

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SESTRİN-1, PHOENİXİN-14 VE NESFATİN-1
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aybike Ecmel CİNKARA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI

Manisa, 2025

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimiyle bana rehberlik eden, destekleyici yaklaşımıyla her zaman yanımda olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana katkıda bulunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Fatma TANELİ, Prof. Dr. Ece ONUR ve Prof. Dr. Cevval ULMAN'a,

Çalışmamın örnek toplama sürecindeki özveri ve desteği için Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Aslı GÖKER'e,

İstatistiksel analiz sürecindeki katkıları için Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erhan ESER ve Arş. Gör. Dr. İlknur ORUÇ ÖZDEMİR'e,

Dört yıl boyunca çalışmalarımızı uyumlu bir şekilde yürüttüğümüz, iyi ve kötü zamanlarda birbirimize destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma ve tüm teknisyen arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde tanıştığım, her koşulda yanımda olan, desteği, dostluğu ve içtenliğiyle bu süreci benim için kolaylaştıran sevgili Arş. Gör. Dr. Aytül SEZEN ve Uzm. Dr. Gökçe SUCUER AKARCA'ya,

Üniversite yıllarından bu yana hem dostluğu hem de desteğiyle yanımda hissettiğim sevgili Uzm. Dr. Ayça HAMDOOĞLU YALÇIN'a,

Eğitim hayatım boyunca koşulsuz sevgileri, sabırları ve desteğiyle her daim yanımda olan sevgili aileme,

Tanıştığımız günden bu yana, iyi ve kötü her anımda yanımda olan Mehmet ŞENTÜRK'e,

En içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Aybike Ecmel CİNKARA

Manisa 2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.4.1. Hormonal Faktörler	6
2.1.4.1.1. Hiperandrojenizm	6
2.1.4.1.2. İnsülin Direnci	6
2.1.4.2. Genetik Faktörler.....	6
2.1.4.3. Epigenetik Faktörler	7
2.1.4.4. İnflamasyon.....	7
2.1.4.5. Çevresel Faktörler	7
2.1.5. Tanı Kriterleri	8
2.1.6. Fenotipler	11
2.1.6.1. Klasik PKOS (Fenotip A ve B)	11
2.1.6.2. Ovulatuvar PKOS (Fenotip C).....	12
2.1.6.3. Non-hiperandrojenik PKOS (Fenotip D)	12
2.1.7. Patofizyoloji	13
2.1.7.1. Endokrin Faktörler	14
2.1.7.1.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon	14
2.1.7.1.2. Steroidogenez Bozukluğu ve Hiperandrojenizm	15
2.1.7.1.3. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci	17

2.1.7.2. Metabolik Faktörler.....	19
2.1.7.2.1. Obezite	19
2.1.7.3. Genetik Faktörler.....	21
2.1.7.4. Epigenetik Faktörler	22
2.1.7.5. İnflamasyon.....	22
2.1.7.6. Çevresel Faktörler	23
2.1.8. Semptom ve Klinik Bulgular.....	24
2.1.8.1. Hiperandrojenizm	24
2.1.8.1.1. Hirsutizm	25
2.1.8.1.2. Akne.....	26
2.1.8.1.3. Androjenik Alopesi.....	26
2.1.8.2. Ovulatuvar Disfonksiyon	26
2.1.8.3. Polikistik Over Morfolojisi	27
2.1.9. Komorbidite ve Komplikasyonlar	27
2.1.9.1. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 DM	27
2.1.9.2. Dislipidemi.....	28
2.1.9.3. Metabolik Sendrom	29
2.1.9.4. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	29
2.1.9.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	30
2.1.9.6. Obezite.....	30
2.1.9.7. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu	30
2.1.9.8. İnfertilite.....	31
2.1.9.9. Endometrial neoplazi.....	31
2.1.9.10. Gebelik Komplikasyonları.....	31
2.1.9.11. Psikiyatrik Semptomlar	32
2.2. Sestrin 1	32
2.2.1. Sestrin 1 ve PKOS.....	35
2.3. Phoenixin-14.....	36
2.3.1. Phoenixin-14 ve PKOS.....	38
2.4. Nesfatin 1	39
2.4.1. Nesfatin-1 ve PKOS	40
III. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Etik Kurul Onayı ve Araştırma Bütçesi	42

3.2. Çalışmaya Katılacak Olguların Belirlenmesi	42
3.2.1. Grup 1: Polikistik Over Sendromlu Olgular	43
3.2.1.1. Grup 1 Dahil Etme Kriterleri:	43
3.2.1.2. Grup 1 Dışlama Kriterleri:	43
3.2.2. Grup 2: Sağlıklı Kontroller	43
3.2.2.1. Grup 2 Dahil Etme Kriterleri:	43
3.2.2.2. Grup 2 Dışlama Kriterleri:	44
3.3 Kan Örneklerinin Alınması	44
3.4. Sestrin-1, Phoenixin-14 ve Nesfatin-1 Analizleri	44
3.5. Biyokimyasal Analizler	45
3.6. İstatistiksel Analizler	46
IV. BULGULAR	48
4.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular	48
4.2. Biyokimyasal Analizlere İlişkin Bulgular	49
4.3. Korelasyon Analizleri	55
4.3.1. Sestrin-1 Düzeyi ile Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu	55
4.3.2. Phoenixin-14 Düzeyi ile Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu	60
4.3.3. Nesfatin-1 Düzeyi ile Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu	63
4.4. Regresyon Analizi	65
4.5. ROC Analizi	68
V. TARTIŞMA	72
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
VII. ÖZET	84
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	85
IX. EKLER	87
X. KAYNAKLAR	88

KISALTMALAR

17-OHP	17-hidroksiprogesteron
AE-PCOS	Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Topluluğu
AMH	Anti-Müllerian Hormon
AMPK	AMP-aktivasyonlu protein kinaz
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
BPA	Bisfenol A
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
CRP	C-reaktif protein
CYP17	Sitokrom P450 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz enzimi
DHEA	Dihidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	Dihidrottestosteron
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E1	Östron
E2	Estradiol
EDC	Endokrin bozucu kimyasallar
ELISA	Enzim Linked Immunosorbent Assay
ENDO	Endokrin Derneği
ERR-γ	Östrojenle ilişkili reseptör-gama

ESE	Avrupa Endokrinoloji Derneği
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği
FAI	Serbest androjen indeksi
FGS	Ferriman-Gallwey skarlama sistemi
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GLUT4	Glukoz taşıyıcı protein 4
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GPR173	G proteinine bağlı reseptör 173
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	İnsülin Rezistansı için Homeostatik Model Değerlendirmesi
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
HPG	Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks
HPO	Hipotalamus-hipofiz-over aksı
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFB -1	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1
IL-6	İnterlökin-6
IL-18	İnterlökin-18
IRS-1	İnsülin reseptörü substratı-1
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	Luteinize edici hormon
mFGS	Modifiye Ferriman-Gallwey skarlama sistemi
mTORC1	Mekanistik rapamisin hedefi 1

NAFLD	Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NUCB2	Nükleobindin-2 Proteini
OSAS	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
P450c17	Sitokrom P450 17 α -hidroksilaz enzimi
PKA	Protein Kinaz A
PKOM	Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POMC	Proopiomelanokortin
PNX-14	Phoenixin-14
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reaktif oksijen türleri
SESN1	Sestrin-1
SD	Standart sapma
SH	Standart Hata
SHBG	Seks hormonu bağlayıcı globulin
SMIM20	Küçük integral membran proteini 20
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
VKİ	Vücut kitle indeksi
VIF	Varyasyon Enflasyon Faktörü

WBC

Lökosit sayısı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi	13
Şekil 2. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon	14
Şekil 3. PKOS'ta Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci	19
Şekil 4. Modifiye Ferriman Galleway Skorlaması	25
Şekil 5. Sestrinlerin Yolak Entegrasyonu ve Klinik Potansiyeli	33
Şekil 6. Phoenixin'in Fizyolojik ve Patolojik Rollerini	37
Şekil 7. Nesfatin-1'in PKOS ve İnsülin Direnci Patogenezindeki Rolü	39
Şekil 8. Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Sestrin-1 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)	53
Şekil 9. Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Phoenixin-14 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)	53
Şekil 10. Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Nesfatin-1 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)	54
Şekil 11. Sestrin-1 Düzeyleri ile Yaş Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	55
Şekil 12. Sestrin-1 Düzeyleri ile Phoenixin-14 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	56
Şekil 13. Sestrin-1 Düzeyleri ile Nesfatin-1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	56
Şekil 14. Sestrin-1 Düzeyleri ile AMH Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	57
Şekil 15. Sestrin-1 Düzeyleri ile Serbest Testosteron Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	58
Şekil 16. Sestrin-1 Düzeyleri ile 1,4 Delta Androstenedion Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	59

Şekil 17: Phoenixin-14 Düzeyleri ile Yaş Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	60
Şekil 18: Phoenixin-14 Düzeyleri ile Nesfatin-1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	61
Şekil 19: Phoenixin-14 Düzeyleri ile AMH Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	62
Şekil 20: Nesfatin-1 Düzeyleri ile AMH Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği	64
Şekil 21. PKOS tanısında SESN1, PNX14 ve NES1 biyobelirteçlerinin ROC eğrileri	69
Şekil 22. PKOS tanısında AMH, FAI, serbest testosteron ve total testosteron testlerinin ROC eğrileri	70

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri	8
Tablo 2. PKOS Fenotipleri	11
Tablo 3. Düzensiz Menstrüel Siklus Tanımlamaları	27
Tablo 4. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik ve Antropometrik Verilere Göre Dağılımı	48
Tablo 5. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik ve Antropometrik Verilerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 6. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 7. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 8. Sestrin-1 Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerle Korelasyonu	59
Tablo 9. Phoenixin-14 Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerle Korelasyonu	62
Tablo 10. Nesfatin-1 Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerle Korelasyonu	64
Tablo 11. Sestrin-1 Bağımlı Değişkeni İçin Çoklu Lineer Regresyon Analizi	66
Tablo 12. Phoenixin-14 Bağımlı Değişkeni İçin Çoklu Lineer Regresyon Analizi	67
Tablo 13. Nesfatin-1 Bağımlı Değişkeni İçin Çoklu Lineer Regresyon Analizi	68

Tablo 14. Sestrin-1, Pheonixin-14 ve Nesfatin-1 Biyobelirteçlerinin ROC Analizi	69
---	----

Tablo 15. AMH, FAI, serbest testosteron ve total testosteron testlerinin ROC Analizi	71
--	----



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), diğer adıyla Stein-Leventhal Sendromu, reproduktif çağıdaki kadınlarda sık görülen, endokrin sistemdeki en yaygın kronik bozukluklardan biri olup kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overlerin kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır (1). PKOS genetik, epigenetik, metabolik, çevresel ve nöroendokrin faktörlerin etkileşimiyle tetiklenen, çok boyutlu bir sendromdur (2,3). Sendrom menstrüel düzensizlikler, hirsutizm, infertilite gibi klinik semptomlarla kendini gösterirken; aynı zamanda obezite, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi yaşam boyu sürebilecek metabolik bozukluklarla da ilişkilidir (4).

Sestrin-1 proteini, hücrel stres yanıtında görev alan sestrin protein ailesinin bir üyesidir. p53 tarafından kodlanan bu sitoplazmik proteinler, DNA hasarı, oksidatif stres, hipoksi ve besin yokluğu gibi koşullarda yukarı regüle olarak hücre büyümesi ve metabolizmasını düzenlemektedir (5,6). Oksidatif stres koşullarında sestrin-1, reaktif oksijen türlerini elimine ederek hücrel koruma sağlamaktadır. Yapılan araştırmalar, sestrin-1'in inhibe edilmesinin otofajiyi engellediğini, stresi ve apoptozu arttırdığını göstermektedir (5).

Phoenixin peptidi, küçük bir integral membran proteininin proteolitik bölünmesiyle esas olarak hipotalamusta üretilen yeni keşfedilen bir peptittir (7). İki aktif izoformundan biri olan phoenixin-14, reproduktif fonksiyonları düzenlenmektedir; gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptörlerini yukarı regüle ederek luteinizan hormon (LH) salınımını arttırdığı gösterilmiştir (7,8). Phoenixinin over içi bir faktör olduğu, insan granüloza hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırarak ve estradiol sekresyonunu indükleyerek foliküler hücre gelişimini uyardığı gösterilmiştir (9).

Nesfatin-1, nükleobindin 2 (NUCB2) proteininin posttranslasyonel modifikasyonu ile türeyen 82 amino asitli bir nöropeptid olup esas olarak hipotalamusta eksprese edilmektedir (10). Merkezi ve periferik dokularda

yaygın olarak bulunan bu peptit, enerji homeostazisinden, glukoz ve lipid metabolizmasına, gastrointestinal fonksiyonlardan kardiyovasküler ve üreme işlevlerine kadar çok geniş bir biyolojik etki yelpazesi göstermektedir (11). Merkezi sinir sisteminde, GnRH frekansını etkileyen nöropeptid Y ve proopiomelanokortin (POMC) gibi diğer faktörlerle aynı bölgelerde ekspresyon göstermektedir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aksı düzenlemekte ve hipofiz hormon salgısı üzerinde etkisinin olabileceği düşünülmektedir (12). Çalışmaların çoğunda, PKOS'lu bireylerde dolaşımdaki nesfatin-1 konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (13–17). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bunun tersi de mevcuttur (18–20). Bu veriler, nesfatin-1'in yalnızca obezite ve insülin direnci ile değil, aynı zamanda PKOS'un patofizyolojisiyle de doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu tez çalışmasında, PKOS hastalarında sestrin-1, phoenixin-14, nesfatin-1 düzeyleri incelenmiştir. Çalışmanın temel amacı, bu belirteçlerin PKOS ile ilişkisini ve PKOS tanısındaki yerini ortaya koyarak literatüre katkı sağlamaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanım

Polikistik Over Sendromu (PKOS), reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen, çok boyutlu bir endokrin bozukluktur (21). Endokrin ve metabolik bir bozukluk olması ve birçok semptomdan oluşması sebebiyle sendrom olarak adlandırılmıştır (22). Sendrom, genellikle üç ana özellik ile tanımlanmaktadır: Hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve ultrason ile belirlenebilen polikistik over morfolojisi (23). 2003 yılında Rotterdam konsensusuyla belirlenen tanı kriterleri, sendromun daha geniş klinik spektrumunu kapsayan bir tanımın yapılmasını sağlamıştır (21).

PKOS'un heterojen yapısı, klinik bulguların her kadında farklı şekillerde ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bazı kadınlar daha çok metabolik belirtiler gösterirken, diğerleri sadece infertilite ile başvurabilmektedir (21,24). En yaygın başvuru sebepleri; düzensiz menstrüel siklus, infertilite, hirsutizm, akne ve saç dökülmesi gibi hiperandrojenizm belirtileridir (25). PKOS, uzun dönemde kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olup, hastaların %40'ında ovulatuvar disfonksiyona bağlı infertilite görülmektedir (23,26). Bu hastalarda uzun dönemde belirgin insülin direnci, artmış T2DM, obezite, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, dislipidemi, anksiyete ve depresyon riski mevcuttur (23,27–33). PKOS'lu hastalarda gebelikte gestasyonel diyabet, preeklampsi, fetal makrozomi ve gestasyonel yaşa göre küçük bebek gibi komplikasyonların riski belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca, perinatal mortalite oranlarının da yüksek olduğu gözlemlenmiştir. (34–36).

2.1.2. Tarihçe

Polikistik Over Sendromu ile ilgili ilk kaynaklar, MÖ 5. yüzyıla, Hipokrat'a kadar uzanmaktadır (37). 1721 yılında, İtalyan araştırmacı Antonio Vallisneri, genç, hafif obez, evli ve infertil kadınların normalden büyük yumurtalıklara sahip olduğunu belirterek bu hastalığın tanımını yapan ilk kişi olmuştur (38). Modern anlamda PKOS tanımı 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından yapılmıştır. Stein ve Leventhal, amenoresi, hirsutizmi ve büyük overleri olan, dördü obez yedi hastadan oluşan bir vaka serisiyle PKOS'un klinik triadını tanıtmışlardır (39). Bu nedenle, PKOS uzun yıllar Stein-Leventhal Sendromu olarak bilinmiştir. Stein ve Leventhal, over kapsülündeki kalınlaşmanın ovulasyonu engellediğini öne sürmüş ve bilateral over kama rezeksiyonu ile yedi hastanın tamamında semptomların gerilediğini ve iki hastada gebelik oluştuğunu bildirmişlerdir (40).

PKOS'un etiyolojisini anlamaya yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. 1951 yılında Plate, kadınlarda androjen kaynağının yalnızca adrenal bezler değil, aynı zamanda overler olabileceğini öne sürmüştür (41). 1958 yılında McArthur ve arkadaşları tarafından, PKOS'lu hastalarda idrarda LH yüksekliği tespit edilmiştir (42). 1981 yılında Swanson ve arkadaşları, PKOS'ta overlerin ultrasonografik bulgularını tanımlamışlardır (43), Adams ve arkadaşları ise 1985'te tanı kriterleri arasında ultrasonografik polikistik overlerin yer alabileceğini belirtmişlerdir (44).

PKOS'un uluslararası tanı kriterleri ilk kez 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından belirlenmiştir (45). 2003 yılında ise Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından Rotterdam tanı kriterleri geliştirilmiştir (23). 2023 yılında Avustralya Ulusal Sağlık Medikal Araştırma Heyeti tarafından desteklenen, ESHRE ile ASRM gibi kurumların eşlik ettiği "Uluslararası Kanıta Dayalı Polikistik Over Sendromu Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu" yayımlanmıştır (46).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 verilerine göre, PKOS, reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %8-13'ünü etkilemektedir. Dünya genelinde, bu sendromdan etkilenen kadınların %70'inin henüz teşhis edilmediği tahmin edilmektedir (47).

PKOS prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak farklılık göstermektedir (48). 2016 yılında Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen 24 popülasyon çalışmasının meta-analizinde, 1990 NIH kriterlerine göre PKOS prevalansı %6, 2003 Rotterdam kriterlerine göre %10 ve Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Topluluğu (AE-PCOS) kriterlerine göre de %10 olarak bulunmuştur (49). Türkiye'de 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise PKOS prevalansı, 1990 NIH, 2003 Rotterdam ve AE-PCOS tanı kriterlerine göre sırasıyla %6,1, %19,9 ve %15,3 olarak saptanmıştır (50). 2020 yılında yapılan bir meta-analizde ise PKOS prevalansı dünya çapında %4-20, Türkiye'de %15-20 arasında bildirilmiştir (51). Aynı tanı kriterleri kullanılsa da farklı çalışmalar arasında prevalans değerlerinde gözlemlenen farklılıkların, çalışma gruplarındaki çeşitlilik, fenotipik tanımlamada yaşanan güçlükler ve örneklem kısıtlılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (52).

PKOS fenotiplerinin prevalansı da toplum, ırk ve etnik kökene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. 2010 yılında AE-PCOS konsensusunda tüm PKOS hastalarının %75'inin Klasik PKOS fenotipi (Fenotip A ve Fenotip B) olduğu, kalan %25'lik kısmın ise ovulatuar ve hiperandrojenik olmayan PKOS fenotipleri arasında eşit şekilde dağıldığı bildirilmiştir (53). Yapılan bir meta-analizde, dört farklı fenotipin toplumdaki prevalansları incelenerek Fenotip A prevalansı %19, Fenotip B %26, Fenotip C %35 ve Fenotip D ise %20 olarak bildirilmiştir (54). Türkiye'de 2015 yılında yapılan bir çalışmada, Fenotip A, B, C ve D'nin prevalansları sırayla %45,7, %10,3, %17,8 ve %26,6 olarak belirtilmiştir (55). 2023 yılında Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise en sık görülen fenotipin Fenotip A (%33) olduğu, ardından B (%29), D (%25) ve C (%13) fenotiplerinin geldiği bildirilmiştir (56).

2.1.4. Etiyoloji

Polikistik Over Sendromu etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış bir sendromdur. Ancak, bu sendromun multifaktöriyel ve kompleks bir yapıya sahip olduğu; hormonal, metabolik, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelerek gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (57).

2.1.4.1. Hormonal Faktörler

2.1.4.1.1. Hiperandrojenizm

PKOS'un en belirgin ve patognomonik özelliklerinden biri, yüksek androjen seviyelerinin neden olduğu hiperandrojenizmdir. Bu durum, HPG aksında oluşan disfonksiyon sebebiyle meydana gelmektedir. PKOS'lu kadınlarda LH seviyesi artarken, FSH seviyesi göreceli olarak azalmakta, bu da anovulasyona ve düzensiz menstrüel siklusa yol açmaktadır (58). Aşırı androjen üretimi çoğunlukla overlerden kaynaklanmakla birlikte, adrenal bezler de bu seviyelerin yükselmesine katkıda bulunabilmektedir (59).

2.1.4.1.2. İnsülin Direnci

Bir diğer önemli etken ise insülin direncidir. PKOS'lu kadınların %50-70'inde insülin direnci geliştiği tahmin edilmektedir ve bu durum obeziteden bağımsız olarak da ortaya çıkabilmektedir. İnsülin direnci, vücutta aşırı insülin üretimine yol açmakta; bu da hem hiperandrojenizmi şiddetlendirmekte hem de metabolik bozukluklara (dislipidemi, T2DM vb.) neden olabilmektedir (60). Bu iki faktör arasındaki ilişki çift yönlüdür; insülin direnci PKOS gelişimine katkıda bulunurken, PKOS ile ilişkili hormonal dengesizlikler de insülin yolağını bozabilmektedir (60).

2.1.4.2. Genetik Faktörler

Genetik yatkınlık, PKOS gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Aile ve ikiz çalışmaları, ailesinde PKOS öyküsü olan kadınlarda bu sendromun görülme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (61). İnsülin, androjen metabolizması ve diğer metabolik yollarla ilgili genetik varyasyonlar, PKOS riskini artırabilmektedir (62). Yağ kütlesi ve obeziteyle ilişkilendirilen FTO genindeki varyantların, PKOS'lu kadınlarda obezite ve insülin direnciyle

bağlantılı olduğu gösterilmiştir (59). DENND1A geninin, özellikle allel 2'sinin, PKOS'lu kadınlarda teka hücrelerinde artmış ekspresyon göstererek aşırı androjen üretimine katkıda bulunabilen önemli bir genetik faktör olduğu bulunmuştur (63).

2.1.4.3. Epigenetik Faktörler

Yeni yapılan araştırmalar, epigenetik değişikliklerin de PKOS gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Çevresel faktörler ve maternal sağlık, gen ekspresyonunu değiştirebilmekte ve bu değişiklikler, doğacak çocukları PKOS'a yatkın hale getirebilmektedir (64). Prenatal dönemde yüksek androjen seviyelerine maruziyetin, hayvan modellerinde PKOS benzeri belirtiler gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir (65).

2.1.4.4. İnflamasyon

Kronik düşük dereceli inflamasyon, PKOS patogeneze katkı sağlayan bir faktör olarak kabul edilmektedir. PKOS'lu kadınlarda inflamasyon belirteçleri (özellikle C-reaktif protein) yüksek bulunmakta ve bu seviyeler insülin direnci ile pozitif bir ilişki göstermektedir. İnflamasyon, genellikle obezite ile ilişkilendirilse de PKOS'lu zayıf kadınlarda da görülebilir. Bu durum inflamasyonun sendromun bir özelliği olduğunu göstermektedir (60,62).

2.1.4.5. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler, özellikle yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları, PKOS gelişimine katkıda bulunan önemli bir unsurdur. Yüksek kalorili diyetler, hareketsiz yaşam tarzı ve endokrin sistem bozucu kimyasallar (Bisfenol A vb.), insülin direncini artırarak PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom gelişimini hızlandırabilmektedir (66). Ayrıca prenatal dönemde androjenlere veya diğer çevresel toksinlere maruz kalmak, ilerleyen yıllarda PKOS riskini artırabilmektedir (64).

2.1.5. Tanı Kriterleri

Günümüze kadar PKOS için üç farklı tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamalar, 1990 yılında NIH tarafından oluşturulan kriterler, 2003 yılında Rotterdam kriterleri ve 2006 yılında AE-PCOS tarafından belirlenen tanı kriterleri şeklinde sıralanabilmektedir.

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri

NIH (1990)	ROTTERDAM (2003)	AE-PCOS (2006)
Kronik anovulasyon	Oligo/anovulasyon	Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları
Polikistik over morfolojisi		
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması (3 kriterden en az ikisinin varlığı gereklidir)	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

1990 yılında yapılan NIH konferansı, PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesine yönelik ilk resmi girişim olarak kabul edilmektedir. Bu konferansta ortaya konan tanı kriterleri, üç ana unsura dayanmakta olup, bunlar kronik anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal kanıtları ve bilinen diğer bozuklukların dışlanması olarak sıralanmıştır (45).

2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam şehrinde düzenlenen ve ESHRE ile ASRM tarafından desteklenen konferansta Rotterdam tanı kriterleri geliştirilmiştir (23). Bu yeni kriterler, hiperandrojenizmin diğer etiyolojik nedenlerinin dışlanmasıyla ardından, aşağıdaki üç ana bulgudan en az ikisinin varlığını zorunlu kılmaktadır:

1. Hiperandrojenizm (Klinik veya Biyokimyasal)

Klinik Hiperandrojenizm: Hirsütizm, androjenik saç dökülmesi, kliteromegali ve ses tonunda değişiklikler gibi virilizasyon belirtileriyle görülebilmektedir (67). 2023 PKOS Kılavuzuna göre, klinik hiperandrojenizm tanısında hirsütizm varlığı yeterlidir (46).

Biyokimyasal Hiperandrojenizm: Androjenlerin (testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve androstenedion) kanda yüksek bulunmasıyla karakterizedir (68). 2023 PKOS Rehberi, total ve serbest testosteron düzeylerinin ölçülmesini ve serbest androjen indeksi (FAI) hesaplanmasını önermektedir. Bu tetkiklerin normal olması durumunda, daha az spesifik olan DHEAS ve androstenedion gibi testlere bakılması önerilmiştir (46).

2. Oligo/Anovulasyon

Menstrüel siklusa düzensizlikleri ifade etmektedir. Genellikle kronik oligo-ovulasyon ve anovulasyon nedeniyle gelişen oligomenore ya da amenore ile kendini göstermektedir (69).

3. Polikistik Over Morfolojisi

Ultrason görüntüleme ile en az bir overde, çapı 2-9 mm arasında olan 12 veya daha fazla küçük folikül bulunması veya over hacminin 10 ml'den büyük olması, polikistik overlerin göstergesi sayılmaktadır (70). Rotterdam kriterleri, folikül sayısı ile ilişkili olduğu için serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyelerinin de PKOM için bir belirteç olarak kullanılmasını içerecek şekilde güncellenmiştir (46).

PKOS tanısı koymadan önce, semptomları benzeyen diğer olası durumların dışlanması önemlidir. Bu nedenle, ovulatuvar disfonksiyon bulguları görülen hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğu ve hiperprolaktinemi gibi oligo-anovulasyon sebebi olan hastalıklar mutlaka gözden geçirilmelidir (68). Hiperandrojenizm semptomları görülen hastalarda, nonklasik adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu ve androjen salgılayan neoplazmlar gibi durumlar dışlanmalıdır (70).

2006 yılında AE-PCOS topluluğu tarafından yayımlanan kılavuzda PKOS'un öncelikle hiperandrojenik bir hastalık olduğu vurgulanmış ve bu doğrultuda, PKOS tanısında polikistik over morfolojisi, over disfonksiyonu kapsamında değerlendirilmiştir (71).

PKOS tanısı, zaman içinde gelişen ve günümüzde en yaygın olarak kabul edilen Rotterdam kriterlerine dayanmaktadır. Bu kriterler, PKOS'un heterojen yapısını vurgulayarak farklı klinik prezantasyonların tanınmasını sağlamaktadır. 2012 yılında, NIH tarafından onaylanan Rotterdam kriterleri, dünya çapındaki pek çok sağlık otoritesi ve bilimsel topluluk tarafından benimsenmiştir. (72).

2013 yılında Endokrin Derneği (ENDO) tarafından Polikistik Over Sendromunun Tanısı ve Tedavisi: Endokrin Derneği Klinik Uygulama Kılavuzu, 2018'de ise ESHRE tarafından Polikistik Over Sendromu Değerlendirme ve Yönetimi için Uluslararası Kanıta Dayalı Kılavuz gibi kılavuzlar yayımlamıştır (72,73).

2023 yılında Avustralya Ulusal Sağlık Medikal Araştırma Heyeti tarafından desteklenen, ESHRE, ASRM, ENDO, Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE) birlikte en güncel kılavuz olan "Polikistik Over Sendromu Değerlendirme ve Yönetimi için Uluslararası Kanıta Dayalı Kılavuzu" yayımlanmıştır. Bu kılavuza göre, yetişkinlerde PKOS tanısının, 2003 Rotterdam kriterlerini temel alan 2018 uluslararası kılavuz kriterlerine göre konulması gerektiği vurgulanmaktadır. Kılavuz, tanı için üç bulgunun varlığını gerektirmektedir: Klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve ultrasonda PKO morfolojisi veya yüksek AMH seviyesinin bulunması (46). 2018'deki kılavuzda AMH düzeylerinin, PKO morfolojisi yerine alternatif bir tanı aracı olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir ve 2023 kılavuzuyla bu öneri daha da güçlenmiştir (46,73).

2.1.6. Fenotipler

Farklı PKOS tanı kriterlerinin yol açtığı karışıklıkları gidermek amacıyla, 2012 yılında NIH tarafından düzenlenen PKOS çalıştayında 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanılmasına ve PKOS'un dört farklı fenotipe ayrılarak sınıflandırılmasına karar verilmiştir (74). Bu kriterler, 2004 yılında yenilenerek PKOS'un dört temel fenotipi tanımlanmıştır (23).

Tablo 2. PKOS Fenotipleri

	Hiperandrojenizm	Ovulatuvar Disfonksiyon	Polikistik Over Morfolojisi
Fenotip A	+	+	+
Fenotip B	+	+	
Fenotip C	+		+
Fenotip D		+	+

NIH kriterleri yalnızca klasik PKOS tipleri olan Fenotip A ve Fenotip B'yi içerirken, AE-PCOS Topluluğu kriterleri Fenotip A, Fenotip B ve Fenotip C'yi kapsamaktadır. Rotterdam kriterleri ise dört fenotipi de (Fenotip A, Fenotip B, Fenotip C ve Fenotip D) içermektedir.

2.1.6.1. Klasik PKOS (Fenotip A ve B)

1990 NIH tanı kriterlerine uygun PKOS hastalarını içeren bu grup, klinik olarak daha belirgin endokrin ve metabolik bozukluklar sergilemektedir. Bu hastalarda insülin düzeylerinin belirgin şekilde arttığı, insülin direnci oranlarının yüksek olduğu ve menstrüel düzensizliklerin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (75,76). Ayrıca, bu gruptaki bireylerde vücut kitle indeksinin artmış olduğu, obezite prevalansının ve metabolik sendrom riskinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (77,78). Bunun yanı sıra, bu hastalarda bel-kalça çevresi ölçümleri, total ve serbest testosteron seviyeleri, Ferriman-Gallwey (FGS) skorları ve LH/FSH oranlarının fenotip C'deki hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (75). AMH düzeylerinin en yüksek görüldüğü gruptur (79). Bununla birlikte, aterojenik lipid profili ve hepatik steatoz riskinin bu fenotipte, diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (77,80).

2.1.6.2. Ovulatuvar PKOS (Fenotip C)

Fenotip C olarak bilinen gruptaki hastalarda, A, B ve D fenotiplerine kıyasla genellikle serum androjen seviyeleri, insülin düzeyleri, aterojenik lipid seviyeleri, hirsutizm skorları ve metabolik sendrom prevalansı bakımından orta düzeyde değerler görülmektedir. Bu fenotipte, ovulasyon fonksiyonu normaldir. Ancak, bu hastalarda hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi bulunmakta olup, bu özellikler diğer fenotiplerden ayırt edici bir klinik özellik teşkil etmektedir (75,80,81).

2.1.6.3. Non-hiperandrojenik PKOS (Fenotip D)

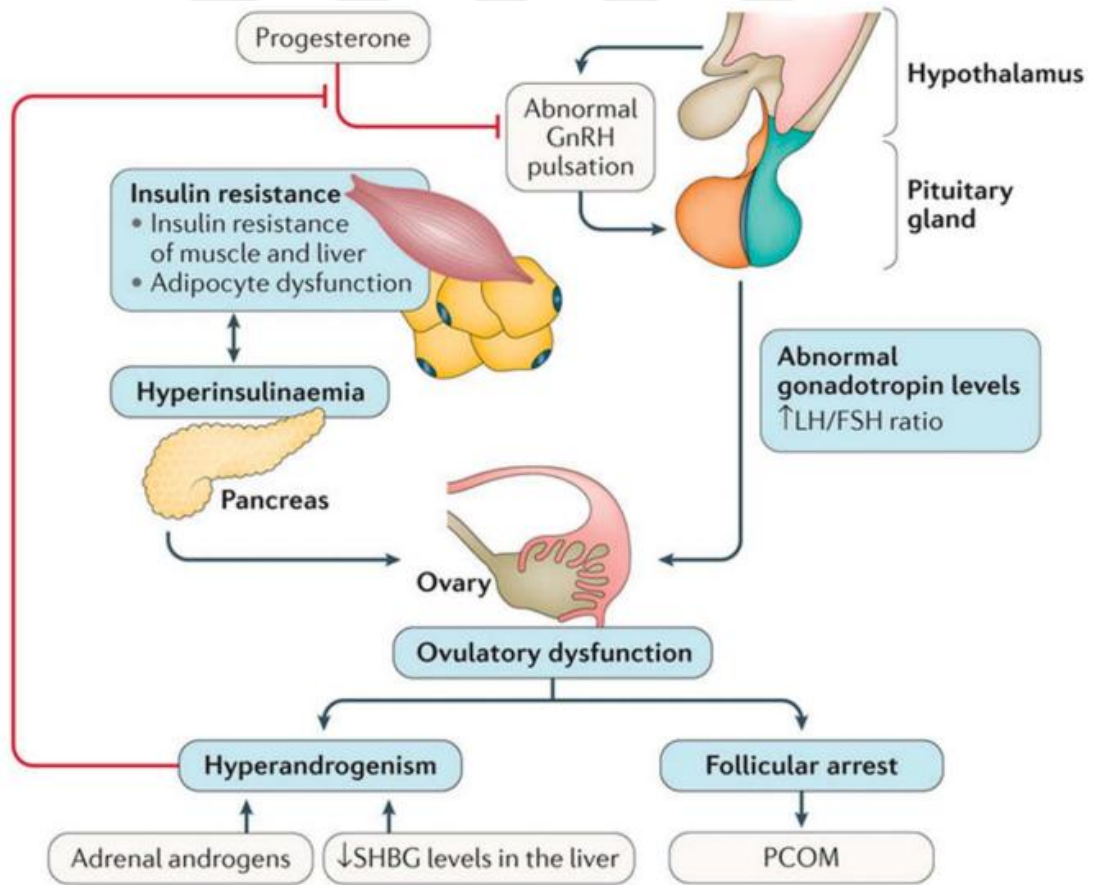
Fenotip D, oligovulasyon ile polikistik over morfolojisini içermektedir. Birçok çalışmada, Fenotip D PKOS hastalarında metabolik ve endokrin işlev bozukluklarının en hafif şekilde izlendiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu grup sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında metabolik sendrom prevalansının en düşük olduğu grup olarak belirlenmiştir (75,82). Fenotip D grubundaki hastalarda, diğer fenotiplere kıyasla daha düşük total ve serbest testosteron düzeyleri, daha düşük LH/FSH oranları ve daha yüksek seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri tespit edilmiştir (79). Ancak, bazı çalışmalar Fenotip D ile Fenotip A ve B arasında dislipidemi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve İnsülin direnci homeostaz modeli (HOMA-IR) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmediğini bildirmiştir (83). Türkiye’de yapılan bir kohort çalışmasında, Fenotip C ile karşılaştırıldığında, Fenotip D grubundaki hastalarda daha yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri kaydedilmiştir (84). Yunanistan’daki bir diğer çalışmada ise Fenotip D hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek insülin direnci (IR) oranları saptanmıştır. Ancak bu çalışmada, Fenotip C ile karşılaştırıldığında, her iki grup arasında metabolik parametrelerde anlamlı bir fark bulunmamıştır (85).

Genetik çalışmalarda spesifik PKOS alt tipleriyle ilişkili yeni genetik bağlantılar belirlenmiş ve bu genetik faktörlerin çeşitli fenotipik sunumların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (86). Bu genetik heterojenlik, PKOS’lu kadınlar arasında klinik prezantasyon ve metabolik

riskteki çeşitliliği açıklayabilmektedir. Genetik faktörlerin yanı sıra, yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları gibi çevresel etmenler de PKOS fenotiplerinin ekspresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle klasik PKOS fenotipi ile ilişkilendirilen obez kadınlarda kilo kaybı, insülin duyarlılığında belirgin iyileşmelere ve hiperandrojenizmde önemli bir azalmaya yol açmıştır (34).

2.1.7. Patofizyoloji

Polikistik over sendromunun patofizyolojisi; endokrin, metabolik, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle şekillenen kompleks ve multifaktöriyel bir süreçtir (Şekil 1) (87,88). PKOS'un temel klinik bulguları olan anovulasyon ve hiperandrojenizm, santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal bezler ve ekstra-glandüler dokular arasındaki etkileşimin bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (89).



Şekil 1. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi (88)

androstenedion ve serbest östradiolün periferde dönüştüğü östron düzeylerindeki kronik artışın ve GnRH salınımındaki artışın FSH üzerine negatif geri besleme mekanizmasında etkili olduğu düşünülmektedir (94). Ayrıca, küçük foliküllerden salınan inhibin B'nin PKOS'ta normal ya da hafif artmış seviyeleri, bu negatif geri bildirime sinerjik bir etki yapmaktadır (95,96).FSH'nin yeterli düzeyde olmaması, foliküler androjen östrojen dönüşümünü engelleyerek foliküler gelişimi bozmaktadır (88). PKOS hastalarında oligo/anovülasyon nedeniyle düşük progesteron seviyeleri saptanmaktadır (97).

AMH, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ailesinin bir üyesi olup, AMH geni tarafından kodlanarak over foliküllerinin granüloza hücreleri tarafından ekprese edilmektedir (98). AMH, GnRH nöronlarının uyarılabilirliğini düzenlemede ve HPG aksını yöneten geri bildirim mekanizmalarını etkilemede önemli bir rol oynamaktadır (99). PKOS'lu hastalarda AMH düzeyleri, genellikle normalin birkaç katına ulaşmaktadır. Bu artışın özellikle 4 mm'den küçük preantral ve antral foliküllerin yüksek miktarda AMH üretme kapasitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (100). Yüksek AMH seviyeleri, FSH ve aromataz enzimi üzerinde olumsuz etkiler göstererek foliküler arreste yol açmakta ve bu durum anovülasyona neden olmaktadır (98). PKOS'lu kadınlarda, foliküler seviyede FSH'nin etkilerine karşı direncin, aşırı lokal AMH üretimi sonucu olduğu öne sürülmektedir (101).

2.1.7.1.2. Steroidogenez Bozukluğu ve Hiperandrojenizm

PKOS patofizyolojisindeki önemli faktörlerden biri, over ve adrenal kaynaklı steroid sentezindeki anormalliklerdir (102). PKOS'un en belirgin özelliklerinden biri olan hiperandrojenizm, PKOS'lu kadınların %80-85'inde gözlemlenmekte ve özellikle fenotip A'dan C'ye kadar olan farklı tiplerinde temel bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır (60). Hiperandrojenizm, klinik belirtilerle veya biyokimyasal olarak tespit edilebilmektedir. Vücuttaki ana androjenler; testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion, dihidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEAS'tır. PKOS'lu hastalarda androjen düzeylerinde artış,

genellikle serum total ve serbest testosteron düzeylerinin yüksek olduğu durumlarla (%50-75), DHEA-S düzeylerinin arttığı durumlarla (%25) ilişkilidir (103,104).

PKOS'ta androjen üretiminin ana kaynağı overlerdir (105). Over ve adrenal bezlerde sitokrom P450 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz enzimi (CYP17) enziminin düzensiz çalışması, gonadotropik uyarıya duyarlılığının artması, LH stimölasyonu, LH etkisinin hiperinsülinemi ile artması ve genetik polimorfizm sonucu farklı biyolojik aktivite gösteren LH beta alt birimlerinin üretimi hiperandrojenizmin temel sebeplerindendir (106,107). PKOS'lu kadınlarda teka hücrelerinde, CYP17 ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (92).

İki hücre, iki gonadotropin teorisine göre, LH teka hücrelerinden androjen (esas olarak androstenedion) sentezini uyarırken, FSH granüloza hücrelerini uyararak aromatisasyon ile androstenedionu östron ve östradiole dönüştürmektedir (108). PKOS'ta artmış LH stimölasyonu, teka hücrelerinde androjen sentezini artırırken, FSH seviyelerinin rölatif azalmasıyla granüloza hücreleri androjeni östrojene dönüştürememektedir. Bu durum, östrojen seviyelerinin düşmesine ve anovulasyona yol açmaktadır (109). LH düzeyleri, total ve serbest testosteron ile korelasyon gösterir; bu durum, testosteronun over kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. PKOS'ta testosteron düzeyleri, normalin iki katına kadar yükselebilmektedir (110). FSH'ın tamamen baskılanmaması, yeni folikül gelişimini sürekli uyarırken, östrojenik çevrenin eksikliği nedeniyle foliküller maturasyona ulaşamaz ve çok sayıda küçük folikül kisti (çapı 2-10 mm) oluşmaktadır. Bu kistler, artmış LH stimölasyonu nedeniyle hiperplazik teka dokusuyla çevrili olup zamanla atreziye uğrayarak over volümünü arttırmaktadır (111). Yüksek androjen seviyeleri de, folikül gelişimini engelleyerek prematür folikül atrezisine neden olmaktadır (112). Overlerde cerrahi kama rezeksiyon uygulandığında, ovulatuvar siklusların geri dönmesi, overdeki androjenik etkinin önemli bir engelleyici faktör olduğunu göstermektedir (113,114).

Testosteron, periferik dokularda 17- β -hidroksi steroid dehidrojenaz (17-ketosteroid redüktaz) enzimi aracılığıyla öncülü olan androstenediondan sentezlenmektedir (115). Sağlıklı kadınlarda dolaşımdaki testosteronun %80'i SHBG'ye, %19'u albümine bağlanırken, yalnızca %1'i serbest formda bulunur. Artan androjen düzeyleri, karaciğerde SHBG sentezini baskılayarak serbest testosteron düzeylerini artırmaktadır (116). Artan androjen düzeyleri ve SHBG'nin insülin ve östrojen etkisiyle azalması, serbest testosteron düzeylerini artırarak hedef dokularda aşırı androjen stimülasyonuna neden olmaktadır (117). Androjenler normal düzeylerde aromataz enzimi ile östrojene dönüşürken, artan konsantrasyonlarda bu dönüşüm cilt, yağ dokusu gibi periferik dokularda 5-alfa redüktaz yoluyla DHT'ye kaymaktadır. Bu durum, hirsutizm ile doğrudan ilişkilidir. 5-alfa redüktaz enzimi, kıl folikülünde testosteronu DHT'ye dönüştürerek kıl foliküllerinin kaba kıl yapısına dönüşmesine yol açmaktadır (118).

Serbest östradiol (E2) ve androstenedionun periferik dönüşümüyle östron (E1) oluşmaktadır. Bu nedenle, PKOS'lu hastalarda E2 seviyeleri foliküler düzeylerde ölçülürken, E1 düzeylerinde artış gözlemlenmektedir. E1/E2 oranının tersine dönmesi, progesteron ile karşılanmayan kronik hiperöstrojenik bir tabloya yol açmaktadır (95). PKOS'lu kadınlarda oligo/anovulasyon nedeniyle progesteron üretiminin yetersiz kalması, endometriyal hiperplazi ve ağır menstrüel kanama riskini artırmaktadır (119). Ayrıca, PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki yüksek AMH seviyeleri folikül gelişimini engelleyerek androjen baskın ortamın devam etmesine katkıda bulunmaktadır (120).

2.1.7.1.3. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi, PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci; obezite, yaş ve etnisiteden bağımsız olarak bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi ve gestasyonel diyabet gibi uzun dönem metabolik bozukluklara yatkınlık oluşturmaktadır (121). PKOS'lu hastaların %35'inde bozulmuş glukoz toleransı, %7-10'unda ise tip 2 diyabet görülmekte

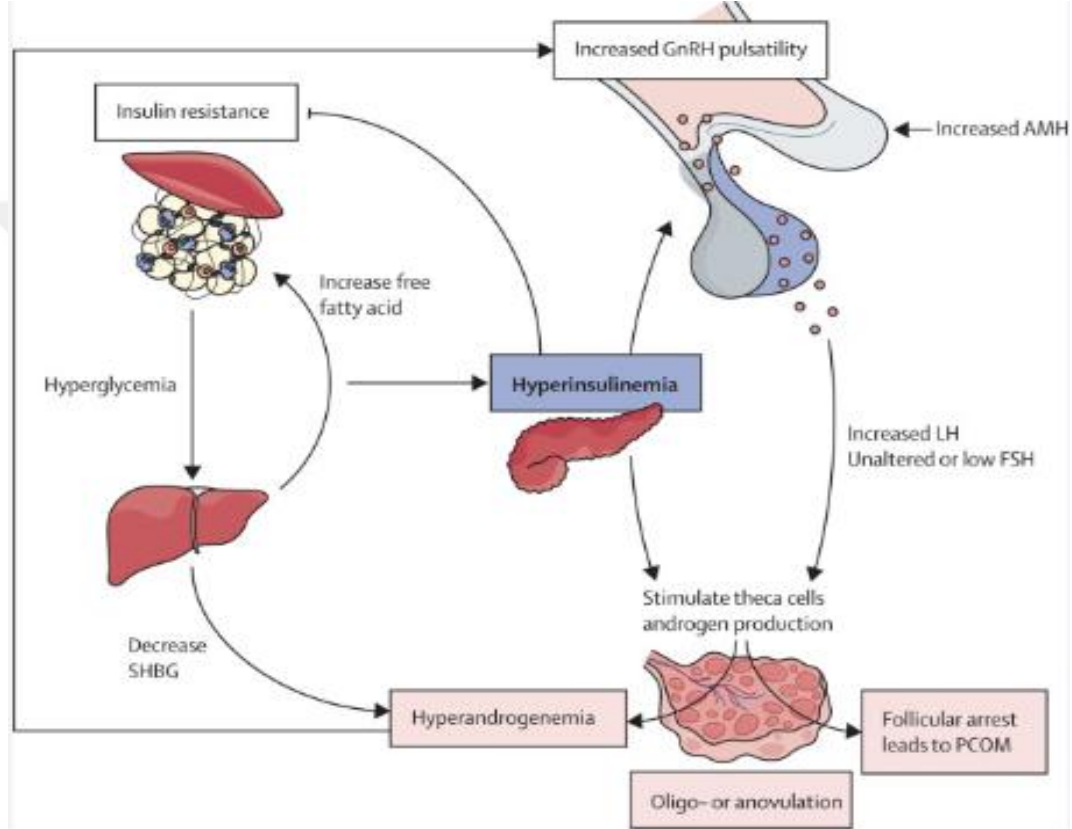
olup, insülin duyarlılığı normal popülasyona göre %35-40 oranında azalmıştır (122). Hiperinsülinemi ve insülin direnci obez olmayan PKOS'lu hastaların %30'unda, obez hastaların ise %75'inde görülmektedir (123).

PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve hiperinsülineminin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, genetik ve epigenetik bozuklukların glukoz taşıyıcı protein 4 (GLUT4) ekspresyonunda ve işlevsel aktivitesinde defektlere yol açtığı, bu durumun da insülin aracılı glukoz atılımını bozarak insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (34). İnsülin duyarlılığındaki azalma dışında, β -hücre fonksiyon bozukluğu da düşük insülin cevabının nedenlerinden biridir (124). Ayrıca, insülin reseptörü ve insülin reseptörü substratının (IRS-1) serin hiperfosforilasyonu gibi sinyalizasyon defektleri de insülin direncine neden olabilmektedir (125). Hiperinsülinemi, adipoz dokuda adipogenez ve lipogenezi uyarıp lipolizi inhibe ederek obeziteyi tetiklemekte ve bu durum, özellikle obez PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm ve ilişkili klinik bulguların daha şiddetli seyretmesine neden olmaktadır(126). Bunun yanı sıra, kronik subakut inflamasyon, insülin direncinin şiddetini artırarak PKOS'un metabolik komplikasyonlarını artırmaktadır (88).

Hiperinsülinemi birden fazla mekanizma üzerinden hiperandrojenizme sebep olmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ovaryan steroid sentezinde disfonksiyona yol açarak gonadotropinlerden bağımsız etki gösterir. İnsülin, LH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile sinerjik etki göstererek ovaryan folikül gelişimini, hormon sekresyonunu ve ovaryan steroidogenezi uyarmaktadır (88). Hiperinsülinemi, LH salınımını arttırmakta, over teka hücrelerinde LH reseptör sayısını arttırmakta ve LH uyarısı ile aktive olan sitokrom P450 17 α -hidroksilaz enzimi (P450c17) enzimini uyarmaktadır (34). Over stromasında bulunan insülin ve IGF-1 reseptörleri, insülin tarafından uyarılarak steroidogenezi, aromatzasyonu ve gonadotropin duyarlılığını artırmaktadır (127). PKOS'lu kadınların yaklaşık yarısında, bu reseptörlerin sinyal iletiminde erken aşamada azalmış otofosforilasyon görülmüştür (2). Ayrıca insülin, IGF-1 bağlayıcı proteini inhibe ederek IGF-1 düzeylerini artırmakta; bu durum, teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmakta,

granüloza hücrelerinin apoptozunu hızlandırmakta ve folikülogenezi inhibe etmektedir (116).

İnsülin, SHBG'nin hepatik sentezini inhibe ederek serbest testosteron düzeylerini artırmaktadır (88). Artmış serbest androjenler, altta yatan insülin direncini kötüleştirmekte ve bu iki faktör, pozitif bir geri bildirim döngüsü oluşturarak birbirlerinin şiddetini artırmaktadır.



Şekil 3. PKOS'ta Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci (128)

2.1.7.2. Metabolik Faktörler

2.1.7.2.1. Obezite

Obezite, PKOS patofizyolojisinin önemli bir bileşeni olup VKİ'nin 30 kg/m²'den büyük olması olarak tanımlanmaktadır. PKOS tanısı almış kadınların %40-60'ında obezite görülmekte (129) ve bu durum insülin direnci, hiperinsülinemi, menstrüel disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile güçlü bir ilişki göstermektedir (130,131). Ancak obez olmayan PKOS hastalarında da

gelişebilen visseral yağ birikimi, proinflatuar bir durumun ortaya çıkmasına ve metabolik bozuklukların şiddetlenmesine yol açabilmektedir (116). PKOS hastalarında santral obezite (bel/kalça oranı >0.85) yaygın olup, visseral yağ dokusundaki artış, insülin direncini, androjen salgısını ve metabolik anormallikleri belirgin şekilde artırmaktadır (132). PKOS'lu zayıf kadınlarda, benzer VKİ'ye sahip sağlıklı kadınlara kıyasla daha fazla vücut yağ kütlesi ve visseral yağ oranı, daha yüksek bel/kalça oranı görülmektedir (126). Obezite ve PKOS arasındaki ilişki karşılıklı etkileşim göstermekte; obezite PKOS semptomlarını kötüleştirirken, PKOS'a özgü hormonal bozukluklar da kilo alımını ve obeziteyi tetikleyebilmektedir (133). Bu etkileşim, metabolik sendrom, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, uyku apnesi ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (134). Obez PKOS hastalarında insülin düzeyleri daha yüksek, LH, SHBG ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (IGFB-1) düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur (135).

Obezite, hipotalamo-hipofizer aksı regüle eden mekanizmaları bozarak hiperandrojenizme yol açmaktadır. Artan yağ dokusu, dolaşımdaki androjen fazlalığını tetiklemekte ve bu durum, özellikle peripubertal dönemde VKİ ile androjen düzeyleri arasında korelasyona neden olmaktadır (136). PKOS'ta periferik yağ dokularında artan androjenlerin aromatisasyon yoluyla östrojene dönüşmesi, kronik hiperöstrojenizme yol açarak, LH düzeylerini artırırken FSH'yi inhibe etmekte ve anormal gonadotropin sekresyonunu sürdürmektedir. Bununla birlikte, obezite ve obezite ile ilişkili sempatik aktivasyonun bu süreçteki rolü ise hala araştırılmaktadır (137).

Obezite, PKOS'lu kadınlarda sıklıkla görülen kronik düşük dereceli inflamasyonu şiddetlendirerek metabolik bozukluk ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) riskini artırmaktadır (138). Obezite, infertilite üzerinde hem direkt hem de dolaylı yollarla etkili olabilmektedir. Sistemik inflamasyon ve oksidatif stres ile bağlantılı olarak steroidogenez ve ovulasyonu etkileyerek infertiliteye yol açabileceği yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (139). Kilo kaybı ise PKOS'lu kadınlarda gebelik oranlarını artırmakta, hirsutizm bulgularını azaltmakta ve metabolik disfonksiyonda düzelme sağlayabilmektedir (140).

2.1.7.3. Genetik Faktörler

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan poligenetik bir hastalık olarak kabul edilmekte olup ailesel geçiş gösterdiği düşünülen kompleks bir sendromdur. PKOS'un patogeneğinde birden fazla genetik faktörün rol oynadığı düşünülmekte olup, tek bir genin değil, çoklu genlerin etkileşimiyle ilişkilendirilmektedir (141). PKOS hastalarının bir kısmında, hastalığın X kromozomuna bağlı dominant genetik özellikler taşıdığı belirlenmiştir (142). Hastalığın kalıtım örüntüsü, tip 2 diyabet ve obezite gibi karmaşık genetik hastalıklarla benzerlik göstererek, Mendelyan olmayan bir yapı sergilemektedir (91).

Hollandalı ikizler yapılan büyük bir PKOS çalışmasında monozigotik ikizlerde %71, dizigotik ikizlerde ise %38 oranında konkordans gözlenmiş olup, PKOS'un kalıtılabilirlik oranının %0,66 ile %0,79 arasında değiştiği belirlenmiştir (143). Monozigotik ikizlerde daha yüksek konkordans oranları bildirilmiş olsa da bu genetik aktarıma dair mekanizmalar henüz açıklanamamıştır (144).

PKOS tanılı hastaların birinci derece akrabalarında hastalık prevalansı genel popülasyona göre belirgin şekilde yüksektir (%20-40) ve bu akrabalarda insülin direnci, hiperinsülinemi, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve obezite görüldüğü bildirilmiştir (145,146). Üreme çağındaki kız kardeşlerin %40'ında yüksek androjen seviyeleri tespit edilirken (145); erkek kardeşler, anneler ve menarş öncesi kız çocuklarında da hiperandrojenemi bildirilmiştir (147,148). Ayrıca, erkek ve kadın akrabalar ile çocuklarda da yüksek AMH seviyeleri yaygın olarak gözlemlenmiştir (149).

PKOS'ta genetik yatkınlık, ilk kez 1960'larda, birden fazla etkilenen kadının bulunduğu ailelerin rapor edilmesiyle gündeme gelmiş olup (150) insülin reseptörü mutasyonlarının PKOS'ta rol oynayabileceği düşünülmüştür (151). Hastalığın genetik temelini aydınlatmak amacıyla androjen biyosentezi, insülin direnci, gonadotropin regülasyonu, diyabet, obezite ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili genler aday genler olarak incelenmektedir (91). Yapılan çalışmalarda, steroidogenez (CYP11A1, CYP17A1, STAR), androjen ve gonadotropin

regölasyonu (FSHR, LHCGR, SHBG, AR), insülin direnci (INSR, INS-VNTR, IGF1, PPARG) ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili genler gibi çeşitli aday genleri incelenmiştir (152). Genom dizileme çalışmalarında özellikle AMH, AMHR2 ve DENND1A genlerindeki varyantların PKOS'lu bireylerde sıklıkla gözlenmesi, bu genlerin hastalık patogeneziindeki potansiyel rolüne işaret etmektedir (91). PKOS'lu bireylerde adipoz dokuda NEIL2/GATA4 (BLK, NEIL2) ve KRR1 (GLIPR1, PHLDA1) lokuslarındaki genlerin farklı ekspresyonu tanımlanmış olup, bu genlerin patogeneziindeki mekanizmaları henüz bilinmemektedir (153). Bununla birlikte, PKOS'un heterojen fenotipik özellikleri, genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin (obezite, yaşam tarzı vb.) etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (129).

2.1.7.4. Epigenetik Faktörler

Gebelik sırasında annenin maruz kaldığı çevresel faktörler, fetüs gelişimini etkileyerek PKOS riskini artırabilmektedir. Anne hiperandrojenizmi ve insülin direnci, fetüs için suboptimal bir intrauterin ortam yaratabilir ve bu durum, çocuklarda PKOS özelliklerinin gelişmesine neden olabilir (154). Barker hipotezi, intrauterin maruziyetlerin çocuklarda PKOS gelişme riskini artıran uzun vadeli sağlık sonuçlarına yol açabileceğini öne sürmektedir (155).

2.1.7.5. İnflamasyon

PKOS, kronik düşük dereceli inflamasyonun metabolik ve overyan disfonksiyon üzerindeki etkileriyle karakterize edilen proinflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hiperandrojenemi patogeneziinde insülin direncinin primer rol oynadığı bilinmekle birlikte, insülin direnci bulunmayan PKOS hastalarında androjen yüksekliğinin, kronik inflamasyonun direkt etkileriyle ilişkili olabileceği hipotezi giderek daha fazla destek görmektedir (156). PKOS'ta düşük dereceli kronik inflamasyonun biyobelirteçleri arasında yükselmiş C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-18 (IL-18), İnterlökin-6 (IL-6), lökosit sayısı (WBC) ve monosit düzeyleri bulunmaktadır (157).

2.1.7.6. Çevresel Faktörler

Son yıllarda yapılan araştırmalar, endokrin bozucu kimyasallar (EDC'ler), diyet, vitamin eksiklikleri, stres, bağırsak mikrobiyotası ve intrauterin maruziyetler gibi çevresel faktörlerin PKOS'un gelişimi ve şiddetlenmesinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir.

EDC'ler, özellikle bisfenol A (BPA), PKOS patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. PKOS'lu kadınlarda biyolojik sıvılarda BPA konsantrasyonlarının yüksek olduğunu gösterilmiştir (158). Ayrıca, premenopozal PKOS'lu kadınlarda serum BPA seviyelerinin karaciğer steatozisi ve düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (159). Serum BPA seviyeleri ile androjen seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (160). Bununla birlikte, parabenler ve triklosan gibi diğer EDC'ler ile PKOS arasındaki ilişki net değildir (161). EDC'lere maruz kalma zamanı, sağlık üzerindeki etkilerin şiddeti açısından kritik öneme sahiptir. Prenatal dönemde, endojen hormonları taklit eden EDC'lere maruz kalmanın fetüsün hormonal programlamasında değişikliklere yol açabileceği öne sürülmektedir (162). Özellikle BPA gibi bazı EDC'lerin plasenta, fetüs ve yenidoğanda yüksek düzeyde eksprese edilen östrojenle ilişkili reseptör-gama (ERR- γ) ile yüksek özgüllük ve bağlanma afinitesine sahip olması nedeniyle hamile kadınların bu kimyasallara maruziyeti dikkatle incelenmiştir (163). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, neonatal dönemde yüksek doz BPA'ya maruz kalmanın, yetişkinlik döneminde artmış testosteron ve östrojen seviyeleri, azalmış progesteron düzeyleri ve over kistleri gibi özelliklerle karakterize edilen PKOS benzeri bir fenotip ortaya çıkardığını göstermektedir. Ayrıca, bu maruziyetin GnRH pulsasyonunu ve hipofiz sinyalizasyonunu değiştirerek PKOS gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (164).

Yaşam tarzı faktörleri özellikle diyet ve fiziksel aktivite PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Sedanter yaşam tarzı, obezite ve metabolik disfonksiyon riskini artırarak PKOS semptomlarını şiddetlendirebilir (34). Rafine karbonhidratlar açısından zengin ve lif açısından

düşük diyetler, insülin direncini artırarak PKOS yönetimini zorlaştırmaktadır (165).

Vitamin D eksikliği, PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülmekte ve insülin direnci, inflamasyon ve hiperandrojenizm gibi semptomların şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir. Vitamin D, yağ dokusu ve iskelet kaslarındaki insülin duyarlılığını artırarak metabolik dengenin korunmasına yardımcı olurken, anti-inflamatuar özellikleri sayesinde de PKOS ile ilişkili komorbiditelerin yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır (116).

Kronik stres, PKOS patogeneğinde önemli bir ekzojen faktör olarak öne çıkmaktadır. Stres, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmakta ve bu süreç insülin direnci ile hiperandrojenizmi tetikleyebilmektedir. Ayrıca, kronik stresin adipositlerin endokrin fonksiyonlarını bozarak adipokin dengesini değiştirdiği ve seks steroid sentezini modüle ettiği gösterilmiştir (116).

Son çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin PKOS'lu ve PKOS'u olmayan kadınlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği, mikrobiyal disbiyozisin sendromun patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Bağırsak mikrobiyomu, metabolik süreçleri ve inflamasyonu etkileyebilir; bu iki faktör de insülin direnci ve PKOS ile ilişkili diğer metabolik bozuklukların gelişiminde kritik rol oynamaktadır (166).

2.1.8. Semptom ve Klinik Bulgular

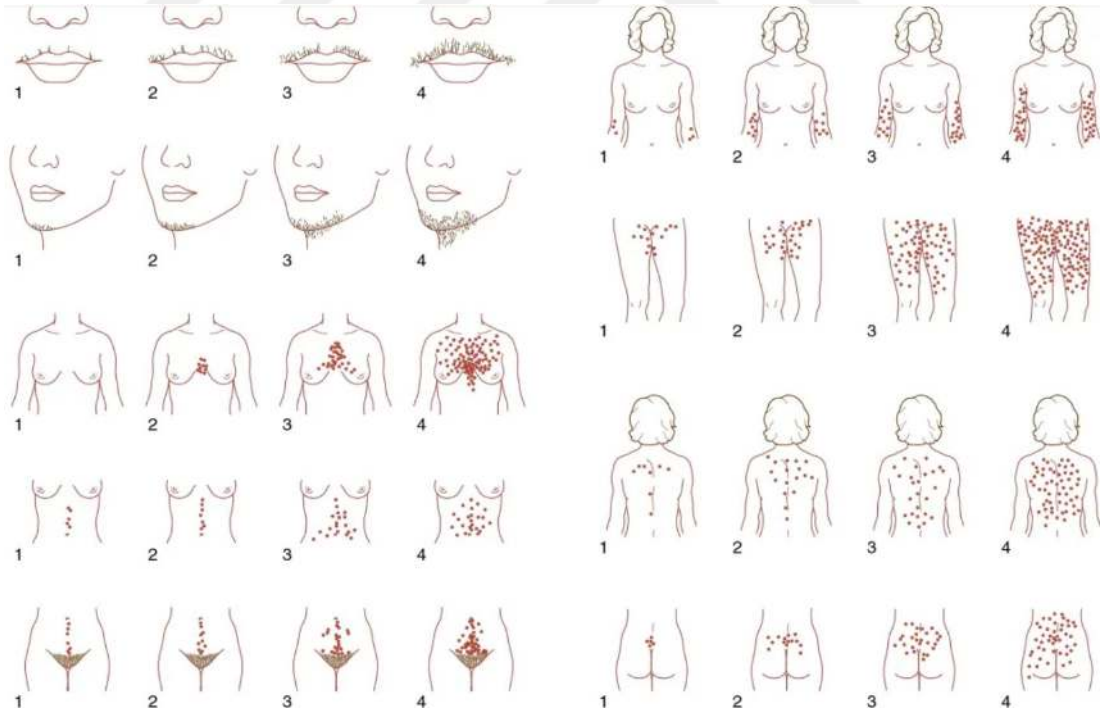
PKOS heterojen bir klinik bulgu yelpazesi ile karakterizedir. PKOS ile ilişkili semptom ve klinik bulgular bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir.

2.1.8.1. Hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenizmin en yaygın belirtileri arasında hirsutizm, akne ve androjenik alopesi yer almaktadır.

2.1.8.1.1. Hirsutizm

Kadınlarda normalde kıllanmanın olmadığı veya çok hafif olduğu bölgelerde (yüz, göğüs, karın, sırt gibi) terminal kılların aşırı büyümesi olarak tanımlanmaktadır (167). PKOS'lu kadınların yaklaşık %65-75'inde hirsutizm görülmekte olup, bu oran bazı çalışmalarda %90'a kadar çıkabilmektedir (57). Hirsutizmin şiddeti, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan modifiye Ferriman-Gallwey (mFGS) skorumla değerlendirilmektedir (Şekil 4) (168). Bu sistemde, androjen duyarlı dokuz vücut bölgesi (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt karın, üst sırt, alt sırt, kol ve uyluk) incelenerek her bir bölgedeki kıllanma derecesi 0 ile 4 arasında puanlanmakta ve toplam skor hesaplanmaktadır. Toplam skorum ≥ 8 olması hirsutizm tanısı koydurmaktadır. Skorum 8-15 arasında olması hafif, 16-25 arasında olması orta ve ≥ 25 olması ciddi hirsutizm olarak sınıflandırılmaktadır (169). 2018 ve 2023 yıllarında yayınlanan kılavuzlarda, klinik hiperandrojenemi için önerilen mFGS $\geq 4-6$ olarak belirtilmiştir (73,170).



Şekil 4. Modifiye Ferriman Galleway Skorlaması (168)

2.1.8.1.2. Akne

Akne, PKOS'un en yaygın cilt semptomlarından biridir. PKOS'lu kadınlarda akne prevalansı %30-40 arasında değişmekte olup, özellikle tedaviye dirençli veya geç başlangıçlı akne vakalarında PKOS düşünülmelidir (171). Akne şikayeti olan kadınların yaklaşık %83'ünde polistik over morfolojisi saptandığı bildirilmiştir. (172). PKOS'ta akne patogenezi, hiperandrojenizmin sebum üretimini artırarak pilosebace ünitenin tıkanmasına, foliküler hiperkeratinizasyona ve *Propionibacterium acnes* kolonizasyonuna yol açmasıyla karakterizedir, bu da inflamatuvar akne lezyonlarının gelişimine neden olur (173).

2.1.8.1.3. Androjenik Alopesi

Androjenik alopesi, kronik androjen fazlalığına bağlı olarak, özellikle DHT etkisiyle saç foliküllerinin anajen fazını kısaltması ve foliküllerin minyatürleşmesi sonucu ortaya çıkan, ilerleyici saç dökülmesi sürecidir. PKOS'lu kadınlarda androjenik alopesi genellikle kafa derisinin tepe bölgesinde yoğunlaşırken, frontal saç çizgisi genellikle korunmaktadır (174). PKOS'lu kadınlarda prevalansı yaklaşık %5 bulunmuştur (71).

Güncel kılavuzlar tarafından alopesi şiddetini değerlendirmek için kullanılması önerilen ölçekler Ludwig ve Olsen skalalarıdır (175). Ludwig skalası santral bölgede diffüz incelme şeklinde saç dökülmesini tanımlarken, Olsen skalası ise frontal bölgede ilerleyici saç dökülmesini ve ön saç çizgisinin geri çekilmesini ölçmektedir (176,177).

2.1.8.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

PKOS'ta sık görülen oligoovulasyon veya anovulasyon, menstrüel düzensizliklere yol açarak oligomenore ya da amenore şeklinde kendini göstermektedir . PKOS'lu kadınların yaklaşık %75-85'inde oligomenore veya amenore görülmektedir (68). Bununla birlikte, düzenli menstrüel siklus bildiren PKOS'lu kadınların %20-30'unda anovulasyon tespit edilmesi (71), ovulatuvar

disfonksiyonun klinik olarak her zaman düzensiz adet döngüleriyle ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Tablo 3'te, 2023 yılında yayınlanan Uluslararası Kanıta Dayalı Polikistik Over Sendromu Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu'nda yer alan düzensiz menstrüel siklus ile ilgili tanımlamalara yer verilmiştir (170).

Tablo 3. Düzensiz Menstrüel Siklus Tanımlamaları (170)

Menarş sonrası ilk yıl puberte geçişinin parçası olarak normal kabul edilmektedir.
Menarş sonrası 1-3 yıl: Siklusun < 21 veya > 45 gün sürmesi
Menarş sonrası 3. yıldan perimenopozal döneme kadar: Siklusun < 21 veya > 35 gün sürmesi veya yılda < 8 siklus
Menarş sonrası 1 yıldan itibaren herhangi bir siklusun > 90 gün sürmesi
15 yaşa kadar veya telarş sonrası 3 yıl itibarıyla primer amenore izlenmesi

2.1.8.3. Polikistik Over Morfolojisi

Polikistik over morfolojisi, PKOS'un karakteristik özelliklerinden biridir ve ultrasonografik bulgularla tanımlanmaktadır. Ultrason görüntüleme ile en az bir overde, çapı 2-9 mm arasında olan 12 veya daha fazla küçük folikül bulunması veya over hacminin 10 ml'den büyük olması, polikistik overlerin göstergesi olarak kabul edilmektedir (170). PKOS hastalarının %50-75'inde polikistik over morfolojisi gözlenmektedir (178).

Rotterdam kriterleri, folikül sayısı ile ilişkili olduğu için serum AMH seviyelerinin de PKOM için bir belirteç olarak kullanılmasını içerecek şekilde güncellenmiştir (46). Bununla birlikte 2023 Kılavuzu'na göre, serum AMH düzeyinin PKOS tanısında tek başına bir tanı aracı olarak kullanılması önerilmemektedir (175).

2.1.9. Komorbidite ve Komplikasyonlar

2.1.9.1. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 DM

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz toleransı oldukça yaygın olarak görülmektedir. Çalışmalar, PKOS'lu kadınların

%35'inde bozulmuş glukoz toleransı, %7-10'unda ise T2DM tespit edildiğini göstermektedir azalmıştır (122). Ayrıca, PKOS'lu kadınların %30'unda ve özellikle obez PKOS'lu kadınların %75'inde insülin direnci görülmektedir (123). Bu yüksek prevalans nedeniyle, güncel kılavuzlar, PKOS tanısı alan tüm hastalarda glisemik durumun mutlaka taranmasını ve bireysel risk faktörlerine göre bu taramanın 1-3 yıl aralıklarla tekrarlanmasını önermektedir (170). İnsülin direnci, T2DM için önemli bir risk faktörü olup, PKOS'un da T2DM için bağımsız bir risk faktörü olduğu güncel diyabet kılavuzlarında vurgulanmaktadır(179).

İnsülin direncinin klinik bir göstergesi olan akantozis nigrikans, özellikle obez PKOS'lu kadınlarda daha sık görülmekte ve insülin direncinin ciddiyetini değerlendirmede önemli bir ipucu olarak kullanılmaktadır (180). PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemi seviyesiyle doğru orantılı olarak prevalansı %1,5 ile %56,5 arasında değişen bu lezyonlar, boyun, koltuk altları, dirsek içi, diz arkası ve kasık kıvrımları gibi bölgelerde simetrik olarak dağılmış, kadifemsi, koyu ve kalınlaşmış ciltle karakterize olup, histopatolojik olarak deri papillomatozu ve hiperkeratozisi ile tanımlanmaktadır (181).

2.1.9.2. Dislipidemi

PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde dislipidemi görülmekte olup, bu durum en sık rastlanan metabolik bozukluklardan biridir (30). Dislipidemi, PKOS'ta klasik aterojenik lipid profili ile karakterizedir; genellikle total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerinde ise azalma gözlenmektedir. Bu lipid profilindeki bozukluklar, özellikle obez PKOS hastalarında daha belirgin olup, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini önemli ölçüde artırmaktadır (182). Dislipidemi patofizyolojisinde insülin direnci, hiperandrojenemi ve genetik yatkınlık gibi faktörler önemli rol oynamaktadır (183).

2.1.9.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, bir dizi metabolik bozukluğun bir araya gelmesiyle karakterizedir. Retrospektif çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansının yaklaşık %20-63 olduğu gösterilmiştir (184). PKOS'ta metabolik sendromun yüksek prevalansı, insülin direnci, hiperandrojenemi ve santral obezite gibi faktörlerle yakından ilişkilidir (129). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterlerine göre, metabolik sendrom tanısı için beş klinik özellikten en az üçünün varlığı gereklidir (185):

1. Bel çevresinin kadınlarda ≥ 88 cm olması
2. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
3. Serum trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL veya hipertrigliseridemi tedavisi alıyor olmak
4. Serum HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda < 50 mg/dL olması veya düşük HDL tedavisi alıyor olmak
5. Açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL veya antidiyabetik ilaç kullanımı

Metabolik sendrom, PKOS'un kritik bir komplikasyonu olarak tanımlandığından, PKOS tanısı alan hastalar metabolik sendrom açısından periyodik olarak izlenmelidir (186).

2.1.9.4. Kardiyovasküler Hastalıklar

PKOS'lu kadınlarda KVH prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek olup, obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı gibi KVH risk faktörleri yaygındır (187). PKOS'lu kadınlar koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar açısından normal popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha yüksek risk taşımaktadır (188). Güncel kılavuzlar, PKOS'lu kadınların düzenli olarak açlık lipid profili, kan basıncı ve KVH risk belirteçleri açısından değerlendirilmesini önermektedir (73,175).

2.1.9.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), minimal alkol tüketimi olan bireylerin karaciğerinde aşırı yağ birikimi ile karakterize kronik bir karaciğer hastalığıdır. PKOS ve NAFLD arasındaki güçlü ilişki; obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm ve dislipidemi gibi risk faktörleriyle açıklanmaktadır. PKOS'lu kadınların yaklaşık %40-50'sinde NAFLD görülmekte olup, bu durum normal popülasyona göre belirgin şekilde daha yüksektir (189). Bu nedenle metabolik risk faktörü olan PKOS'lu kadınların NAFLD açısından taranması önerilmektedir (175).

2.1.9.6. Obezite

PKOS, obezite ile sıkça ilişkilendirilen kompleks bir endokrin bozukluktur. PKOS'lu kadınların yaklaşık %30-70'i aşırı kilolu veya obezdir (190). Obezite, PKOS'un klinik semptomlarını şiddetlendirerek hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve metabolik bozuklukların patofizyolojisinde kilit rol oynar; insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler risk faktörlerini artırır (191). Orta düzeyde (%2-5) kilo kaybı, PKOS'lu hastalarda üreme, hiperandrojenizm ve metabolik özelliklerde klinik olarak anlamlı iyileşmelere yol açtığı için, tüm PKOS hastalarına düzenli olarak kilo takibi, bel-kalça çevresi ölçümü ve VKİ hesaplaması yapılmalıdır (192).

2.1.9.7. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

PKOS'lu kadınlarda Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS) prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek olup, %11-72 arasında değişen prevalans sistematik bir derlemede ortalama %36,1 olarak bildirilmiştir (193). OSAS, uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan tıkanmasıyla karakterizedir ve bu durum oksijen satürasyonunda düşüş, uykunun bölünmesi ve gündüz aşırı uyku haline neden olmaktadır. PKOS'lu kadınlarda OSAS, obezite, insülin direnci ve hiperandrojenemi gibi faktörlerle yakından ilişkilidir

(194). Bu nedenle, PKOS'lu kadınlar OSAS semptomları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir (175).

2.1.9.8. İnfertilite

İnfertilite bir çiftin düzenli olarak 12 ay süre ile korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. PKOS, uzun dönemde kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olup, hastaların %40'ında ovulatuvar disfonksiyona bağlı infertilite görülmektedir (23). PKOS'lu kadınlarda, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm, obezite ve insülin direnci gibi faktörler infertiliteye yol açmaktadır (195).

2.1.9.9. Endometrial neoplazi

Yapılan meta-analizlerde, PKOS'lu kadınların, PKOS'u olmayan kadınlara kıyasla endometrial kanser ve/veya hiperplazi gelişme riskinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve endometrial kanser risklerinin de arttığı bulunmuştur (170). Yapılan bir kohort çalışmasında, kronik anovulasyonu olan kadınlarda endometrial kanser riskinin üç kat yüksek olduğunu bildirilmiştir (196). Kronik anovulasyon ve yetersiz progesteron düzeyleri, endometriumun sürekli östrojen uyarımına maruz kalmasına yol açarak endometrial hiperplazi ve neoplazi gelişimine zemin hazırlamaktadır (197). Obezite, hiperandrojenemi, hiperinsülinemi ve LH hipersekresyonu, PKOS'ta endometrial neoplazi gelişimini artıran ek risk faktörleridir (198). Kılavuzlar, uzun süreli oligomenore veya amenoreye sahip kadınlarda düzenli endometrial değerlendirme önermektedir (175).

2.1.9.10. Gebelik Komplikasyonları

PKOS'lu hastalarda endometrial değişiklikler, anormal trofoblast invazyonu ve plasantasyon bozuklukları; gebelik kaybı ve diğer komplikasyonların temelini oluşturmaktadır. Bu hastalarda gebelik kaybı oranlarının, fertil popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bu durumun

nedenleri arasında androjen ve LH hipersekresyonu, insülin direnci, obezite ve kronik inflamatuvar süreçler yer almaktadır. Ayrıca, PKOS'lu gebelerde gestasyonel diyabet, gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, erken doğum ve perinatal mortalite riski 2-3 kat artmıştır (36,199).

2.1.9.11. Psikiyatrik Semptomlar

PKOS'lu kadınlarda depresyon, anksiyete, azalmış benlik saygısı, olumsuz vücut algısı, yaşam kalitesinde düşüklük ve yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza, bulimia nervoza) gibi psikiyatrik semptomların görülme sıklığı belirgin şekilde artmıştır (200). Bu semptomların altında yatan nedenler arasında obezite, insülin direnci, artmış androjen seviyeleri ve kronik inflamatuvar süreçler yer almakta olup, özellikle hirsutizm ve akne gibi fiziksel belirtiler olumsuz psikolojik etkilere yol açabilmektedir (201).

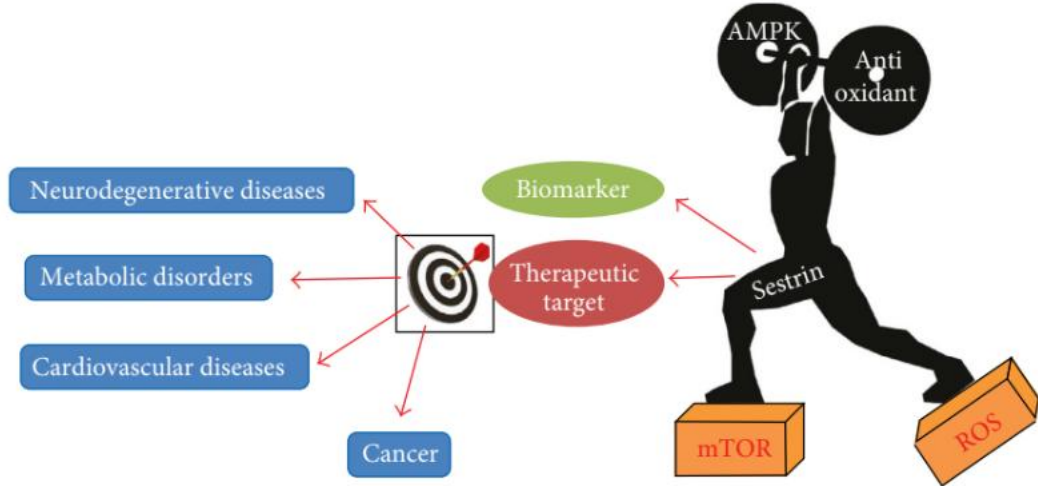
2.2. Sestrin 1

Sestrin protein ailesi (Sestrin1, Sestrin2 ve Sestrin3), hücrel metabolizma, stres yanıtı ve yaşlanma gibi hayati süreçlerde kritik rol oynayan stresle indüklenen proteinlerden oluşmaktadır (202). İlk kez hücrel stres mekanizmalarında tanımlanan bu proteinler, oksidatif stres savunması ve metabolik homeostazın sağlanmasındaki temel rolleriyle biyolojik önem taşımaktadır (203).

Sestrinler, 2000'lerin başında çeşitli hücrel stres koşullarına (oksidatif/genotoksik stres, besin yokluğu) yanıt veren proteinler olarak tanımlanmış olup hipoksi, reaktif oksijen türlerine (ROS) maruziyet ve açlık gibi durumlarda yukarı regüle olmaktadır (204). Ekspresyonları, p53 proteini tarafından düzenlenmektedir (205). Sestrinler, hücre büyümesi ve metabolizmasının ana düzenleyicisi mekanistik rapamisin hedefi 1 (mTORC1) kompleksinin negatif düzenleyicisi olarak rol oynamaktadır (Şekil 5) (206). Hücrede enerji sensörü olarak kritik bir rol üstlenen AMP-aktivasyonlu protein kinaz (AMPK) aracılı mTORC1 inhibisyonu ile metabolik homeostazi

düzenleyen bu proteinler, obezite ve metabolik sendrom gibi hastalıklara karşı koruyucu rol oynamaktadır (207). Yapılan çalışmalar, sestrinlerin otofaji regülasyonundaki işlevinin hem hücrelerin strese adaptasyonunda hem hücresel homeostazın sürdürülmesinde hem de yaşlanmaya bağlı otofajik aktivitedeki azalmanın yol açtığı patolojilerin engellenmesinde hayati önem taşıdığını göstermektedir (208).

Sestrinler, metabolik regülasyonun yanı sıra, çeşitli hastalık süreçlerinde de yer almaktadır. Yapılan çalışmalar, sestrinlerin kolon kanseri gibi malignitelerde onkogenik sinyalizasyonu baskılayarak tümör supresör işlev gördüğünü ortaya koymaktadır (209). Sestrin fonksiyonundaki bozukluklar, hem neoplastik hem de dejeneratif hastalıklara yatkınlığı artırmaktadır (210). Bu bulgular, sestrinlerin hücresel stres koşullarında bir yandan hücre sağkalımını desteklerken diğer yandan tümör oluşumuna zemin hazırlayabilecek çift yönlü bir rol üstlendiklerini göstermektedir (211).



Şekil 5. Sestrinlerin Yolak Entegrasyonu ve Klinik Potansiyeli (206)

Sestrinler, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve yaşa bağlı hastalıklarda tedavisinde terapötik hedef olarak potansiyel taşımakta olup, aktivitelerinin artırılması obezite komplikasyonlarının önlenmesinde stratejik bir yaklaşım olarak öne sürülmektedir (204). Bunun yanı sıra, oksidatif stres ve inflamasyon düzenleyici rolleri nedeniyle hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklar için biyobelirteç olarak da değerlendirilmektedir (212).

Sestrin 1, sestrin protein ailesinin önemli bir üyesidir ve hücrel stres yanıtları, metabolik düzenleme ve yaşlanma süreçlerinde kritik rol oynamaktadır. Bu protein, esas olarak iskelet kası, karaciğer ve diğer dokularda ekspresyon göstermektedir. Sestrin-1, korunmuş bir C-terminal domaine sahip benzersiz bir yapıya sahiptir ve bu yapısal özelliği sayesinde çeşitli sinyal yollarıyla etkileşime girebilmektedir (213).

Sestrin-1, hücre büyümesi ve proliferasyonun temel düzenleyicisi olan mTORC1 sinyal yolunda önemli bir negatif regülatördür (214). Bu protein, besin varlığı ve büyüme faktörlerine yanıt olarak aktive olan mTORC1 yolunu inhibe ederek oksidatif stres ve besin yetersizliği gibi stres koşullarında hücrel homeostazisin korunmasında kilit rol oynamaktadır. Bunun yanında, mTORC1 aktivasyonunda hayati öneme sahip Rag GTPazlar için guanin nükleotit ayrılma inhibitörü işlevi görerek mTORC1 aktivasyonunu baskılamaktadır (215). Hücrel stres durumunda Sestrin-1 ekspresyonu artmakta ve bu, mTORC1 sinyalinin inhibe olmasına yol açmaktadır. Bu inhibisyon, hasar görmüş organellerin ve proteinlerin parçalanarak geri dönüştürülmesini sağlayan hücrel bir süreç olan otofajiyi teşvik etmek için çok önemli olup, hücrel onarım ve hayatta kalmaya katkıda bulunmaktadır. Sestrin-1 aynı zamanda, hücrel enerji homeostazisinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan AMPK yolunu aktive ederek metabolik dengenin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır (216).

Sestrin-1 disregülasyonu; maligniteler, metabolik hastalıklar ve yaşa bağlı patolojilerle ilişkilendirilmiştir. Tümör baskılayıcı özellik gösteren Sestrin-1 ekspresyonunun azalması, mTORC1 aracılı kontrolsüz hücre proliferasyonuna ve neoplastik transformasyona yol açabilmektedir (205). Aynı zamanda oksidatif stres ve inflamasyon regülasyonundaki rolü, Sestrin-1'i obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarla ilişkilendirmektedir (214). Sestrin-1, metabolik ve oksidatif stres yanıtlarının düzenlenmesindeki kritik rolü nedeniyle terapötik potansiyele sahiptir. Artan aktivitesi, oksidatif hasara karşı koruma sağlarken metabolik homeostazı da düzenleyerek metabolik bozukluklar ve yaşlanma ilişkili hastalıklar için umut vaat etmektedir (213).

2.2.1. Sestrin 1 ve PKOS

Sestrin-1 proteini, PKOS'un kompleks patofizyolojisinde otofaji düzenlemesi, oksidatif stres kontrolü, p53 sinyal yolu modülasyonu ve insülin direnci mekanizmaları gibi yollarla çok boyutlu bir rol üstlenmektedir. Sestrin-1'in birincil işlevlerinden biri, hasar görmüş organellerin ve proteinlerin parçalanıp geri dönüştürüldüğü otofaji sürecini düzenlemesidir. Granüloza hücrelerinde yapılan çalışmalar, sestrin-1 inhibisyonunun otofaji seviyelerini düşürerek PKOS semptomlarını hafifletebileceğini ortaya koymaktadır. PKOS genellikle artmış oksidatif stres ile ilişkilidir ve bu durum hücresel hasara yol açarak semptomları ağırlaştırabilmektedir. Sestrin-1'in, antioksidan savunma sisteminin kritik bir bileşeni olarak ROS seviyelerini düzenlediği ve over hücrelerini oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (217).

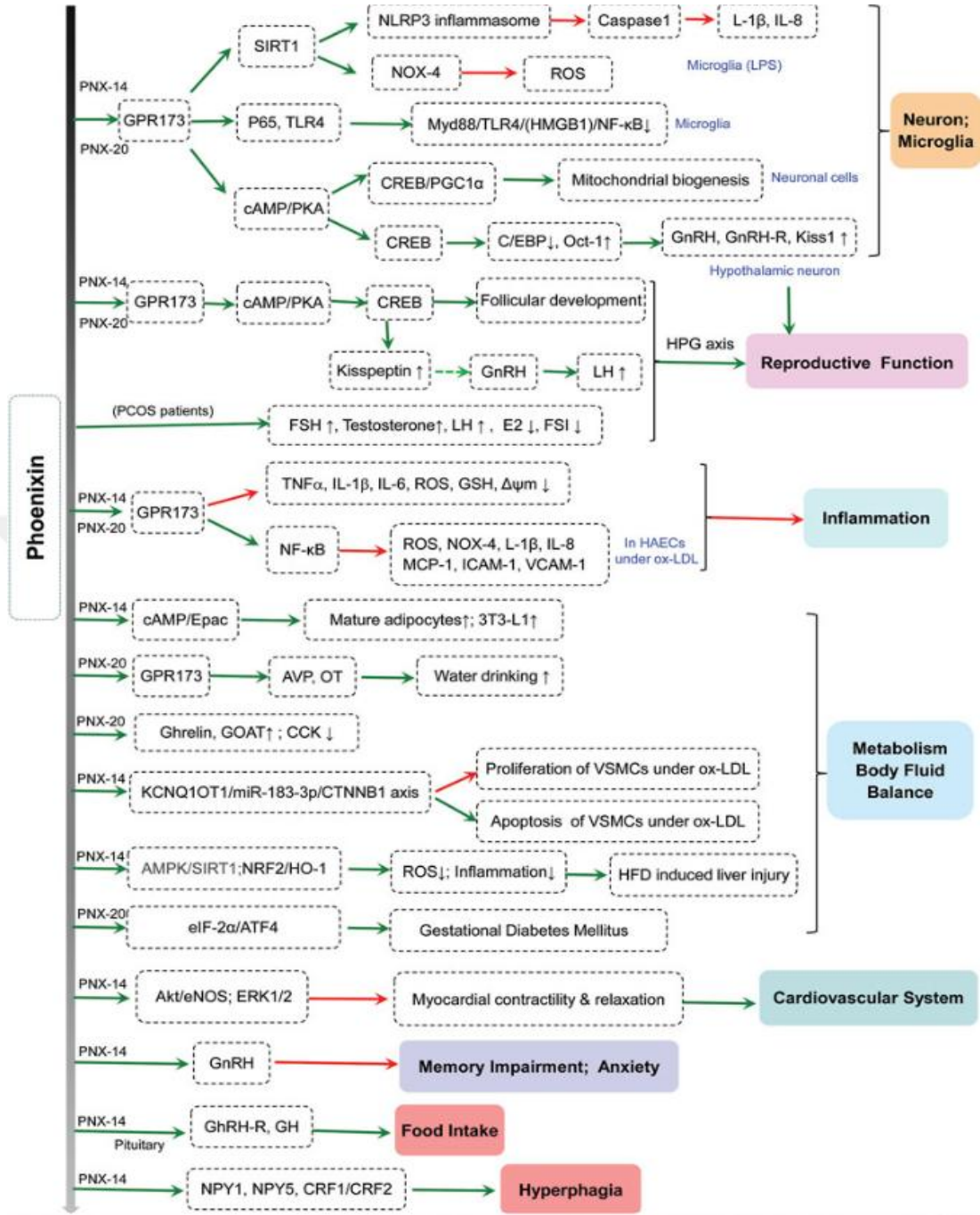
Stres koşullarında aktive olan tümör baskılayıcı protein p53, Sestrin-1 ekspresyonunu düzenlemektedir. PKOS'ta p53 sinyal yolunun, özellikle granüloza hücre fonksiyonu ve apoptozunun düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (217).

Sestrin-1, insülin sinyal yollarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır ve ekspresyonu insülin seviyelerinden etkilenebilmektedir. İnsülin sinyalizasyonunu modüle etme yeteneği ile PKOS'un metabolik komponentlerinde rol oynayabilmekte, obezite ve metabolik sendrom gibi eşlik eden durumların yönetiminde terapötik potansiyel taşımaktadır (218). Klinik veriler sestrin-1 aktivitesinin artırılmasının, sendromun metabolik ve reproduktif komplikasyonlarına karşı koruyucu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir (217).

2.3. Phoenixin-14

Phoenixin-14, küçük integral membran proteini 20 (SMIM20) adı verilen küçük bir integral membran proteininin proteolitik parçalanması sonucu oluşan bir nöroendokrin peptittir. Biyolojik etkileri G proteinine bağlı reseptör 173 (GPR173) aracılığıyla düzenlenmektedir (219). Başta hipotalamus olmak üzere merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda yaygın ekspresyon gösteren phoenixin-14, iştah regülasyonu, enerji homeostazisi, reproduktif fonksiyonlar ve stres yanıtı gibi temel fizyolojik süreçlerde kritik roller üstlenmektedir (220).

Phoenixin protein ailesi, başlıca phoenixin-14 ve phoenixin-20 olmak üzere iki aktif izoformdan oluşmaktadır. 2013 yılında keşfedilen phoenixin, HPG aksı üzerinde önemli düzenleyici etkileri olan bir nöromodülatör olarak tanımlanmıştır. Özellikle GnRH aracılı LH salınımını artırarak reproduktif fonksiyonların modülasyonunda kritik rol oynadığı bildirilmiştir (7). Moleküler düzeyde phoenixinin etkileri, GPR173 aracılığıyla özellikle hormonal ve metabolik süreçlerde kritik öneme sahip olan cAMP/PKA sinyal yolunun aktivasyonu gibi hücre içi kaskadları tetikleyerek gerçekleşmektedir. Bu reseptör etkileşimi, pankreas β -hücrelerinde insülin sekresyonu dahil çeşitli fizyolojik süreçleri düzenlemekte olup özellikle phoenixin-14'ün obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklardaki rolü, peptidin metabolik homeostazdaki kritik önemini ortaya koymaktadır (8). Bu sinyalizasyon mekanizmasının hem hormonal homeostaz hem de metabolik regülasyon süreçlerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (221).



Şekil 6. Phoenixin'in Fizyolojik ve Patolojik Roller (222)

Başlangıçta reproduktif bir peptit olarak tanımlanmış olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalar, phoenixin'in çok daha geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahip olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 6) (222). Phoenixin'in, visseral ağrıyı engelleme, hafızayı güçlendirme, anksiyeteyi azaltma, beslenme davranışları,

glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleme gibi birçok önemli biyolojik fonksiyonu olduğu anlaşılmıştır (223). Ayrıca, kardiyoprotektif, antiinflamatuvar ve hücre koruyucu etkiler gösterdiği de bilimsel olarak kanıtlanmıştır (224).

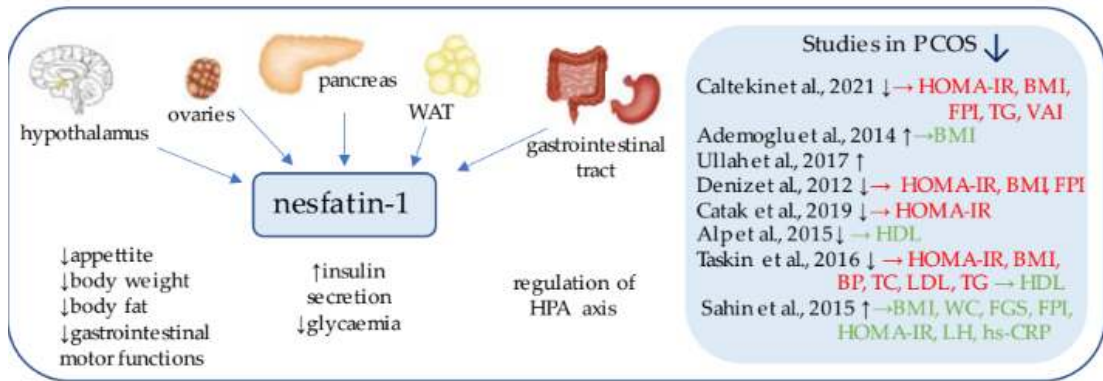
2.3.1. Phoenixin-14 ve PKOS

Yapılan araştırmalar, phoenixin-14 nöropeptidinin PKOS patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (20). In vitro çalışmalarda, bu nöropeptidin GnRH reseptör ekspresyonunu artırarak FSH ve LH dahil hipofiz gonadotropinlerinin salgılanmasını yukarı regüle edebileceği gösterilmiştir (225). Ayrıca phoenixin-14'ün granüloza hücre proliferasyonunu uyararak estradiol sekresyonunu artırdığı ve foliküler gelişimi desteklediği bildirilmiştir (9). Metabolik etkiler açısından bakıldığında, phoenixin-14 düzeyleri ile östrojen arasında negatif, nesfatin-1 ile ise pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (226).

Yapılan deneysel çalışmalarda, PKOS modeli oluşturulan sıçanlarda hipotalamus, over ve periovaryan yağ dokusunda phoenixin-14 ve GRP173 reseptör düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Spesifik olarak, over ve periovaryan yağ dokusunda Smim20 mRNA ekspresyonu artışına rağmen phoenixin-14 düzeyleri sadece overde yükselmiş, GRP173 ise periovaryan yağ dokusunda azalırken protein düzeyinde yalnızca overde artış göstermiştir (9). Bu bulgular, phoenixin-14'ün sadece hipotalamus-hipofiz-over (HPO) aksının merkezi bileşenlerini modüle etmekle kalmadığını, aynı zamanda PKOS'un karakteristik özelliği olan over disfonksiyonuna da katkıda bulunabileceğini göstermektedir (7).

2.4. Nesfatin-1

Nesfatin-1, NUCB2 öncü proteininin N-terminal bölgesinden posttranslasyonel modifikasyonla türeyen 82 amino asitli biyoaktif bir nöropeptittir (227). NUCB2 prekürsör proteini, prokonvertaz enzimi tarafından üç farklı peptide ayrılmaktadır; nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3. Yapılan çalışmalar, bu fragmanlardan yalnızca nesfatin-1'in fizyolojik olarak aktif olduğunu ve çeşitli biyolojik süreçlerde önemli roller üstlendiğini göstermiştir (228). Nesfatin-1, hipotalamusta paraventriküler nükleus, arkuat nükleus ve nucleus tractus solitarius gibi iştah ve enerji dengesinin düzenlendiği merkezlerde, periferik dokularda pankreas β hücreleri, gastrointestinal enterokromaffin hücreler ve adipoz dokuda, reproduktif sistemde over folikül sıvısı ve plasental dokuda eksprese edilmektedir (10). Merkezi sinir sisteminde, GnRH frekansını etkileyen nöropeptid Y ve POMC gibi faktörlerle aynı alanda eksprese edilmesi, bu nöropeptidin HPG aksını düzenleme ve hipofiz hormon salgısı üzerinde etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (12).



Şekil 7. Nesfatin-1'in PKOS ve İnsülin Direnci Patogenezindeki Rolü (229)

İlk kez 2006 yılında anoreksijenik hipotalamik nöropeptid olarak tanımlanan nesfatin-1'in fizyolojik fonksiyonları oldukça çeşitlidir (227). Nesfatin-1, merkezi ve periferik dokularda yaygın bir dağılıma sahiptir. Nesfatin-1, enerji homeostazisinin merkezi bir düzenleyicisi olarak glukoz ve lipid metabolizması, termogenez, nöroendokrin fonksiyonlar (HPA eksen modülasyonu) ve üreme fizyolojisi dahil çoklu fizyolojik süreçlerde kritik rol oynamaktadır (11). Özellikle hipotalamik nükleuslarda anoreksijenik etki göstererek besin alımını

baskılamakta ve enerji harcanmasını arttırmaktadır (230). Sempatik sinir sistemi aktivitesini düzenleyerek termogenez ve kan basıncı kontrolüne katkı sağlayan nesfatin-1, enerji açığı durumlarında homeostazın korunmasında önemli rol oynamaktadır (231). Preklinik çalışmalar, antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri sayesinde sepsis ve septik şokta organ hasarını azaltabileceğini göstermektedir (232). Ayrıca klinik çalışmalar, nesfatin-1'in kardiyovasküler fonksiyonlar ve stres kaynaklı davranışsal fenotipler (anksiyete/depresyon) ile ilişkisini ortaya koymaktadır (11).

Serum nesfatin-1 düzeyleri ile insülin direnci arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiş olup, glukoz intoleransı olan bireylerde anlamlı değişiklikler göstermesi metabolik sendrom tanısında faydalı olabileceğini düşündürmektedir (233). Nesfatin-1'in glukoz metabolizması üzerindeki düzenleyici etkileri, diyabet ve prediyabetin biyobelirteci olarak kullanıma potansiyelini ortaya koymaktadır. Ayrıca, AMPK yoluyla yağ asidi oksidasyonunu uyararak enerji dengesine katkı sağlar (234).

Kardiyovasküler sağlık açısından yapılan çalışmalar, nesfatin-1 düzeylerindeki artışın lipid profilleriyle ters ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir (235). Stres yanıtı ve nöroendokrin regülasyondaki rolü ise HPA eksenini modüle ederek hem endokrin fonksiyonları hem de stresle ilişkili davranışsal sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir (236). Progesteron ve östrojen gibi hormonlara yanıt olarak ekspresyonunun artması, üreme sağlığındaki potansiyel rolüne işaret etmektedir (237). Bu veriler nesfatin-1'in obezite ve insülin direncinin yanı sıra PKOS patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (230).

2.4.1. Nesfatin-1 ve PKOS

Nesfatin-1 düzeylerindeki değişikliklerin PKOS'lu bireylerde metabolik ve endokrin bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiş olup, bu peptidin enerji homeostazı, iştah regülasyonu ve üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri, insülin direnci, hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon gibi PKOS'un

karakteristik özellikleri ile doğrudan ilişkilidir. Nesfatin-1'in pankreatik β -hücrelerinden insülin salgısını düzenlemesi, PKOS'ta sık görülen metabolik bozuklukların patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır (238). Hipotalamik-hipofizer-gonadal aks üzerindeki modülatör etkileri ise PKOS'taki hormonal dengesizliklerin önemli bir belirleyicisidir. Özellikle LH ve GnRH ekspresyonunu baskılayarak over fonksiyonlarını etkilediği ve santral sinir sistemindeki iştah baskılayıcı etkileriyle obezite yönetiminde potansiyel bir hedef olabileceği gösterilmiştir (239).

Nesfatin-1'in over dokusundaki ekspresyonu ve GnRH nöronlarıyla kolokalizasyonu, folikülogenez ve ovulasyon süreçlerindeki işlevsel rolünü desteklemektedir. Deneysel çalışmalar, bu peptidin hipotalamustaki LH ve GnRH ekspresyonunu inhibe ederek over fonksiyonlarını modüle edebileceğini göstermiştir (17). Letrozol veya DHT ile indüklenen PKOS sıçan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar, nesfatin-1 düzeylerinin hem foliküler sıvıda hem de kanda azaldığını göstermiştir (240,241). Enerji metabolizmasından üreme sağlığına kadar geniş bir fizyolojik yelpazede etkili olan bu multifonksiyonel peptidin, PKOS tanısında biyobelirteç ve/veya tedavisinde terapötik hedef olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır (230).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Araştırma Bütçesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 30/10/2024 tarihli E-20478486-050.04-886449 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. 2024-128 Proje Numaralı araştırmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.2. Çalışmaya Katılacak Olguların Belirlenmesi

Araştırmamızda 60 kişilik olgu grubu olması hedeflenmiştir.

Araştırma grupları; Grup 1: Polikistik over sendromlu olgular (n=30)

Grup 2: Sağlıklı kontroller (n=30)

Araştırmamıza dahil edilen olguların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, doğum öyküsü, komorbiditeler ve düzenli ilaç kullanımı, araştırmacı tarafından hazırlanan bir veri formu ile kaydedilmiştir.

VKİ; vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. $[VKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / [\text{Boy uzunluğu (m)}]^2]$

Çalışmamızda VKİ değerlendirmesi için DSÖ tarafından belirlenen yetişkin sınıflandırma kriterleri esas alınmış olup, bu kapsamda VKİ değeri 18,5 kg/m²'nin altında olan bireyler düşük kilolu, 18,5-24,9 kg/m² aralığındakiler normal kilolu, 25-29.9 kg/m² aralığındakiler fazla kilolu ve 30 kg/m² üzerindeki bireyler ise obez olarak sınıflandırılmıştır.

3.2.1. Grup 1: Polikistik Over Sendromlu Olgular

3.2.1.1. Grup 1 Dahil Etme Kriterleri:

Araştırmamıza Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı Jinekoloji polikliniğine başvuran, muayene sırasında rutin biyokimya tetkikleri istenen, Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanılı veya yeni tanı konmuş 18-45 yaş arası hastalardan araştırmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren olgular dahil edilmiştir.

3.2.1.2. Grup 1 Dışlama Kriterleri:

1. Oral kontraseptif kullanımı
2. Diyabetes Mellitus tanısı olanlar
3. Kardiyovasküler hastalığı olanlar
4. Böbrek hastalığı olanlar
5. Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
6. Enfeksiyon ve otoimmün hastalığı olanlar
7. Nörolojik hastalığı olanlar
8. Morbid obez olanlar
9. Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar
10. Doğum yapmış olanlar

3.2.2. Grup 2: Sağlıklı Kontroller

3.2.2.1. Grup 2 Dahil Etme Kriterleri:

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı Jinekoloji polikliniğine başvuran, muayene sırasında rutin biyokimya tetkikleri istenen, 18-45 yaş arası gebe olmayan, PKOS tanısı konmamış sağlıklı olgulardan araştırmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren olgular dahil edilmiştir.

3.2.2.2. Grup 2 Dışlama Kriterleri:

1. Oral kontraseptif kullanımı
2. Diyabetes Mellitus tanısı olanlar
3. Kardiyovasküler hastalığı olanlar
4. Böbrek hastalığı olanlar
5. Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
6. Enfeksiyon ve otoimmün hastalığı olanlar
7. Nörolojik hastalığı olanlar
8. Morbid obez olanlar
9. Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar
10. Doğum yapmış olanlar

3.3 Kan Örneklerinin Alınması

Olguların venöz kan örnekleri 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah alınmıştır. Hastalardan rutin olarak istenen tetkikler için anti-koagülan içermeyen tüpler kullanılmıştır. Alınan kanlar 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Rutin biyokimyasal analizleri tamamlanan serumlar aynı gün içerisinde eppendorf tüplerine ayrılmış ve ELISA analizlerinin yapılacağı güne kadar – 80 °C derin dondurucuda saklanmıştır.

3.4. Sestrin-1, Phoenixin-14 ve Nesfatin-1 Analizleri

Serum örneklerinde sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeyleri Enzim Linked Immuno Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edilmiştir. ELISA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50, BioTek 72 Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, Amerika Birleşik Devletleri) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, Amerika Birleşik Devletleri) gerçekleştirilmiştir.

Serum sestrin-1 düzeyleri Human Sestrin 1, SESN1 ELİSA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin Halk Cumhuriyeti) (Katalog no: E-EL-H6017) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 0,13 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 0,2-65 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri 4.5 ng/ml konsantrasyonda %4,4, 5,6 ng/ml konsantrasyonda %5,1, 12,7 ng/ml konsantrasyonda %4,4 hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri <%10 olarak hesaplanmıştır.

Serum phoenixin-14 düzeyleri Human Phoenixin-14 (PNX-14) ELİSA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin Halk Cumhuriyeti) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 1,22 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 2,5-160 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri <%8, inter-assay precision CV değerleri <%10 olarak hesaplanmıştır.

Serum nesfatin-1 düzeyleri Human Nesfatin 1 ELİSA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin Halk Cumhuriyeti) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 0,15 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 0,3-90 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri <%8, inter-assay precision CV değerleri <%10 olarak hesaplanmıştır.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Olguların glukoz, insülin, total protein, LDH, albumin, total testosteron, serbest testosteron, progesteron, LH, FSH, tiroid uyarıcı hormon (TSH), E2, AMH, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), DHEA-S ve SHBG düzeyleri rutin biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

Glukoz, total protein, albümin ve LDH analizleri Beckman Coulter AU5800 (Miami, Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır.

İnsülin, total testosteron, progesteron, LH, FSH, TSH, AMH ve E2 analizleri Beckman Coulter Dxl-800 (Miami, Amerika Birleşik Devletleri) hormon otoanalizöründe kemiluminesans immün yöntemiyle yapılmıştır.

DHEA-S ve SHBG analizleri Siemens Immulite 2000 XPi (Erlangen, Almanya) hormon otoanalizöründe kemiluminesans immün yöntemiyle yapılmıştır.

Serbest testosteron, 17-OHP analizleri Snibe Diagnostic Maglumi X3 (Shenzhen, Çin Halk Cumhuriyeti) hormon otoanalizöründe kemiluminesans immün yöntemiyle yapılmıştır.

İnsülin direnci homeostaz modeli (HOMA-IR); açlık insülin düzeyinin, açlık glukoz düzeyi ile çarpılması ve 405'e bölünmesi [$HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Glukoz (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin (mIU/L)}}{405}$] ile formül kullanılarak hesaplanmıştır.

Serbest Androjen İndeksi (FAI), total testosteron düzeyinin 100 ile çarpılması ve SHBG düzeyine bölünmesi [$FAI = \frac{\text{Total Testosteron [nmol/L]} \times 100}{SHBG [nmol/L]}$] ile formül kullanılarak hesaplanmıştır.

3.6. İstatistiksel Analizler

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, Amerika Birleşik Devletleri) bilgisayar paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde, gruplar arasındaki karşılaştırmalar Student-T testi ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ortalamalar arası farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Normal dağılan iki sürekli değişkenin ilişkisini incelemek için Pearson korelasyon testi, normal dağılmayan iki sürekli değişkenin ilişkisini incelemek

için ise Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı “r” değeri aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

$<0,25$ = Zayıf düzey korelasyon/Korelasyon yok

$0,25-0,50$ = Orta düzey korelasyon

$0,50-0,75$ = İyi düzey korelasyon

$0,75-1$ = Çok iyi düzey korelasyon

Tanıda kullanılabileceğini öngördüğümüz sürekli değişkenlerin çalışma gruplarını ayırt etme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. ROC analizi ile eğri altında kalan alan (EAA), %95 güven aralığı ve p-değerleri sunulmuştur. EAA aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

$0,50-0,60$ = Kötü performans

$0,60-0,70$ = Zayıf düzey performans

$0,70-0,80$ = Orta düzey performans

$0,8-0,90$ = İyi düzey performans

$0,9-1$ = Mükemmel performans

Youden indeksi kullanılarak optimal kesme değerleri belirlenmiştir. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin 1 biyobelirteçleri için risk faktörleri değerlendirilmiştir. Bu risk faktörlerinden alfa değeri $<0,1$ olan parametrelerle çok değişkenli regresyon modelleri oluşturulup analizler yapılmıştır. Regresyon modellerinde çoklu doğrusal bağlantı açısından uygunluk varyans enflasyon faktörü (VIF) değeri ile incelenmiştir. VIF değeri 5'in altında olduğunda çoklu lineer bağlantı sorununun bulunmadığı kabul edilmiştir. Tüm istatistik testlerde p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

4.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular

Çalışmaya toplam 60 olgu dahil edilmiş olup, bunların 30'u hasta, 30'u sağlıklı kontrol grubunda yer almaktadır. Hasta grubunun %56,7'si (n=17) 18-25 yaş aralığında, %43,3'ü (n=13) 26-36 yaş aralığında yer almaktadır. Sağlıklı kontrol grubunda ise %43,3'ü (n=13) 18-25 yaş aralığında, %56,7'si (n=17) 26-36 yaş aralığında yer almaktadır. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,302) (Tablo 4).

Hasta grubunun %50,0'sinin (n=15) VKİ değeri 24,9 ve altındayken, %50,0'sinin (n=15) VKİ değeri 25 ve üzerindedir. Sağlıklı kontrol grubunun ise %93,3'ü (n=28) 24,9 ve altı, %6,7'si (n=2) 25 ve üzeri VKİ değerine sahiptir. Gruplar arasındaki bu fark Ki-kare testi ile değerlendirilerek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik ve Antropometrik Verilere Göre Dağılımı

		Hasta n (%)	Sağlıklı Kontrol n (%)	p*
Yaş Grubu	18-25 yaş	17 (%56,7)	13 (%43,3)	0,302
	26-36 yaş	13 (%43,3)	17 (%56,7)	
VKİ Grubu	24,9 ve altı	15 (%50,0)	28 (%93,3)	<0,001
	25 ve üstü	15 (%50,0)	2 (%6,7)	

*Ki Kare testi

Hasta grubunun yaş ortalaması $25,00 \pm 5,00$ yıl (min: 18,00, maks: 36,00), kontrol grubunun yaş ortalaması $26,00 \pm 4,00$ yıl (min: 18,00, maks: 36,00) olarak saptanmış olup, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,240) (Tablo 5).

Hasta grubunda VKİ ortalaması $26,20 \pm 6,50$ kg/m² (min: 16,00, maks: 38,90), kontrol grubunda ise $21,40 \pm 2,90$ kg/m² (min: 17,30, maks: 32,40) olarak belirlenmiştir. Hasta grubunun %50'sinde VKİ değeri 25 ve üzerindedir;

kontrol grubunda ise bu oran %6,7'dir. İki grup arasında VKİ bakımından anlamlı fark vardır ($p=0,004$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik ve Antropometrik Verilerinin Karşılaştırılması

	Hasta Ort $\pm$ SS (Min-Max)	Sağlıklı Kontrol Ort $\pm$ SS (Min-Max)	p
Yaş	25,00 $\pm$ 5,00 (18,00-36,00)	26,00 $\pm$ 4,00 (18,00-36,00)	0,240**
VKİ (kg/m²)	26,20 $\pm$ 6,50 (16,00-38,90)	21,40 $\pm$ 2,90 (17,30-32,40)	0,004*

* Mann Whitney U testi

** Student t testi

4.2. Biyokimyasal Analizlere İlişkin Bulgular

Hasta grubunda glukoz ortalaması 84,00 $\pm$ 11,00 mg/dL (min: 52,00, maks: 109,00), kontrol grubunda 88,00 $\pm$ 7,00 mg/dL (min: 71,00, maks: 103,00) olarak ölçülmüş, iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,610$) (Tablo 6).

Hasta grubunun insülin ortalaması 8,45 $\pm$ 5,00 μ U/mL (min: 2,13, maks: 23,42), kontrol grubunda ise 6,70 $\pm$ 3,58 μ U/mL (min: 2,00, maks: 16,40) olup, anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,191$) (Tablo 6).

Hasta grubunda HOMA-IR ortalaması 1,78 $\pm$ 1,13 (min: 0,30, maks: 4,90), kontrol grubunda 1,47 $\pm$ 0,83 (min: 0,40, maks: 4,00) olarak belirlenmiş, gruplar arasında fark anlamlı değildir ($p=0,336$) (Tablo 6).

Hasta grubunda LDH ortalaması 159,00 $\pm$ 36,00 U/L (min: 95,00, maks: 223,00), kontrol grubunda 147,00 $\pm$ 34,00 U/L (min: 105,00, maks: 276,00) olup, anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,077$) (Tablo 6).

Hasta grubunda ortalama albumin seviyesi 4,70 $\pm$ 0,50 g/dL (min: 3,50, maks: 5,40), kontrol grubunda 4,80 $\pm$ 0,30 g/dL (min: 3,90, maks: 5,20) olarak ölçülmüş, fark anlamlı değildir ($p=0,542$) (Tablo 6).

Hasta grubunda total protein ortalaması $7,60 \pm 0,60$ g/dL (min: 6,00, maks: 8,90), kontrol grubunda $7,60 \pm 0,50$ g/dL (min: 6,10, maks: 8,50), gruplar arası fark anlamlı değildir ($p=0,824$) (Tablo 6).

Hasta grubunda LH ortalaması $8,00 \pm 5,00$ IU/L (min: 1,36, maks: 21,76), kontrol grubunda $12,07 \pm 12,38$ IU/L (min: 2,17, maks: 49,60), anlamlı fark yoktur ($p=0,383$) (Tablo 6).

Hasta grubunda FSH ortalaması $6,47 \pm 2,00$ IU/L (min: 3,45, maks: 11,92), kontrol grubunda $8,69 \pm 9,76$ IU/L (min: 2,82, maks: 57,65) olup, gruplar arasında fark anlamlı değildir ($p=0,579$) (Tablo 6).

Hasta grubunda AMH ortalaması $7,88 \pm 4,30$ ng/mL (min: 1,57, maks: 16,47), kontrol grubunda $3,94 \pm 3,63$ ng/mL (min: 0,06, maks: 19,47) olarak belirlenmiş ve hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6).

Hasta grubunda TSH ortalaması $1,60 \pm 0,70$ μ IU/mL (min: 0,50, maks: 2,80), kontrol grubunda $2,00 \pm 1,20$ μ IU/mL (min: 0,30, maks: 5,80), gruplar arası fark anlamlı değildir ($p=0,120$) (Tablo 6).

Hasta grubunda total testosteron ortalaması $0,61 \pm 0,23$ ng/mL (min: 0,06, maks: 1,18), kontrol grubunda $0,54 \pm 0,15$ ng/mL (min: 0,23, maks: 0,80), fark anlamlı değildir ($p=0,161$) (Tablo 6).

Hasta grubunda serbest testosteron ortalaması $2,60 \pm 1,22$ pg/mL (min: 0,76, maks: 6,67), kontrol grubunda $2,02 \pm 0,81$ pg/mL (min: 0,50, maks: 3,58), anlamlı fark yoktur ($p=0,069$) (Tablo 6).

Hasta grubunda FAI ortalaması $5,90 \pm 5,01$ % (min: 0,32, maks: 24,56), kontrol grubunda $3,64 \pm 2,25$ % (min: 0,00, maks: 9,39) olup, hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,034$) (Tablo 6).

Hasta grubunda estradiol ortalaması $45,62 \pm 43,46$ pg/mL (min: 9,46, maks: 241,00), kontrol grubunda $86,56 \pm 58,88$ pg/mL (min: 15,00, maks: 219,00) olarak belirlenmiş ve hasta grubunda anlamlı olarak düşüktür ($p<0,001$) (Tablo 6).

Hasta grubunda progesteron ortalaması $0,93 \pm 1,10$ ng/mL (min: 0,18, maks: 6,30), kontrol grubunda $4,92 \pm 8,86$ ng/mL (min: 0,23, maks: 42,50) olup, hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,031$) (Tablo 6).

Hasta grubunda SHBG ortalaması $52,46 \pm 33,75$ nmol/L (min: 11,30, maks: 180,00), kontrol grubunda $70,50 \pm 41,24$ nmol/L (min: 27,70, maks: 180,00) olarak ölçülmüş ve hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,047$) (Tablo 6).

Hasta grubunda 17-OH progesteron ortalaması $0,91 \pm 0,53$ ng/mL (min: 0,26, maks: 2,74), kontrol grubunda $1,25 \pm 1,07$ ng/mL (min: 0,10, maks: 5,10) olup, fark anlamlı değildir ($p=0,433$) (Tablo 6).

Hasta grubunda DHEA-S ortalaması $278,00 \pm 147,00$ µg/dL (min: 25,00, maks: 691,00), kontrol grubunda $234,00 \pm 102,00$ µg/dL (min: 54,00, maks: 479,00) olarak bulunmuş ve anlamlı fark yoktur ($p=0,211$) (Tablo 6).

Hasta grubunda 1,4 delta androstenedion ortalaması $2,59 \pm 1,30$ ng/mL (min: 0,59, maks: 6,32), kontrol grubunda $1,75 \pm 0,91$ ng/mL (min: 0,42, maks: 3,62) olarak ölçülmüş ve hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,008$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

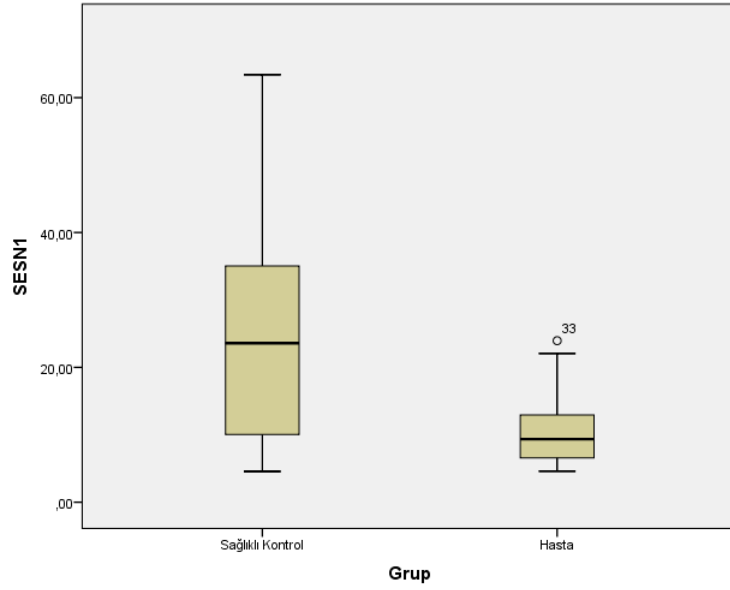
	Hasta Ort $\pm$ SS (Min-Max)	Sağlıklı Kontrol Ort $\pm$ SS (Min-Max)	p
Glukoz (mg/dL)	$84,00 \pm 11,00$ (52,00-109,00)	$88,00 \pm 7,00$ (71,00-103,00)	0,61**
İnsülin (µIU/mL)	$8,45 \pm 5,00$ (2,13-23,42)	$6,70 \pm 3,58$ (2,00-16,40)	0,191*
HOMA	$1,78 \pm 1,13$ (0,30-4,90)	$1,47 \pm 0,83$ (0,40-4,00)	0,336*
LDH (U/L)	$159,00 \pm 36,00$ (95,00-223,00)	$147,00 \pm 34,00$ (105,00-276,00)	0,077*
Albumin (g/dL)	$4,70 \pm 0,50$ (3,50-5,40)	$4,8 \pm 0,30$ (3,90-5,20)	0,542*
Total Protein (g/dL)	$7,60 \pm 0,60$ (6,00-8,90)	$7,6 \pm 0,5$ (6,10-8,50)	0,824*
LH (mIU/mL)	$8,00 \pm 5,00$ (1,36-21,76)	$12,07 \pm 12,38$ (2,17-49,60)	0,383*

FSH (mIU/mL)	6,47 ± 2,00 (3,45-11,92)	8,69 ± 9,76 (2,82-57,65)	0,579*
AMH (ng/mL)	7,88 ± 4,30 (1,57-16,47)	3,94 ± 3,63 (0,06-19,47)	<0,001*
TSH (uU/mL)	1,60 ± 0,70 (0,50-2,80)	2,0 ± 1,20 (0,30-5,80)	0,120*
Total Testosteron (ng/mL)	0,61 ± 0,23 (0,06-1,18)	0,54 ± 0,15 (0,23-0,80)	0,161**
Serbest Testosteron (pg/mL)	2,60 ± 1,22 (0,76-6,67)	2,02 ± 0,81 (0,50-3,58)	0,069*
FAI	5,90 ± 5,01 (0,32-24,56)	3,64 ± 2,25 (0,32-9,39)	0,034*
Estradiol (pg/mL)	45,62 ± 43,46 (9,46-241,00)	86,56 ± 58,88 (15,00-219,00)	<0,001*
Progesteron (ng/mL)	0,93 ± 1,10 (0,18-6,30)	4,92 ± 8,86 (0,23-42,50)	0,031*
SHBG (nmol/L)	52,46 ± 33,75 (11,30-180,00)	70,50 ± 41,24 (27,70-180,00)	0,047*
17-OH Progesteron (ng/mL)	0,91 ± 0,53 (0,26-2,74)	1,25 ± 1,07 (0,10-5,10)	0,433*
DHEA-S (µg/dL)	278,00 ± 147,00 (25,00-691,00)	234,00 ± 102,00 (54,00-479,00)	0,211*
1,4 Delta Androstenedion (µg/L)	2,59 ± 1,30 (0,59-6,32)	1,75 ± 0,91 (0,42-3,62)	0,008*

* Mann Whitney U testi

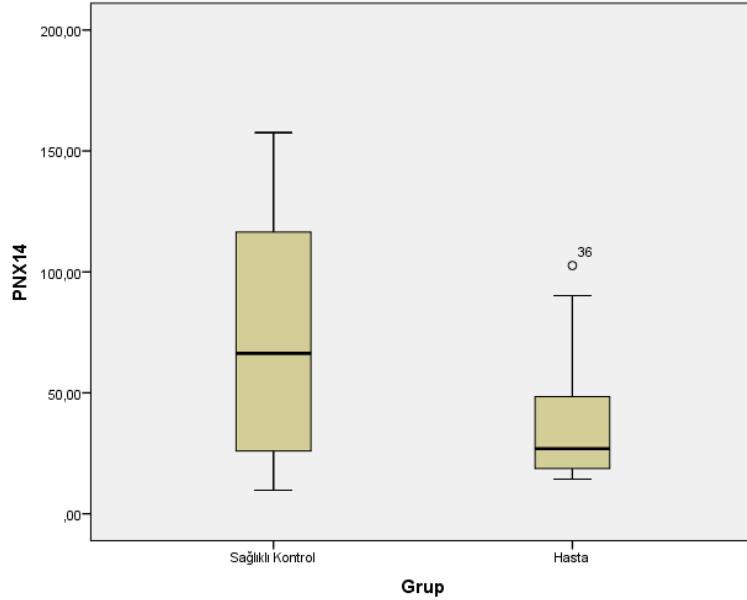
** Student t testi

Hasta grubunda ortalama sestrin-1 düzeyi 10,95 ± 5,58 ng/mL (min: 4,58, maks: 23,95), kontrol grubunda ise 25,18 ± 17,70 ng/mL (min: 4,56, maks: 63,39) olarak ölçülmüş, hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 7).



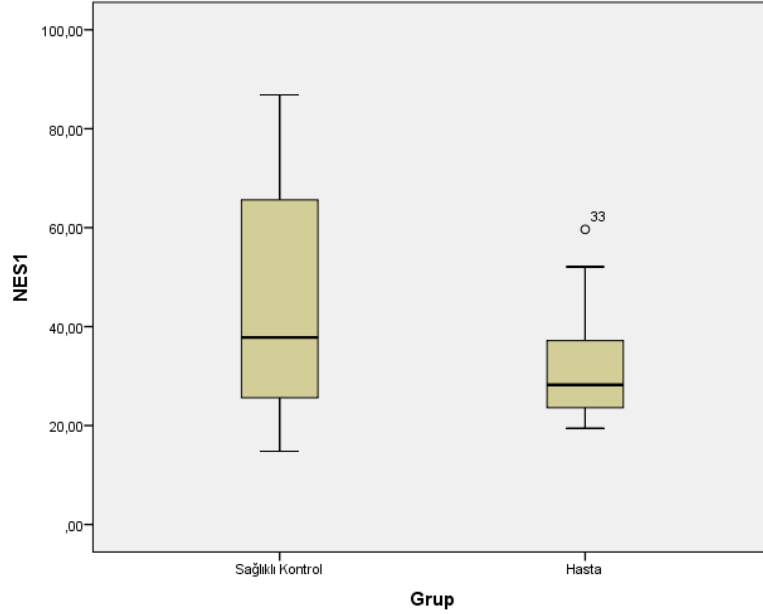
Şekil 8. Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Sestrin-1 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Hasta grubunun phoenixin-14 ortalaması $37,30 \pm 23,75$ pg/mL (min: 14,29, maks: 102,63), kontrol grubunda $70,67 \pm 47,87$ pg/mL (min: 9,73, maks: 157,57) olup, hasta grubundaki değerler anlamlı olarak düşüktür ($p=0,009$) (Tablo 7).



Şekil 9. Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Phoenixin-14 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Hasta grubunda ortalama nesfatin-1 düzeyi $32,52 \pm 11,70$ pg/mL (min: 19,43, maks: 59,65), kontrol grubunda $46,02 \pm 22,86$ pg/mL (min: 14,78, maks: 86,85) olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,025$) (Tablo 7).



Şekil 10. Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Nesfatin-1 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Tablo 7. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

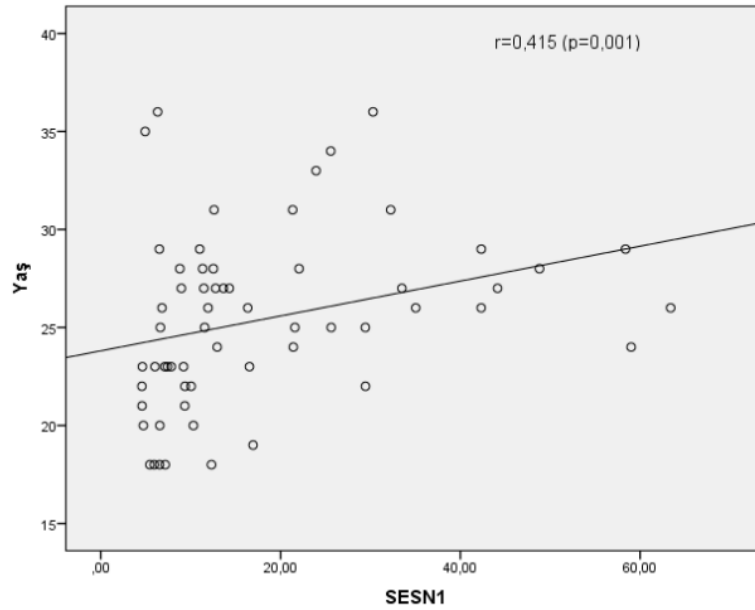
	Hasta Ort $\pm$ SS (Min-Max)	Sağlıklı Kontrol Ort $\pm$ SS (Min-Max)	P
SESN1 (ng/mL)	$10,95 \pm 5,58$ (4,58-23,95)	$25,18 \pm 17,70$ (4,56-63,39)	0,001*
PNX14 (pg/mL)	$37,30 \pm 23,75$ (14,29-102,63)	$70,67 \pm 47,87$ (9,73-157,57)	0,009*
NES1 (ng/mL)	$32,52 \pm 11,70$ (19,43-59,65)	$46,02 \pm 22,86$ (14,78-86,85)	0,025*

* Mann Whitney U testi

4.3. Korelasyon Analizleri

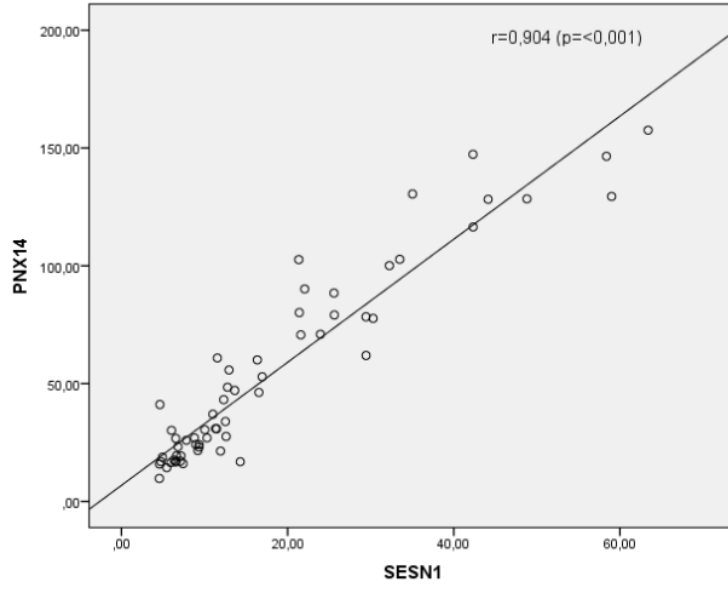
4.3.1. Sestrin-1 Düzeyi ile Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

Sestrin-1 düzeyi ile yaş arasında hasta grubunda anlamlı olmayan pozitif bir korelasyon ($r=0,323$, $p=0,082$) izlenirken, sağlıklı kontrol grubunda anlamlı pozitif ilişki ($r=0,424$, $p=0,020$) saptanmıştır. Tüm olgular birleştirildiğinde bu ilişki anlamlı bulunmuştur ($r=0,415$, $p=0,001$) (Tablo 8).

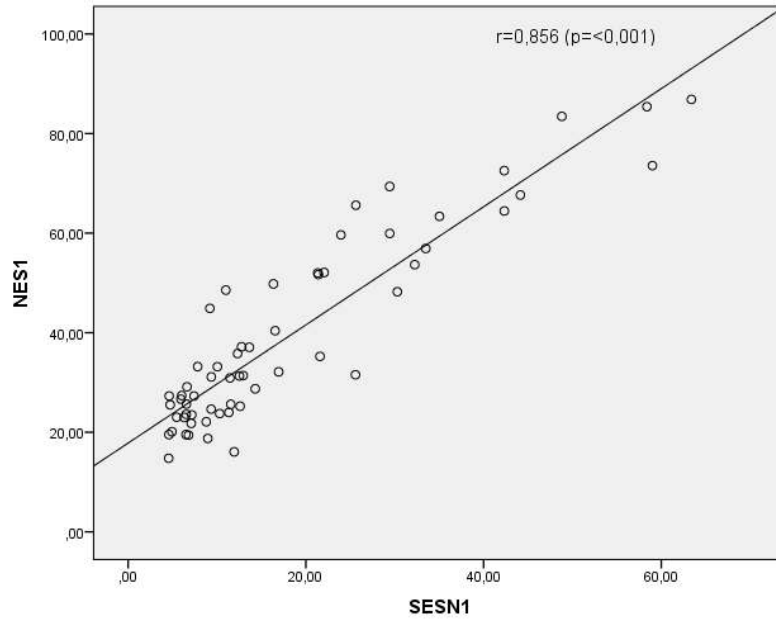


Şekil 11. Sestrin-1 Düzeyleri ile Yaş Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

Sestrin-1 ile phoenixin-14 ve nesfatin-1 arasında tüm gruplarda güçlü ve anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 8).

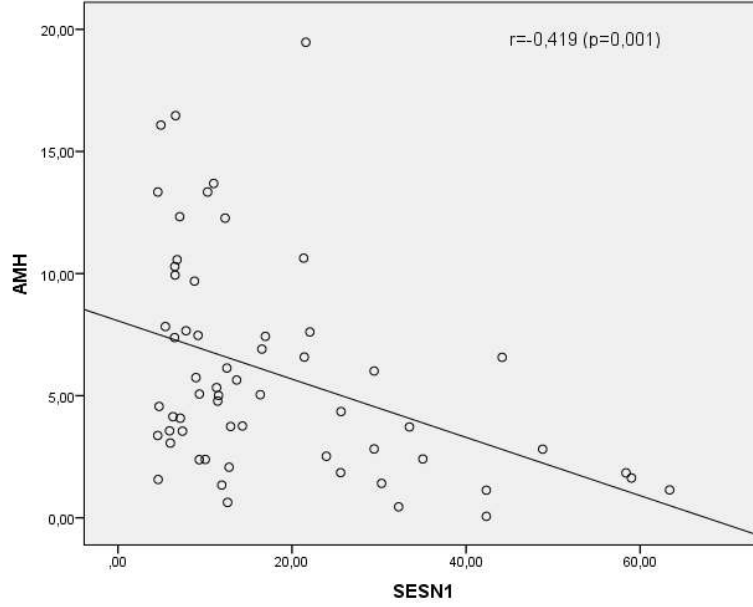


Şekil 12. Sestrin-1 Düzeyleri ile Pheonixin-14 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği



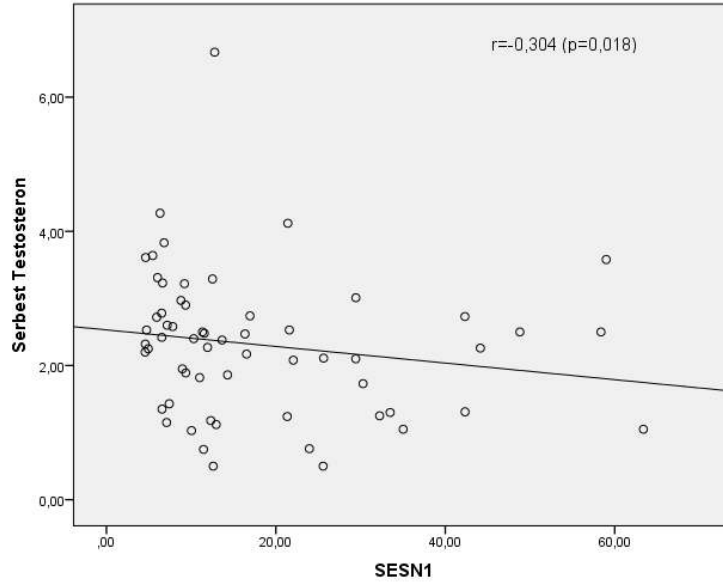
Şekil 13. Sestrin-1 Düzeyleri ile Nesfatin-1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

Sestrin-1 ile AMH arasında sağlıklı kontrol grubunda anlamlı negatif korelasyon görülmüş olup ($r=-0,460$, $p=0,010$), tüm olgularda da bu ilişkinin anlamlı olduğu görülmüştür ($r=-0,419$, $p=0,001$) (Tablo 8).



Şekil 14. Sestrin-1 Düzeyleri ile AMH Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

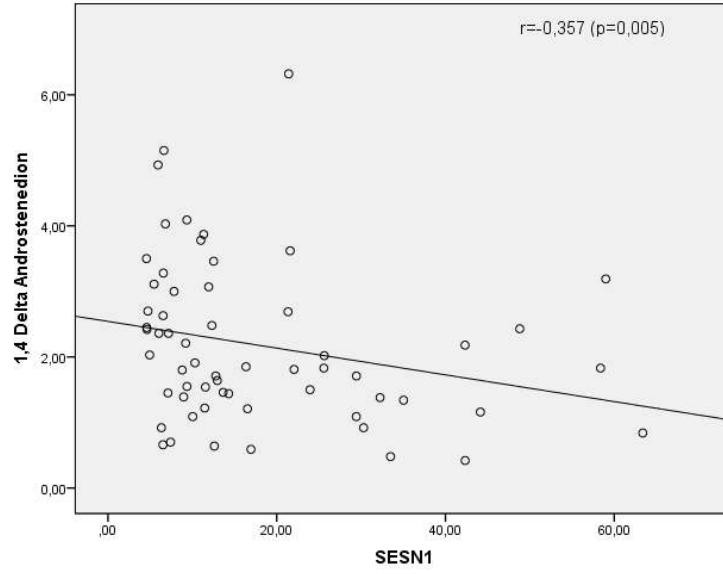
Sestrin-1 ile serbest testosteron ve FAI arasında tüm olgularda anlamlı negatif korelasyonlar mevcuttur (sırasıyla $r=-0,304$, $p=0,018$ ve $r=-0,273$, $p=0,035$) (Tablo 8).



Şekil 15. Sestrin-1 Düzeyleri ile Serbest Testosteron Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

Sestrin-1 ile estradiol arasında da tüm olgularda pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,273$, $p=0,035$) (Tablo 8).

Sestrin-1 ile 1,4 delta androstenedion arasında tüm olgularda anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,357$, $p=0,005$) tespit edilirken, hasta ve kontrol gruplarında bu ilişki anlamlı değildir (Tablo 8) .



Şekil 16. Sestrin-1 Düzeyleri ile 1,4 Delta Androstenedion Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

Sestrin-1 ile VKİ, glukoz, insülin, HOMA-IR, LDH, albumin, total protein, LH, FSH, TSH, total testosteron, progesteron, SHBG, 17-OH progesteron ve DHEA-S arasında anlamlı ilişkiler saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

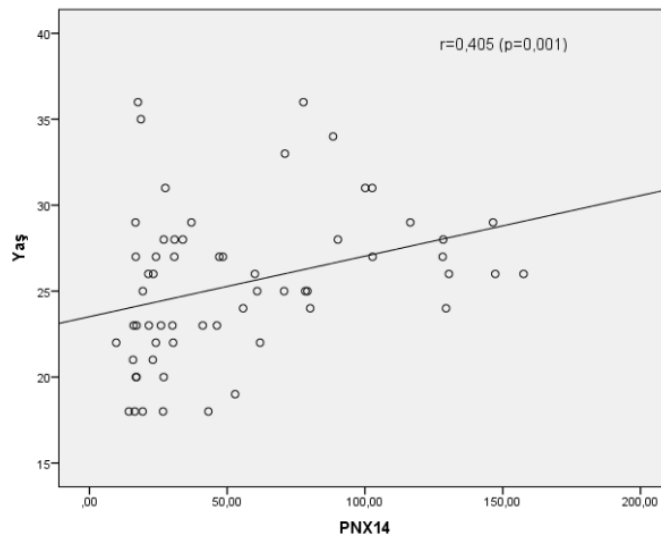
Tablo 8. Sestrin-1 Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerle Korelasyonu

	SESN1					
	Hasta		Sağlıklı Kontrol		Tüm Olgular	
	r	P	r	p	r	p
Yaş	0,323	0,082	0,424	0,020	0,415	0,001
VKİ	-0,046	0,808	-0,203	0,281	-0,196	0,133
PNX14	0,859	<0,001	0,925	<0,001	0,904	<0,001
NES1	0,805	<0,001	0,898	<0,001	0,856	<0,001
Glukoz	-0,031	0,873	-0,149	0,432	0,021	0,874
İnsülin	-0,164	0,387	-0,105	0,581	-0,191	0,144
HOMA	-0,206	0,275	-0,110	0,562	-0,190	0,146
LDH	-0,017	0,930	-0,119	0,530	-0,198	0,130
Albumin	-0,50	0,792	-0,158	0,405	-0,059	0,656
Total Protein	-0,030	0,874	-0,079	0,679	-0,082	0,534
LH	-0,147	0,438	-0,120	0,526	-0,080	0,545

FSH	-0,337	0,068	-0,150	0,428	-0,165	0,206
AMH	-0,215	0,254	-0,460	0,010	-0,419	0,001
TSH	-0,071	0,710	0,029	0,880	0,069	0,600
Total Testosteron	-0,194	0,305	-0,60	0,753	-0,188	0,150
Serbest Testosteron	-0,237	0,207	-0,139	0,464	-0,304	0,018
FAI	-0,116	0,542	-0,190	0,314	-0,273	0,035
Estradiol	0,116	0,541	0,136	0,472	0,273	0,035
Progesteron	-0,192	0,308	-0,123	0,516	-0,009	0,944
SHBG	-0,018	0,924	0,191	0,311	0,207	0,113
17-OH Progesteron	-0,221	0,241	0,026	0,890	-0,048	0,715
DHEA-S	-0,109	0,566	-0,112	0,555	-0,172	0,189
1,4 Delta Androstenedion	-0,196	0,298	-0,242	0,198	-0,357	0,005

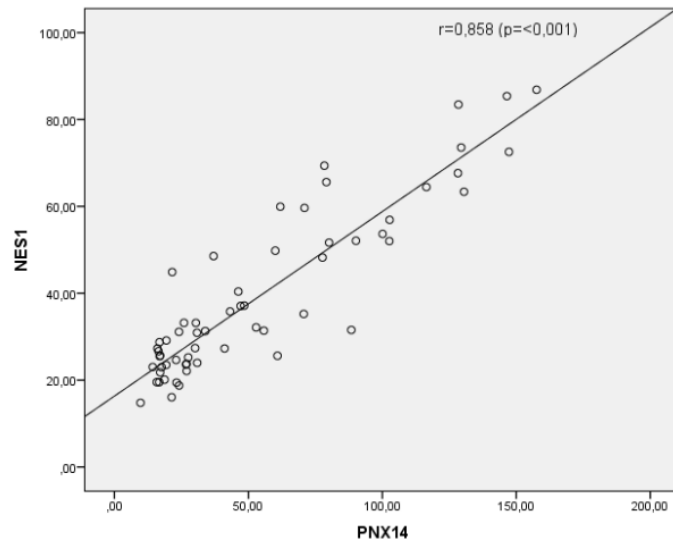
4.3.2. Phoenixin-14 Düzeyi ile Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

Phoenixin-14 düzeyi ile yaş arasında hasta grubunda pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuşken ($r = 0,379$, $p = 0,039$), sağlıklı kontrol grubunda bu ilişki zayıf ve sınırda anlamlılık göstermiştir ($r = 0,329$, $p = 0,075$). Tüm olgular grubunda ise yaş ile pozitif ilişki daha belirgin hale gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmuştur ($r = 0,405$, $p = 0,001$) (Tablo 9).



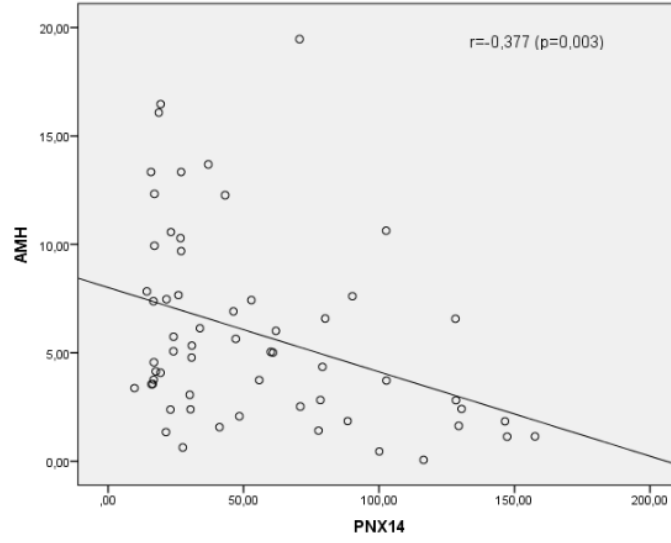
Şekil 17. Phoenixin-14 Düzeyleri ile Yaş Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

Phoenixin-14 ile sestrin-1 ve nesfatin-1 biyobelirteçleri, her üç grupta da güçlü pozitif ve anlamlı korelasyonlar göstermiştir ($p < 0,001$). Özellikle hasta grubunda Sestrin-1 ($r = 0,859$, $p < 0,001$) ve Nesfatin-1 ($r = 0,761$, $p < 0,001$) değerleri belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 9).



Şekil 18. Phoenixin-14 Düzeyleri ile Nesfatin-1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

AMH düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunda negatif ve anlamlı bir ilişki gösterirken ($r = -0,439$, $p = 0,015$), tüm olgular grubunda bu ilişki daha belirgin hale gelmiş ve p değeri anlamlı olmuştur ($r = -0,377$, $p = 0,003$) (Tablo 9).



Şekil 19. Phoenixin-14 Düzeyleri ile AMH Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

Phoenixin-14 ile VKİ, glukoz, insülin, HOMA-IR, LDH, TSH, total testosteron, serbest testosteron, estradiol, progesteron, SHBG, 17-OH Progesteron ve DHEA-S düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Phoenixin-14 Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerle Korelasyonu

	PNX14					
	Hasta		Sağlıklı Kontrol		Tüm Olgular	
	r	p	r	P	R	p
Yaş	0,379	0,039	0,329	0,075	0,405	0,001
VKİ	-0,175	0,356	-0,215	0,254	-0,198	0,130
SESN1	0,859	<0,001	0,925	<0,001	0,904	<0,001
NES1	0,761	<0,001	0,907	<0,001	0,858	<0,001
Glukoz	0,038	0,842	-0,121	0,524	0,034	0,798
İnsülin	-0,254	0,175	-0,187	0,322	-0,238	0,067
HOMA	-0,271	0,147	-0,187	0,322	-0,238	0,067
LDH	-0,190	0,316	-0,155	0,414	-0,119	0,365
Albumin	-0,053	0,780	-0,163	0,389	-0,087	0,506
Total Protein	-0,027	0,885	0,027	0,885	-0,029	0,823
LH	-0,018	0,924	0,100	0,599	0,076	0,564
FSH	-0,190	0,315	0,072	0,707	-0,031	0,812

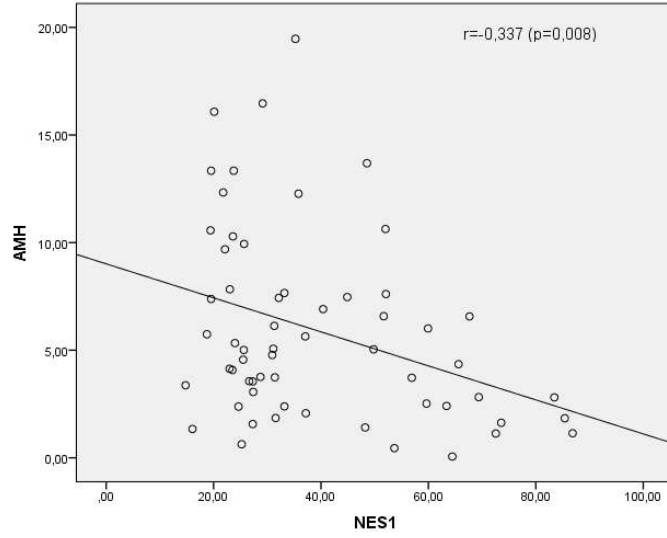
AMH	-0,209	0,267	-0,439	0,015	-0,377	0,003
TSH	-0,207	0,273	0,160	0,398	0,051	0,700
Total Testosteron	-0,029	0,878	-0,067	0,725	-0,098	0,455
Serbest Testosteron	-0,122	0,521	-0,138	0,469	-0,213	0,103
FAI	-0,026	0,890	-0,192	0,308	-0,204	0,118
Estradiol	0,046	0,809	0,097	0,609	0,206	0,114
Progesteron	0,009	0,961	-0,182	0,336	-0,022	0,868
SHBG	0,019	0,920	0,207	0,273	0,195	0,135
17-OH Progesteron	-0,094	0,620	-0,145	0,446	-0,116	0,376
DHEA-S	0,063	0,740	-0,166	0,380	-0,091	0,488
1,4 Delta Androstenedion	-0,115	0,543	-0,186	0,326	-0,254	0,050

4.3.3. Nesfatin-1 Düzeyi ile Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

Nesfatin-1 ile sestrin-1 arasında güçlü ve anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Hasta grubunda $r = 0,805$ ($p < 0,001$), sağlıklı kontrol grubunda $r = 0,898$ ($p < 0,001$) ve tüm olgular grubunda $r = 0,856$ ($p < 0,001$) bulunmuştur (Tablo 10).

Nesfatin-1 ile phoenixin-14 arasında her üç grupta anlamlı pozitif ilişkiler gözlemlenmiştir. Özellikle sağlıklı kontrol grubunda bu ilişki yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (hasta: $r = 0,761$, $p < 0,001$; sağlıklı kontrol: $r = 0,907$, $p < 0,001$; tüm olgular: $r = 0,858$, $p < 0,001$) (Tablo 10).

Nesfatin-1 düzeyi ile AMH düzeyi arasında negatif bir ilişki bulunmuş ve bu ilişki tüm olgular grubunda anlamlı olmuştur ($r = -0,337$, $p = 0,008$) (Tablo 10).



Şekil 20. Nesfatin-1 Düzeyleri ile AMH Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Dağılım Grafiği

Nesfatin-1 düzeyi ile FSH arasında hasta grubunda anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,437$, $p=0,016$) tespit edilirken, sağlıklı kontrol grubunda ve tüm olgularda bu ilişki anlamlı değildir (Tablo 10).

Nesfatin-1 düzeyi ile yaş, VKİ, glukoz, insülin, HOMA, LDH, albumin, total protein, LH, FSH, TSH, total testosteron, serbest testosteron, FAI, estradiol, progesteron, SHBG, 17-OH progesteron, DHEA-S ve 1,4 delta androstenedion arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Nesfatin-1 Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerle Korelasyonu

	NES1					
	Hasta		Sağlıklı Kontrol		Tüm Olgular	
	r	p	R	p	r	p
Yaş	0,233	0,215	0,171	0,367	0,246	0,058
VKİ	-0,118	0,536	-0,172	0,363	-0,192	0,141
SES1	0,805	<0,001	0,898	<0,001	0,856	<0,001
PNX14	0,761	<0,001	0,907	<0,001	0,858	<0,001
Glukoz	-0,238	0,205	-0,084	0,659	-0,062	0,636
İnsülin	-0,215	0,254	-0,147	0,438	-0,210	0,107
HOMA	-0,274	-0,143	-0,144	0,449	-0,223	0,087
LDH	-0,104	0,586	-0,185	0,327	-0,235	0,071

Albumin	-0,127	0,503	-0,28	0,883	-0,038	0,774
Total Protein	-0,110	0,564	0,015	0,936	-0,079	0,548
LH	-0,177	0,349	0,048	0,800	-0,004	0,974
FSH	-0,437	0,016	-0,030	0,876	-0,140	0,285
AMH	-0,284	0,128	-0,295	0,114	-0,337	0,008
TSH	-0,200	0,290	0,098	0,607	0,037	0,779
Total Testosteron	-0,077	0,688	0,024	0,899	-0,063	0,634
Serbest Testosteron	-0,202	0,285	0,007	0,971	-0,189	0,148
FAI	-0,165	0,385	0,040	0,833	-0,131	0,318
Estradiol	0,069	0,715	0,081	0,670	0,206	0,114
Progesteron	-0,176	0,353	-0,248	0,187	-0,135	0,304
SHBG	0,133	0,484	-0,061	0,747	0,095	0,471
17-OH Progesteron	-0,187	0,323	-0,065	0,732	-0,105	0,424
DHEA-S	-0,062	0,744	0,015	0,938	-0,076	0,565
1,4 Delta Androstenedion	-0,073	0,701	-0,158	0,406	-0,227	0,081

4.4. Regresyon Analizi

Sestrin-1 bağımlı değişkeni için yaş, VKİ, AMH, total testosteron, serbest testosteron ve FAI'nin bağımsız değişken olarak yer aldığı çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır ($R^2 = 0,237$).

Değişkenler tek tek incelendiğinde; sestrin-1 ile AMH düzeyinin anlamlı ve negatif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır ($B = -1,073$; $\beta = -0,319$; $p = 0,016$). Diğer değişkenler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 11).

Sestrin-1 ile yaş değişkeni için pozitif bir ilişki eğilimi görülmekle birlikte ($B = 0,719$; $\beta = 0,217$), bu ilişki anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,088$) (Tablo 11).

Sestrin-1 ile VKİ arasında negatif bir ilişki bulunmuş ($B = -0,317$; $\beta = -0,118$), ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p = 0,436$) (Tablo 11).

Sestrin-1 ile total testosteron ($B = -3,743$; $\beta = -0,050$; $p = 0,735$), serbest testosteron ($B = -0,149$; $\beta = -0,011$; $p = 0,947$) ve FAI ($B = -0,145$; $\beta = -0,039$; $p = 0,796$) değişkenleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Sestrin-1 Bağımlı Değişkeni İçin Çoklu Lineer Regresyon Analizi

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	B	SH	Beta	p	VIF	R2
SESN1	Yaş	0,719	0,414	0,217	0,088	1,082	0,237
	VKİ	-0,317	0,403	-0,118	0,436	1,581	
	AMH	-1,073	0,433	-0,319	0,016	1,151	
	Total Testosteron	-3,743	11,001	-0,050	0,735	1,499	
	Serbest Testosteron	-0,149	2,238	-0,011	0,947	1,794	
	FAI	-0,145	0,559	-0,039	0,796	1,585	

Phoenixin-14 bağımlı değişkeni için yaş, VKİ, AMH, total testosteron, serbest testosteron ve FAI değişkenlerinin yer aldığı çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır ($R^2 = 0,242$). (Tablo 12).

Bağımsız değişkenler tek tek değerlendirildiğinde, yaş değişkeninin phoenixin-14 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde etkili olduğu saptanmıştır ($B = 2,387$; $\beta = 0,260$; $p = 0,041$) (Tablo 12).

Phoenixin-14 üzerinde AMH düzeyinin anlamlı bir negatif etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ($B = -2,391$; $\beta = -0,257$; $p = 0,050$). AMH'deki artış, phoenixin-14 değerlerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 12).

Phoenixin-14 ile VKİ arasında negatif yönde ilişki olduğu ($B = -1,506$; $\beta = -0,204$), ancak istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür ($p=0,181$) (Tablo 12).

Phoenixin-14 üzerinde total testosteron ($B = -10,035$; $\beta = -0,048$; $p = 0,742$), serbest testosteron ($B = 0,744$; $\beta = 0,019$; $p = 0,904$) ve FAI ($B = -0,232$; $\beta = -0,023$; $p = 0,881$) değişkenleri anlamlı bir etki göstermemiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Phoenixin-14 Bağımlı Değişkeni İçin Çoklu Lineer Regresyon Analizi

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	B	SH	Beta	P	VIF	R2
PNX14	Yaş	2,387	1,141	0,260	0,041	1,082	0,242
	VKI	-1,506	1,112	-0,204	0,181	1,581	
	AMH	-2,391	1,193	-0,257	0,050	1,151	
	Total Testosteron	-10,035	30,315	-0,048	0,742	1,499	
	Serbest Testosteron	0,744	6,167	0,019	0,904	1,794	
	FAI	-0,232	1,540	-0,023	0,881	1,585	

Nesfatin-1 bağımlı değişkeni ile yaş, VKİ, AMH, total testosteron, serbest testosteron ve FAI arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır ($R^2 = 0,173$) (Tablo 13).

Bağımsız değişkenler ayrı ayrı incelendiğinde, yaşın Nesfatin-1 üzerinde pozitif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir etkisi olduğu görülmüştür ($B = 0,771$; $\beta = 0,179$; $p = 0,173$) (Tablo 13).

Nesfatin-1 ile VKİ'nin negatif yönde ilişkili olduğu ($B = -0,347$; $\beta = -0,100$), ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır ($p = 0,526$) (Tablo 13).

Nesfatin-1 üzerinde AMH düzeyinin anlamlılık sınırında negatif yönlü bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ($B = -1,161$; $\beta = -0,266$; $p = 0,052$). AMH'deki artış, nesfatin-1 değerlerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 13).

Nesfatin-1 üzerinde total testosteronun etkisi yok denecek kadar düşük olup ($B = 0,052$; $\beta = 0,001$; $p = 0,997$), istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 13).

Nesfatin-1 üzerinde serbest testosteron değişkeninin pozitif yönde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir etkisi olduğu görülmüştür ($B = 0,266$; $\beta = 0,015$; $p = 0,930$) (Tablo 13).

Nesfatin-1 ile FAI değişkeninin negatif yönde ilişkili olduğu ($B = -0,443$; $\beta = -0,092$; $p = 0,560$), fakat anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Nesfatin-1 Bağımlı Değişkeni İçin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	B	SH	Beta	p	VIF	R2
NES1	Yaş	0,771	0,559	0,179	0,173	1,082	0,173
	VKI	-0,347	0,544	-0,100	0,526	1,581	
	AMH	-1,161	0,584	-0,266	0,052	1,151	
	Total Testosteron	0,052	14,843	0,001	0,997	1,499	
	Serbest Testosteron	0,266	3,020	0,015	0,930	1,794	
	FAI	-0,443	0,754	-0,092	0,560	1,585	

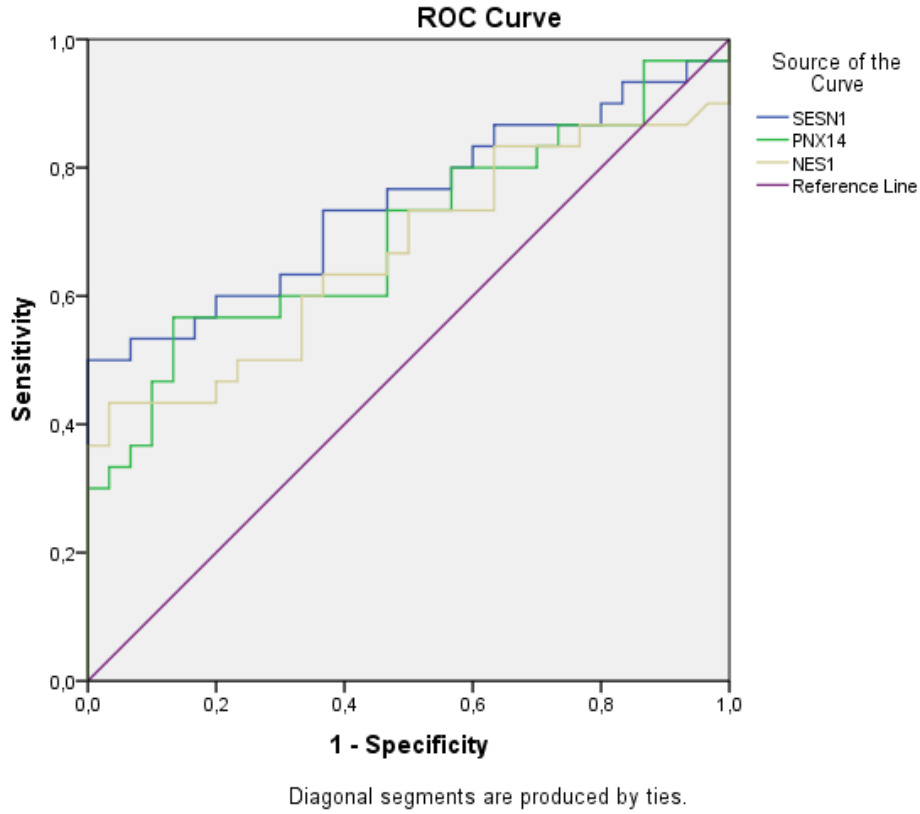
4.5. ROC Analizi

Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeylerinin PKOS tanısındaki ayırt edici gücü ROC analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 21). EAA değerleri incelendiğinde sestrin-1'in 0.744 ($p=0.001$, %95 GA: 0.616–0.873) ile en yüksek ayırt edici güce sahip olduğu görülmüştür. Bu değer, biyobelirtecın tanısıl performansının orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Sestrin-1 için optimal kesme değeri 24.765 ng/mL olup bu noktada duyarlılık %50,0, özgüllük ise %100 olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Phoenixin-14 için EAA değeri 0.696 ($p=0.009$, %95 GA: 0.560–0.831) olup bu biyomarkerin zayıf düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu belirlenmiştir. Optimal kesme değeri 60.460 pg/mL olup bu noktada duyarlılık %56,7, özgüllük %86,7 saptanmıştır (Tablo 14).

Nesfatin-1 için EAA değeri 0.668 ($p=0.025$, %95 GA: 0.527–0.809) olup zayıf düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu belirlenmiştir. Optimal kesme değeri 52.875 ng/mL olup duyarlılık %43,3, özgüllük %96,7 olarak

hesaplanmıştır (Tablo 14).



Şekil 21. PKOS tanısında SESN1, PNX14 ve NES1 biyobelirteçlerinin ROC eğrileri.

Tablo 14. Sestrin-1, Pheonixin-14 ve Nesfatin-1 Biyobelirteçlerinin ROC Analizi

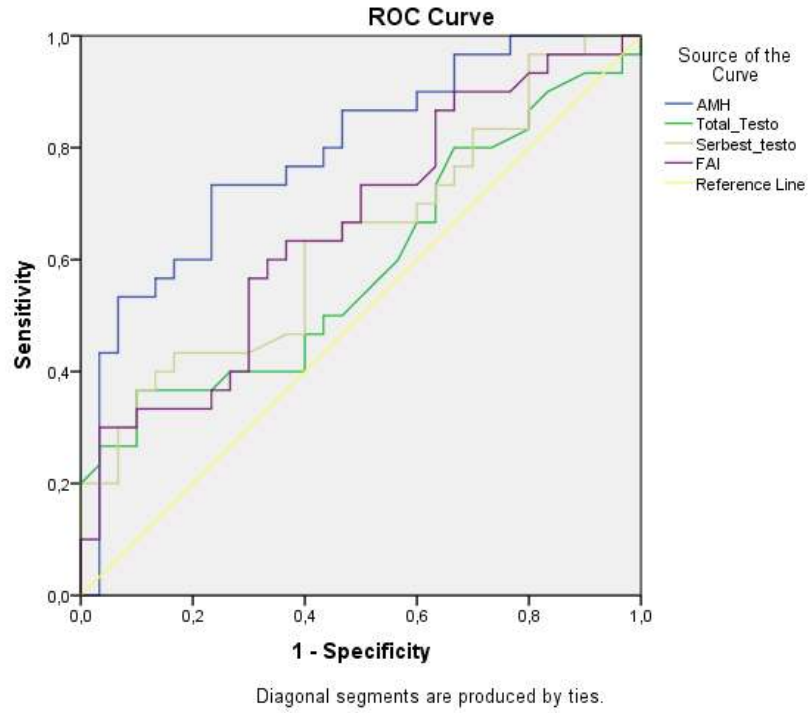
Belirteç	EAA	95% Güven Aralığı	p	Optimal Kesme Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
SESN1	0.744	0.616–0.873	0.001	24.765	50.0	100.0
PNX14	0.696	0.560–0.831	0.009	60.460	56.7	86.7
NES1	0.668	0.527–0.809	0.025	52.875	43.3	96.7

AMH, FAI, serbest testosteron ve total testosteron testlerinin tanısall performansını değerlendirmek için yapılan ROC analizinde; AMH için EAA değeri 0.790 (95% GA: 0.675–0.905) olarak hesaplanmış ve bu değer

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 22). AMH testinin orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 16).

FAI için EAA 0.659 (95% GA: 0.521–0.797) olup, sınırda anlamlılık göstermiştir ($p = 0.035$) (Tablo 16).

Serbest testosteron (EAA = 0.637, $p = 0.069$) ve total testosteron (EAA 0.589, $p = 0.237$) için EAA değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 16).



Şekil 22. PKOS tanısında AMH, FAI, serbest testosteron ve total testosteron testlerinin ROC eğrileri.

Tablo 15. AMH, FAI, serbest testosteron ve total testosteron testlerinin ROC Analizi

Test	EAA	95% Güven Aralığı	p
AMH	0.790	0.675-0.905	<0.001
FAI	0.659	0.521-0.797	0.035
Serbest Testosteron	0.637	0.496-0.777	0.069
Total Testosteron	0,589	0.443-0.735	0,237

V. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %6-10'unu etkileyen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize endokrin bir bozukluktur. PKOS patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, insülin direnci, hiperinsülinemi, düşük dereceli kronik inflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmaların hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Çalışmamızda, sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1'in PKOS tanısındaki rolünü araştırmak amacıyla; hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında söz konusu belirteçler ile tüm demografik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılarak birbirleriyle olan ilişkileri ve PKOS tanısındaki ayırt edici güçleri değerlendirilmiştir.

Sestrin-1

Sestrin-1, hücre içi oksidatif stres, DNA hasarı ve enerji dengesizliği gibi durumlarda aktive olan ve antioksidan savunma ile hücrel tamir mekanizmalarında kritik rol oynayan önemli bir düzenleyici proteindir (213). Bu protein, metabolik dengeyi sağlama, otofajiyi düzenleme ve hücrel stres yanıtlarını koordine etme işlevleriyle hücre homeostazının korunmasında merkezi bir konuma sahiptir (217).

2021 yılında Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu ratların adipoz dokusunda sestrin-1 gen ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı rapor edilmiştir. Sestrin-1 geninin susturulması ile otofajinin inhibe olduğu, oksidatif stres ve apoptozun arttığı gösterilmiştir (217). Bununla birlikte, Wang ve arkadaşlarının 2024 yılında fare modelleri üzerinde yaptığı deneysel çalışmada, sestrin genlerinin tamamen susturulmasının reproduktif fonksiyonlarda belirgin bir bozulmaya neden olmadığı bildirilmiştir (242).

Literatürde sestrin-1'in PKOS ile ilişkisini araştıran insan çalışmaları oldukça sınırlıdır. 2023 yılında Abdullah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS grubunda serum sestrin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (243).

Çalışmamızda, PKOS tanılı hastalarda serum sestrin-1 düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Testosteronun, sestrin-1 dahil pek çok antioksidan genin transkripsiyonunu düzenleyen bir faktör olan Nrf2'nin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (244). Çalışmamızda PKOS grubunda saptanan yüksek testosteron düzeylerinin, Nrf2 ekspresyonunu baskılayarak sestrin-1 üretimini azaltabileceği ve düşük sestrin-1 düzeyine neden olabileceği düşünülmektedir. Fazla kilonun, azalmış antioksidan kapasite ve artmış ROS seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (245). Çalışmamızda hasta grubunun ortalama VKİ'si kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle azalmış antioksidan kapasiteye bağlı olarak sestrin-1 düzeylerinin azalabileceği düşünülmektedir. Sestrin proteinlerinin, diğer antioksidan proteinler gibi akut stres koşullarında aşırı ekprese edilmesine rağmen, kronik koşullarda translasyonunun baskılanabildiği gösterilmiştir (246). Bu nedenle çalışmamızda hasta grubunda saptanan düşük sestrin-1 düzeylerinin, PKOS'un kronik bir hastalık olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda sestrin-1 düzeyi ile yaş, phoenixin-14, nesfatin-1 ve estradiol düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Sestrin-1 düzeyi ile AMH, serbest testosteron, FAI ve 1,4 delta androstenedion düzeyleri arasında tüm olgularda anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda yaptığımız regresyon analizinde sestrin-1 düzeyi ile AMH düzeyi arasında anlamlı ve negatif yönde ilişki olduğu saptanmıştır. Bulgularımız, yüksek AMH düzeyinin, sestrin-1 belirtecinin düşük seviyeleri ile ilişkili olabileceğini ve bu moleküller arasında daha önce tanımlanmamış bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla, daha önce sestrin-1 düzeyi ile korelasyon bulunan parametreler arasında regresyon analizi yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Sestrin-1 düzeyinin PKOS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde, EAA değeri 0.744 ($p=0.001$, %95 GA: 0.616–0.873) olarak bulunmuştur. Bu değer, sestrin-1'in tanısal performansının orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Sestrin-1 için belirlenen 24.765 ng/mL'lik optimal kesme noktasında, testin duyarlılığı %50.0, özgüllüğü ise %100 olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan %100 özgüllük, yaklaşık %100 pozitif prediktif değere işaret etmektedir. Bu değer, testin tanıyı doğrulama gücünün oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Hesaplanan %50 duyarlılık, düşük negatif prediktif değeri göstermektedir. Analiz sonuçları, sestrin-1 düzeyinin PKOS tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak düşük duyarlılık değerlerinden dolayı, bu belirtecin tek başına bir tanı aracı olmaktan ziyade, PKOS tanı algoritmasında tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

AMH düzeyinin PKOS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde, EAA değeri 0.790 (95% GA: 0.675–0.905) olarak bulunmuştur. AMH testinin orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır. Sestrin-1 ve AMH'nin ROC analizi bulguları karşılaştırıldığında, sestrin-1'in tanısal gücünün AMH'ye yakın olduğu görülmüştür. Sestrin-1'in, PKOS tanı kriterlerinden biri olan AMH testinin yerine geçmese de PKOS tanısında alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız, literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla sestrin-1'in PKOS tanısındaki gücünü değerlendiren ilk çalışma olması bakımından özgün bir araştırmadır.

Phoenixin-14

Phoenixin-14, ilk kez 2013 yılında tanımlanan, özellikle hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde etkili olduğu bilinen bir nöropeptiddir (7). GRP173 reseptörüne bağlanarak GnRH salınımını ve LH düzeylerini artırdığı gösterilmiştir(219).

Phoenixin-14'ün intraovaryan etkileri 2020 yılında Kalamon ve arkadaşları tarafından letrozol ile indüklenmiş rat PKOS modelinde değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, PKOS grubundaki ratların over dokularında phoenixin-14 ve

GRP173 reseptör düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını bildirmiştir (9). Phoenixin-14'ün fertilitéyle ilişkili potansiyel rolü ise 2023 yılında Piróg ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Yapılan çalışmada, over stimülasyonu sonrası gebelik elde edilenlerde phoenixin-14 düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (225). Ullah ve arkadaşları ile Cundubey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum phoenixin-14 düzeylerinin PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (20,247).

Çalışmamızda, PKOS tanılı hastalarda serum phoenixin-14 düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde phoenixin-14'ün pankreatik β -hücrelerini modüle ederek insülin ekspresyonu ve sekresyonunu arttırdığı (8), ayrıca anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri olduğu bildirilmiştir (248–250). PKOS'ta sık görülen hiperinsülinemi ve insülin direncinin farklı mekanizmalar üzerinden phoenixin-14 düzeylerinin azalmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Literatürde phoenixin-14 düzeylerini hipertansif, preeklampitik hastalarda düşük bulan çalışmalar bulunmaktadır. Ancak mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (251,252). Phoenixin-14'ün PKOS hastalarındaki düzeylerini etkileyen mekanizmaları açıklayan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2017 yılında Ullah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada phoenixin-14 düzeylerinin LH, FSH, total testosteron, progesteron, VKİ ve Nesfatin-1 ile pozitif; estradiol ve insülin düzeyleri ile negatif korele bulunmuştur (20). Cundubey ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada phoenixin-14 düzeyleri ile VKİ, HOMA-IR, LH ve total testosteron arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (247). 2023 yılında Piróg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada phoenixin-14 ile yalnızca Nesfatin-1 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış; klinik gebelik elde edilen olgularda bu iki nöropeptid arasında negatif ilişki gözlenmiştir (225).

Çalışmamızda phoenixin-14 düzeyi ile yaş, sestrin-1 ve nesfatin-1 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Phoenixin-14 düzeyi ile AMH düzeyi arasında tüm olgularda anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Korelasyon bulgularımız ile regresyon analizi sonuçlarımız, özellikle AMH

düzeylerinin phoenixin-14 üzerinde bağımsız ve negatif bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, yüksek AMH düzeyinin, phoenixin-14 belirtecinin düşük seviyeleri ile ilişkili olabileceğini ve bu moleküller arasında daha önce tanımlanmamış bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yaştan phoenixin-14 üzerinde pozitif bir belirleyici olması, PKOS'un farklı yaş gruplarında farklı klinik seyir göstermesinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Phoenixin-14 düzeyinin PKOS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde, EAA değeri 0.696 ($p=0.009$, %95 GA: 0.560–0.831) olarak bulunmuştur. Bu değer biyobelirtecin tanısal performansının zayıf düzeyde olduğunu göstermektedir. Phoenixin-14 için belirlenen 60.460 pg/mL'lik optimal kesme noktasında, testin duyarlılığı %56,7, özgüllüğü ise %86,7 olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan %86,7 özgüllük, yüksek bir pozitif prediktif değere işaret etmektedir. Bu değer, testin tanıyı doğrulama gücünün oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Hesaplanan %56,7 duyarlılık ise, düşük negatif prediktif değere işaret etmektedir. Analiz sonuçları, phoenixin-14 düzeyinin PKOS tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak düşük duyarlılık değerlerinden dolayı, bu belirtecin tek başına bir tanı aracı olmaktan ziyade, PKOS tanı algoritmasında tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

AMH düzeyinin PKOS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde, EAA değeri 0.790 (95% GA: 0.675–0.905) olarak bulunmuştur. AMH testinin orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır. Phoenixin-14 ve AMH'nin ROC analizi bulguları karşılaştırıldığında, AMH testinin tanısal gücünün phoenixin-14'ten daha yüksek olduğu görülmüştür. Phoenixin-14'ün, PKOS tanı kriterlerinden biri olan AMH testinin yerine geçmese de PKOS tanısında alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız, literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla phoenixin-14'ün PKOS tanısındaki gücünü değerlendiren ilk çalışma olması bakımından özgün bir araştırmadır.

Nesfatin-1

Nesfatin-1, NUCB2 prekürsör proteininden türeyen, 82 aminoasitlik anoreksijenik bir peptid olup başta hipotalamus olmak üzere pankreas, adipoz doku ve over gibi dokularda eksprese edilmektedir (227). İştah, enerji homeostazı, glukoz metabolizması, insülin salınımı ve stres yanıtında rol oynamaktadır (11). Aynı zamanda HPG aksını düzenleyerek gonadotropin salınımı ve reproduktif fonksiyonları etkilemektedir (12). İnsülin direnci, hiperandrojenizm ve enerji dengesi üzerindeki etkileri, nesfatin-1'i PKOS ile ilişkili potansiyel bir biyobelirteç haline getirmektedir.

Literatürde PKOS'lu hastalarda artan, azalan veya anlamlı farklılık saptanmayan nesfatin-1 düzeyleri içeren çalışmalar bulunmaktadır. Ademoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebe PKOS grubunda serum nesfatin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar artmış nesfatin-1 düzeylerini hedef dokulardaki reseptör ve post-reseptör sinyal iletim bozukluklarıyla karakterize nesfatin-1 direncine bağlamışlardır (19). Ademoğlu ve arkadaşlarının bulgularına benzer olarak nesfatin-1'i yüksek bulan başka çalışmalar da mevcuttur (20,238,253,254) 2021 yılında Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum nesfatin-1 düzeylerinin hem obez hem de obez olmayan PKOS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (255). Bahreiny ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, serum nesfatin-1 düzeylerinin PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (256). Buna karşın Wang ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, PKOS grubu ile kontrol grubu arasında serum nesfatin-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (257).

Çaltekin ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan, yaş ve VKİ açısından benzer, Rotterdam kriterlerine göre tanı almış 44 PKOS hastası ile 40 sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada, PKOS grubunda serum nesfatin-1 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Yazarlar, nesfatin-1 düzeyinin düşüklüğünü PKOS'ta sık görülen insülin direnci ve

metabolik bozukluklarla ilişkilendirmiştir (17). Alp ve arkadaşları tarafından 2015 yılında, 55 PKOS hastası ve 35 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada, PKOS hastalarında serum nesfatin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu farklılığın VKİ'den bağımsız olduğunu, nesfatin-1 düzeylerindeki azalmanın sendromun kendisiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (16). 2012 yılında Deniz ve arkadaşlarının 30 PKOS hastası ve 30 sağlıklı bireyde yürüttükleri çalışmada, PKOS grubunda serum nesfatin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Araştırmacılar nesfatin-1'in hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci durumlarında baskılanabileceğini belirtmişlerdir (15). Taşkın ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada obez PKOS grubunda serum nesfatin-1 düzeylerinin hem normal kilolu PKOS grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar, NUCB2 genindeki C allelini içeren genotiplerin obez PKOS hastalarında daha düşük nesfatin-1 düzeyleriyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (14). Varlı ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada PKOS grubunda serum nesfatin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (258). Kruszevska ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yayınlanan derlemede, çalışmaların çoğunda PKOS'lu bireylerde nesfatin-1 düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir (229).

Çalışmamızda literatürdeki yayınlarla uyumlu olarak nesfatin-1 düzeyleri, PKOS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Pankreas beta hücreleri ile pro-nesfatin-1 sentezleyen hücrelerin aynı bölgede yer alması nedeniyle (259), PKOS'ta sık görülen hiperinsülinemi ve insülin direncinin nesfatin-1 salınımını baskılayabileceği düşünülmektedir. Nesfatin-1, NUCB2 adlı öncül proteinin prohormon konvertaz 1 (PC1) enzimi tarafından parçalanması sonucu oluşmaktadır. Otozomal resesif kalıtılan PC1 enzim eksikliğinin fazla kiloyla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (260). Çalışmamızda VKİ'si yüksek olan PKOS grubunda nesfatin-1 düzey düşüklüğünün bir diğer nedeninin, PC1 enzim eksikliğine bağlı nesfatin-1 üretimindeki azalma olabileceği düşünülmektedir.

2017 yılında Ullah ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada serum nesfatin-1 düzeylerinin phoenixin-14 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (20). Fatima ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, nesfatin-1 düzeyleri ile glukoz ve AMH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (254).

Bizim çalışmamızda nesfatin-1 düzeyi ile sestrin-1 ve phoenixin-14 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Nesfatin-1 düzeyi ile AMH düzeyi arasında sınırda anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Yaptığımız çoklu lineer regresyon analizinde, AMH düzeyinin nesfatin-1 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir belirleyici olduğunu saptanmıştır.

Korelasyon bulgularımız ile regresyon analizi sonuçlarımız, özellikle AMH düzeylerinin nesfatin-1 üzerinde bağımsız ve negatif bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, yüksek AMH düzeyinin, nesfatin-1'in düşük seviyeleri ile ilişkili olabileceğini ve bu moleküller arasında daha önce tanımlanmamış bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

2021 yılında Çaltekin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, nesfatin-1'in PKOS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, kesme değeri 18.6 ng/mL olarak belirlenmiş; bu değerin %72,5 duyarlılık ve %72,7 özgüllük ile PKOS'u ayırt etmede anlamlı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (EAA = 0.805, $p < 0.001$) (17).

Çalışmamızda nesfatin-1 düzeyinin PKOS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde EAA değeri 0.668 ($p=0.025$, %95 GA: 0.527–0.809) olup zayıf düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu belirlenmiştir. Optimal kesme değeri 52.875 ng/mL olup duyarlılık %43,3, özgüllük %96,7 olarak hesaplanmıştır. Analiz sonuçları, nesfatin-14 düzeyinin PKOS tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak düşük duyarlılık değerlerinden dolayı, bu belirtecin tek başına bir tanı aracı olmaktan ziyade, PKOS tanı algoritmasında tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

AMH düzeyinin PKOS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde, EAA değeri 0.790 (95% GA: 0.675–0.905) olarak bulunmuştur. AMH testinin orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır. Nesfatin-1 ve AMH'nin ROC analizi bulguları karşılaştırıldığında, AMH testinin tanısal gücünün nesfatin-1'den daha yüksek olduğu görülmüştür. Nesfatin-1'in, PKOS tanı kriterlerinden biri olan AMH testinin yerine geçmesi de PKOS tanısında alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamızın güçlü yanları;

- 1) Araştırmamız sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 biyobelirteçlerinin PKOS tanı kriterlerinden biri olan AMH testi ile tanı gücünü karşılaştırılan ilk çalışmadır.
- 2) ROC analizi yapılarak sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 biyobelirteçlerinin kesme değerlerinin belirlenmesi ile literatüre bu belirteçlerin tanısal değerine yönelik önemli nicel katkılar sağlanmıştır.
- 3) Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 verilerinin sadece karşılaştırmalı istatistiklerle (p-değeri) değil, ayrıca korelasyon, çoklu regresyon analizlerinin yapılması ve ROC analizi ile tanısal güçlerinin hesaplanması literatüre katkı sağlamıştır.

Araştırmamızın sınırlılıkları;

- 1) Çalışmamızda olgu sayımız 60'tır. İleri çalışmalarda yüksek olgu sayıları ile bu belirteçlerin daha iyi değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.
- 2) PKOS olguları fenotiplere göre sınıflandırılmamıştır. Farklı fenotiplerde sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeylerinin değişiklik göstermesi mümkündür.

- 3) Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeylerini etkileyen başka faktörlerin varlığına bağlı olarak regresyon analizinde R^2 değerleri düşük bulunmuştur.



VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, PKOS patofizyolojisinde potansiyel rolleri bulunan sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 belirteçlerinin serum düzeyleri değerlendirilmiş ve bu parametrelerin tanısal değerleri araştırılmıştır.

1) PKOS'lu hastalarda sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 serum düzeyleri, sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

2) Çalışmamızda hasta grubu, kontrol grubu ve tüm olgular değerlendirildiğinde sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeyleri arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

3) Sestrin-1 düzeyi ile yaş, phoenixin-14, nesfatin-1 ve estradiol düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon; AMH, serbest testosteron, FAI ve 1,4 delta androstenedion düzeyleri ile ise tüm olgularda anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

4) Phoenixin-14 düzeyi ile yaş, sestrin-1 ve nesfatin-1 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon; AMH düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Yaşın PNX14 üzerinde pozitif bir belirleyici olması, PKOS'un farklı yaş gruplarındaki klinik seyri üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

5) Nesfatin-1 düzeyi ile sestrin-1 ve phoenixin-14 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon; AMH düzeyi ile sınırda anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

6) Çoklu lineer regresyon analizinde, AMH düzeyinin sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bağımsız bir belirleyici olduğu; yaş değişkeninin phoenixin-14 üzerinde anlamlı ve pozitif yönde bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Bulgularımız, yüksek AMH düzeyinin bu belirteçlerin düşük seviyeleri ile ilişkili olabileceğini

ve bu moleküller arasında daha önce tanımlanmamış bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

7) ROC analizi sonuçlarına göre, PKOS tanısında sestrin-1'in (EAA: 0.744) en yüksek ayırt edici güce sahip olduğu saptanmış olup onu sırasıyla phoenixin-14 (EAA: 0.696) ve nesfatin-1'in (EAA: 0.668) takip ettiği tespit edilmiştir. Bulgularımız, özellikle sestrin-1'in, PKOS tanısında bilinen bir prediktör olan AMH'nin (EAA: 0.790) tanısal performansına yakın bir değer gösterdiğini ortaya koymuştur. Phoenixin-14 ve nesfatin-1 ise daha zayıf ancak anlamlı bir tanısal performans sergilemiştir. Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1'in, PKOS tanı kriterlerinden biri olan AMH testinin yerine geçmese de PKOS tanısında alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak düşük duyarlılık değerlerinden dolayı, bu belirteçlerin tek başına bir tanı aracı olmaktan ziyade, PKOS tanı algoritmasında tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeyleri PKOS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Tanısal performansları AMH testine yakın bulunduğu için sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 belirteçlerinin PKOS tanısında kullanılabileceği düşünülmektedir.

Geniş örneklemlili ve farklı PKOS fenotiplerini içeren ileri çalışmalar yapılarak PKOS'ta sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 için altta yatan farklı mekanizmaların varlığının araştırılması önerilmektedir.

VII. ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SESTRİN-1, PHOENİXİN-14 VE NESFATİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS); kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinin bir araya gelmesiyle tanımlanan, reproduktif çağıdaki kadınlarda sık görülen kronik bir sendromdur. Çalışmanın amacı; sestrin-1, phoenixin-14, nesfatin-1 belirteçlerinin PKOS ile ilişkisini ve PKOS tanısındaki yerini ortaya koyarak literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler, korelasyon analizleri, çoklu regresyon analizleri ve ROC analizleri yapılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: PKOS grubunda sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeyleri arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Sestrin-1 ve phoenixin-14 için $r=0,904$, $p<0,001$; sestrin-1 ve nesfatin-1 için $r=0,856$, $p<0,001$; phoenixin-14 ile nesfatin-1 için $r=0,858$, $p<0,001$). Anti-Müllerian Hormon (AMH) testinin, sestrin-1 ve phoenixin-14 düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir belirleyici olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,041$). AMH testinin, nesfatin-1 düzeyi üzerinde istatistiksel olarak anlamlılık sınırında negatif yönde bir belirleyici olduğu saptanmıştır ($p=0,052$). ROC analizinde eğri altı alan değerleri; sestrin-1, phoenixin-14, nesfatin-1 ve AMH için sırasıyla; 0.744, 0.696, 0.668, 0.790 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1 düzeyleri PKOS hastalarında anlamlı düşük bulunmuştur. Tanısal güçleri AMH'ye yakın bulunduğu için sestrin-1, phoenixin-14 ve nesfatin-1'in PKOS tanısında kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Polikistik Over Sendromu, Sestrin-1, Phoenixin-14, Nesfatin-1

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

INVESTIGATION OF SESTRIN-1, PHOENIXIN-14, AND NESFATIN-1 LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common chronic disorder in women of reproductive age, characterized by the coexistence of chronic anovulation, hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology. The aim of this study is to contribute to the literature by elucidating the relationship of the biomarkers Sestrin-1, Phoenixin-14, and Nesfatin-1 with PCOS and by assessing their potential role in the diagnosis of PCOS.

Materials and Methods: A total of 30 patients diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria and 30 healthy controls were enrolled in the study. The serum levels of sestrin-1, phoenixin-14, and nesfatin-1 were analyzed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The data were evaluated using descriptive statistics, correlation analyses, multiple regression analyses, and receiver operating characteristic (ROC) analyses.

Results: Serum concentrations of sestrin-1, phoenixin-14, and nesfatin-1 were found to be significantly lower in the PCOS group compared to the healthy control group ($p < 0.05$). Strong, statistically significant positive correlations were observed among these biomarkers (Sestrin-1 vs. Phoenixin-14: $r = 0.904$, $p < 0.001$; Sestrin-1 vs. Nesfatin-1: $r = 0.856$, $p < 0.001$; Phoenixin-14 vs. Nesfatin-1: $r = 0.858$, $p < 0.001$). In multiple linear regression, anti-Müllerian hormone (AMH) emerged as a statistically significant negative predictor of Sestrin-1 and Phoenixin-14 ($p = 0.016$ and $p = 0.041$, respectively) and showed a borderline negative association with Nesfatin-1 ($p = 0.052$). In ROC analysis, the areas under the curve (AUCs) for Sestrin-1, Phoenixin-14, Nesfatin-1, and AMH were 0.744, 0.696, 0.668, and 0.790, respectively.

Conclusion: The serum levels of sestrin-1, phoenixin-14, and nesfatin-1 were found to be significantly lower in patients with PCOS. Given their diagnostic performance comparable to that of AMH, it is suggested that sestrin-1, phoenixin-14, and nesfatin-1 may have potential utility in the diagnosis of PCOS.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Sestrin-1, Phoenixin-14, Nesfatin-1



IX. EKLER

EK-1

Tarih:

VERİ FORMU

İsim Soyisim:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Doğum yaptınız mı?

a)Evet b)Hayır

Takipli olduğunuz bir hastalığınız var mı?

a)Evet (belirtiniz:.....) b)Hayır

Düzenli kullandığınız ilaç var mı?

a)Evet (belirtiniz:.....) b)Hayır

X. KAYNAKLAR

1. Barbosa G, Sá LBPC de, Rocha DRTW, et al. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Fertility. *Open J Endocr Metab Dis*. 2016;6(1):58–65.
2. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5 SPEC. ISS.):685–706.
3. Wang J, Wu D, Guo H, et al. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci*. 2019 Nov 1;236.
4. Tarlatzis BC, Fauser BCJM, Legro RS, et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2008;23(3):462–77.
5. Xue R, Zeng J, Chen Y, et al. Sestrin 1 ameliorates cardiac hypertrophy via autophagy activation. *J Cell Mol Med*. 2017;21(6):1193.
6. Wang M, Xu Y, Liu J, et al. Recent Insights into the Biological Functions of Sestrins in Health and Disease. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(5):1731–41.
7. Yosten GLC, Lyu RM, Hsueh AJWet al. A novel reproductive peptide, phoenixin. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(2):206–15.
8. Billert M, Kołodziejwski PA, Strowski MZ al. Phoenixin-14 stimulates proliferation and insulin secretion in insulin producing INS-1E cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019;1866(12).
9. Kalamon N, Błaszczuk K, Szlaga A, et al. Levels of the neuropeptide phoenixin-14 and its receptor GRP173 in the hypothalamus, ovary and periovarian adipose tissue in rat model of polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;528(4):628–35.
10. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006;443(7112):709–12.
11. Luo J jing, Wen F jiao, Qiu D, et al. Nesfatin-1 in lipid metabolism and lipid-related diseases. *Clin Chim Acta*. 2021; 522:23–30.
12. García-Galiano D, Tena-Sempere M. Emerging roles of NUCB2/nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des*. 2013;19(39):6966–72.

13. Catak Z, Yavuzkir S, Kocdemir E, et al. NUCB2/Nesfatin-1 in the Blood and Follicular Fluid in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Poor Ovarian Response. *J Reprod Infertil*. 2019;20(4):225.
14. Taskin MI, Eser B, Adali E, et al. NUCB2 gene polymorphism and its relationship with nesfatin-1 levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(1):46–50
15. Deniz R, Gurates B, Aydin S, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2012;42(3).
16. Alp E, Görmüş U, Gündücü N, et al. Nesfatin-1 levels and metabolic markers in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(7).
17. Çaltekin MD, Caniklioğlu A, Yalçın SE, et al. Dlk1 and nesfatin-1 levels and the relationship with metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: Prospective, controlled study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2021;18(2).
18. Sahin FK, Sahin SB, Ural UM, et al. Nesfatin-1 and Vitamin D levels may be associated with systolic and diastolic blood pressure values and hearth rate in polycystic ovary syndrome. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015;15(3):57.
19. Ademoglu EN, Gorar S, Carliloglu A, et al. Plasma nesfatin-1 levels are increased in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(8).
20. Ullah K, ur Rahman T, Wu DD, et al. Phoenixin-14 concentrations are increased in association with luteinizing hormone and nesfatin-1 concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2017;471.
21. Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R. Polycystic Ovary Syndrome: Important Underrecognised Cardiometabolic Risk Factor in Reproductive-Age Women. *Int J Endocrinol*. 2015;2015(1):786362.
22. Lobo RA. A disorder without identity: “HCA,” “PCO,” “PCOD,” “PCOS,” “SLS”. what are we to call it? *Fertil Steril*. 1995;63(6):1158–60.
23. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004;19(1):41–7.
24. Bizoń A, Franik G, Niepsuj J, et al. The Associations between Sex Hormones and Lipid Profiles in Serum of Women with Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 3941. 2021;10(17):3941.

25. Holbrey S, Coulson NS. A qualitative investigation of the impact of peer to peer online support for women living with Polycystic Ovary Syndrome. *BMC Womens Health*. 2013;13(1):1–9.
26. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome in adult women. *Med Clin*. 2019;152(11):450–7.
27. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1454–60.
28. Norman RJ, Masters L, Milner CR, et al. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(9):1995–8.
29. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(5):595–600.
30. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001;111(8):607–13.
31. Jedel E, Waern M, Gustafson D, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod*. 2010;25(2):450–6.
32. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, et al. Association among depression, symptom experience, and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):279.e1-279.e7.
33. Derewianka-Polak M, Polak G, Tkaczuk-Włach J, et al. Polycystic ovary syndrome and mental disorders – discussion on the recommendations of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Current Problems of Psychiatry*. 2019;20(4):269–72.
34. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030.
35. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):1–14.
36. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov;12(6):673–83.

37. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2011;95(5):1544–8.
38. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: A challenge and controversy. *Gynecological Endocrinology*. 1990;4(1):51–70.
39. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181–91.
40. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):247.e1-247.e11.
41. Plate WP. Hirsutism in ovarian hyperthecosis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1951;8(1):17–32.
42. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958;18(11):1202–15.
43. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981;9(5):219–22.
44. Adams J, Dwpolson D, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):355–9.
45. Zawadzki JK DA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1992;377–84.
46. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447–69.
47. World Health Organisation. Polycystic ovary syndrome. [2025 Jan 14]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
48. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Mar 1;50(1):11–23.
49. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016;31(12):2841–55.

50. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067–73.
51. Deswal R, Narwal V, Dang A, et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):261–71.
52. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, et al. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11).
53. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2038–49.
54. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016 ;106(6):1510-1520.e2.
55. Ertürk B, Pabuçcu R, Yılmaz N, et al. Characteristics of Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome in a Turkish Population: a Prospective Study. *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi*. 2021;5(2):47–54.
56. Osmanlıoğlu Ş, Omma T. Polikistik Over Sendromu Fenotipleri Ve Metabolik Disfonksiyon İlişkisi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*. 2023;11(1):1092–100.
57. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2.
58. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Apr 1;22(2):261–74.
59. Tan S, Scherag A, Janssen OE, et al. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Med Genet*. 2010;11(1):1–9.
60. Rojas J, Chávez M, Olivar L, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med*. 2014;2014(1):719050.
61. Guo Z, Jin F, Chen S, et al. Correlation between biochemical and clinical hyperandrogenism parameter in polycystic ovary syndrome in relation to age. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):1–9.

62. Guney G, Taşkın MI, Sener N, et al. The role of ERK-1 and ERK-2 gene polymorphisms in PCOS pathogenesis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 202;20(1):1–7.
63. McAllister JM, Modi B, Miller BA, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(15):E1519–27.
64. Gur EB. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes*. 2015;6(7):936.
65. Sinha N, Roy S, Huang B, et al. Developmental programming: prenatal testosterone-induced epigenetic modulation and its effect on gene expression in sheep ovary. *Biol Reprod*. 2020;102(5):1045–54.
66. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, et al. Positive Relationship between Androgen and the Endocrine Disruptor, Bisphenol A, in Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction. *Endocr J*. 2004 Apr;51(2):165–9.
67. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):555–8.
68. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6(1):1–13.
69. Deveer M, Deveer M, Deveer R, et al. Serum Copeptin, Pentraxin 3, Anti-Mullerian Hormone Levels With Echocardiography and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med Res*. 2015;7(12):989–94.
70. Grodnitskaya EE, Kurtser MA. Homocysteine metabolism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):186–9.
71. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237–45.
72. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–92.
73. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602–18.

74. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019;3(8):1545–73.
75. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2197–201.
76. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, et al. Characterizing Discrete Subsets of Polycystic Ovary Syndrome as Defined by the Rotterdam Criteria: The Impact of Weight on Phenotype and Metabolic Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4842–8.
77. Jones H, Sprung VS, Pugh CJA, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3709–16.
78. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):477–88.
79. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, et al. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):447–56.
80. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2286–92.
81. Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6–15.
82. Goverde AJ, Van Koert AJB, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod.* 2009;24(3):710–7.
83. Cupisti S, Haeberle L, Schell C, et al. The different phenotypes of polycystic ovary syndrome: no advantages for identifying women with aggravated insulin resistance or impaired lipids. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(8):502–8.
84. Ates S, Sevket O, Sudolmus S, et al. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome in Turkish women: clinical and endocrine characteristics. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(10):931–5.

85. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015;14(3):431–7.
86. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med* . 2020;17(6).
87. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1071–83.
88. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(2):321–36.
89. Kulkarni S, Gupta K, Ratre P, et al. Polycystic ovary syndrome: Current scenario and future insights. *Drug Discov Today*. 2023;28(12):103821.
90. Liao B, Qiao J, Pang Y. Central Regulation of PCOS: Abnormal Neuronal-Reproductive-Metabolic Circuits in PCOS Pathophysiology. *Front Endocrinol*. 2021;12:667422.
91. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev*. 2022;43(6):927.
92. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, et al. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):118–24.
93. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, et al. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4110.
94. Schoemaker J. Neuroendocrine control in polycystic ovary-like syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1991;5(4):277–88.
95. Williams L. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012, 1560 pp, Hardcover,;64(2):150.
96. Laven JSE, Imani B, Eijkemans MJC, et al. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1359–64.
97. Luan Y yi, Zhang L, Peng Y qiu et al. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2022;531:265–72.
98. Dewailly D, Robin G, Peigne M, et al. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in

the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):709–24.

99. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, et al. Adipokines and the Female Reproductive Tract. *Int J Endocrinol*. 2014;2014(1):232454.
100. Kushnir VA, Seifer DB, Barad DH, et al. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(9):1105–13.
101. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(9):340–7.
102. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*. 1995;16(3):322–53.
103. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, et al. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(6):644–9.
104. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):219–31.
105. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15(2):213–28.
106. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c17 α as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990;53(5):785–91.
107. McNatty KP, Makris A, Degrazia C, et al. The production of progesterone, androgens, and estrogens by granulosa cells, thecal tissue, and stromal tissue from human ovaries in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(5):687–99.
108. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res*. 2007;68(5):209–17.
109. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, et al. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev*. 1985;6(3):371–99.
110. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(5):897–903.

111. Taylor HS, Fritz MA, Pal L, et al. The Ovary - Embryology and Development. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins; 2020. 1039–54 p.
112. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68(5):209–17.
113. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, , et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2).
114. Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(2):279–85.
115. Rosencrantz MA, Coffler MS, Haggan A, et al. Clinical evidence for predominance of delta-5 steroid production in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1106–13.
116. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2).
117. Ye W, Xie T, Song Y, et al. The role of androgen and its related signals in PCOS. *J Cell Mol Med.* 2021;25(4):1825–37.
118. Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA, et al. Increased 5 alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3558–66.
119. Li X, Feng Y, Lin JF, et al. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci.* 2014;21(1):2.
120. Pellatt L, Rice S, Dilaver N, et al. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2011;96(5).
121. Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, Van Haeften TW, et al. Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2013;28(8):2228–34.
122. Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 2022;2022.
123. Ación, P., Quereda, F., Matallín, P., et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril.* 1999;72(1):32–40.

124. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):577–83.
125. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, et al. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2006;55(3):751–9.
126. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord .* 2002;26(7):883–96.
127. Ak Yıldırım H. Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar. *Konuralp Medical Journal.* 2011;3(1):42–8.
128. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668–80.
129. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8(1):1–10.
130. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48–53. A
131. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):137–45.
132. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97–105.
133. Kamrul-Hasan ABM, Aalpona FTZ. Comparison of clinical, metabolic, and hormonal parameters in lean vs. obese women with polycystic ovary syndrome: a single-center study from Bangladesh. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism.* 2021;11(1):15.
134. Li W, Chen Y, Xu L. Association of sympathetic nervous system activity with polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(5):499–506.
135. Insler V, Shoham Z, Barash A, et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Hum Reprod.* 1993;8(3):379–84.
136. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, et al. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity--a site-specific role for

- 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol*. 2004;183(2):331–42.
137. Larabee CM, Neely OC, Domingos AI. Obesity: a neuroimmunometabolic perspective. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):30–43.
 138. Shengir M, Krishnamurthy S, Ghali P, et al. Prevalence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in South Asian women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2020;26(44):7046–60.
 139. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* . 2006;113(10):1148–59.
 140. Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, et al. Weight Loss and Lowering Androgens Predict Improvements in Health-Related Quality of Life in Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2966./
 141. Nam Menke M, Strauss JF. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):188–204.
 142. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, et al. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1989;28(1):23–30.
 143. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, et al. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2100–4.
 144. Sirmans SM, Parish RC, Blake S, et al. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. *J Investig Med*. 2014;62(6):868–74.
 145. Franks S, Webber LJ, Goh M, et al. Ovarian Morphology Is a Marker of Heritable Biochemical Traits in Sisters with Polycystic Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3396–402.
 146. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al. Glucose Intolerance, Insulin Resistance, and Hyperandrogenemia in First Degree Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2031–6.
 147. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, et al. Elevated Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels as the Reproductive Phenotype in the Brothers of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2134–8.

148. Sam S, Legro RS, Essah PA et al. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(18):7030–5.
149. Torchen LC, Kumar A, Kalra B, et al. Increased antimüllerian hormone levels and other reproductive endocrine changes in adult male relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):50–5.
150. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, et al. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100(3):371–87.
151. Taylor SI, Cima A, Accili D, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev*. 1992;13(3):566–95.
152. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(15):8573–8.
153. Pau CT, Mosbrugger T, Saxena R, et al. Phenotype and Tissue Expression as a Function of Genetic Risk in Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One*. 2017;12(1): e0168870.
154. Xie Y, Xiao L, Shi X, et al. Effects of Metformin on Reproductive, Endocrine, and Metabolic Characteristics of Female Offspring in a Rat Model of Letrozole-induced Polycystic Ovarian Syndrome With Insulin Resistant. *Frontiers in endocrinology*, 12, 701590.
155. Zhang Z, Liu Y, Lv J, et al. Differential Lipidomic Characteristics of Children Born to Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:698734.
156. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012;77(4):300–5.
157. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):2–5.
158. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, et al. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*. 2004;51(2):165–9.
159. Tarantino G, Valentino R, Somma C Di, et al. Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver–spleen axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):447–53.

160. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, et al. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3): E480–4.
161. Srnovršnik T, Virant-Klun I, Pinter B. Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023;13(1).
162. Hewlett M, Chow E, Aschengrau A, et al. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors: A Developmental Etiology for Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci*. 2017;24(1):19–27.
163. Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M, Matsushima A, et al. Placenta Expressing the Greatest Quantity of Bisphenol A Receptor ERR γ among the Human Reproductive Tissues: Predominant Expression of Type-1 ERR γ Isoform. *The Journal of Biochemistry*. 2009;146(1):113–22.
164. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, et al. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1217–22.
165. Dumesic DA, Tulberg A, Leung KL, et al. Accelerated subcutaneous abdominal stem cell adipogenesis predicts insulin sensitivity in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2021;116(1):232–42.
166. Li M, Chang Q, Luo Y, et al. The gut microbial composition in polycystic ovary syndrome with hyperandrogenemia and its association with steroid hormones. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1384233.
167. Hohl A, Ronsoni MF, de Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):97–107.
168. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140(7):815–30.
169. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical Assessment Of Body Hair Growth In Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21(11):1440–7.
170. Teede HJ, Mousa A, Tay CT, et al. Summary of the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: an Australian perspective. *Medical Journal of Australia*. 2024 Oct 7.
171. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac003.

172. Rassul LA, Ramadan S, Ahmed H. The Relationship between Acne and Polycystic Ovary Syndrome: The Impact on Women's Quality of Life. *International Journal of Health, Medicine and Nursing Practice*. 2024;6(2):1–18.
173. Ewelina Z, Hubert W, Aleksandra Z, et al. How to treat acne in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)? Review of the available literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(6):170–6.
174. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, et al. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):69–84.
175. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447–69.
176. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):301–11.
177. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97(3):247–54.
178. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334–52.
179. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023. 2023.
180. Housman E, Reynolds R V. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5): 847.e1-847.e10.
181. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(3):239.
182. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, et al. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1266–72.
183. Yang R, Yang S, Li R, et al. Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14(1):1–10.
184. Youssef HMG, Marei ES, Rashed LA. Long non-coding RNA steroid receptor activator in polycystic ovary syndrome: possible association

- with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2019;46(5):757–62.
185. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
 186. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1929–35.
 187. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, et al. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):683–99.
 188. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, et al. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:552421.
 189. Manzano-Nunez R, Santana-Dominguez M, Rivera-Esteban J, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *J Clin Med*. 2023;12(3):856.
 190. Thong EP, Milat F, Joham AE, et al. Obesity, menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in young women with type 1 diabetes: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(5):564–71.
 191. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14(1):1–17.
 192. Liu Q, Zhu Z, Kraft P, et al. Genomic correlation, shared loci, and causal relationship between obesity and polycystic ovary syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *BMC Med*. 2022;20(1):1–13.
 193. Kumarendran B, Sumilo D, O'Reilly MW, et al. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):265–72.
 194. Sam S, Ehrmann DA. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS. *Reproductive health*, 2019;13.
 195. Patil AD, Vaidya RA, Begum S, et al. An integrated multidisciplinary model of care for addressing comorbidities beyond reproductive health among women with polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res*. 2022;156(3):449–58.

196. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: Results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil.* 2000;3(2):101–5.
197. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: An Australian case-control study. *Cancer Causes and Control.* 2010;21(12):2303–8.
198. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003;361(9371):1810–2.
199. Palomba S, De Wilde MA, Falbo A, et al. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575–92.
200. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, et al. Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;109(5):888–99.
201. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, et al. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An updated overview. *Front Physiol.* 2016;7(APR):182962.
202. Ho A, Cho CS, Namkoong S, et al. Biochemical Basis of Sestrin Physiological Activities. *Trends Biochem Sci.* 2016 Jul 1;41(7):621–32.
203. Budanov A V., Lee JH, Karin M. Stressin' Sestrins take an aging fight. *EMBO Mol Med.* 2010;2(10):388–400.
204. Kim M, Kowalsky AH, Lee JH. Sestrins in Physiological Stress Responses. *Annu Rev Physiol.* 2021;83(Volume 83, 2021):381–403.
205. Lee JH, Bodmer R, Bier E, et al. Sestrins at the crossroad between stress and aging. *Aging.* 2010;2(6):369–74.
206. Pasha M, Eid AH, Eid AA, et al. Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;3296294.
207. Quan N, Wang L, Chen X, et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to post myocardial infarction via AMPK/PGC-1 α pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2018; 115:170–8.
208. Lee JH, Budanov A V., Karin M. Sestrins Orchestrate Cellular Metabolism to Attenuate Aging. *Cell Metab.* 2013;18(6):792–801.
209. Ro SH, Xue X, Ramakrishnan SK, et al. Tumor suppressive role of sestrin2 during colitis and colon carcinogenesis. *Elife.* 2016;5:e12204.

210. Kopnin PB, Agapova LS, Kopnin BP, et al. Repression of Sestrin Family Genes Contributes to Oncogenic Ras-Induced Reactive Oxygen Species Up-regulation and Genetic Instability. *Cancer Res.* 2007;67(10):4671–8.
211. Qu J, Luo M, Zhang J, et al. A paradoxical role for sestrin 2 protein in tumor suppression and tumorigenesis. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):1–13.
212. Fang C, Yang Z, Shi L, et al. Circulating Sestrin Levels Are Increased in Hypertension Patients. *Dis Markers.* 2020;2020(1):3787295.
213. Segalés J, Perdiguero E, Serrano AL, et al. Sestrin prevents atrophy of disused and aging muscles by integrating anabolic and catabolic signals. *Nature Communications* 2020 11:1. 2020;11(1):1–13.
214. Peng M, Yin N, Li MO. Sestrins Function as Guanine Nucleotide Dissociation Inhibitors for Rag GTPases to Control mTORC1 Signaling. *Cell.* 2014;159(1):122–33.
215. Parmigiani A, Nourbakhsh A, Ding B, et al. Sestrins Inhibit mTORC1 Kinase Activation through the GATOR Complex. *Cell Rep.* 2014;9(4):1281–91.
216. Lee JH, Cho US, Karin M. Sestrin regulation of TORC1: Is Sestrin a leucine sensor? *Sci Signal.* 2016;9(431).
217. Xu X, Song X, Xu X, et al. Inhibition of sestrin 1 alleviates polycystic ovary syndrome by decreasing autophagy. *Aging.* 2021;13(8).
218. Maffazioli GDN, Lopes CP, Heinrich-Oliveira V, et al. Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2020;151(3):383–91.
219. Kulinska KI, Andrusiewicz M, Dera-Szymanowska A, et al. Phoenixin as a new target in the development of strategies for endometriosis diagnosis and treatment. *Biomedicines.* 2021;9(10).
220. Yuan T, Sun Z, Zhao W et al. Phoenixin: A Newly Discovered Peptide with Multi-Functions. *Protein Pept Lett.* 2017;24(6).
221. Treen AK, Luo V, Belsham DD. Phoenixin activates immortalized GnRH and kisspeptin neurons through the novel receptor GPR173. *Molecular Endocrinology.* 2016;30(8):872–88.
222. Liang H, Zhao Q, Lv S, et al. Regulation and physiological functions of phoenixin. *Front Mol Biosci.* 2022 Aug 25; 9:956500.
223. Billert M, Rak A, Nowak KW, et al. Phoenixin: More than Reproductive Peptide. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8378.

224. Rocca C, Scavello F, Granieri MC, et al. Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(4):743–56.
225. Piróg M, Jach R, Ząbczyk M, et al. Increased Serum Levels of Phoenixin-14, Nesfatin-1 and Dopamine Are Associated with Positive Pregnancy Rate after Ovarian Stimulation. *J Clin Med.* 2023;12(22).
226. Friedrich T, Stengel A. Current state of phoenixin—the implications of the pleiotropic peptide in stress and its potential as a therapeutic target. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1076800.
227. Cao X, Liu XM, Zhou LH. Recent progress in research on the distribution and function of NUCB2/nesfatin-1 in peripheral tissues. *Endocr J.* 2013;60(9):1021–7.
228. Oh-I S, Hiroyuki S, Masatomo M. Nesfatin-1. In: *Handbook of Biologically Active Peptides*. 2nd Edition. Cambridge, MA, USA: Academic Press; 2013. p. 1271–4.
229. Kruszewska J, Laudy-Wiaderny H, Kunicki M. Review of Novel Potential Insulin Resistance Biomarkers in PCOS Patients—The Debate Is Still Open. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022.
230. Schalla MA, Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. *J Endocr Soc.* 2018;2(10):1188–206.
231. Levata L, Dore R, Jöhren O, et al. Nesfatin-1 Acts Centrally to Induce Sympathetic Activation of Brown Adipose Tissue and Non-Shivering Thermogenesis. *Hormone and Metabolic Research.* 2019;51(10):678–85.
232. Toprak ID, Eruzun H, Kutlu Y, et al. Diagnostic and prognostic value of Nesfatin-1 in sepsis and septic shock. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2022;39(1):1–6.
233. Zhai T, Li SZ, Fan XT, et al. Circulating Nesfatin-1 Levels and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2017;2017(1):7687098.
234. Kadoglou NPE, Korakas E, Lampropoulos S, et al. Plasma nesfatin-1 and DDP-4 levels in patients with coronary artery disease: Kozani study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):1–8.
235. Abdelshaheed Matta R, El-Hini H, Saad AM, et al. Serum nesfatin-1 is a biomarker of pre-diabetes and interplays with cardiovascular risk factors. *The Egyptian Journal of Internal Medicine* 2022 34:1. 2022;34(1):1–8.

236. Matuska R, Zelena D, Könczöl K, et al. Colocalized neurotransmitters in the hindbrain cooperate in adaptation to chronic hypernatremia. *Brain Struct Funct*. 2020;225(3):969–84.
237. Chung Y, Kim J, Im E, et al. Progesterone and 17 β -estradiol regulate expression of nesfatin-1/NUCB2 in mouse pituitary gland. *Peptides*. 2015;63:4–9.
238. Mahmood NS, Razooq R, Al-Sammarai H, et al. Evaluation of the Role of Nesfatin-1 and Myonectin as A Diagnostic Marker for Polycystic Ovary Syndrome and Also for Treatment Response with Metformin. *Egypt Acad J Biol Sci C Physiol Mol Biol*. 2023;15(1):577–84.
239. Dong J, Guan HZ, Jiang ZY, et al. Nesfatin-1 Influences the Excitability of Glucosensing Neurons in the Dorsal Vagal Complex and Inhibits Food Intake. *PLoS One*. 2014;9(6): e98967.
240. Zhang N, Zhuang L, Gai S, et al. Beneficial phytoestrogenic effects of resveratrol on polycystic ovary syndrome in rat model. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(4):337–41.
241. Xu Y, Zhang H, Li Q, et al. The role of nesfatin-1 expression in letrozole-induced polycystic ovaries in the rat. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(6):438–41.
242. Wang M, Chen W, Zeng X, et al. Sestrin1, 2, and 3 are dispensable for female fertility in mice. *J Ovarian Res*. 2024;17(1).
243. Assala AA n lhusseiAbd_ A, Kaem GG, et al. Role of Sestrin 1 in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Scientific Research in Medical and Biological Sciences*. 2023;4(3).
244. Costa RM, Alves-Lopes R, Mestriner F, et al. Testosterone downregulates the Nrf2 system and promotes vascular dysfunction in HFD-fed mice. *The FASEB Journal* . 2017 Apr;31(S1):837.18-837.18.
245. Çatal A, Kovalak EE. Evaluation of sestrin 2 and tribbles homolog 3 levels in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Turk J Med Sci*. 2023;53(6):1697–703.
246. Beygi SH, Namazi G, Asa P, et al. Decreased plasma levels of sestrin-1 and sestrin-2 in patients with coronary artery disease and their association with the disease severity. *Caspian J Intern Med*. 2025 Mar 1;16(2):255–62.
247. Cundubey CR, Cam SD. Serum Phoenixin-14 levels of women with polycystic ovary syndrome increase proportionally with BMI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2023;27(8):3519–25.

248. Wang J, Zheng B, Yang S, et al. The protective effects of phoenixin-14 against lipopolysaccharide-induced inflammation and inflammasome activation in astrocytes. *Inflammation Research*. 2020 Aug 1;69(8):779–87.
249. Ling C, Hu X, Luo L, et al. Phoenixin-14 regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells by modulation of KCNQ1OT1/miR-183-3p/CTNNB1 axis. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021 Aug 1; 86:103655.
250. Yao B, Lv J, Du L et al. Phoenixin-14 protects cardiac damages in a streptozotocin-induced diabetes mice model through SIRT3. *Arch Physiol Biochem*. 2024;130(1):110–8.
251. Akdu S, Can U, Polat E. Investigation of serum phoenixin levels in patients with hypertension. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(6):814–9.
252. Baki Z, Kale İ. Investigation of serum phoenixin-14 and phoenixin-20 levels in pregnant women with preeclampsia. *Ceska Gynekol*. 2025;90(2):122–8.
253. Hamed EA, Sayyed HG, Abbas AM, et al. Nesfatin-1, Dopamine, and NADPH levels in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: Is There a Relationship Between Their Levels and Metabolic and Hormonal Variables. *J Reprod Infertil*. 2022;23(3).
254. Fatima F, Saxena P, Jain A. Correlation of serum Nesfatin 1 level with metabolic and clinical parameters in Indian women with and without polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2023;12(2).
255. Ali EA, AL-Jedda WA, AL-Khateeb SMJ, et al. The Association between Serum Nesfatin-1 level and BMI in Iraqi patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2021;15(2).
256. Bahreiny SS, Ahangarpour A, Hemmati AA, et al. Circulating nesfatin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 21, *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2023.
257. Wang M, Tong J, Zhu Q, et al. Blood nesfatin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in Endocrinology*. 2023.
258. Varlı B, Şükür YE, Özmen B, et al. Anorexigenic peptide (leptin, obestatin, nesfatin-1) levels and their impact on assisted reproductive technology treatment outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;48(4).

259. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Apr 17;381(4):643–8.
260. Çatli G, Abaci A, Anik A, et al. Low serum nesfatin-1 levels may be a contributing factor for monogenic obesity due to prohormone convertase 1 deficiency. *Med Hypotheses*. 2013 Aug;81(2):172–4.

