve glukoz metabolizması ile enerji dengesinde rol alacak insulintropik etkileri olabileceği öne sürülmüştür (111). Burnicka-Turek ve arkadaşları çalışmalarında INSL5 "knockout" farelerde, INSL5 geni korunan fare grubuna göre pankreas beta hücre sayısında ve insülin üretiminde azalma ve açlık plazma glukozunda artış bildirmiştir (104). Başka bir çalışmada INSL5-RXFP4 sinyalizasyon yolları incelenmiş, INSL5'in RXFP4 reseptörünü uyararak cAMP inhibisyonu ile sona eren bir dizi sinyalizasyon yolağını aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca RXFP4 reseptörü bulunan hücrelerde, INSL5'in etkisinin glukoz bağımlı insülin sekresyonunu stimüle eden GLP-1'den farklı olduğu, INSL5'in insülin salınımını ve Ca²⁺ mobilizasyonunu engellediği belirtilmiştir. Bu sonuç doğrultusunda, INSL5-RXFP4 reseptör sinyal iletim mekanizmalarının obezite, DM ve iştah azaltıcı ilaç çalışmalarında hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli olduğu ileri sürülmüştür (112).

Literatür incelendiğinde INSL5 ve glukoz metabolizması ilişkisini araştıran insan çalışmalarının yeterli sayıda olmadığı göze çarpmaktadır. Bu konudaki tek çalışma Biçer ve arkadaşları tarafından PKOS hastalarında yapılmış olup, INSL5 ile açlık plazma glukozu, insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda PKOS hastalarında INSL5 düzeyi ile insülin ve HOMA-IR arasında Biçer ve arkadaşlarının çalışmasının tersine negatif korelasyon saptadık. Bu sonuç INSL5'in insulinitotropik etkisi ve glukoz toleransı üzerine olumlu etkilerinin bildirildiği hayvan çalışmalarını destekler niteliktedir. Çalışmada açlık plazma glukozu ile INSL5 arasında bir korelasyon tesbit etmedik. Biçer ve arkadaşları çalışmalarında INSL5 ve glukoz metabolizması dışında ayrıca INSL5 ile VKİ, bel çevresi ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmamıza polikliniğimizde değerlendirilen ve PKOS tanısı alan ardışık hastalar dahil edilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS grubunun VKİ'si literatür ile uyumlu olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Biçer ve arkadaşlarının çalışmasında PKOS grubu ve kontrol grubunun VKİ'leri benzer bulunmuştur. INSL5 ile VKİ ve bel çevresi arasındaki ilişki incelendiğinde VKİ, bel çevresi ve INSL5 arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Ayrıca, çok değişkenli lineer regresyon analizinde VKİ ve insülin direncinin bağımsız bir şekilde INSL5'i predikte ettiğini göstermişlerdir. Biz çalışmamızda bu çalışmanın aksine VKİ ve insülin direncinin INSL5 için belirleyici faktörler olmadığını gördük. Ayrıca, VKİ ile INSL5 arasında negatif korelasyon tespit ettik. INSL5 ile bel çevresi arasında bir korelasyon tesbit etmedik. Çalışmamızda Biçer ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak vücut yağ kompozisyonu inceledik ve PKOS hastalarında vücut yağ kitlesi, yağ yüzdesini kontrol hastalarına göre yüksek bulduk. INSL5 ile vücut yağ kitlesi, yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon saptadık. Literatürde INSL5'in kalori kısıtlaması durumunda düzeylerinin arttığını ve oreksijenik etkisini bildiren çalışmalar olmakla birlikte INSL5 ve obezite ilişkisi ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Çalışmamızda INSL5 ile VKİ ve vücut yağ kompozisyonu arasındaki negatif ilişkinin vücut ağırlığının korunmasında bir kompanzasyon mekanizması olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde INSL5 ve obezite ilişkisi ile ilgili az sayıda hayvan çalışması olup, insanlarda bu konuda yapılan tek çalışma Wagner ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada obez ve normal kilolu kadın ve erkeklerden oluşan 76 kişilik grup ile bariyatrik cerrahi öncesi ve sonrası incelenen 14 erkek hastadan oluşan iki kohort, INSL5 düzeyleri ile metabolik ve hormonal parametrelerin ilişkisi açısından incelenmiştir. Birinci kohortta, INSL5 düzeyinin normal kilolu kadınlarda normal kilolu erkeklere göre 1.6 kat daha yüksek olduğu, ancak obez grupta her iki cinsiyette de benzer düzeyde

olduğu tespit edilmiştir. Obez erkeklerde INSL5 düzeyi ile testosteron arasında güçlü negatif korelasyon, serum kortizol düzeyi ile pozitif korelasyon gösterilirken; normal kilolu erkeklerde sadece testosteron ve estradiolle negatif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmada obez ve normal kilolu kadın hastalar arasında glukoz, serum lipidleri ve insülin düzeyi gibi metabolik ve hormonal parametreler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kadın hastalarda INSL5 düzeyinin metabolik ve hormonal parametrelerle korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Wagner ve arkadaşlarının çalışmasında ikinci kohortta bariyatrik cerrahi öncesi ve altı ay sonrası diyabetik ve diyabetik olmayan obez erkeklerde obezitenin ve insülin direncinin dolaşımdaki INSL5 düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir. Operasyon öncesi INSL5 düzeyleri obez diyabetik grupta obez diyabetik olmayan gruba göre % 27 daha düşük bulunmuştur. Operasyon sonrası INSL5 düzeyinin diyabetik olmayan grupta % 21, diyabetik grupta % 15 oranında düştüğü tespit edilmiştir. Operasyon sonucu oluşan adipoz doku kaybı sonucu serum testosteron seviyelerindeki yükselmenin INSL5 düzeyini baskıladığını öne sürülmüştür. INSL5 ve testosteron seviyeleri arasındaki negatif korelasyonu, INSL5'in testis leydig hücrelerinde tespit edilen RXFP4 reseptörü aracılığı ile testosteron sentezini suprese edebileceği hipotezi ile açıklamışlardır (110). Çalışmamızda PKOS grubunun % 60'ı, kontrol grubunun % 84.7'si zayıf veya normal kilolu olmakla birlikte, fazla kilolu ve normal kilolu bireyler arasında INSL5 düzeylerinde farklılık saptanmadı.

PKOS insülin direnci, obezite ve hiperandrojenemi sonucu metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk ile ilişkisi iyi bilinen bir hastalıktır. Metabolik sendromlu hastalarda CRP değerindeki artışın kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı öne sürülmektedir (113). Literatür incelendiğinde CRP ile INSL5 arasındaki ilişkinin incelendiği sadece iki tane çalışma mevcuttur (107, 111). Bu çalışmalardan birinde hs CRP ile INSL5 arasında bağımsız olmayan bir ilişki saptanamadığı belirtilmiş ve kardiyovasküler risk ile INSL5 düzeyi arasında ilişki olmadığı ileri sürülmüştür. CRP dışında kardiyovasküler hastalık açısından serum düzeyleri önemli olan LDL, total kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri de çalışmada incelenmiş ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, HDL düzeyleri daha düşük, total kolesterol ve HDL düzeyleri benzer bulunmuştur. INSL5 ile bu parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. INSL5 ve CRP ilişkisinin incelendiği ikinci çalışma Wagner ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, obez kadın hastalarda CRP ile INSL5 arasında güçlü negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu durum, INSL5 sentezi yapan enteroendokrin hücreler üzerine inflamasyonun oluşturduğu negatif etki ile açıklanmıştır. Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri benzer olup, PKOS grubunda INSL5 ile CRP arasında korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca, trigliserid,

total kolesterol ve LDL ile INSL5 arasında negatif korelasyon, HDL ile istatistiksel açıdan sınırda bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Wagner ve arkadaşlarının çalışmasının bir diğer kolunda bariyatrik cerrahiye giden obez erkek hastalarda INSL5 ile total kolesterol ve trigliserid arasındaki ilişki incelenmiş ve çalışmamız ile benzer şekilde arada negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla PKOS hastalarında INSL5 düzeyi ile lipid parametreleri arasında korelasyonun tespit edildiği ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Insulin like peptide 5 (INSL5), insülin ailesinin bir alt kolu olan relaxin ailesine ait olup, bu ailenin diğer üyeleri insulin like peptide 3-7 (INSL3, INSL4, INSL5, INSL6, INSL7), relaxin ve relaxin-3'tür (114). Bu grupta yer alan insulin like peptide 3 (INSL3), G protein kaplı reseptörlere (GPCR) bağlı sinyal yolağını kullanmakta ve RXFP2 (relaxin-family peptide receptor-2) reseptörü üzerinden etkilerini göstermektedir. Over dokusunda reseptörü gösterilen INSL3'ün çeşitli çalışmalarda dişi memelilerin reproduktif sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Fare overlerinde yapılan bir çalışmada, INSL3 sekresyonunun foliküler fazda luteal faza göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. INSL3 salınımının foliküler büyüme sırasında başladığının gösterilmesi nedeniyle foliküler olgunlaşma ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (115). Fareler üzerinde yapılan genetik çalışmalarda, ablasyon sonucu INSL3 ekspresyonu kaybolan farelerde ovulatuvar disfonksiyon, over boyutlarında azalma, apoptoza sekonder foliküler atrezi ve luteolizde artış gözlenmiştir (116). İnfertilite kliniğine başvuran 909 kadın ve 18 sağlıklı olgudan oluşan iki kohort ile yapılan bir çalışmada, her iki grupta INSL3 düzeyleri incelenmiştir. İnfertilite nedeni ile başvuran 909 hastadan oluşan grupta, PKOS tanısı alan hastaların serumunda kontrol grubuna göre 1.3 kat daha yüksek INSL3 düzeyi tespit edilmiştir. İnfertilite grubunda antral folikül sayısı ve AMH düzeyi değerlendirilerek düşük over rezervi tespit edilen kadın hastalarda ise INSL3 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (117). Literatürde PKOS hastalarında sağlıklı kadınlara göre serumda daha yüksek INSL3 düzeylerinin gösterildiği çalışmalar olmakla birlikte, bu çalışmalarda teka ve granuloza hücrelerinde sentezlenen INSL3'ün PKOS patofizyolojisinde rolü olabileceği öne sürülmüş, ancak bu hipotez ile ilgili henüz yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır (120, 121). INSL3'ün literatürde gösterilmiş reproduktif sistem ile ilişkisi bir reproduktif sistem hastalığı olan PKOS ile insülin ailesinin bir alt kolu olan INSL5 arasında da bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

PKOS hastalarında hiperandrojeneminin laboratuvar bulguları olarak değerlendirilen total testosteron, serbest testosteron, SAI ve DHEAS düzeyleri ve klinik

önemleri çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. SAI, PKOS hastalarında artan total testesteron ve azalan SHBG sonucu sağlıklı kadınlara göre artış gösterebilen ve hiperandrojenemi kliniği ile ilişkileri incelenen bir indekstir. SAI değerinin, hiperandrojenemi bulguları açısından değerlendirilen hastalarda izole total testesteron ve SHBG ölçümlerine göre daha faydalı bilgiler verebildiği literatürde bildirilmektedir (122, 123). PKOS hastaları ile yapılan bir çalışmada, yüksek SAI değerine sahip PKOS hastalarında VKİ, total kolesterol, HOMA-IR, DHEAS ve yağ yüzdesi parametrelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (118). Biçer ve arkadaşları PKOS grubunda LH ve SAI ile INSL5 arasında pozitif korelasyon tespit etmişler ve SAI'nin INSL5 düzeylerini belirleyen bağımsız bir parametre olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde çok değişkenli lineer regresyon analizinde SAI, PKOS hastalarında INSL5 düzeylerini belirleyen bağımsız bir parametre olarak saptandı. Ancak Biçer ve arkadaşlarının çalışmasına ek olarak, SAI lojistik regresyon analizinde AMH ve DHEAS ile birlikte PKOS varlığı için bağımsız birer risk faktörü olarak bulundu. İki çalışma arasındaki bir diğer farklılık da Biçer ve arkadaşlarının çalışmasının tam aksine çalışmamızda SAI ile INSL5 arasında pozitif değil negatif korelasyon bulunmasıydı. LH ve DHEAS ile INSL5 arasında bir korelasyon saptanmaması da çalışmamızın diğer farklılıklarından biriydi. Çalışmamızda ayrıca hiperandrojenemi olan ve olmayan hastalarda INSL5 düzeyleri incelenmiş ve her iki grupta benzer bulunmuştur.

INSL ailesinin diğer üyesi olan INSL3'ün PKOS hastalarında incelendiği bir çalışmada PKOS hastaları menstruel siklus düzenine göre gruplandırılmış ve INSL3 düzeyleri amenoreik ve oligomenoreik PKOS hastalarında kontrol grubu ve ömenoreik PKOS hastalarına göre anlamlı seviyede yüksek tespit edilmiştir (119). Biz de çalışmamızda oligo-amenore olan ve olmayan PKOS hastalarında INSL5 düzeylerini bu literatürden yola çıkarak karşılaştırdık ve her iki grupta peptid düzeylerini benzer bulduk. Ayrıca PKOS grubunda, polikistik over morfolojisi olan ve olmayan hastalarda INSL5 düzeyleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında bir farklılık saptanmadı.

AMH, primordial ve preantral foliküllerdeki granuloza ve teka hücrelerinden sentezlenen ve over rezervi belirteci olduğu düşünülen bir peptittir. PKOS hastalarında serum AMH değerlerinde artış olduğu öne sürülmekle birlikte, bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Calzada ve arkadaşları tarafından 77 PKOS tanılı erişkin kadın hasta ve 106 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada PKOS grubunda AMH değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (120). Bu çalışmaya benzer şekilde Laven ve arkadaşları, bir başka çalışmada Woo ve arkadaşları PKOS hastalarında AMH

düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (127, 128) Bizim çalışmamızda da AMH düzeyleri literatürle benzer şekilde PKOS hastalarında yüksekti. AMH'nın PKOS'da bir tanı belirteci olarak kullanılabileceği literatürde daha önce bildirilmiş olup eşik değer belirlenmesi konusunda farklı çalışmalar yapılmıştır. Dewailly ve arkadaşlarının 240 hasta ile yaptığı çalışmada AMH eşik değeri % 92 sensitivite ve % 97 spesifite ile 35 pmol/L olarak bildirilmiştir (97). İliodromiti ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde % 80 sensitivite ve % 83 spesifite ile AMH için eşik değer 4,7 ng/ml bulunmuştur (99). Evliyaoğlu ve arkadaşlarının 14-50 yaş arası 1132 PKOS ve 3055 sağlıklı kontrol hastasını içeren retrospektif çalışmasında, AMH için PKOS tanısında eşik değer % 89.4 sensitivite ve % 96.19 spesifite ile 5.33 ng/ml olarak raporlanmıştır (100). Çalışmamızda PKOS hastalarında AMH sınır değeri % 75.6 sensitivite, % 74.3 spesifite ile 5.04 ng/ml bulunmuştur.

AMH, over dokusunda preantral folikül çapı >4 mm olana kadar bu folikülleri saran granuloza hücrelerinden salgılanmaktadır. AMH etkisi bu döneme kadar FSH bağımsızdır. Folikül 6-8 mm çapına ulaştıktan sonra AMH sentezi gerçekleşmez. FSH bağımlı etki ile dominant folikül gelişir (89). AMH serum düzeyinin menstrual siklus boyunca değişiklik göstermediği ve postmenopozal dönemde serumda tespit edilemeyecek düzeylere düştüğü gösterilmiştir. PKOS hastalarında tanı kriterlerinde yer alabilecek güvenli bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda PKOS hasta grubunu belirlemede etkili faktörleri değerlendirmek amacı ile yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu AMH, PKOS tanısı ile ilişkili bulunmuştur. PKOS grubunda AMH düzeyi ve INSL5 arasındaki ilişki incelendiğinde arada bir ilişki saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde PKOS hastalarında hem INSL5 hem de AMH serum düzeylerinin her ikisinin birlikte değerlendirildiği ve her iki peptid arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma olmadığı göze çarpmaktadır. Çalışmamız bu açıdan literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

AMH tip 2 reseptörü overde hem granuloza, hem de teka hücrelerinde tespit edilmiştir (121). Bu sonuç, AMH'nın INSL ailesinin bir üyesi olan INSL3 üretimini etkileyebileceği hipotezine yol açmış, INSL3 ile AMH ilişkisi Pelusi ve arkadaşlarının çalışmasında incelenmiştir. Çalışmada hem PKOS grubu hem de tüm çalışma grubunda AMH ve INSL3 düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Her iki peptidin de teka ve granuloza hücrelerindeki disfonksiyonu yansıttığı, artmış androjen üretimi ve kronik anovulasyon ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (119).

Literatürde PKOS fenotiplerinin prevalansı konusunda fikir birliği oluşmamış olup, hastaneye başvuru sonucu PKOS tanısı alan hastalar ile asemptomatik klinik nedeni ile tesadüfen PKOS olduğu anlaşılan hastalar arasında dağılım farklılığı ve seçim biası olacağı öne sürülmüştür. Hastaneye başvuran ve PKOS tanısı alan hastalarda fenotip A ve B gibi hiperandrojenemi ve ovulatuvar disfonksiyon bulguları olan gruplar yoğunlukta iken, rutin taramalarla PKOS tanısı alanlarda fenotip dağılımlarının birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (122). Çalışmamızda PKOS hasta grubu 4 farklı fenotipe göre incelendiğinde, 24 hastanın (% 53) fenotip A, 9 hastanın (% 20) fenotip B, 8 hastanın (% 17.8) fenotip C ve 4 hastanın (% 8.9) fenotip D özelliği gösterdiği tespit edildi. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde A ve B fenotipleri daha sık görüldü.

PKOS hastalarında over hacminde artış ve tipik polikistik görünüm, sendromun 1935 tarihinde ilk tanımlandığı dönemden bu yana bilinmektedir. Rotterdam 2003 kriterleri doğrultusunda bir veya daha fazla overde periferik dizilim gösteren ≥ 12 kist olması veya over hacminin >10 ml olması polikistik over görünümü olarak nitelendirilmektedir. Bununla birlikte, PKOS hastalarında uterin volüm konusunda çalışmalar sınırlıdır. Panidis ve arkadaşları over volümü ile beraber uterin volümü de değerlendirdikleri 1016 erişkin PKOS hastası ve 186 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında, grupları yaş, VKİ ve PKOS fenotiplerine göre ayırmışlardır. PKOS grubunda ortalama uterin volümü kontrol grubu ile benzer bulunmuşlardır. PKOS hastalarında yaş ve VKİ artışı ile uterin volümde artış tespit etmiş, volüm artışının PKOS hastalarında artan gonadal steroidlerin myometrium üzerindeki uzun vadeli etkilerinin bir sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Over hacmi ve folikül sayısı ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (123). Çalışmamızda PKOS grubunun ortalama over hacmi ve over folikül sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi. Olguların uterin volümleri hesaplandığında, PKOS grubunda ortalama uterin hacmi kontrol grubu ile benzerdi. Çalışmamızda ayrıca INSL5'in over hacmi ve folikül sayısı ile ilişkisi incelenmiş olup Biçer ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde arada bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum PKOS'ta folikül sayısında ve over hacmindeki artışla INSL5'in bir bağlantısı olmadığını düşündürmektedir.

PKOS, klinik ve laboratuvar olarak heterojen prezentasyon gösterebilen bir sendrom olup, serum androjen yüksekliği dışında tanısında kullanımı konusunda görüş birliği oluşan laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, serum androjen yüksekliğinin her PKOS hastasında görülmeyebileceği ve hastaların birbirinden

farklı şiddette klinik özellikler gösterebileceği de bilinmektedir. Çalışmamızda daha önce reproduktif sistemde reseptörü gösterilen ve glukoz homeostazı ve fertilite üzerine etkileri hayvan deneyleri ile incelenen INSL5 ve PKOS ilişkisini araştırmayı hedefledik. Çalışmaya dahil edilen olgu sayısının azlığının çalışmamızın kısıtlayıcı faktörü olduğunu belirtmek isteriz. Vücut kitle indeksine göre yapılan alt gruplamalarda hasta sayısının azlığı nedeni ile sonuçların daha geniş ve eşit dağılımlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği görüşündeyiz. Çalışmamızda insülin direncinin gösterilmesi açısından altın standart olan hiperinsulinemik öglisemik klemp testi yerine daha basit ve daha az invaziv metod olan HOMA-IR'ı kullandık. Ayrıca, total testosteron ölçümünde altın standart yöntem olan mass spektrometri yerine kemiluminesans yönteminin kullanılması çalışmamızda bir diğer kısıtlayıcı faktördür.

6. SONUÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) prepubertal dönemde başlayıp yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkabilen, etiyojisi ve mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamış heterojen ve multisistemik bir endokrinopatidir. Obezite, hiperlipidemi ve klinik hiperandrojenemi semptomlarının yanı sıra uzun dönemde metabolik sendrom, tip 2 DM, infertilite, endometrium kanseri gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Erken tanı koyulması, bu komplikasyonların önlenerek etkin tedavi protokolleri ile morbiditenin azaltılabilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, reproduktif sistem ve enerji metabolizması üzerinde etkileri olduğu öne sürülen INSL5'in PKOS tanısı almış hastalarda serum düzeylerinin incelenmesi ve AMH, hormonal ve metabolik parametrelerle ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda PKOS hastalarında INSL5 düzeyleri kontrol grubuyla benzer idi. PKOS grubunda INSL5 ile VKİ, SAİ, HOMA-IR, trigliserid, total kolesterol, LDL, yağ kitlesi ve yağ yüzdesi arasında negatif, SHBG ile pozitif korelasyon mevcuttu. SAİ, çok değişkenli lineer regresyon analizinde INSL5 düzeyini belirlemede bağımsız bir parametre olarak saptandı. Literatürde PKOS tanısında yeri olabileceği öngörülen bir peptit olan AMH, PKOS grubunda literatürle uyumlu şekilde yüksek bulundu ve DHEAS ve SAİ ile birlikte bağımsız bir şekilde PKOS varlığını belirleyen bir faktör olarak saptandı. PKOS hastalarında tanısız eşik değeri belirlendi. PKOS hastalarında serum AMH ve INSL5 düzeyleri arasında ilişki varlığı incelendi ve bir ilişki saptanmadı. Çalışmamız INSL5'in bir reproduktif sistem hastalığı olan PKOS ve insülin direnci, adipoz doku ile ilişkisine dikkat çekmekte, bu konuda in vitro ve in vivo daha fazla prospektif çalışma ihtiyacını ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ulaşılan sonuçlar ayrıntılı bir şekilde aşağıda verilmiştir.

1. PKOS hastalarının ortalama yaş değeri 22.9 ± 3.5 yıl, kontrol grubunun 24.2 ± 4.0 yıl idi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.192$).
2. PKOS hastalarının vücut ağırlığı 67.7 ± 17.5 kg, kontrol grubunun 60.0 ± 9.1 kg idi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.067$).

3. Olguların vücut kitle indeksi (VKİ), PKOS grubunda $25.6 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $22.2 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ idi. PKOS grubunda VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p=0.019$).
4. Kontrol grubunda 29 olgu (% 82.9) normal kilolu, 4 olgu (% 11.4) fazla kilolu, 1 olgu (% 2.9) obez ve 1 olgu (% 2.9) zayıf idi. PKOS grubunda 23 hasta (% 51.1) normal kilolu, 6 hasta (% 13.3) fazla kilolu, 10 hasta (% 22.2) obez, 4 hasta (% 8.9) zayıf ve 2 hasta (% 4.4) morbid obez idi.
5. Ortalama bel çevresi PKOS grubunda $81.4 \pm 13.9 \text{ cm}$, kontrol grubunda $70.9 \pm 8.4 \text{ cm}$ idi. Bel çevresi PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). Ortalama kalça çevresi PKOS olgularında $104.8 \pm 12.4 \text{ cm}$, kontrol olgularında $98.7 \pm 7.3 \text{ cm}$ idi. PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p=0.016$). Bel kalça oranı da PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derece yüksek tespit edildi ($p<0.001$).
6. PKOS grubunun yağ kitlesi ($p=0.043$) ve yağ yüzdesi ($p=0.037$) kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek idi.
7. Hastaların sistolik kan basıncı (mmHg) ölçümü ($p=0.427$) ve diyastolik kan basıncı (mmHg) ölçümleri ($p=0.947$) arasında PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.
8. PKOS grubunun F&G skoru 12.2 ± 4.5 , kontrol grubunun 1.5 ± 1.5 idi. F&G skoru PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).
9. PKOS hastaları vücut kitle indekslerine (VKİ) göre gruplandırıldığında, VKİ $<25 \text{ kg/m}^2$ olan normal ağırlığa sahip PKOS grubunun INSL5 ortalaması $14.9 \pm 10.0 \text{ ng/mL}$, VKİ $>25 \text{ kg/m}^2$ olan fazla kilolu ve obez grupta $13.6 \pm 9.4 \text{ ng/mL}$ idi. INSL5 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.303$). Vücut kitle indeksine göre yapılan incelemede gruplar arasında AMH düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.711$).
10. Oligoamenore, polikistik over görünümü ve hiperandrojenemi olan ve olmayan gruplar arasında INSL5 ve AMH düzeyleri benzerdi.
11. PKOS hasta grubunda 24 hasta (% 53) fenotip A, 9 hasta (% 20) fenotip B, 8 hasta (% 17.8) fenotip C ve 4 hasta (% 8.9) fenotip D özelliğine sahip idi.
12. PKOS hastalarının 36'sında oligoamenore (% 80), 44'ünde (% 97.8) hirsutizm mevcuttu. Olguların 35'inde (% 77.8) ultrasonografik görüntüleme ile polikistik over görünümü, 32'sinde (% 71.1) biyokimyasal hiperandrojenemi tesbit edildi.

13. PKOS grubunda over volümü ($p<0.001$) ve over folikül sayısı ($p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. Olguların uterin volümleri her iki grupta benzer idi ($p=0.452$).
14. PKOS grubunda DHEAS düzeyi ($p<0.001$), total testesteron düzeyi ($p<0.001$), serbest testesteron ($p<0.001$) ve SAI ($p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. SHBG düzeyi PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$).
15. PKOS grubunda ortalama LH düzeyi 7.03 ± 2.59 IU/L, kontrol grubunda ise 4.81 ± 2.22 IU/L idi. PKOS grubunda LH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.001$).
16. PKOS ve kontrol grupları arasında FSH düzeyi ($p=0.532$) ve estradiol düzeyi ($p=0.907$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.
17. PKOS grubunda açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksekti (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.04$). Açlık glukoz değeri ve kortizol değeri arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.112$, $p=0.055$).
18. Total kolesterol düzeyi PKOS grubunda 170.1 ± 29.1 mg/dL, kontrol grubunda 155.1 ± 23.2 mg/dL idi. PKOS grubunda kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p=0.009$). LDL değeri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p=0.005$). Trigliserid ve HDL değerleri için çalışma grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.756$, $p=0.209$).
19. PKOS grubunda INSL5 değeri 12.5 (3.8–59.5) ng/mL, kontrol grubunda ise 15.5 (5.3–37.4) ng/mL idi. PKOS grubu ve kontrol grubu arasında INSL5 düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.103$).
20. PKOS grubunda AMH düzeyi 12.0 ± 8.0 ng/mL, kontrol grubunda ise 4.7 ± 3.3 ng/mL idi. PKOS grubunda AMH düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).
21. PKOS hasta grubunu belirlemede etkili faktörleri incelemek için yapılan lojistik regresyon analizinde PKOS hasta grubunu belirleyen faktörler olarak DHEA-S ($p=0.004$; OR=1.003), SAI ($p=0.008$; OR=2.956) ve AMH ($p=0.005$; OR=1.324) saptandı.
22. PKOS hasta grubunu belirlemede AMH eşik değeri, ROC Curve Analizi ile % 75.6 sensivite, % 74.3 spesifite ile 5.04 ng/ml olarak saptandı.

23. PKOS hasta grubunda INSL5 düzeyi ile VKİ, SAI, insülin, HOMA-IR, trigliserid, total kolesterol, LDL, yağ kitlesi, yağ yüzdesi ile negatif; SHBG ile pozitif korelasyon mevcuttu.
24. PKOS hasta grubunda INSL5 ile AMH arasında korelasyon yoktu ($p=0.345$).
25. Tüm çalışma grubunda INSL5 düzeyi ile VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı, total testesteron, serbest testesteron, SAI, insülin, HOMA-IR, ALT, yağ kitlesi (kg), yağ yüzdesi ile negatif yönde korelasyon saptandı. SHBG, estradiol, HDL ile pozitif yönde korelasyon mevcuttu.
26. Tüm çalışma grubunda AMH düzeyi ile INSL5 arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p=0.031$).
27. Tüm çalışma grubunda INSL5 düzeyini belirlemede etkili faktörleri incelemek için yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde SAI ve estradiol INSL5 düzeyini belirleyen faktörler olarak saptandı ($p=0.024$, $p=0.013$).
28. PKOS hasta grubunda INSL5 düzeyini belirlemede etkili faktörleri incelemek için yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde SAI, INSL5 düzeyini belirleyen istatistiksel olarak anlamlı faktör olarak saptandı ($p=0.015$).

7. KAYNAKLAR

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO (2016) "The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis". Human Reproduction, 31(12), 2841–2855.
2. Stein IF, Leventhal ML (1935). "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries". American Journal of Obstetrics and Gynecology, 29,181-191.
3. Tulandi T, Watkin K, Tan SL (1935). "Reproductive performance and three dimensional ultrasound volume determination of polycystic ovaries". American Journal of Obstetrics and Gynecology, 29, 181-191.
4. Taylor Ann E (1998). "Polycystic Ovary Syndrome". Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 27, 877-903.
5. Barnes R, Rosenfield RL (1989). "The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment". Annals of Internal Medicine, 110, 386-399.
6. Fritz MA (2005). "Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 7th edition" Ed.Speroff L, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 465-491.
7. Jeffrey Chang R, Coffler MS (2007). "Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent". Clinical Obstetrics Gynecology, 50(1), 178-187.
8. Slowey MJ (2001)."Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem".Southern Medical Journal, 94, 190-199.
9. Balen A, Conway G, Kaltsas G (1995). "Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients". Human Reproduction, 10, 2107–2111.
10. Hart R, Hickey M, Franks S (2004). "Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome". Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 18,671–683.

- 11.** Azziz R, Sanchez L, Knochelhauer ES, C Moran, J Lazenby, K C Stephens, et al (2004). "Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2), 453–462.
- 12.** Fauser B.C, Tarlatzis B.C, Rebar R.W, Legro R.S, Balen A.H, Lobo R (2012). "Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97(1), 28–38.
- 13.** Chang RJ, Katz SE.(1999). "Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28, 397-407.
- 14.** Eden J.(1991). "The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate". *The Medical Journal of Australia*, 155(10), 677–680.
- 15.** Teede H, Deeks A, Moran L (2010). "Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan". *British Medical Journal*, 8(1), 41.
- 16.** Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H (2012). "Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria". *Human Reproduction* 27, 3067–3073.
- 17.** Zawadzki JK, Dunaif A (1992). "Diagnosis criteria for polycystic ovarian syndrome towards a rational approach". *Blackwell Scientific*, 377-384.
- 18.** Van Der Meer M, Hompes PG, De Boer JA (1998). "Cohort size rather than follicle stimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovary syndrome". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 423-426.
- 19.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H.F, Futterweit W, et al (2006). "Androgen Excess Society Positions Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4237-4245.

- 20.** Neven A, Laven J, Teede H (2018). "A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines". *Seminars in Reproductive Medicine*, 36(01), 5–12.
- 21.** Tripathy P, Sahu A, Sahu M, Nagy A (2018). "Metabolic risk assessment of Indian women with polycystic ovarian syndrome in relation to four Rotterdam criteria based phenotypes". *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 224, 60-65.
- 22.** Tsilchorozidou T, Overton C, Conway SG (2004). "The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome". *Clinical Endocrinology*, 60,1-28.
- 23.** Weiss J, Cote CR, Jameson JL, Crowley WF Jr (1995). "Homologous desensitization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-stimulated luteinizing hormone secretion in vitro occurs within the duration of an endogenous GnRH pulse". *Endocrinology*, 136(1), 138-143.
- 24.** Astapova O, Minor BMN, Hammes SR (2019). "Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary". *Endocrinology*, 160(5),1166–1174.
- 25.** Carvalho L. L, dos Reis F. M, Candido A, Nunes F. C, Ferreira C. N, Gomes K. B. (2018). "Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review". *Endocrine Regulations*, 52(4), 208-221.
- 26.** Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S (1994). "Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 1158-1166.
- 27.** Williams E. (2017). "LC-MS/MS measurement of serum steroids in the clinical laboratory" *Clinical Laboratory International*, 41, 18-22.
- 28.** Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE (1980). "Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 50, 113-116.
- 29.** Nahum R, Thong KJ, Hillier SG (1995). "Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro". *Human Reproduction*, 10, 75-81.

- 30.** Blank SK, McCartney CR, Marshall JC (2006). "The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome". *Human Reproduction Update*, 12(4), 351–361.
- 31.** van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppelaar C, Schoemaker J (2000). " Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens and insulin". *Fertility and Sterility*, 74, 49-58.
- 32.** Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K.(2004)."Increased insulin-like growth factor-1 levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy". *Gynecological Endocrinology*,19(3),125–133.
- 33.** Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A.(1990). "Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 70(3), 699-704.
- 34.** Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, D'Agostino Jr RB, Haffner SM, Sholinsky P, et al.(1996). "Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study". *Diabetes*, 45(11), 1547-1555.
- 35.** Chen YH, Heneidi S, Lee JM, Layman LC, Stepp DW, Gamboa GM et al.(2013). "miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance". *Diabetes*, 62(7), 2278-2286.
- 36.** Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD.(1968). "Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome". *American Journal of Obstetrics&Gynecology*, 100, 371–387.
- 37.** Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV (1995). "A twin study of polycystic ovary syndrome". *Fertility&Sterility*, 63, 478–486.
- 38.** Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S (1993). "Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness". *Clinical Endocrinology*, 38, 653–658.

39. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV(1995). "A twin study of polycystic ovary syndrome". *Fertility and Sterility*, 63, 478–486.
40. Khan MJ, Ullah A, Basit S (2019). "Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives". *The Application of Clinical Genetics*, 12, 249-260.
41. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E (2002). "Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences". *Gynecological Endocrinology*, 16, 275–284.
42. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC (1998). "Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 2361-2365.
43. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR (2001). "The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome". *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 41, 202-206.
44. Yildiz BO (2008). "Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism". *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4, 294-300.
45. Chang RJ, Shayya R.(2010). "Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome". *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(2), 150-155.
46. DeUgarte C.M, Woods K, Bartolucci A.A, Azziz R.(2006). "Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1345-1355.
47. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE (2002). "Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference?". *Clinical Endocrinology*, 57(3), 343-350.
48. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R et al.(2012). "Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group". *Fertility and Sterility*, 97(1), 28-38.

49. Pişkinçaya S, Yıldız BO (2005). "Polikistik over sendromu". Hacettepe Tıp Dergisi, 36, 168-172.
50. Bako A, Morad S, Atiomo W (2005). "Polycystic ovary syndrome: An overview". Reviews in Gynaecological Practice, 5(2), 115-122.
51. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS (1996). "Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features". Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 81, 2854-2864.
52. Dunaif A. (1997). "Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis". Endocrinology Review, 18, 774-780.
53. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE (2007). "Polycystic ovary syndrome". The Lancet, 370(9588), 685-689.
54. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T et al. (1999). "Homeostasis model assesment as a clinical index of insülin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas". Diabetes Care, 22, 818-822.
55. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A (1999). "Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes melitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrom: a prospective, controlled study". Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 84, 165–168.
56. Legro RS, Gnatuk CL, Kunesman AR, Dunaif A (2005). "Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study". Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90(6), 3236-3242.
57. Panidis D, Skiadopoulou S, Rouso D, Ioannides D, Panidou E (1995). "Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome". British Journal of Dermatology, 132(6), 936-941.
58. Hoffman B.L, Bradshaw K.D, Halvorson L.M, Schaffer J.I, Corton M.M (2016). "Polycystic Ovarian Syndrom and Hyperandrogenism". Williams Gynecology, 3.ed. 17.chapter.

- 59.** Rager KM, Omar HA (2006). "Androgen excess disorders in women: the severe insulin resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN". *Scientific World Journal*, 6, 116-121.
- 60.** Lord JM, Flight IH, Norman RJ (2003). "Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis". *British Medical Journal*, 327(7421), 951-953.
- 61.** Cussons A.J, Watts G.F, Burke V, Shaw J.E, Zimmet P.Z, Stuckey B.G (2008) "Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome". *Human Reproduction*, 23(10), 2352-2358.
- 62.** Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R et al.(2012). "Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Fertility and Sterility*, 97(1), 28-38.
- 63.** Legro RS.(2003). "Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?" *Endocrinology Review*, 24, 302-312.
- 64.** American College of Obstetricians and Gynecologists (2020). "ACOG practice bulletin. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction" *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 77(2), 177-180.
- 65.** Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S (1999). "The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility". *Human Reproduction*, 14, 2720-2723.
- 66.** Gris J.C, Neveu S, Maugard C, Tailland ML, Brun S, Courtieuet C et al.(1997). "Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages.The Nimes Obstetricians and Haematologists Study".*Thrombosis and Haemostasis*, 77, 1096-1113.
- 67.** Glueck C.J, Wang P, Fontaine R.N, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore S.K (1999). "Plasminogen inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome". *Metabolism*, 48, 1589–1595.

- 68.** Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R (2005). "Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS)". *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 62(6), 644-649.
- 69.** Gryngarten M, Bedecarras P, Ayuso S, Bergada C, Campo S, Escobar ME (2000). "Clinical assesment and serum hormonal profile in prepubertal hypertrichosis". *Hormonal Research*, 54 (1), 20-25.
- 70.** Fraser S, Kovacs G (2004). "Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow- up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome". *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18, 813–823.
- 71.** Ogueh O, Zini M, Williams S, Ighere J (2014). "The Prevalence of Polycystic Ovary Morphology Among Women Attending a New Teaching Hospital in Southern Nigeria" *African Journal of Reproductive Health*, 18(1), 161-164.
- 72.** Venturoli S, Porcu E, Fabbri R (1995). "Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence". *Pediatric Research*, 38, 974–980.
- 73.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al (2009). "The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report". *Fertility and Sterility*, 91(2), 456-458.
- 74.** Legro RS.(2007). "Clinical Evaluation of PKOS". *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*, Ed. Azziz R, New York: Springer Science+Business Media, 17–27.
- 75.** Zacur, HA. Azziz R (1989). "21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 69(3), 577-584.
- 76.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2019). "Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu". 14. Baskı, 163.
- 77.** Culiner A, Shippel S. (1949). "Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary ve a syndrome". *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*, 56, 439-444.

- 78.** Norman J (2002). "The role of lifestyle modification in PCOS". Trends in Endocrinology and Metabolism, 13, 251-257.
- 79.** Witchel SF (2007). " Pediatric Endocrinology " Ed. Fima Lifschitz, New York, Informa Healthcare USA, 325-349.
- 80.** Yildiz BO (2004). "Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome". Expert Opinion on Investigational Drugs, 13, 1295-1305.
- 81.** Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Russo T, Sbano F, D'Alessandro P et al.(2006). "Efficacy of laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: relationships with chronological and ovarian age". Gynecological Endocrinology, 22, 329-335.
- 82.** di Clemente N, Wilson C, Foure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R (1994). "Cloning expression and alternative splicing of the receptor for Anti-müllerian hormone". Molecular Endocrinology, 8(8), 1006-1020.
- 83.** Demir, M.(2013). "Over Rezerv Tayininde En İyi Belirteç: Anti-Mülleriyen Hormon (AMH)". Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 11(2), 79-85.
- 84.** Behringer R.R, Finegold M.J,Cate R.L.(1994)."Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development". Cell, 79, 415–422.
- 85.** Seifer DB, Baker VL, Leader B (2011). "Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17.120 women presenting to fertility centers within the United States" Fertility and Sterility, 95(2), 747-750.
- 86.** Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Vissere JA et al.(2004). "Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment". Molecular Human Reproduction, 10, 77–83.
- 87.** Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS et al.(2016)."Polycystic ovary syndrome". Nature Review Disease Primers, 2, 16057.

- 88.** Durlinger A.L, Gruijters M.J, Kramer P, Karels B, Kumar T.R, Matzuk M.M. et al.(2001). "Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary". *Endocrinology*, 142, 4891–4899.
- 89.** Cook C.L, Siow Y, Brenner A.G, Fallat M.E (2002). "Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women". *Fertility and Sterility*, 77, 141–146.
- 90.** Rey RA, Belville C, Nihoul-Fekete C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N et al.(1999). "Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 627–631.
- 91.** Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E (2010). "Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Mullerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of hyperandrogenism". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95, 4399-4405.
- 92.** Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S et al.(1996). "Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 571–576.
- 93.** de Vet A, Loven J.S, de Jong F.H, Themmen A.P, Fauser B.C.(2002). "Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging". *Fertility and Sterility*, 77, 357-366.
- 94.** Cook, C.L., Siow, Y., Taylor, S., Fallat, M.E. (2000). "Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles". *Fertility and Sterility*, 73, 859–861.
- 95.** Imbeaud S, Carre-Eusebe D, Rey R, Belville C, Josso N, Picard JY (1994). "Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families". *Human Molecular Genetics*, 3, 125–131.
- 96.** Rey R, Mebarki F, Forest MG, Mowszowicz I, Cate RL, Morel Y et al.(1994). "Anti-müllerian hormone in children with androgen insensitivity". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79, 960-964.

- 97.** Richardson SJ & Nelson JF (1990). "Follicular depletion during the menopausal transition". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592, 13–20.
- 98.** Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P et al.(2011) "Diagnosis of polycystic ovary syndrome: revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries". *Human Reproduction*, 26, 3123-3129.
- 99.** Svetlana E, Natalia A, Anzhelika B (2019). "Indicators of an ovarian reserve in women of early reproductive age with PCOS depending on the phenotype". *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 39(3). doi: 10.1515/hmbci-2018-0081
- 100.** Iliodromiti S, Kelsey T.W, Anderson R.A, Nelson S.M (2013). "Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98, 3332–3340.
- 101.** Evliyaoglu O, Imöhl M, Weiskirchen R, van Helden J (2020). "Age-specific reference values improve the diagnostic performance of AMH in polycystic ovary syndrome".*Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*,doi: 10.1515/cclm-2019-1059.
- 102.** Garg D, Tal R (2016). "The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome".*Reproductive Biomedicine Online*, 33, 15–28.
- 103.** Conklin D, Lofton-Day CE, Haldeman BA, Ching A, Whitmore TE, Lok S et al.(1999). "Identification of INSL5, a new member of the insulin superfamily". *Genomics*, 60, 50–56.
- 104.** Liu C, Kuei C, Sutton S, Chen J, Bonaventure P, Wu J et al.(2005). "INSL5 is a high affinity specific agonist for GPCR142 (GPR100)". *Journal of Biological Chemistry*, 280, 292–300.
- 105.** Burnicka-Turek O, Mohamed BA, Shirneshan K, Thanasupawat T, Hombach-Klonisch S, Klonisch T et al (2012). "INSL5-deficient mice display an alteration in glucose homeostasis and an impaired fertility". *Endocrinology* 153, 4655–4666.
- 106.** Yeganeh IS, Taramchi AH, Fathabadi FF, Nejatbakhsh R, Novin MG, Shokri S et al.(2017). "Expression and localization of relaxin family peptide receptor 4 in human

spermatozoa and impact of insulin-like peptide 5 on sperm functions". *Reproductive Biology*, 17(4), 327-332.

107. Bicer M, Alan M, Alarslan P, Guler A, Kocabas GU, Imamoglu C et al.(2019)."Circulating insulin-like peptide 5 levels and its association with metabolic and hormonal parameters in women with polycystic ovary syndrome". *Journal of Endocrinological Investigation*, 42, 303–312.

108. Grosse J, Heffron H, Burling K, AkhterHossain M, Habib AM, Rogers GJ et al.(2014)."Insulin-like peptide 5 is an orexigenic gastrointestinal hormone".*Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.* 111, 11133–11138.

109. Lee YS, De Vadder F, Tremaroli V, Wichmann A, Mithieux G, Bäckhed F (2016). "Insulin-like peptide 5 is a microbially regulated peptide that promotes hepatic glucose production". *Molecular Metabolism*, 5, 263–270.

110. Zaykov AN, Gelfanov VM, Perez-Tilve D, Finan B, DiMarchi R D (2019). "Insulin-like Peptide 5 Fails to Improve Metabolism or Body Weight in Obese Mice". *Peptides*, 170116.

111. Wagner IV, Flehmig G, Scheuermann K, Löffler D, Körner A, Kiess W et al (2016). "Insulin-like peptide 5 interacts with sex hormones and metabolic parameters in a gender and adiposity dependent manner in humans". *Hormonal Metabolic Research*, 48, 589–594.

112. Ang SY, Evans BA, Poole DP, Bron R, DiCello J.J (2018). "INSL5 activates multiple signalling pathways and regulates GLP-1 secretion in NCI-H716 cells." *Journal of Molecular Endocrinology*, 60(3), 213-224.

113. Luo X, Li T, Zhu Y, Dai Y, Zhao J, Guo Z et al. (2015). "The insulinotrophic effect of insulin-like peptide 5 in vitro and in vivo". *Biochemical Journal*, 466, 467–473.

114. Ang SY, Hutchinson DS, Patil N, Evans B, Bathgate R, Halls M (2017). "Signal transduction pathways activated by insulin-like peptide 5 at the relaxin family peptide RXFP4 receptor".*British Journal of Pharmacology*, 174(10),1077-1089.

115. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2009)."Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu". 1. Baskı, 10.

- 116.** Hu M, Shao X, Wang J, Wei D, Guo YQ, Liu Y et al.(2016) “Mechanism for insulin-like peptide 5 distinguishing the homologous relaxin family peptide receptor 3 and 4”. *Science Report*, 6, 29648.
- 117.** Ivell R, Anand-Ivell R (2018). "Insulin-like peptide 3 is a major regulator of female reproductive physiology".*Human Reproduction Update*, 24(6), 639-651.
- 118.** Spanel-Borowski K, Schafer I, Zimmermann S, EngelW, Adham IM (2001). “Increase in final stages of follicular atresia and premature decay of corpora lutea in Insl3-deficient mice”. *Molecular Reproduction and Development*, 58, 281–286.
- 119.** Anand-Ivell R, Tremellen K, Dai , Heng K, Yoshida M, Knight PG et al.(2013). “Circulating insulin-like factor 3 (INSL3) in healthy and infertile women”. *Human Reproduction*, 28(11), 3093–3102.
- 120.** Gambineri A, Patton L, De Iasio R, Palladoro F, Pagotto U, Pasquali R et al.(2007). "Insulin-like factor3: a new circulating hormone related to luteinizing hormone-dependent ovarian hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrom". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(6), 2066-2073.
- 121.** Seyam E, Hefzy E (2018). "Evaluation of the correlation between insulin like factor 3, polycystic ovary syndrome, and ovarian maldescent". *Gynecological Endocrinology*. 34(6), 481-488.
- 122.** Al Kindi MK, Al Essry FS, Al Essry FS, Mula-Abed WA (2012). "Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism". *Oman Medical Journal*, 27(6), 471-474.
- 123.** Bui HN, Sluss PM, Hayes FJ, Blincko S, Knol DL, Blankensteinet MA et al.(2015) "Testosterone, free testosterone, and free androgen index in women: Reference intervals, biological variation, and diagnostic value in polycystic ovary syndrome". *Clinical Chimica Acta*, 450, 227-232.
- 124.** Li H, Xu X, Wang X, Liao X, Li L, Yang G et al. (2015). "Free androgen index and Irisin in polycystic ovary syndrome". *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(5), 549–556.

- 125.** Pelusi C, Fanelli F, Pariali M, Zanotti L, Gambineri A, Pasqualiet R.(2013).“Parallel variations of insulin-like peptide 3 and antimüllerian hormone in women with the polycystic ovary syndrome according to menstrual cycle pattern”.*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98, 1575–1583.
- 126.** Calzada M, López N, Noguera A.J, Mendiola J, Hernández A.I, Corbalán S et al.(2019) “AMH in combination with SHBG for the diagnosis of polycystic ovary syndrome”. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 39(8), 1130-1136.
- 127.** Laven J, Mulders A, Visser J, Themmen A, DeJong F, Fauser B (2004). "Antimüllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 318–323.
- 128.** Woo HY, Kim KH, Rhee EJ, Park H, Lee MK. (2012).”Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome”. *Endocrine Journal*, 59, 781–787.
- 129.** Durlinger A.L, Visser J.A, Themmen A.P (2002). "Regulation of ovarian function:the role of anti-Müllerian hormone".*Reproduction*. 124, 601–609.
- 130.** Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R (2016). “Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome”. *Fertility and Sterility*, 106(1), 6–15.
- 131.** Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Betsas G, Tsourdi, E et al.(2014). “Uterine volume and endometrial thickness in the early follicular phase in patients with polycystic ovary syndrome”. *Endocrine Practice*, 20(6), 540–547.