



BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI HASTALARIN KAN SERUM
DEĞERLERİNDE DNA HASARI VE OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Havva Sevede TAHA

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seda ATEŞ

Aralık 2022



BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI HASTALARIN KAN SERUM
DEĞERLERİNDE DNA HASARI VE OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Havva Sevde TAHA

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seda ATEŞ

Aralık 2022

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi
tarafından 20220607 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nin Tıpta Uzmanlık öğrencisi Havva Sevde TAHA, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Polikistik Over Sendrom Tanılı Hastaların Kan Serum Değerlerinde Dna Hasarı ve Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Seda ATEŞ**
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Gürkan KIRAN**
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

Prof. Dr. Osman ŞEVKET
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

Teslim Tarihi **: 30 Kasım 2022**

Savunma Tarihi **: 2 Aralık 2022**

Eşime ve oğluma,



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimi aldığım Bezmialem Vakıf üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı öğretim üyelerinden başta bölüm başkanlarım Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE ve Prof. Dr. Gürkan KIRAN hocalarıma eğitimim boyunca verdikleri destekten dolayı teşekkür ederim. Uzmanlık boyunca jinekoloji eğitimimizde bizim için tüm imkanları sunan Doç. Dr. Serdar AYDIN hocama, Perinatoloji ve Obstetri konusunda bizlere kılavuz olması için protokoller oluşturan ve eğitimimizi daima destekleyen Prof. Dr. Mehmet Serdar KÜTÜK hocama teşekkür ederim. Hasta ile ilgili olan herşeyde sabırla titizlikle yaklaşp hastaya ve vakalara doğru yaklaşımı öğreten Prof. Dr. Osman ŞEVKET hocama ve başta tez danışmanım olarak bana sabırla ve özveri ile yaklaşan bilgilerini tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Seda ATEŞ hocama çok teşekkür ederim. Asistanlığa başladığım günden beri bana gerçekten abi olan, bildiği herşeyi öğreten ve yaptırın hem güldüren yeri geldiğinde ciddiyeti ile korkutan ama en önemlisi hep adil ve nazik olan değerli abim Doç. Dr. Taha TAKMAZ 'a teşekkür ederim. Eğitimim boyunca yaptığım her ameliyatta bana sorumluluk verip aynı zamanda da abla kadar yakın davranan Yard. Doç. Rabia Zehra BAKAR'a ve vakarında asistan eğitimine hep öncelik veren abim Op. Dr. Çağlar Çetin'e teşekkür ederim. Bu yolda benimle tecrübelerini paylaşan Op. Dr. Gökhan KILIÇ, Op. Dr. Halime ÇALI'ya teşekkür ederim.

4 yıldan fazladır bana hem dost hem kardeş olan birlikte ağlayıp birlikte güldüğüm her anımda yanımda olan dostum Dr. Esmâ Demir ALTUNCU'ya, üniversiteden asistanlığa kadar beraber olduğum canım arkadaşlarım Dr. Fulya KOÇ ve Dr. Rana DURAL'a paylaştıklarımız için teşekkür ederim. Önce kıdemlim sonra arkadaşım olan zor anlarımda ilk aradığım Dr. Belfin Nur Arıcı HALICI'ya uzman olduktan sonra bile yanımda olduğu ve bu tezi hazırlamamda verdiği destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Asistanlık eğitimimizi birlikte aldığımız çalışma arkadaşlarıma ve verilerimi toplamaya en büyük katkı sağlayan Dr. Betül EKER'e bu yolda destekleri için teşekkür ederim.

Öğrenciliğimden beri araştırma azmine hayran olduğum, çıkmaza her düştüğümde beni kendime getiren ve desteğini esirgemeyen, tezimin mimarlarından çok değerli abim Doç. Dr. Eray Metin GÜLER'e teşekkür ederim.

Çalışma hayatımın büyük bir kısmını birlikte geçirdiğim sevgili ebe ve hemşire arkadaşlarıma, tüm tıbbi sekreteryaya ekibine teşekkür ederim.

Benim için en değerlisi sonsuz sevgileri ile yanımda olan canım annem ve babam; yoluma daima ışık olup beni cesaretlendirdiğiniz ve bitmeyen nöbetlerimde bile oğluma yokluğumu hissettirmedığınız için teşekkür ederim. Aynı mesleği paylaşmaktan gurur duyduğum kardeşlerim İrem, Tuğba ve Elif'e duruşları ve ahlakları ile bana her zaman örnek olduğunuz için teşekkür ederim.

Hayatımın en önemli iki insanı oğlum Kerem ve sevgili eşim Esad'a hep yanımda olduğun, sabrın ve sevgin için, her tükendim dediğim anlarda elimden tuttuğun için çok teşekkür ederim.

Aralık 2022

Havva Sevde TAHA

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Havva Sevde TAHA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iv
BEYAN	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 PKOS Tarihçe.....	2
2.2 PKOS Tanımı.....	3
2.2.1 PKOS fenotipleri	7
2.2.1.1 Fenotip A ve Fenotip B	7
2.2.1.2 Fenotip C.....	7
2.2.1.3 Fenotip D.....	8
2.2.1.4 Fenotiplerin dağılımı.....	8
2.3 İnsidans	9
2.4 Klinik ve Laboratuvar	9
2.5 Etiyopatogenez.....	15
2.5.1 Gonadotropin sentezi	16
2.5.2 İnsülin sentez ve salınımı	17
2.5.3 Androjen sentezi ve salınımı	19
2.5.4 Genetik faktörler	20
2.6 PKOS ve Metabolik Bozukluklar	20
2.6.1 İnsülin Direnci	20
2.6.2 Kronik inflamasyon ve Oksidatif Stress	22
2.6.3 Metabolik Sendrom ve PKOS.....	27
2.7 Tedavi.....	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Çalışmanın Yöntemi ve Etik Kurul Onayı.....	33
3.2 Dahil edilme ve Dışlama Kriterleri.....	34
3.3 Bakılan Parameteler	34
3.4 İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	54
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	71
ÖZGEÇMİŞ.....	74



KISALTMALAR

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
USG	: Ultrasonografi
LH	: Luteinize Hormon
FSH	: Folikül Stimule Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salıcı Hormon
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
ESHRE	: Avrupa Üreme ve Endokrinoloji Derneği
ASRM	: Amerika Üreme Tıbbı Derneği
FDA	: Food and Drug Administration
OA	: Oligoanovulasyon
HA	: Hiperandrojenemi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Protein
LDL	: Düşük Yoğunluklu Protein
IGF-1	: İnsülin Growth Faktör 1
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü - a
IL-6	: Interlokin-6
IL-18	: Interlokin-18
IL-1	: Interlokin-1
IL-1b	: Interlokin-1 beta
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MIP-1a	: Makrofaj İnflamatuvar Protein 1-A
CRP	: C-Reaktif Protein
TOS	: Total Oksidan Seviye
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TT	: Total Tiyol
NT	: Native Tiyol

- OSI** : Oksidatif Stres İndeks
DIS : Disulfit
OGTT : Oral Glukoz Testi
HOMA : Homeostatik Model Değerlendirme
QUICKI : Kantitatif İnsülin Duyarlılık İndeksi



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1 : Polikistik over sendromu tanı kriterleri	6
Tablo 2 : PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar.	15
Tablo 3 : Metabolik sendrom tanı kriterleri	27
Tablo 4 : PKOS'ta tedavi.	30
Tablo 5 : Hastaların gruplar arası demografik özellikleri.	38
Tablo 6 : Gruplar arası hormonal değerler.	40
Tablo 7 : Gruplar arası metabolik parametrelerin dağılımı.....	41
Tablo 8 : Gruplar arası metabolik parametrelerin dağılımı.....	42
Tablo 9 : Androjen paneli ile lipid değerleri arasında korelasyon tablosu.	46
Tablo 10 : Grup 1 androjen paneli ile DNA hasarı, oksidatif hasar ve inflamatuvar markerlar arası korelasyon tablosu.....	47
Tablo 11 : Grup 2 androjen paneli ile DNA hasarı, oksidatif hasar ve inflamatuvar markerlar arası korelasyon tablosu.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: PKOS USG Görüntüsü	3
Şekil 2 : Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemi	13
Şekil 3 : PKOS'ta LH salınımı.....	16
Şekil 4 : PKOS'ta insülin direnci mekanizması.....	18
Şekil 5 : PKOS'ta androjen sentezi.....	19
Şekil 6 : PKOS'ta hasar mekanizması.	26
Şekil 7 : TAS gruplar arası dağılımı.	43
Şekil 8 : TOS gruplar arası dağılımı.	43
Şekil 9 : OSI gruplar arası dağılımı.....	44
Şekil 10 : TNF-a gruplar arası dağılımı.	44
Şekil 11 : IL-6 gruplar arası dağılımı.....	45
Şekil 12 : IL-1beta gruplar arası dağılımı.	45
Şekil 13 : DNA hasarın gruplar arası dağılımı.....	46

POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI HASTALARIN KAN SERUM DEĞERLERİNDE DNA HASARI VE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendrom (PKOS) tanılı kadınlarda biyokimyasal androjen yüksekliği olan ve olmayan kadınların kan serumlarında oksidatif stres ve DNA hasarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Nisan 2022 ve Kasım 2022 tarihleri arasında prospektif kohort olarak yürütüldü. Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 16-40 yaş arası kadınlar ve sağlıklı kontrol hastaları dahil edildi. Çalışmaya toplam 178 hasta dahil edildi ve hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. grup androjen yüksekliği olmayan PKOS'lu kadınlar, 2. Grup androjen yüksekliği olan PKOS'lu kadınlar ve 3. Grup sağlıklı kontrol hastalarından oluşmaktadır. Hastaların tümünden adetlerinin 2-5. gün arasında kan tahlilleri istenmiştir. Alınan bu örneklerden hormonal, metabolik ve lipid parametreleri bakılmış ve ayrıca kan serumlarından oksidatif stres ile DNA hasarı varlığı değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda biyokimyasal androjen yüksekliğinin PKOS'lu kadınlarda oksidatif stres ve DNA hasarı üzerine etkisi ile metabolik parametreler ile ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 178 hasta dahil edilmiştir. Rotterdam kriterlerine göre 112 PKOS hastası ve 66 kontrol hastası alınmıştır. PKOS hasta grubu androjen yüksekliği olan ve olmayan iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında demografik özelliklerden VKİ en yüksek hiperandrojenemik PKOS grubunda bulunmuştur. Çalışma sonucunda hiperandrojenemik PKOS'lu grupta oksidatif stres hasarı, inflamatuvar marker ve DNA hasar değerleri artmış olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda androjen yüksekliği ile metabolik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenemik PKOS'lu hastalarda artmış oksidatif stres hasarı, kronik inflamasyon ve DNA hasarı tespit ettik. Nonandrojenik PKOS'lu kadınlar da sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında oksidatif stres, kronik

inflamasyon ve DNA hasarının artmış olduğunu bulduk. Fakat androjen yüksekliği ile metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. PKOS ile metabolik sendrom ve lipid profili arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: PKOS, hiperandrojenemi, DNA hasarı, oksidatif hasar, kronik inflamasyon



EVALUATION OF DNA DAMAGE AND OXIDATIVE STRESS IN BLOOD SERUM VALUES OF PATIENTS DIAGNOSED WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

SUMMARY

Objective: It was aimed to evaluate oxidative stress and DNA damage in the blood serum of women with and without biochemical androgen elevation in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and Methods: The study was conducted in Bezmialem Vakif University Hospital between April 2022 and November 2022 as a prospective cohort. Women between the ages of 16-40 diagnosed according to the Rotterdam criteria and healthy control patients were included. A total of 178 patients were included in the study and the patients were divided into 3 groups. The first group consists of women with PCOS without androgen elevation, the second group consists of women with PCOS with high androgen elevations, and the third group consists of healthy control patients. 2-5 of the menstrual cycles of all patients. blood tests were requested. Hormonal, metabolic and lipid parameters were measured from these samples, and also the presence of oxidative stress and DNA damage from blood serums was evaluated. At the end of the study, the effect of biochemical androgen elevation on oxidative stress and DNA damage in women with PCOS and its relationship with metabolic parameters were investigated.

Results: A total of 178 patients were included in the study. According to the Rotterdam criteria, 112 PCOS patients and 66 control patients were recruited. The PCOS patient group was divided into two groups with and without androgen elevation. Among the groups, BMI was the highest in the hyperandrogenemic PCOS group. As a result of the study, oxidative stress damage, inflammatory marker and DNA damage values were found to be increased in the hyperandrogenemic PCOS group ($p<0.05$). In our study, no relationship was found between androgen elevation and metabolic parameters.

Conclusion: In our study, we detected increased oxidative stress damage, chronic inflammation and DNA damage in patients with biochemical hyperandrogenemic

PCOS. We found that women with nonandrogenic PCOS also had increased oxidative stress, chronic inflammation, and DNA damage when compared with the healthy group. However, we could not detect a significant relationship between androgen elevation and metabolic parameters. No significant difference was observed between PCOS and metabolic syndrome and lipid profile.

Key words: PCOS, hyperandrogenemia, DNA damage, oxidative damage, chronic inflammation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup prevalansı %8-13 olarak bildirilmiştir [1]. PKOS tanısı alan kadınlarda infertilite, anormal uterin kanama, endometrium kanseri, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve dislipidemi riski arttığı için tanısının konması oldukça önemlidir [2]. PKOS'un tanısı Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroit hastalıkları, androjen salgılayan tümörler, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra konur. Tanı alan hasta gruplarında metabolik sendrom prevalansının yüksek olması, PKOS'un metabolik hastalıklar ile olan birlikteliğini güçlendirmiştir [2]. PKOS'lu kadınlarda uyku apne sendromu da sık görülen bir bulgudur ve PKOS ile premenapozal kadınlarda uyku apne atak sıklığının karşılaştırıldığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda uyku apne sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir [3]. PKOS'lu kadınlarda ki uyku apne sendromunun ciddiyeti, glukoz intoleransı ile doğrudan ilişkilidir [4]. PKOS'lu kadınlarda depresyon, anksiyete ve yeme bozukluğu gibi duyu durum bozuklukları sıklığı araştırılmış ve vücut kitle indeksi normal olan sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında major depresyon insidansı %19, intihar girişim riskinin 7 kat arttığı bulunmuştur [5,6]. Bu nedenle PKOS hastaları değerlendirilirken hastaların ruhsal durumları da göz önünde bulundurulmalı, tanı ve tedavide multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir.

Bu çalışmada Nisan 2022 – Kasım 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran Rotterdam kriterlerine göre tanısı konulan POS hastalarının biyokimyasal hiperandrojenemisi olan ve olmayan alt gruplarının kan serum plazmalarında DNA hasarı ve oksidatif stress belirteçleri değerlendirilecektir. Sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırılacaktır. Çalışmanın amacı androjen yüksekliğinin DNA hasarı ve oksidatif stress üzerine etkisini araştırmaktır. Ayrıca hiperandrojeneminin metabolik parametrelerle ilişkisi incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PKOS Tarihçe

Tarihte multikistik ya da siklerokistik over tanımı ilk olarak 18. yy ortası dönemde tanımlanmıştır. Overlerin bu durumu daha çok pelvik ağrı ve menoraji ile ilişkilendirilmiştir [7]. 1935 yılında Irving F. Stein ve Micheal L. Leventhal adet döngüsü bozulmuş 7 hastada overlerin polikistik yapısını ilişkilendirmiştir. Stein ve Leventhal inceledikleri 7 hastanın amenore, hirsütizm ve büyük polikistik overleri olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu 7 hastanın 4 ünün obez olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar amenore, obezite, tüylenme şikayetleri olan 7 polikistik overli kadına bilateral overyan wedge rezeksiyonu yapmışlardır. Bilateral wedge rezeksiyonu yapılan hastaların hepsi regüler menslerini tekrar kazanmış ve iki hastada spontan gebelik bildirilmiştir [8]. Stein – Leventhal tarafından alınan overlere histolojik incelemeler yapılmıştır ve normal over dokusu ile karşılaştırılmıştır. Polikistik yapıda ki overlerde ; gelişen ve atreziye uğrayan folikül sayısının normal overdeki folikül sayısının 2 katı kadar olduğu izlenmiştir. Ayrıca polikistik yapıda ki overlerde tunika alba tabakası normal over dokusuna göre %50 den fazla artmış ve stroma kalınlığı da 5 kat artmış olarak izlenmiştir [9]. Ultrasonografinin ve biyokimyasal belirteçlerin gelişmesi ile birlikte sendromun tanımı daha da detaylandırılmış, androjen ve gonadotropin yüksekliğine odaklanılmıştır [10].

1958 yılında Mc Arthur ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda PKOS hastalarının idrarlarında LH yüksekliği tespit edilmiştir [11]. 1970’lerde serum LH ve testosteron yüksekliği Yen ve Rebar tarafından gösterilmiş olup devam eden çalışmalarda artmış LH/FSH oranı ve serum androjen yükseklikleri gösterilmiştir [12, 13]. Gadir ve arkadaşları 1990’da PKOS hastalarında serum androjen değerlerinde ki tutarsızlığı farketmiş ve tanı için androjen yüksekliğinin tek veri olarak yeterli olmadığını söylemiştir [14]. LH kan düzeylerinin gün içinde değişiklik göstermesi PKOS için tek başına tanı koymada yetersiz olduğunu göstermiştir [15]. Ultrasonografinin (USG)

gelişimi ile birlikte overlerin noninvaziv yöntemle görüntüleme imkanı sağlanmıştır. Kolay, hızlı ve tekrarlanabilir olması ultrasonografinin avantajlarıdır. Polikistik overler ultrasonografik olarak ilk defa 1981’de Swanson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [16]. Saxton ve arkadaşları 1990 da polikistik overleri değerlendirmede cerrahi yöntem ile ultrasonografik yöntemi karşılaştırmış ve overlerin morfolojisini göstermede ultrasonografinin spesifite ve sensitivesini artmış olarak olarak bulmuştur [17].



Şekil 1: PKOS USG Görüntüsü

2.2 PKOS Tanı

Günümüzde polikistik over sendromu terimi aslında bu sendromun kompleks ve karmaşık yapısını tam olarak karşılamamaktadır. Hastalar; adet düzensizliği, kıllanma artışı, ve anovulasyona bağlı oluşan infertilite gibi semptomlara sahiptir. Kompleks bir endokrin durum olan PKOS; hastalara beraberinde artmış metabolik hastalık riski de getirmektedir. PKOS, metabolik olarak genellikle insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan bir sendromdur. [18].

PKOS’un patofizyolojisinde başrolde olan anovulasyonun mekanizmalarını bilmek, bu sendromu tanımak için çok önemlidir. Ovulatuvar disfonksiyon nedenleri arasında; santral sinir sisteminden kaynaklı hipofizer patolojiler, gonadotropin geri bildirim

sinyallerinde bozukluk, lokal ovaryan nedenler ve obezite gelmektedir. Hiperprolaktinemi; santral sinir sistemi kaynaklı anovulasyona neden olan medikal bir durumdur [19]. Prolaktin yüksekliğinin derecesine bağlı olarak, GnRH salınımı paterni değişir ve gonadotropin sekresyonu inhibe olur. Bu durum hastalarda kısalmış luteal faz, oligoamenore ve amenore gibi semptomlara neden olur [20]. Anormal gonadotropin salınımında en sık görülen; hipofizer LH salınımında ki artıştır. Buna neden olan mekanizmaların başında; hipotalamo-hipofizer aks üzerine inhibisyon etkisi olan dopamin ve opioid sisteminin etkisinin azalmasıdır. Yapılan bir çalışmada ;epilepsiye sahip kadınlarda kronik anovulasyon ve PKOS sıklığı arttığı bildirilmiştir ve bu durum hipotalamo-hipofizer aks disfonksiyonu ile açıklanmaktadır [21].

Kronik östrojen yüksekliği ile birlikte östrojenin FSH üzerine sürekli bir negatif geri bildirim etkisi olur. Devamlı baskılanan FSH bir sonraki sıklusa hazırlık için gerekli artışı gösteremez buna bağlı olarak folikül seçimi gerçekleşemez buda kronik anovulasyon ile sonuçlanır Obezite ise şuan bilinen 3 mekanizma ile anovulasyona neden olur ; yağ dokusunda artmış aromataz aktivesi ile östrojen düzeylerini arttırarak, hepatic seks hormone bağlayıcı globun (SHBG) sentezi azaltarak ve insulin direncinin sebep olduğu mekanizmalar ile ovulasyonu bozar [22]. Anovulasyon mekanizmalarını bilmek PKOS ile ayırıcı tanıda önemlidir.

İlk olarak 1990 yılında PKOS tanısı için'ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından tanımlanan kriterlere göre;

- 1- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm
- 2- Menstrüel disfonksiyon
- 3- Diğer etyolojik nedenlerin (hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, cushing hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), vb) dışlanması olarak belirlenmiştir [23].

2003 yılında Rotterdam'da, NIH tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve Avrupa Üreme ve Endokrinoloji Derneği (ESHRE) ve Amerika Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından PKOS tanısında en çok kullanılan "Rotterdam Kriterleri" belirlenmiştir. Buna göre diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden ikisinin varlığı tanı için gereklidir.

1- Oligo/anovulasyon

2- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm

3-olikistik over görünümü (over volümünün 10 mm üzeri olması veya 9-12 mm boyutlarından 12 ve üzeri folkül görülmesi [24].,

Bu tanı kriterlerinin ışığında hastalar 4 alt gruba ayrılmıştır [25];

- Fenotip A; oligoamenore ve/veya anovulasyon (OA) + klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + ultrasonografide polikistik over morfolojisi (PCOM).

- Fenotip B; oligoamenore ve/veya anovulasyon (OA) + klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA)

- Fenotip C; klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + ultrasonografide polikistik over morfolojisi (PCOM)

- Fenotip D; oligoamenore ve/veya anovulasyon (OA) + ultrasonografide polikistik over morfolojisi (PCOM) olarak tanı kriterleri belirlenmiştir.

2006 yılında ise Androjen Fazlalığı ve PKOS derneği tarafından (AE-PCOS) sadece hiperandrojenemik vakaların PKOS tanısı alabileceğini belirten PKOS tanı kriterleri öne sürülmüştür. Bunlar diğer kriterlerde olduğu gibi başka etyolojik nedenlerin ekarte edilmesinden sonra (KAH, adrenal tümör, cushing sendromu, vb.) aşağıdaki iki kriterin her ikisinde bulunması gerekmektedir.

1- Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)

2- Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)

Her üç tanı kriterleri Tablo 1’de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 1 : Polikistik over sendromu tanı kriterleri

1990 NIH tanı kriterleri	2003 Rotterdam tanı kriterleri	2006 Androjen Excess Society tanı kriterleri
1- Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi 2- Menstrüel disfonksiyon 3- Aynı klinik tabloya neden olan hastalıkların dışlanması	1- Oligoanovulasyon 2 -Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) 3- Polikistik over görünümü (ultrasonografide over volümünün 10 mm üzeri olması veya 9-12 mm boyutlarından 12 ve üzeri folikül görülmesi ve androjen fazlalığına yol açan hastalıkların dışlanması)	1- Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya biokimyasal hiperandrojenemi) 2- Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler) 3- Androjen yüksekliğine neden olan diğer hastalıkların dışlanması

Adolesan hasta grubu için PKOS tanısı koymak, erişkin hasta grubuna göre oldukça zordur. Bunun başlıca nedenleri arasında menarş ile birlikte devam eden ilk iki yıl içerisinde fizyolojik olarak görülebilen anovuluar sikluslardır. Yetişkinlerdeki hiperandrojenizmin yaygın bulgularından hirsutizm normal adolesanlarda gelişimsel bir faz olması ve yine hiperandrojenemi bulgusu olan akne vulgarisin normal adolesanlarda da yaygın olarak görülmesidir. Ayrıca polikistik over morfolojisinin normal adolesanlarda sık görülebileceği akılda tutulmalıdır. Amsterdam'da 2012 yılında yapılan bir toplantıda adolesanlara PKOS tanısı koyabilmek için Rotterdam kriterlerinin üçünün olması gerektiği belirtilmiştir[26].

PKOS bulguları olan ; menstrüel düzensizlik, hiperandrojenemi ve artmış antral folikül sayısı yaş ilerledikçe düzeleceğinden perimenapozal ya da postmenapozal kadınlarda

PKOS tanısı koymak zordur. Bu durumda geçmiş medikal anamnez detaylıca alınmalı ve tanı o şekilde koyulmalıdır [27].

PKOS hastalarda bir çok endokrin hastalık ile benzer bulgulara neden olur, bu yüzden PKOS demek için ayırıcı tanı da diğer hastalıkları ekarte etmek gereklidir. Gebelik, hiperprolaktinemi, hipotroidi, hipogonadotropik hipogonadizm gibi bozukluklar genellikle oligoamenore ya da amenore ile bulgu verir, ama bu hastalarda androjen yüksekliği beklenen bir durum değildir. Hipernandrojenemi ile semptom veren ; konjenital adrenal yetmezlik, adrenal kaynaklı tümörler, cushing sendromu gibi medikal durumlar ayırıcı tanı için akılda tutulmalıdır.

2.2.1 PKOS fenotipleri

2.2.1.1 Fenotip A ve Fenotip B

Klasik tip polikistik over sendromu olarak adlandırılabilir. Polikistik over sendromunun adet düzensizliğinin en sık görüldüğü alt gruptur. Fenotip A ve Fenotip B'nin ortak noktası her iki subgrupta da androjen yüksekliği ve oligoanovulasyonun görülmesidir. Fenotip A overlerde polikistik yapının bulunması ile Fenotip B'den ayrılır. Bu iki PCOS alt grubunda metabolik sendrom olarak adlandırılan başta insülin direncinin rol aldığı; tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık riski artmış olarak bildirilmiştir [28]. Artan bu risk ile birlikte Fenotip A ile Fenotip B gruplarında hepatosteatoz daha sık görülmüş olup menstrual siklus düzensizliği Fenotip C ve Fenotip D ye göre daha fazla izlenmiştir [29, 30].

2.2.1.2 Fenotip C

Ovulasyonun düzenli olduğu alt grup olarak da bilinir. Hastalarda klinik ya da biyokimyasal androjen yüksekliği ile birlikte overlerinde tipik polikistik over görünümü vardır. Gaetana ve ark. yaptığı bir çalışmada PKOS grupları arasındaki ovulasyon farklılığının soysoekonomik düzey ve insülin direnci şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [31].

2.2.1.3 Fenotip D

Bu grup hastalarda ovulatuvar disfonksiyon ile birlikte overlerde polikistik over görünümü mevcuttur. Klinik ya da biyokimyasal olarak androjen yüksekliği izlenmez. Yapılan çalışmalarda fenotip D'de PKOS'un diğer alt fenotiplerine göre daha az oranda metabolik ve endokrin bozukluk izlendiği ve bu grupta metabolik sendrom prevalansının daha düşük olduğu bildirilmiştir [32]. Cupisti ve ark. yaptığı çalışmada Alman toplumunda ; insülin direnci, vücut kitle indeksi, dislipidemi gibi metabolik komorbid hastalık riski açısından fenotip D ile diğer alt fenotipler arasında anlamlı fark bulunmamıştır [33]. Ateş ve arkadaşlarının 410 PKOS hastası ile yaptığı çalışmada metabolik sendrom sıklığı fenotip A'da %11,4, fenotip B'de %9,3, fenotip C'de %6,9, fenotip D'de %6,6 ve kontrol grubunda %5,5 bulunmuştur [34]. Melo ve ark. Brezilyalı kadınlarda yaptığı çalışmada PKOS alt fenotipleri arasında metabolik sendrom prevalansı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir [35].

2.2.1.4 Fenotiplerin dağılımı

Farklı coğrafyalarda ve toplumlarda polikistik over sendromu tanısı ve alt fenotipleri ile yapılan kohort çalışmalarına göre polikistik over sendromu tanısı alan kadınların yaklaşık yarısı fenotip A olarak belirtilmiştir. Fenotip B, C ve D arasında prevalans açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir [36]. Aslında bu fenotip dağılımı PKOS'lu kadınlar ve random seçilen hasta grupları arasında farklılık göstermektedir. Ezech ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında; rastgele hasta grubu ile PKOS hastalarının karşılaştırılmıştır. PKOS çalışma grubunda kadınların obezite, hirsütizm, menstruel siklus düzensizliği gibi bulguların random hasta grubuna göre daha sık ve ciddi olduğu bulunmuştur [37]. Etnik kökenlere bakılmaksızın yapılan bir çalışmada PKOS fenotip A sıklığı %9-77 si arasında değişen oranda izlenmektedir. Asya toplumunda ise en sık fenotip D görüldüğü bildirilmiştir [38, 39]. Türk toplumunda yapılan bazı çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda her dört fenotipinde benzer oranlarda olduğu gösterilmiştir [40, 41].

Farklı etnik gruplarda ve coğrafi bölgelerde, PKOS prevalansı ve klinik özellikleri farklılık göstermektedir. 2018 PKOS rehberine göre; beyaz ırkta rölatif olarak hafif tip fenotip daha sık izlenir ve beyaz ırkta özellikle Kuzey Amerika ve Avusturalya'daki PKOS'lularda vücut kitle indeksinin (VKİ) daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Orta Doğu, Hispanik ve Akdeniz kökenli kadınlarda yüksek hirsutizm skoru bildirilmiştir. Güneydoğu Asya ve Avustralya yerlilerinde artmış santral obezite, insülin rezistansı, diyabet, metabolik riskler ve akantoz izlenir. Doğu Asyalılarda düşük VKİ ve daha hafif form hirsutizm izlenmiştir. Afrikalılarda daha yüksek VKİ ve metabolik özellikler bildirilmiştir [42].

2.3 İnsidans

Polikistik over sendromu 1990 yılında yapılan toplantıda NIH kriterlerine göre üreme çağı kadınların yaklaşık %4-6'sını etkileyen endokrin bir bozukluk olarak bildirilmiştir [43]. Yıllar içinde yapılan konsensüs toplantıları ve tanı kriterlerinin değişmesi ile birlikte, farklı coğrafi ve etnik gruplarda polikistik over sendrom prevalansı değişiklik göstermiştir. Buradaki en önemli etken tanı kriterlerinin genişletilmiş olmasıdır. Dünya genelinde PKOS görülme sıklığı %4 ile %21 arasında değişmektedir [44]. Son 30 yılda tanı kriterlerinin güncellenmesi ile birlikte PKOS insidansı 1990 NIH kriterlerine göre %4-6'dan, 2003 ESHRE/ASRM kriterlerine göre %6-21'e yükselmiştir. 2006 yılında AE-PKOS'da getirilen son revizyonda ise PKOS prevalansı %10-15 arasında olarak bildirilmiştir [45].

2.4 Klinik ve Laboratuvar

PKOS'lu kadınlar menstruel düzensizlik, anormal uterin kanama, androjen yüksekliğine bağlı kıllanma artışı, akne nadiren alopesia ve infertilite gibi semptomlar ile bulgu vermektedir. Bu hastalarda metabolik ek hastalıklarda artış görülmektedir. Artmış insülin direnci ve bunun sebep olduğu tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık görülme insidansı yükselmiştir [46]. Hastaların semptom yelpazesinin bu denli geniş olması ve bu sendromun sadece ovulasyon bozukluğunun getirdiği bir durum olmadığı uzun yıllar yapılan çalışmalar sonunda aydınlatılmıştır. Yıllar içinde güncellenen tanı kriterleri ile birlikte polikistik over sendromunun aslında kompleks bir endokrin bozukluk olduğu gösterilmiştir.

Overlerin morfolojik yapılarının belirlenmesi için kullanılan en önemli yöntem ultrasonografidir. İlk defa Swanson tarafından polikistik over sendromu tanımlanması için ultrasonografi kullanılmıştır[16]. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte ultrasonografi cihazlarının over yapısının değerlendirme gücü artmıştır. Ultrasonografik yöntemler ; transabdominal, transvaginal ve rektal ultrason olarak sıralanabilir. Transabdominal ultrason uygulanan hastalarda overlerin yapısını net incelemek için mesane dolum yeterliliği sağlanmalıdır. Virgin hastalarda transabdominal olarak yeterli değerlendirmenin yapılamadığı durumlarda rektal ultrason yardımıyla overler ve uterus değerlendirilir ve bu yöntem polikistik over morfoloji tanısında kullanılabilir. Transvaginal ultrasonografi uterus, over ve pelvik yapıları değerlendirmede en etkili yöntemlerden biridir. Transvaginal ultrasonografinin günlük kullanımda yaygınlaşması ile beraber overlerin morfolojik yapısı daha net anlaşılır olmuş ve folikül tayini daha kolaylaşmıştır. Ultrasonografi de polikistik over tanımı için; over volümünün 10 ml den büyük olması ve en az 9-12 tane 12mm üzeri folikülün bulunması gerekmektedir. 2014 yılında yapılan bir derleme, polikistik over morfolojisi tanısı için, ultrasonografi cihazının rezolusyon kapasitesi 8 mHZ ve üzerinde olduğu durumlarda, overlerde en az 25 ve üzeri folikül bulunması gerektiğini belirtmiştir[47]. Çünkü asemptomatik sağlıklı kadınlara yapılan ultrasonografi serilerinde tespit edilen antral folikül sayısı nedeniyle polikistik over morfolojisi tanı sıklığının arttığı görülmüştür. 2018 yayınlanan PKOS rehberinde ise overlerde ki folikül sayısının en az 20 olması gerektiği vurgulanmıştır [48]. Overlerden birtanesinin bu tanı kriterlerini karşılaması tanı için yeterlidir [8]. Fox ve ark. 1991 yılında yaptığı çalışmada transvaginal ultrasonografi ile transabdominal ultrasonografi karşılaştırılmış ve transvaginal ultrasonografi kullanımının artması ile birlikte yanlış negatiflik %30 oranında azaltmıştır [49].

PKOS olan kadınların en sık yakındığı bulgu menstruel siklus bozukluklarıdır. Menstruel periyotların 35 günden daha uzun sürede olması ya da yılda 8 kereden az adet görme durumu oligomenore olarak adlandırılır [50]. PKOS hastaların menstruel periyotlarının düzenli olması ovulatuvar disfonksiyonu dışlamaz. Azziz ve ark. yaptığı bir çalışmada normal menstrual periyoda sahip PKOS hastalarının %15-40'ında anovulasyon sıklığı bildirilmiştir[51]. Hastaların az bir kısmı menstrual periyodlarının 21 günden az olduğunu belirtmiştir.[48] Yapılan bir araştırmada PKOS

tanısı alan kadınların %30 normal menstural döngü, %47 si oligoamenore ve %19'unda amenore tespit edilmiştir [52]. Menstruel periyotların düzensiz olması ile beraber, PKOS hasta grubunda anormal uterin kanama da sıklıkla görülmektedir. Anovulasyonun patofizyolojisine bakıldığında ; kronik hiperöstrojenik ortam sebebiyle negatif geri bildirim ile baskılanan FSH, yeni bir dominant folikül seçimini yapamaz. Hiperöstrojenik durumun anovülasyona bağlı gelişen progesteron eksikliği nedeniyle karşılanamaması, anormal uterin kanamalara ve uzun vadede de endometrial hiperplaziye sonuçlanabilir. Kronik endometrial hiperplazi endometrium kanseri için risk faktörüdür. PKOS hastalarında endometriyal kanser riski, sağlıklı kadın popülasyonuna göre 2.7 kat artmış olarak bulunmuştur ve hayat boyu endometriyal kanser riski %9 olarak bildirilmiştir [53]. PKOS'lu kadınlarda anksiyete, depresyon, uyku apne sendromu ve gebelik komplikasyonları da artmış olarak izlenmektedir [54-56].

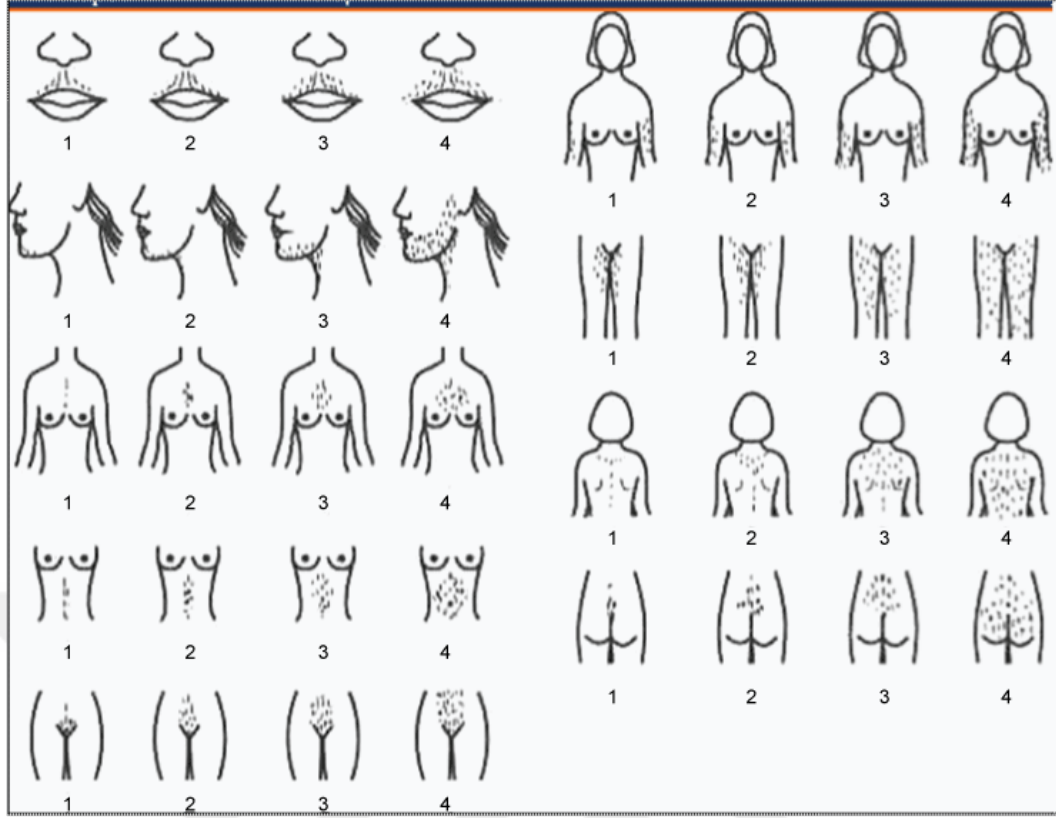
Polikistik over sendromunda ovulatuvar fonksiyonları etkileyen bir çok faktör vardır. Bunların başında androjen yüksekliği, LH yüksekliği ve obezite gelmektedir [57]. PKOS anovulasyona bağlı ovulatuvar infertilitenin en önemli sebebidir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların gebe kalma için geçen sürenin uzadığını ama yaşam boyu doğurganlık oranlarının değişmediğini göstermiştir [58]. Polikistik over sendromunda infertiliteye yaklaşırken öncelikle hastaların genel sağlık durumu düzeltilmelidir. Bunların başında obezite ve insülin direnci gelmektedir. Sadece yaşam tarzı değişikliği ve kilo verme ile hastaların büyük bir kısmında menstrual siklusların düzene girdiği ve spontan gebeliklerin olduğu gözlenmiştir [59].

PKOS'lu hastalarda androjen yüksekliği (biyokimyasal ve/veya klinik) tanı kriteri olarak kabul edilir. Hastalarda klinik ve/veya biyokimyasal androjen yüksekliği olabilir. Klinik hiperandrojenemi bulguları hirsütizm, akne ya da erkek tipi virilizasyon (erkek tipi kellik, ses kalınlaşması, klitoromegali) olarak kendini gösterir [24]. Polikistik over sendromunun en yaygın semptomu hirsütizmdir ve derecesi modifiye Ferriman - Gallwey skorlaması ile ölçülür [60]. Bu ölçek tablo 2 de gösterilmiştir. Fakat bazı hastalarda klinik hiperandrojenemi bulguları olmamasına

rağmen biyokimyasal hiperandrojenemi mevcuttur. Biyokimyasal olarak hiperandrojenemi tanısı koymak için; serum total testesteron değerinin > 2,08 nmol/L, free androjen index (FAI)'in > 6,18 ya da DHEAS seviyesinin > 300 uq/dl üzerinde olması gerekmektedir. Bu değerlerden herhangi birinin yüksekliği biyokimyasal hiperandrojenizme işaret eder [34]. PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi göstermede serbest testesteron değeri en duyarlı testtir fakat serbest testesteron ölçümleri standart olmadığı için 'free androgen index' hesaplaması daha güvenilirdir [61, 62]. 'Free androgen index' hesaplanmasında total testesteron ve SHBG değerleri kullanılmaktadır. Hesaplama aşağıda belirtildiği gibidir;

$$FAI = \text{Total Testosterone (nmol/ L)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/ L)}$$

Polikistik over sendromunda androjen ve östrojen üretimi artmıştır. Bu durum hastanın laboratuvar bulgularında; artmış serum testesteron, androstenedion, dihidroepiandosteron (DHEA), dihidroepiandosteron sülfat (DHEA-S), ve artmış östron seviyeleri olarak yansır.



Şekil 2 : Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemi

Bu skorlama kullanılarak hastalara belirlenen bölgeler için 0-4 arasında değişen bir puanlama yapılır ve sonucuyla hirsutizm derecesi belirlenebilir. 2008 yılında yapılan toplantıda Endocrin Society tarafından yayınlanan klavuzda 8 puan ve üzeri hirsutizm, 8-15 arası hafif hirsutizm, 16- 25 arası orta, 25 puan ve üzeri ağır hirsutizm olarak kabul edilmiştir [63]. Skorlama yapılırken hastaların etnik kökenleri ve genetik yapılarının kılınma üzerine etkisi olduğu bilinmelidir ve cut-off değerleri ona göre belirlenmelidir [64]. Amerika Birleşik Devleti'nde mFG skorlamasında alt limit 8 puan alındığında hirsutizm prevalansı ırk ayrımı yapmadan %4,6, beyaz ırkta %2,8 ve siyah ırkta %6,1 olarak bulunmuştur [65]. Daha ileri çalışmalar ile ırklara göre cut off değerlerinin belirlenmesi önemlidir, yapılan çalışmalara göre hirsutizm için mFG skorları İspanyollar için 10, İtalyanlar için 9, Şile için 5 ve Tayland için 3'ün üzerindeki değerler kabul edilmiştir [66, 67]. Tabii ki hastalarda bu hirsutizm skorlaması kullanırken, elde edilen puanın skorlamayı yapan kişiye göre değişmesi testi kısıtlayan faktörlerden biridir. Hastaların etnik kökenleri, genetik faktörler ve hastaların belirli bölgelerinde ciddi miktarda kılınma olmasına rağmen total skorlamasının düşük olabilmesi puanlama sistemini subjektif yapan faktörlerdir.

PKOS hastalarda bir çok endokrin hastalık ile benzer bulgulara neden olur, bu yüzden PKOS demek için ayırıcı tanı da diğer hastalıkları ekarte etmek gereklidir. Gebelik, hiperprolaktinemi, hipotroidi, hipogonadotropik hipogonadizm gibi bozukluklar genellikle oligoamenore ya da amenore ile bulgu verir, ama bu hastalarda androjen yüksekliği beklenen bir durum değildir. Hipernandrojenemini ile semptom veren ; konjenital adrenal yetmezlik, adrenal kaynaklı tümörler, cushing sendromu gibi medikal durumlar ayırıcı tanı için akılda tutulmalıdır. Bunların başında izole androjen yüksekliği ile seyreden endokrin hastalıklar gelmektedir. Tablo 2’te ayırıcı tanıya giren hastalıklar sıralanmıştır.



Tablo 2 : PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar.

Ayırıcı tanı	PKOS ile Ortak Özellik
Adrenal hiperplazi	<ul style="list-style-type: none">• Oligoanovulasyon• Hiperandojenizm
Androjen sekrete eden tümörler	<ul style="list-style-type: none">• Oligoanovulasyon• Hiperandojenizm
Cushing sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Oligoanovulasyon• Hiperandojenizm
Hiperprolaktinemi	<ul style="list-style-type: none">• Oligoanovulasyon
Hipotroidizm	<ul style="list-style-type: none">• Oligoanovulasyon• Kıllarda kabalaşma, saç dökülmesi
İnsülin direnci	<ul style="list-style-type: none">• Oligoanovulasyon• Hiperandojenizm
İyatrojenik	<ul style="list-style-type: none">• Oligoanovulasyon• Hiperandojenizm

2.5 Etiyopatogenez

Polikistik over sendromu kompleks bir endokrin bozukluk olarak değerlendirilir. Buna neden olan faktörler araştırıldığında genetik yapı, metabolik bozukluklar ve çevresel etkenlerinde rol oynadığı görülmüştür. Bu hormonal kaskadı bozan durumları anlamak için normal gonadotropin ve steroid sentezini, metabolizmasını iyi bilmek gerekir.

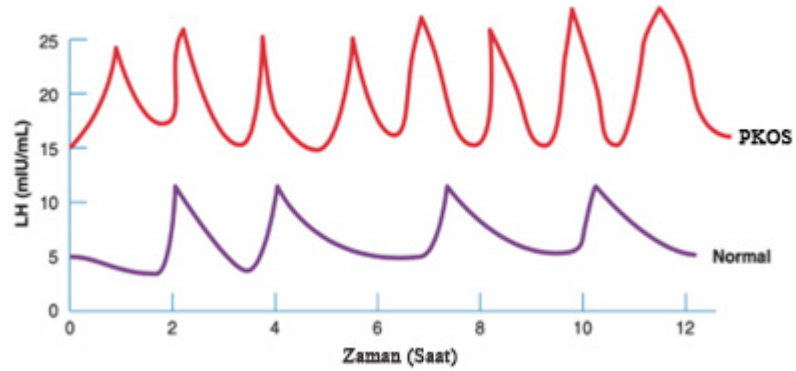
Sağlıklı bir bireylerde kanda dolaşan androjen overler ve adrenal bezler tarafından hipotalamo-hipofizer sistemden salgılanan ACTH ve LH bağımlı olarak üretilir. Ölçülen bu testosteronun yarısı over ve adrenallerden, yaklaşık diğer yarısı periferde androstenedion tarafından sentezlenir [68]. Androstenedion; over ve adrenallerden

salgılanan testosteron ve östrojen için major bir prekürsördür. Androstenedion overlerde sadece androjen üretimi için değil, FSH ve LH bağımlı olarak östradiol sentezinde de görev yapar ve folikül büyümesi ve seçiliminde yer alır. Normal bireylerde dolaşımda ki testosteronun %80'ni SHBG, %19'u albumine bağlı olarak, kalan %1'i ise serbest olarak taşınır.

2.5.1 Gonadotropin sentezi

Polikistik over sendromunun patofizyolojisinde gonadotropin sentezi ve salınımın mekanizması bilinmemektedir. Polikistik over sendromunda, hipotalamo-hipofizer aksın bozulmasıyla GnRH salınım paterni de bozulmuştur. Burada asıl patolojisinin GnRH salınımı üzerinde inhibisyon yapan opioid ve dopaminerjik sistemdeki bozukluklar olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde LH sekresyonu siklik olarak salgılanırken, bozulmuş GnRH salınımı sebebiyle saatlik LH yükselmeleri meydana gelir. LH hormon salınımının hem amplitudu hem de frekansı artmıştır [69, 70].

Yapılan çalışmalarda; prenatal dönemde yüksek düzey androjene maruz kalan bireylerde, erişkin dönemde GnRH salınımında bozukluk, LH salınımında ve frekansında artış bildirilmiştir [71, 72]. Kanda sürekli yüksek miktarda bulunan LH ovaryan androjen üretimini tetikler ve androjen yüksekliği meydana gelir. Artan androjen miktarı ile birlikte overlerde dominant folikül seçilimi için gerekli olan mikroçevre bozulur ve dominant folikül gelişemez ve seçilimi yapılamaz. Bu mekanizma sonucuyla ile kronik anovulasyon meydana gelir.



Şekil 3 : PKOS'ta LH salınımı

2.5.2 İnsülin sentez ve salınımı

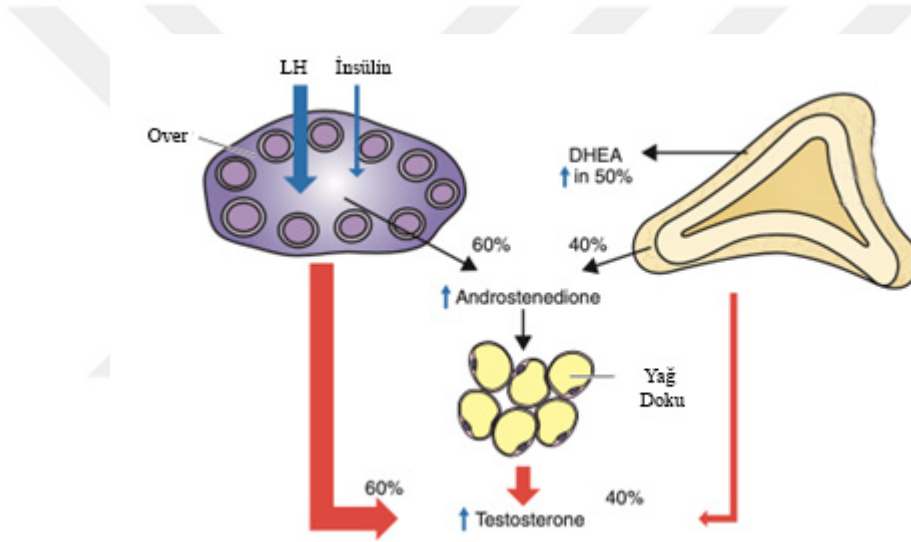
Glukoz intoleransı ile androjen yüksekliği arasında ilişkiyi ilk olarak Archard ve Thiers, 1921'de diyabeti ve hirsütizm olan kadınlarda tanımlamıştır [73]. Diyabeti olan kadınlarda kan glukoz düzeyinin dengelenmesi için gerekli insülin değerlerinin arttığı farkedilmiştir. Bunun en önemli nedeni mevcut insüline karşı gelişen antikorlar ve bunun sonunda oluşan insülin direncidir. Hiperinsülinemi uzun dönemde; insülin direnci, insülin reseptör mutasyonları, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi ve obezite gibi problemlere neden olur [74]. 1980 yılında yapılan bir çalışmada ilk defa insülin direnci ile PKOS arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir [75].

İnsülin direnci obez polikistik over sendromlu kadınlarda, zayıf PKOS lu kadınlara göre daha fazla görülür. Obez PKOS'lu kadınların yaklaşık %70-80'inde insülin direnci mevcut iken, zayıf PKOS'lu kadınlarda % 20-25 oranında izlenir [76]. Diyabetes mellitus tanısı olan kadınlar ile sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada ; tip 2 diyabetes mellitus tanılı kadınlarda PKOS görülme prevalansı 6 kat artmış bulunmuştur [77].

İnsülin direnci; PKOS'lu kadınlarda iki mekanizma ile androjen yüksekliğine sebep olur. Bunlardan biri ovaryen androjen üretimini arttırmak ve diğeri ise karaciğerde SHBG miktarını azaltmaktır [78]. İnsülin yapısı gereği anabolik bir hormondur ve vücutta yapım olaylarını düzenler. Overlerde bulunan teka hücreleri LH hormonu tarafından uyarılır ve androjen üretimi sağlar. İnsülin de teka hücrelerinde bulunan 'İnsülin Like Growth Faktör-1'(IGF-1) reseptör aktivitesini arttırarak LH ile birlikte androjen üretimini stimüle eder. İnsülin direncine sahip PKOS'lu kadınlarda bu mekanizma pozitif geri bildirim kaskadı ile sürekli olarak uyarılır ve artmış androjen üretimi meydana gelir. Polikistik over sendromlu kadınlara insülin direnci

2.5.3 Androjen sentezi ve salınımı

Hiperandrojenemi; kan da artmış miktarda bulunan serbest testesteron, total testesteron, androstenedion, DHEA ve DHEAS ile tayin edilir. Kanda dolaşan bu androjenlerin bir kısmı over bir kısmı ise adrenal bez kaynaklıdır. GnRH salınımı ile birlikte uyarılan LH, overlerde bulunan teka hücrelerinde androjen sentezini başlatır. PKOS da androjen sentezinin artışının nedenlerinden biri de LH salınımının ve biyoaktivitesinin artmış olmasıdır. İnsülin hormonu da teka hücrelerinde IGF-1 reseptörüne bağlanarak ve LH biyoaktivitesini arttırarak androjen üretimini tetikler. İnsülin direnci ya da hiperinsülinemiye sahip polikistik over sendromlu kadınlarda bu üretim sürekli devam eder ve hiperandrojenemi meydana gelir [82].



Şekil 5 : PKOS'ta androjen sentezi.

Artmış androjen üretimi overlerde lokal olarak da androjenik etki yapar ve over korteksinin büyümesine neden olur. Kalınlaşmış korteks yapısı ve kronik östrojen yüksekliği ile birlikte overden dominant folikül atılamaz. Bu şekilde polikistik over sendromunun tipik morfolojik yapısı olan inci dizilimi şeklinde görüntü meydana gelir. Yapılan çalışmalar göstermiş ki ; over korteksinin bu derece kalınlaşması folikül atılımını zorlaştırmıştır ve over kortekse yapılan cerrahi işlemler ile spontan ovulasyonlar bildirilmiştir. Bunların başında ovaryan drilling, wedge rezeksiyonu gibi işlemler gelir [83].

2.5.4 Genetik faktörler

Polikistik over sendromu genetik ve çevresel etkenlerin de patogenezinde rol aldığı bir endokrin bozukluktur. Ailesinde kız kardeş ya da alt kuşak akrabalarda polikistik over sendromu olan kadınlarda metabolik bozukluk görülme riski de artmıştır. Bunların başında insülin yüksekliği, insülin direnci ve lipit profil bozuklukları gelir. Geniş çaplı yapılan gen çalışmalarında polikistik over sendromu ile ilgili bir çok gen tanımlanmıştır. Bunların bazıları gonadotropin sentez bozukluğunu, bazıları hücre temelli apoptosis bozukluklarını açıklamaktadır. Bu genlerin başında DENND1A (farklı eksprese edilen normal ve neoplastik hücre alanı içeren protein 1 A) ve THADA (troid adenoma ilişkili protein) gibi apoptoz ve endositoz mekanizmalarını düzenleyen genler gelmektedir [84].

2.6 PKOS ve Metabolik Bozukluklar

Polikistik over sendromu kompleks bir endokrin bozukluktur. Bozulmuş hipotalamo-hipofizer aks ve beraberinde eşlik eden metabolik dengesizlikler kadınlarda ek hastalık insidansını arttırmıştır. Bunların başında; bozulmuş açlık glukozu ve bunun beraberinde getirdiği insülin direnci gelmektedir. PKOS'lu kadınların uzun dönem sağlık problemlerinin başında; dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi durumlar gelir.

2.6.1 İnsülin Direnci

İnsülin ; pankreasın beta hücrelerinden salgılanan anabolik bir hormondur. Bu salgı mekanizmasını dengeleyen bir çok etken vardır fakat bunların içinde en önemli olan faktör kan glukoz düzeyidir. İnsülin direnci; bozulmuş kan glukoz değerlerine pankreas tarafından aşırı insülin salgısı ile verilen cevaptır. Yani kan glukoz dengesizliği ile birlikte, hiperinsülinemi meydana gelir. Hastalar da bu metabolik durumun uzun süre devam etmesi pankreasta insülin salınım bozukluğuna ve nihayetinde tip 2 diyabetes mellitusu neden olur.

Polikistik over sendromu olan kadınlar da insulin direnci gelişme sıklığı %30-35 olarak belirlenmiştir ve PKOS sahip kadınlarda 40 yaşından sonra %10 oranda tip 2 diyabetes mellitus gelişir [2, 85]. Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) PKOS'a sahip

kadınların %50 ile %80'i obez olarak izlenmiştir [61]. ABD'de yapılan bir başka kohort çalışmasında PKOS'lu kadınların %30-35'inde glukoz intoleransı, %8-10'nun da tip 2 diyabetes mellitus bildirilmiştir [85, 86].

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi kronik inflamasyon ile de ilişkilidir. Regule olmayan kan glukoz düzeyi, hücre temelli endositoz ve apoptosis mekanizmasını bozar. C- reaktif protein, interlökin-6, lökositöz ve diğer inflamatuvar belirteçleri yükseltir.

İnsülin direncini belirlemek için yapılan bir kaç test mevcuttur. Bunların temel amacı insülin direncini gösteren duyarlılık testleridir. İnsülin direncini değerlendirmede testler invaziv ve noninvaziv olarak ikiye ayrılır.

Altın standart hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir, bunun yanında diğer invaziv testler; IV glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi, insülin duyarlılık testi, sürekli glukoz infüzyon testi olarak bilinir. Bu testler pahalı, invaziv, yatış gerektiren ve günlük kullanımda pratik olmayan testlerdir.

İnsülin direncini değerlendirmeyi sağlayan diğer yöntemler; oral glukoz tolerans testi (OGTT), açlık insülin testi, açlık glukoz/açlık insülin oranı, homeostatik model değerlendirme (HOMA), kantitatif insülin duyarlılık indeksi (QUICKI) olan noninvaziv testlerdir [87-89]. Belirtildiği gibi insülin direncini değerlendirmede tek bir test yoktur, fakat bunların içinde OGTT ve HOMA günlük kullanımı noninvaziv, hızlı ve kolay olması sebebiyle sık tercih edilir. HOMA indeksinin değeri insülin direnci ile doğru orantılıdır. HOMA -IR cut-off değeri Avrupa toplumunda 2.04-2.7 arasında değişiklik göstermektedir [90].

PKOS'lu kadınlar glukoz intoleransını ya da diyabet varlığını değerlendirmek için 2 saatlik OGTT testi önerilmektedir. OGTT ise 75 ve 100 gr glukoz yükleme testi ile yapılır ve 0. ile 2. saat glukoz değerleri ölçülür. PKOS'lu kadınların %35 inde bozulmuş OGTT değerleri izlenir [91]. Polikistik over sendromu olan kadınlarda açlık glukoz değerleri normal değerlerin yaklaşık 20-30 mU/ml daha fazla olması insülin direncinin bir göstergesidir. Çünkü insülin direncini erken farketme ve tedaviye

başlamak, hastalarda ilerleyen dönemde tip 2 diabetes mellitus gelişmesini önlemektedir [92].

İnsülin direncinin laboratuvar bulguları gibi klinik bulguları da vardır. Santral obezite ve akantozis nigrigans en sık saptananlardan biridir. Akantozis nigrigans boyunda hiperpigmente hiperkeratoz deri bulgusudur. İnsülin direnci ve hiperinsulineminin bir işareti olarak düşünülmektedirler. İnsülin mitojenik bir hormon olduğu için epidermal derinin bazal tabakalarında hiperplaziyi indükleyerek cildin katlantı bölgelerinde gri-kahverengi kadifemsi, hiperpigmente değişime yol açarak akantozis nigrikans oluşumuna neden olur.

PKOS'lu kadınlar da yaştan bağımsız olarak, gestasyonel diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet prevalansının arttığı ve bunun Asya'da 5 kat, Amerika'da 4 kat ve Avrupa'da 3 kata arttığı belirtilmiştir. Eğer bu hastalara obezite de eşlik ediyorsa, riskin daha da arttığı bildirilmiştir. PKOS'lu tüm kadınlarda glisemik durum başlangıçta değerlendirilmelidir. Daha sonra, diğer diyabet risk faktörlerinin varlığından etkilenerek, değerlendirme her bir ila üç yılda bir yapılmalıdır. Bu değerlendirmede glukoz toleransını belirlemek için oral glukoz tolerans testi (OGTT) ya da HbA1c testi yapılmalıdır. PKOS'lu yüksek riskli grup VKİ > 25 kg/m² (Asya ırkında bu değer VKİ>23 kg/m²), bozulmuş glukoz toleransı ya da gestasyonel diyabet öyküsü olan, ailesinde tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü olan gruptur. Bu yüksek gruptaki PKOS'lu hastalara prekonsepsiyon aşamasında gebelik planlaması için OGTT önerilmelidir [48].

2.6.2 Kronik inflamasyon ve Oksidatif Stress

Polikistik over sendromu patofizyolojisi halen net olarak belirlenmemiş ve tartışmalı bir konudur. Metabolik ve hormonal faktörlerin baş rol aldığı bu süreçte araştırmacılar inflamatuvar hasar ve oksidatif stress mekanizmalarının da üstünde durmaktadır. İnsülin direnci, santral obezite ve androjen yüksekliğinin hücrel hasarı tetiklediği serbest oksijen radikallerinin artması ile kronik inflamatuvar sürece neden olduğu savunulmaktadır. Oksidatif hasarın belirlenmesinde temel nokta ; antioksidan – serbest radikal dengesinin bozulması ve serbest oksijen radikallerinin artışı ile meydana gelir. Bu durum hücrede anlık hasara yol açsa bile asıl önemli nokta;

hücrelerin sürekli oksidatif hasara maruz kalması ve apoptosis mekanizmalarının bozulması ile kronik hastalıklar ve kansere neden olmasıdır[93].

Polikistik over sendromu ve androjen yüksekliği olan kadınlarda oksidatif hasarın daha çok olduğu gözlemlenmiştir ve bu konu hala tartışmaya açıktır [94]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlar ile aynı yaş ve VKİ sahip sağlıklı kadınlar karşılaştırılmış ve CRP, TNF-a, IL-18, IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1-a (MIP -1a) gibi proinflamatuvar belirteçlerin artmış olduğu bulunmuştur [95, 96].

Mevcut kronik inflamatuvar durumu tetikleyen diğer iki önemli mekanizma ise hiperinsulinemi ve obezitedir. Lim ve ark. yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı %49 olarak gösterilmiştir [97]. Hiperandrojeneminin önemli bir bulgu olduğu PKOS'da androjen yüksekliğinin adipoz dokularda lipid yapımını indüklediği ve visseral tip obeziteyi tetiklediği düşünülür ve adipoz dokuda artan lipoliz ile birlikte inflamatuvar prosesi başlatan kemokinlerin ve sitokinlerin salınımı artar. Bu durum endotelial hasar için zemin hazırlar damar duvarında aterom plakları oluşur ve koroner kalp hastalık riskini artırır [98]. PKOS'lu kadınların karotis arterine yapılan ultrasonografide damar duvarında ki intima tabakasının kalınlaştığı gösterilmiştir [99].

Bu kronik inflamatuvar durum sadece damar yapılarını değil, endometriyal dokuda da meydana gelebilir. Uterusta oluşan bu kronik inflamasyon ; erken hafta gebelik kayıpları, plasental yetmezlik gibi komplikasyonlara neden olabilir. PKOS'lu kadınlarda erken hafta gebelik kaybı oranı %30-50 arasında bildirilmiştir [100]. Genel popülasyonda erken gebelik kayıplarının en sık nedeni anöploididir, PKOS'lu kadınların erken gebelik kayıpları incelendiğinde anöplöidi oranı PKOS olmayan kadınlara göre anlamlı oranda düşük %28,1 olarak bildirilmiştir [101]. Bu bilgiler PKOS'da gebelik kayıplarının endometriyal nedenlerden kaynaklandığını düşündürür. Glikodelin ; progesteron tarafından salınımı sağlanan bir glikoproteindir ve fetusun implantasyonu için önemli rol oynar. Yapılan bir çalışmada PKOS'a sahip kadınların kan serum değerlerinde ve endometriyal dokularında glikodelin ekspresyonu azalmış olarak bulunmuştur [102].

Bozulmuş kan glukoz seviyeleri nedeniyle meydana gelen hiperglisemi oksidatif hasar mekanizmasında önemli rol oynar. Vücutta yüksek düzeyde bulunan glukoz ; lipid, protein gibi yapılarda nonenzimatik sakarifikasyon gerçekleşip yeni son ürünler meydana gelir. Bunlar; 'Advanced glycation end product'(AGE) isimlendirilir. Renal yetmezlik, diyabet, ateroskleroz gibi hastalıkların patogenezinde bu ürünlerin rol aldığı düşünülmektedir. PKOS hastalarında bu AGE ürünlerinin artmış olarak izlenmiştir. Artmış AGE düzeyleri, granuloza ve teka hücrelerinde steroid sentezini tetikler ve folikül gelişimi için gerekli mikroçevreyi bozar [103]. AGE ; serbest oksijen radikallerin oluşumuna neden olarak antioksidan / oksidan dengesini bozar ve hücre içi hasar meydana getirir [104].

PKOS da oksidatif hasarı açıklayabilecek başka teoriler de mevcuttur. Bunlardan birincisi; hücrede kopyalanan mitokondriyal DNA (mtDNA) sayısı, diğeri ise mitokondriyal gen mutasyonlarıdır. PKOS sahip kadınlarda kopyalanan mtDNA sayısı sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur ve semptomlarının ciddiyeti ile mtDNA sayısı arasında negatif bir korelasyon vardır [105]. Yapılan çalışmalarda mitokondriyal transfer RNA (mt-tRNA) üzerinde tek gen mutasyonları tespit edilmiş ve bu hasta gruplarında ek metabolik hastalıkların (diyabetes mellitus, hipertansiyon) sık olduğu bildirilmiştir [106]. PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kadınların oksidatif hasar yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada; süperoksid dismutaz, homosistein, glutatyon, paraoksanaz-1 gibi antioksidan markerlerin daha düşük olduğu izlenmiştir [107]. Cozzolino ve ark. yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınların oositlerinde oksidatif hasar ve mitokondriyal disfonksiyon tespit edilmiştir. Önemli genlerin ve tRNA'ların kopyalandığı mtDNA bölgelerinde mutasyonlar gösterilmiş ve granuloza hücrelerinde hasar ve ölüm bildirilmiştir [108].

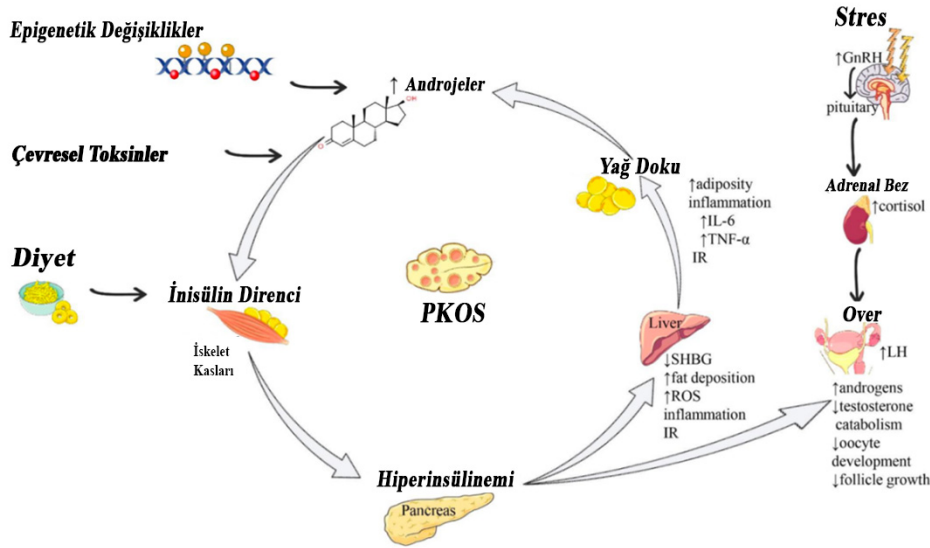
İnflamasyon, vücudun maruz kaldığı patojen olan ya da olmayan etkenlere karşı verdiği bir hücrel yanıtıdır. Bu yanıtı sitokin ve kemokin adı verilen hücreler arası ilişkiyi düzenleyen, proliferasyon ve apoptos mekanizmalarında görev alan moleküller ile yapar. Patojenlere ya da hücrede hasar oluşturacak etkenlere sürekli maruziyet sitokinlerin aşırı salınımına ve endotelial hasara neden olarak başta kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus gibi metabolik hastalık riskini artırır [109]. Bozulmuş kan şekeri ve bunun beraberinde getirdiği insülin direnci hücrelerde kronik inflamasyona neden olur. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda IL-18, MCP-1, MIP-1a gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı gözlenmiştir [110] [111].

IL-18 ; IL -1 ailesine ait sitokindir ve metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci gibi hastalıklarda risk belirleyici olduğu gösterilmiştir. IL-6 karaciğerden CRP salınımını tetikleyen önemli bir sitokindir ve PKOS ile ilişkisi net olarak anlaşılmamıştır. PKOS'lu kadınlarda IL-6 düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, PKOS ile ilişkisi gösterilmeyen çalışmalar da mevcuttur [112]. Tümör nekroz faktör alfa (TNF -a) visseral yağ dokudan salınan ve insülin direnci ile ilişkisi gösterilen bir sitokindir. Yapılan meta analiz çalışmalarında TNF-a ile PKOS arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konmamıştır [113].

CRP karaciğer ve yağ dokudan salgılanır ve salınımı IL-6 ve TNF-a tarafından düzenlenir. Bu konuda yapılan araştırmalarda; polikistik over sendromuna sahip olan kadınlarda kronik inflamasyonu en iyi gösteren marker C- reaktif protein (CRP) olarak değerlendirilmiştir. PKOS'lu kadınlarda CRP değerinin <1 mg/L altında olması normal, 1-3 mg/L değerleri düşük dereceli kronik inflamasyonu, 3-10 mg/L arasında ki değerleri yüksek dereceli kronik inflamasyona işaret eder. CRP nin 10mg/L üzerinde olması ise akut inflamasyonun belirtecidir [114]. 31 klinik çalışmanın yer aldığı bir meta analiz de CRP'nin PKOS'lu kadınların ;%96 sında yüksek olduğu izlenmiştir [113]. Toulis ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ; metformin ile tedavi edilen PKOS hastalarının tedavi sonrası CRP değerlerinin anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir [115]. Bu da insülin direnci ile inflamasyonun ilişkisini kuvvetlendirmiştir.

Obezite; vücut kitle indeksinin 30 kg/m² ve üzeri olan durumlar için kullanılan bir terimdir. Her yıl insidansının giderek artması ve beraberinde getirdiği ek hastalıklar

sebebiyle önemli bir sağlık problemidir. Obezite bozulmuş glukoz metabolizması ve insülin direnci ile birlikte kronik inflamasyon ve oksidatif hasar için öncül bir durumdur. Hücre içine glukoz alımının bozulması, kompanseuar olarak artan insülin değerleri ve bozulan fosforilasyon mekanizmaları ile insülin reseptörlerindeki değişim inflamatuvar kaskadı başlatır. Kanda TNF-a, IL-6, IL-18 ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin artışı olur [116]. Obezitenin insülin direnci ile birlikte kronik inflamatuvar süreç için hem nedensel hem de sonuçları ile ilişkisi vardır [117]. Örneğin yağ dokusundan salınan leptin ; proinflamatuvar süreci tetikleyen bir hormondur. Obez kişilerde artmış leptin seviyesi ; TNF-a, IL-6, IL-12 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır [118]. Ayrıca yağ dokuda artan lipoliz ve açığa çıkan yağ asitleri, mitokondriyal hasar oksidatif reaksiyonları tetikleyerek oksidatif strese neden olur [119].



Şekil 6 : PKOS'ta hasar mekanizması.

Resim de görüldüğü gibi PKOS'da oksidatif hasara neden olan bir çok etken vardır. Bunların kümülatif etkileri sonrası serbest radikal dengesi bozularak oksidatif hasar meydana gelir. Çevresel toksinler, DNA hasarı, stress ve metabolik dengesizlikler bu durumu tetikleyen başlıca unsurlardır. Hiperinsülinemi ile birlikte karaciğer ve overler üzerinde inflamatuvar süreç tetiklenir. Karaciğerden TNF-a, IL-6 sitokin salınımı başlar ve overlerde insülin LH benzeri etki yaparak androjen sentezini tetikler. Androjen yüksekliğinin kronik olarak devam etmesi insülin direncini artırır ve kısır

bir döngü meydana gelir. Bu kronik süreç hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve obezite ile devamlı ağırlaştırılır [120].

2.6.3 Metabolik Sendrom ve PKOS

Metabolik sendrom ; son on yılda tanımlanan insülin direnci ve lipid profil bozukluğu ile giden medikal bir durumdur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir [121].Tanı kriterlerinin geniş olması ve günlük pratikte kullanılabilmesi amacıyla ; Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), American Heart Association/National Heart Lung Blood Institute (AHA), International Diabetes Federation (IDF) tarafından yapılan konsesüs toplantılarında belirtilen metabolik sendrom kriterlerinden en az 3 tanesinin olması hastaların metabolik sendrom tanısı alması için yeterlidir [122-124].

Metabolik sendrom tanı kriterleri aşağı tabloda belirtildiği gibidir.

Tablo 3 : Metabolik sendrom tanı kriterleri

Abdominal obezite, Bel çevresi	Erkeklerde > 102cm Kadınlarda > 88cm
Trigliserid düzeyi	>150 mg / dl
HDL düzeyi	Erkeklerde < 40 mg/dl Kadınlarda <50 mg/dl
Kan basıncı	>130/85 mmHg
Kan glukoz yüksekliği	>110 mg/dl

Yapılan bir meta analiz çalışmasında ; sağlıklı kadınlar ile PKOS hastaları karşılaştırıldığında tip 2 diyabetes mellitus riski 4 kat, kardiyovasküler hastalık riski 2 kat artmış olarak gösterilmiştir [125, 126]. Obezite ve insülin direnci hiperandrojenizmi tetikleyerek PKOS'un semptomlarını şiddetlendirir [127]. VKİ'leri aynı olan sağlıklı ve PKOS'lu kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada; PKOS'lu grupta metabolik sendrom sıklığı artmış olarak izlenmiştir. Bu da metabolik sendrom patogeneğinde insülin direncinin önemli bir etken olduğunu göstermektedir [128].

Metabolik sendrom sıklığının obezite ile ilişkisini açıklayan bir başka teoride yağ dokusunun eşik değerin üstünde yağ depolaması ve lipoliz ile açığa çıkan yağ asitlerinin insülin direncini arttırmasıdır. Ayrıca artmış yağ asitleri visseral organlar üzerine yarattığı lipotoksik etki santral obeziteyi kolaylaştırılır ve metabolik sendrom riskini arttırır [129, 130].

Tüm bu metabolik parametrelerin birleştiği nokta bozulmuş kan glukoz düzeylerinin başlatmış olduğu kaskaddır. Pankreastan normal miktarda salgılan insülin kan şekerini regüle edemeyince insülin miktarı arttırılarak hiperinsülinemi meydana gelir. Bu durumun kronik olarak devam etmesi pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını bozar ve beta hücre disfonksiyonu meydana gelir, bu sebeple yeteri kadar insülin üretilemez ve kan insülin miktarı düşer. Tüm bu süreç hastalarda tip 2 diyabetes mellitus hastalığının meydana gelmesi ile sonlanır [131]. İnsülin miktarının fazla olmasına rağmen, oluşan insülin direnci nedeniyle hücrelerin glukoz alımı bozulur. Bu dirence sebep olan nedenlerden biri insülin reseptörlerinde meydana gelen serin aminoasitindeki fosforilasyondur ve bu insülinin reseptör aracılı çalışma mekanizmasını bozar [132]. Karaciğer ve kas dokularının glukoz alımının bozulması karaciğerde SHBG üretiminin azalması ve insülinin direkt ve dolaylı etkileri ile adrenaller ve overlerden androjen salınımını arttırması hiperandrojenemiye yol açar [133].

PKOS sahip kadınlarda obezite sık görülen bir durumdur, hipotalamo-hipofizer aksın ve gonotropin sentezinin bozulması ile PKOS'lularda anovulatuvar sikluslar meydana gelir. Buna neden olan etkenlerin başında obezite gelmektedir. Vücutta artan adipoz doku miktarı ile birlikte aromataz enzim aktivitesi ile kanda östrojen miktarı artar. Kronik hiperöstrojenemik bu durum FSH baskılanmasına sebep olur, overlerde dominant folikül seçilimi yapılamaz ve ovulasyon gerçekleşmez. Polikistik over sendromu olan obez kadınların kilo vermeleri ile menstrual sikluslarının düzene girdiği ve ovulatuvar siklusların başladığı gösterilmiştir [134].

İnsülin direnci lipolizi indükleyerek kanda serbest yağ asitlerinin trigliserid ve LDL artışına ve HDL düzeylerinin azalmasına neden olur. Obezite, bozulmuş glukoz düzeyleri ve nihayetinde tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalar da karaciğerin nonalkolik steatozu izlenir. Trigliserid ve LDL miktarının artması, kan damarlarında endotel hasarına bağlı aterosklerotik plakların birikerek damar duvar yapısının bozulmasına neden olur. Bu durum uzun dönem de kardiyovasküler hastalık riskini arttırıp, pıhtılaşmaya olan eğilim ile hipertansiyondan ani kardiyak ölüme gidebilecek sonuçlar doğurabilir [36].

Amerika ve Asya ırklarında yüksek VKİ olan PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı artmış olarak izlenir, bununla beraber Avrupa toplumunda VKİ normal olan PKOS'lu kadınlarda da metabolik sendrom sıklığı artmıştır [97]. Farklı etnik gruplar ve ırklarda PKOS sıklığının değişkenliği ve bunun birlikteliğinin vücut ağırlığından bağımsız oluşu PKOS'daki metabolik sendrom ilişkisinin araştırılmaya açık bir konu olduğunu gösterir. Yapılan bir çalışmada PKOS'a sahip kişilerin karbonhidrat metabolizmalarını düzenleyen gen ekspresyonlarında farklılaşmış alanlar olduğunu göstermiştir [135]. Goverde ve ark. yaptığı bir çalışmada FAI > 4,5 mg/l ve artmış bel/kalça oranlarının metabolik sendrom riskini arttırdığı belirtilmiştir [136].

PKOS alt fenotipleri ile metabolik sendrom ilişkisi araştırılmış ve metabolik sendrom prevalansının en sık fenotip A ve fenotip B de izlendiği görülmüştür. Ayrıca obezite, dislipidemi ve diyabet sıklığı da bu iki fenotipte artmış olarak izlenmiştir [126, 137].

2.7 Tedavi

Polikistik over sendromunun tedavisi multidisipliner yaklaşımlar gerektirir. PKOS'un semptom yelpazesinin geniş olması nedeniyle hastaların primer yakınmaları da farklılık gösterebilir ve tedaviler kişiye özel oluşturulmalıdır. Menstruel düzensizlik, kıllanma artışı, anormal uterin kanama, infertilite hastaların sıklıkla polikliniğe başvurma nedenleridir. Bu bulgular değerlendirilirken hastaları; insülin direnci, tip 2 DM ve dislipidemi açısından da değerlendirip gelecekte metabolik sendrom açısından riskleri araştırmak gereklidir. Tedavi seçenekleri semptomlara yönelik olmalıdır. Hastaların tedavilerinde ki amaç ; hastaların vücut kitle indeksinin normal sınırlarda tutmak, Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini

azaltarak metabolik sendromdan korumak ve hiperandrojenizm bulgularını düzeltip ovulatuvar sikluslar sağlamaktır. Bunların yanında östrojenin endometrium üzerindeki proliferatif etkilerini dengeleyerek anormal uterin kanamaları önlemektir [138].

Tedavi protokolleri aşağıda gösterildiği gibidir;

Tablo 4 : PKOS'ta tedavi.

Hiperandrojenemi	Menstruel Disfonksiyon	Ovulasyon İndüksiyon	Metabolik Sendrom
Kombine oral kontraseptifler	Kombine oral kontraseptifler	Klomifen sitrat	Yaşam tarzı değişikliği
Progestinler	Progestinler	Letrozol	Kilo verme
Uzun etkili GnRH analogları	Rahim içi araçlar	Rekombinant FSH	Metformin
Metformin		Human menapozal gonadotropin	Tiyazolidindion
Antiandrojenler		Ovaryan drilling	

Polikistik over sendromu olan hastalara ilk yaklaşım yaşam tarzı değişiklikleridir. Danışanların öncelikle kilo vermeleri sağlanarak, insülin metabolizma bozukluğunun getireceği riskler önlenmelidir. Çalışmalar göstermiş ki, polikistik over sendromuna sahip hastaların %2-5 arasında değişen oranlarda kilo vermeleri ile menstruel siklusun düzelmesi ve kan glukoz ve lipit parametrelerinde iyileşme görülmüştür [139]. Özellikle obez PKOS'lu hastalarda ilk seçenek tedavi kilo vermeyi sağlamaktır [140]. Egzersiz ve kilo kaybı ile birlikte, kan glukoz regülasyonu sağlanır, insülin direnci

azalır, karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimi artarak androjenemi tablosu düzelir. Ovulasyon düzene girer ve gebelik şansı artar.

Menstruel periyot düzensizliklerin tedavisinde ki amaç hastaların periyotlarının düzenlenmesi ve ara kanamalarının giderilmesidir. Kombine oral kontraseptif (KOK) tedavisi ile endometriyumdaki hiperplazi önlenir ve anormal uterin kanamalar tedavi edilebilir. Ayrıca KOK kullanımı ile ovulasyon düzenlenir hastaların menstrual siklusları düzene girer. KOK kullanımı kontraendike olan hasta gruplarında sadece progesterinler ya da rahim içi araçlar kullanılabilir.

Hirşutizmin tedavisinde yine öncelikle ilk hedef hastaları ideal vücut ağırlığına kavuşturmaktır. KOK'lar overlerden LH bağımlı androjen üretimini baskılar ve karaciğer de SHBG üretimi indükleyerek hiperandrojenizm tedavi eder [141]. Antiandrojen kullanımı da hirşutizm için bir diğer seçenektir, fakat hastalar tedavi süresince kontrasepsiyon açısından bilgilendirilmeli ve bu tedavi ile birlikte korunma yöntemleri iyice anlatılmalıdır. Sprinolakton ve Finasteride hirşutizm tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilen antiandrojenlerdir [142, 143].

Polikistik over sendromunun üreme çağı hasta grubunda sık görülmesi nedeniyle hastaların primer yakınmalarının başında çocuk istemi gelmektedir. PKOS'lularda sağlıklı kadınlarda ki gibi her ay ovulasyon olmaz ve bundan dolayı gebe kalma süreleri uzar. Ovulasyon indüksiyon için tedavide kullanılan ilaçlar Klomifen Sitrat (CC) ve Letrozol olarak bilinir. Klomifen sitrat bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür, hipotalamusta östrojen reseptörlerine bağlanarak FSH salınımı artırılır ve ovulasyon gerçekleşir. Letrozol ise bir aromatoz inhibitörüdür, androjenlerden östrojen üretimini bloke eder ve östrojen miktarının azalması ile FSH üzerindeki negatif geri bildirim kalkar, ovulasyon meydana gelir. PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyon için tedavide ilk tercih edilen ajan Letrozoldür [48]. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada Letrozol (aromatoz inhibitörü) kullanımı ile Klomifen Sitrat karşılaştırılmış ve Letrozol ile indüklenen hastalarda ovulasyon oranlarının, canlı doğum oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir [144]. Letrozol'ün, PKOS ovulasyon indüksiyon tedavisinde ilk tercih ajan olarak kullanılması halen tartışılmaktadır çünkü FDA (Food and Drug Administration) ilk ajan olarak onaylamamıştır. Ovulasyon indüksiyon tedavisi ile gebe kalamayan

hastalar için diğer seçenek olan, invitro fertilizasyon (IVF) yöntemi seçilebilir. Gonadotropin kullanımı ile hastalarda ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) gelişebilme riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Metabolik hastalık riskini azaltmak için ilk düzeltilmesi gereken parametre insülin direncidir. Regule olmayan kan glukoz düzeyleri, kompansetuvar mekanizmanın neden olduğu hiperinsülinemi ve bu durum kronik olarak devam etmesi ile işlevi bozulan pankreatik beta hücreleri hastalarda sonunda tip 2 diabetes mellitusa neden olur [145]. Polikistik over sendromuna sahip kadınlarda 40 yaş sonrası %10 prevalans ile tip 2 diyabetes mellitus gelişir [86]. Metformin ; biuguanid grubu oral yolla kullanılan bir insülin duyarlaştırıcı ajandır. Tüm dünyada herhangi bir kontraendikasyon yoksa tip 2 diabetes mellitus tedavisinde ilk seçenek ajan olarak kullanılır. Metforminin etki mekanizması řu şekildedir; karaciğerde hepatik glukoneogenezi inhibe eder, barsaklardan glukoz emilimini azaltır, dokuların insülin duyarlılığını artırır ve lipozi inhibe ederek serbest yağ aside oluşumunu azaltır [146]. Metformin kullanımında gastrointestinal yan etkiler (mide bulantısı, kusma,ağızda metalik tat, ishal ve kabızlık) bildirilmiştir. Tedaviye düşük dozlarda başlanıp tolerans durumuna göre doz arttırımı yapılmalıdır. Tiyazolidenion bir başka insülin duyarlaştırıcı ajandır. PPARq reseptör agonisti olarak görev yapar, bu reseptör lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında nükleer transkripsiyon faktör olarak görevlidir. Kardiyotoksik yan etkilerinden dolayı kullanım alanları sınırlıdır [147].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Yöntemi ve Etik Kurul Onayı

Bu prospektif vaka kontrol çalışmasına 2022 Nisan ve Kasım ayları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kadın Hastalıkları polikliniğine başvuran ve Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen olgular dahil edilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.06.2022 tarihinde E.67042 kayıt numarası ile alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

Çalışmaya dahil olan hastalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara aynı doktor tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen vakalar 3 gruba ayrılmış olup, toplam 178 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Üreme çağında 16-40 yaş Rotterdam PKOS tanı kriterlerine göre tanı alan 112 hasta PKOS grubunu oluşturdu. Kontrol grubu (n=66) herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizmi bulunmayan üreme çağındaki (16-40 yaş) başka nedenlerle jinekolojik polikliniğe başvuran (örneğin kontrasepsiyon hakkında danışma) sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışma grubu 2 alt gruba ayrıldı. PKOS tanısı alan ve biokimyasal hiperandrojenemisi olmayan 65 hasta grup 1'e, biyokimyasal hiperandrojenizmi saptanan 47 hasta grup 2'ye dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların yaşı, medikal geçmişi, menstrüel periyot düzenleri, ek hastalıkları sorgulanmıştır. Boy, kilo, VKI, bel -kalça çevresi ve tansiyon ölçümleri yapılmıştır. Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsütizm ve/veya akne varlığı esas alındı. Hastaların hirsütizm skorları, Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemi kullanılarak belirlendi. Skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsütizm var olarak kabul edildi [63]. Bel çevresi, umbilikus hizası esas alınarak; kalça çevresi, büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel/kalça çevresi oranları hesaplandı. Tüm gruplara Bezmialem Vakıf Üniversitesi hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde aynı doktor tarafından Siemens marka ultrasonografi cihazı ile

ultrasonografi yapılmıştır. Transabdominal ultrason için 5 mHz, transvaginal ultrasonografi için 7 mHz prob kullanılmıştır. PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu[1]. Tanı, diğer etiolojik nedenler ekarte edildikten sonra, aşağıdaki üç kriterden en az herhangi ikisinin varlığında konuldu. 1. Oligo/anovulasyon 2. Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi 3. Ultrasonografik polikistik over görünümü (over volümünün 10 mm üzeri olması veya 9-12 mm boyutlarından 12 ve üzeri folikül görülmesi) şeklindedir.

3.2 Dahil edilme ve Dışlama Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil olma kriterleri; 16-40 yaş arası PKOS tanısı alan üreme çağı kadınlardan oluşmaktadır. Dışlanma kriterleri ise; oral kontraseptif veya başka hormonal preparat kullanan, sigara içen, Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, gebe olan veya emziren hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroit disfonksiyonu, hiperprolaktinemisi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, insülin salgılanmasını ve fonksiyonunu, seks hormonları ve lipit profilini etkileyen veya değiştiren herhangi bir ilaç kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan androjen yüksekliği olmayan grupta 1 hasta, androjen yüksekliği olan grupta 4 hasta kan serum örnekleri yetersiz olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 Bakılan Parameteler

Çalışmaya katılan tüm kadınlardan kan tetkikleri istenmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinden ; FSH, LH, E2, prolaktin, TSH, 17- OH progesteron, DHEAS, SHBG, total testesteron, androstenedion, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid ve CRP incelenmiştir. Kan örnekleri erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış mensin 2-5. günlerinde) 12 saat açlık sonrası antekubital venöz kandan alındı. Örnekler antikoagulan madde içermeyen tüplere aktarıldı. Üç bin rpm devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Epandorf tüpler içinde çalışma zamanına kadar – 20 °C'de saklandı.

Örnekler derin dondurucudan çıkarılıp sonra oda ısısına getirildikten sonra değerlendirildi.

Serum açlık glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve malondialdehit ölçümleri kolorimetrik yöntemle (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japan); insülin, LH, FSH ve total testosteron ölçümleri elektrokemilüminesans yöntemiyle (Roche Cobas E411, Roche-Hitachi Diagnostics, Japan); seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesi kemilüminesans yöntemiyle (Immulate 2000, DPC, Los Angeles, USA) hesaplanmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki kadınlardan menstrüel siklusları bittikten sonra tekrar çağrılarak enflamatuvar ve oksidatif stres durumlarının değerlendirilmesi için tekrardan kan örnekleri alındı. Bunun nedeni menstrüel siklus sırasında enflamatuvar veya oksidatif stress markırlarında oluşabilecek değişikliklerin çalışmada kullanılan markırları etkilemesinin önüne geçmektir. Kan örneklerinin serum plazmaları ayrılarak elde edilen materyallerden enflamatuvar durumun değerlendirilmesi için TNF- α , IL-6, IL-1 β , oksidatif stres durumunun değerlendirilmesi için total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TAS), total tiyol (TT), natif tiyol (NT) düzeyleri farklı fotometrik yöntemlerle ölçülmüştür. Ayrıca oksidatif stres indeks (OSI) ve disülfit düzeyleri de matematiksel denklemlerle hesaplanmıştır. DNA hasarı düzeyleri ise comet assay metodu ile ölçülmüştür.

İnsülin direncinin belirlenmesinde, HOMA-IR (Homeostasis model assesment of insülin resistance) kullanıldı. HOMA-IR [açlık plazma insülin (mIU/L) x açlık plazma glukoz (mmol/L)/22.5] formülü ile hesaplandı ve 2.5 üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi [90]. Biyokimyasal hiperandrojenizm değerlendirilmesinde kullanılan serbest androjen indeksi, [Total testosteron (nmol/L) / SHBG (nmol/L)] x 100 formülü ile hesaplandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın power analizi'Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress

markers'makalesinde IL-18 değerine $p=0.04$ değeri baz alınarak yapıldı. One-Way ANOVA testi için yapılan g¼c analizinde 3 grubun karşılaştırılması için g¼c $(1- \beta)=.80$, yanılma düzeyi $(\alpha)=,05$ ve etki büyüklüğü $=40$ alındığında gerekli olan örneklem büyüklükleri 66 olarak hesaplanmıştır. Verilerin analizi SPSS 25 programı kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenler medyan[min-max] değerleri ile nitel değişkenler frekans(%) değerleri ile ifade edilmiştir. Nicel değişkenin gruplara arasındaki farklılık Kruskal Wallis H testi ile incelenmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi incelenmiştir. nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 112 PKOS hastasının ve 66 kontrol grubunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri Tablo 6'de gösterilmiştir. PKOS grupları biyokimyasal androjen yüksekliği olan ve olmayan olarak iki grupta incelenmiştir. Gruplar arası yaş ortalamaları incelendiğinde 1.grup 24 (17-42), 2.grup 23 (16-39) ve 3.grupta 33(17-49) olarak bulunmuştur. PKOS grubundaki hastaların yaşı kontrol grubundakiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. ($p < 0.001$).

Gruplar arası boy uzunluğu kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir. Grupların kilo açısından birbiri ile incelendiğinde hiperandrojeneminin olduğu 2.grupta ortalama kilo 74 (45-130) bulunmuş ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek izlenmiştir ($p= 0.008$). Gruplar arası VKİ değerlendirildiğinde 1. Grupta VKİ 25,5 kg/m², 2.Grupta 28,5 kg/m², 3.Grupta 24,8 kg/m² olarak belirlenmiş ve yine Grup 2 de VKİ kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.017$). Çalışmaya alınan hastaların bel/kalça oranları incelendiğinde 1.Grupta 0,84 cm, 2. Grupta 0,84 cm, 3. Grupta 0,93 cm olarak bulunmuştur ve hiperandrojenik PKOS'lu hastalarda bel/kalça oranı normoandrojenik PKOS grubuna göre daha yüksek olup, kontrol grubunda bel/kalça oranı hiperandrojenik PKOS grubundan anlamlı olarak yüksektir ($p= 0,002$). Gruplar arasında ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Beklenildiği gibi oligomenore görülme sıklığı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. En yüksek oran 1.grupta olup 2.gruba ve 3.gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksektir ($p<0,05$).

Hiperandrojenemik PKOS grubunda orta veya ağır akne görülme oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Fakat orta ve ağır akne görülme oranı nonhiperandrojenemik hastalar ile kıyaslandığında fark görülmemiştir. Gruplar arası mFG skorlaması incelendiğinde; 1.grupta ortalama skor 9 (1-20), 2.grupta ortalama skor 13(1-27) ve 3.grupta ortalama skor 6(2-12) bulunmuştur. En yüksek skor 2.grupta izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 5 : Hastaların gruplar arası demografik özellikleri.

	Grup I Non HA-PKOS (n= 65)	Grup II HA – PKOS (n= 47)	Grup III Kontrol (n = 66)	p value
Yaş	24(17-42)	23(16-39) ^c	33(17-49) ^b	,001
Boy (cm)	161(142-179)	162(150-175)	160(145-175)	0,16
Kilo (kg)	66(45-120)	74(45-130) ^c	63,5(45-120)	0,008
VKİ (kg/m2)	25,5(16,7-48,1)	28,5(17,6-50,8) ^c	24,85(18-45,7)	0,017
Bel/kalça (cm)	0,84(0,09-1,12)	0,86(0,72-1,43) ^b	0,93(0,72-1,3) ^c	0,002
Sistolik tan. (mmHg)	110(80-140)	110(100-140)	110(90-150)	0,187
Diyastolik tan. (mmHg)	70(50-90)	70(50-90)	75(50-90)	0,096
Oligoamenore				
0-düzensiz	48(49,50%)	35(36,10%)	14(14,40%)	,001
1-düzenli	18(20,90%)	16(18,60%)	52(60,50%)	
Akne skor				
1-hafif	22(46,80%)	20(42,60%)	5(10,60%)	,001
2-orta	15(50,00%)	15(50,00%)	0(0%)	
3-ağır	2(22,20%)	7(77,80%)	0(0%)	
mFG skor	9 (1-20)	13(1-27)	6(2-12)	,001

^a $p < 0,05$ grup 1 ile grup 2 karşılaştırılması

^b $p < 0,05$ grup 1 ile grup 3 karşılaştırılması

^c $p < 0,05$ grup 2 ile grup 3 karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların hormonal değerlerine bakacak olursak, Grup 1’de FSH değeri 5,85 (2,34-13,3), Grup 2’de 4,86 (2,07-7,79) ve Grup 3’te 5,79 (0,4-63,7)

olarak bulunmuştur. Nonhiperandrojenemik grupta FSH değeri hiperandrojenemik gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup kontrol grubundaki FSH değeri de hiperandrojenemik PKOS grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,005$).

LH değerleri Grup 1’de 7,31(1,72-24,1), Grup 2’de 5,38 (1,35-31,2) ve Grup 3’te 8,06 (2,26-127) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda LH değeri hiperandrojenemik PKOS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p= 0,015$). Gruplar arası E2 değerleri, Grup 1’de 43 (5-204), Grup 2’de 5,38 (1,35-31,2) ve Grup 3’te 76,35 (5-508) olarak bulunmuş ve kontrol grubunda E2 değeri PKOS hasta grubunun her ikisinden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). PKOS ve kontrol grubu arasında serum Prolaktin ve TSH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Serum androjen değerlerine bakıldığında beklenildiği gibi hiperandrojenik grupta serum total testosteron düzeyi nonhiperandrojenik ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ve yine nonhiperandrojenik grupta total testosteron düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<,001$). DHEAS düzeyi hiperandrojenik grupta nonhiperandrojenik ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<,001$). 17-OH değeri kontrol grubunda PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<,001$).

Gruplar arası SHBG düzeyleri incelendiğinde; 1.grupta ortalama 49,5(26,8-331), 2.grupta ortalama 37,5(8,76-123) ve 3.grupta ortalama 97,7(22-176) izlenmiştir. Ortalama en yüksek SHBG değeri 3.grupta izlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,016$).

Tablo 6 : Gruplar arası hormonal değerler.

	Grup I Non HA-PKOS (n= 65)	Grup II HA – PKOS (n= 47)	Grup III Kontrol (n = 66)	p value
FSH	5,85(2,34-13,3) ^a	4,865(2,07-7,79)	5,79(0,4-63,7) ^c	0,005
LH	7,31(1,72-24,1)	5,385(1,35-31,2)	8,06(2,26-127) ^c	0,015
E2	43(5-204) ^b	41,45(10-336)	76,35(5-508) ^c	,001
Prolaktin	14,7(1,11-41,9)	14,45(5,59-107,5)	16(2,3-77,7)	0,825
TSH	1,9(0,38-7,13)	1,7(0,61-12,9)	2,095(0,67-8,35)	0,123
17-OH	0,685(0,095-2,52) ^b	0,519(0,163-2,47)	1,534 (0,207-5,602) ^c	,001
DHEAS	225,5(94,1-378) ^a	421(214,3-1341) ^c	205,65(49-886)	,001
SHGB	49,5(26,8-331)	37,5(8,76-123)	97,7(22-176)	0,016
Total testesteron	0,455(0,005-2,53) ^a	1,49(0,26-24,27) ^c	0,26(0,02-0,77) ^b	,001

^a $p < 0,05$ grup 1 ile grup 2 karşılaştırılması

^b $p < 0,05$ grup 1 ile Kontrol karşılaştırılması

^c $p < 0,05$ grup 2 ile Kontrol karşılaştırılması

Gruplar arası metabolik parametreler incelendiğinde; gruplar arası AKŞ, insülin, HOMA-IR, LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir. Gruplar arası metabolik sendrom sıklığı incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tablo 7 : Gruplar arası metabolik parametrelerin dağılımı.

	Grup I Non HA-PKOS (n= 65)	Grup II HA – PKOS (n= 47)	Grup III Kontrol (n = 66)	p value
AKŞ	89(78-121,4)	88,75(72,3-104)	92,6(69,7-160,2)	0,059
İnsülin	9,95(2,7-26,5)	10,1(2,8-27,1)	8,55(0,4-29,6)	0,259
HOMA-IR	2,2(0,57-7)	2,13(0,58-6,3)	1,95(0,2-8)	0,487
LDL	96,3(11,8-179)	98(55-220)	92,8(32,4-198,6)	0,538
HDL	53,3(30-106)	56(32-85)	54,5(25-95)	0,864
Total kolesterol	170(120-279)	168,5(122-235)	163(109-266)	0,572
Trigliserid	89(33-386)	70,5(29-294)	78(36-398)	0,533
Metabolik Sendrom				
0-yok	56(35,20%)	45(28,30%)	58(36,50%)	,888
1-var	10(41,70%)	6(25,00%)	8(33,30%)	
AKŞ	89(78-121,4)	88,75(72,3-104)	92,6(69,7-160,2)	0,059

^a $p < 0,05$ grup 1 ile grup 2 karşılaştırılması

^b $p < 0,05$ grup 1 ile grup 3 karşılaştırılması

^c $p < 0,05$ grup 2 ile grup 3 karşılaştırılması

Oksidatif ve DNA hasarlarının gruplar arası ilişkisi incelendiğinde ; oksidatif stres ve inflamatuvar markerlar olan IL-1b, IL-6, TNF-a ve DNA hasarı 1.grup ve 2.grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). En yüksek DNA hasarı hiperandrojeneminin olduğu 2.grupta 26,13 (20,72-41,38) izlenmiştir ve nonandrojenik PKOS olan 1.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Kronik inflamatuvar süreci gösteren diğer bir belirteç CRP'nin gruplar arası dağılımı incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Gruplar arası oksidatif hasar ve DNA hasar ilişkisi tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 : Gruplar arası metabolik parametrelerin dağılımı

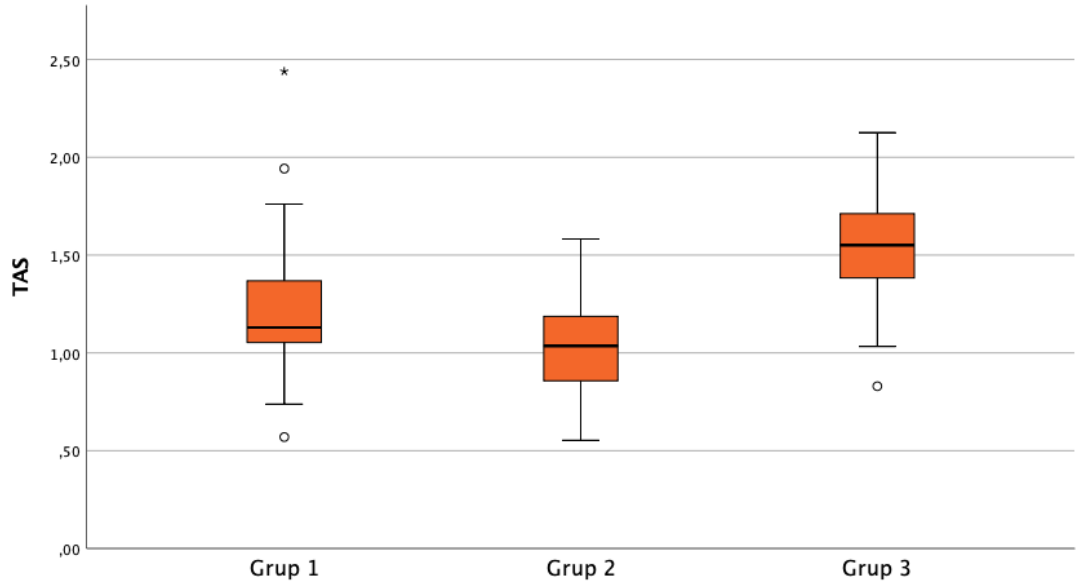
	Grup I Non HA-PKOS (n= 65)	Grup II HA – PKOS (n= 47)	Grup III Kontrol (n = 66)	p value
CRP	1,4 (0,11-17,49)	1,77 (0,2-32,5)	1,815 (0,19-20,61)	,527
TOS	7,689 (3,440-36,35) ^a	10,79 (5,801-60,70) ^c	7,679 (2,924-42,99)	,001
TAS	1,130 (0,569-2,439) ^b	1,036 (0,552-1,582) ^c	1,551 (0,829-2,125)	,001
OSI	6,033 (3,121-44,30) ^b	10,37 (4,407-107,0) ^a	4,918 (2,356-29,02) ^c	,001
TT	517,1 (381,6-626,7)	493,6 (344,2-612,4)	522,2 (401,3-730,3)	,051
NT	356,3 (215,4-464,2) ^b	321,4 (145,0-397,5) ^a	405,3 (281,6-501,7) ^c	,001
DIS	73,47 (-5,28-165,5) ^a	100,2 (8,280-167,0) ^c	62,54 (-7,07-145,4)	,001
IL-1b	131,9 (77,18-199,2) ^b	175,5 (119,3-259,8) ^a	68,25 (44,95-100,3) ^c	,001
IL-6	78,13 (66,37-108,9) ^b	100,3 (64,08-145,4) ^a	51,78 (35,45-91,76) ^c	,001
TNF-a	142,1 (83,27-223,8) ^b	174,9 (75,84-218,5) ^a	98,43 (71,79-125,5) ^c	,001

^a $p < 0,05$ grup 1 ile grup 2 karşılaştırılması

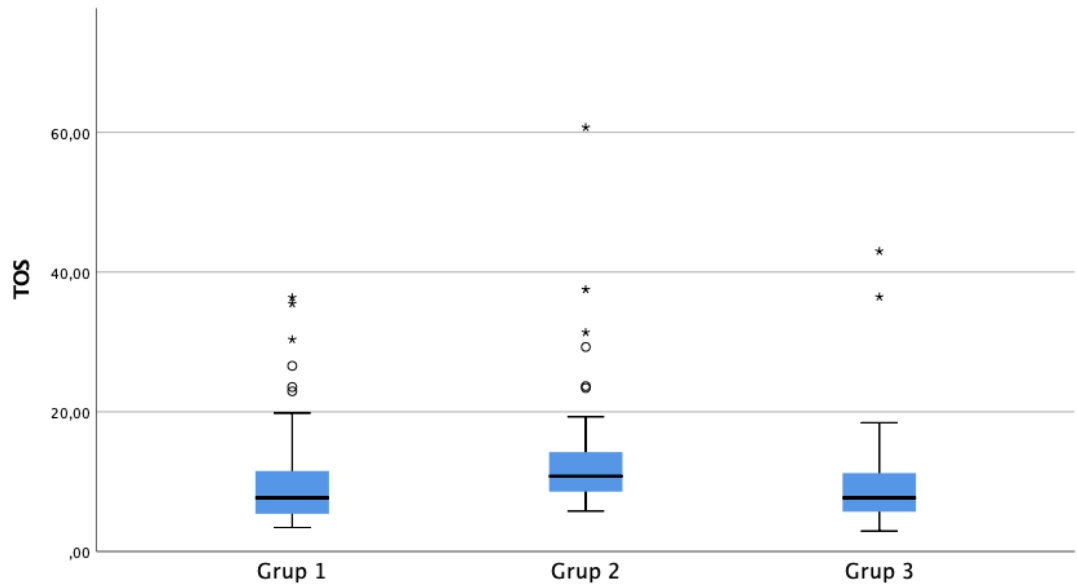
^b $p < 0,05$ grup 1 ile grup 3 karşılaştırılması

^c $p < 0,05$ grup 2 ile grup 3 karşılaştırılması

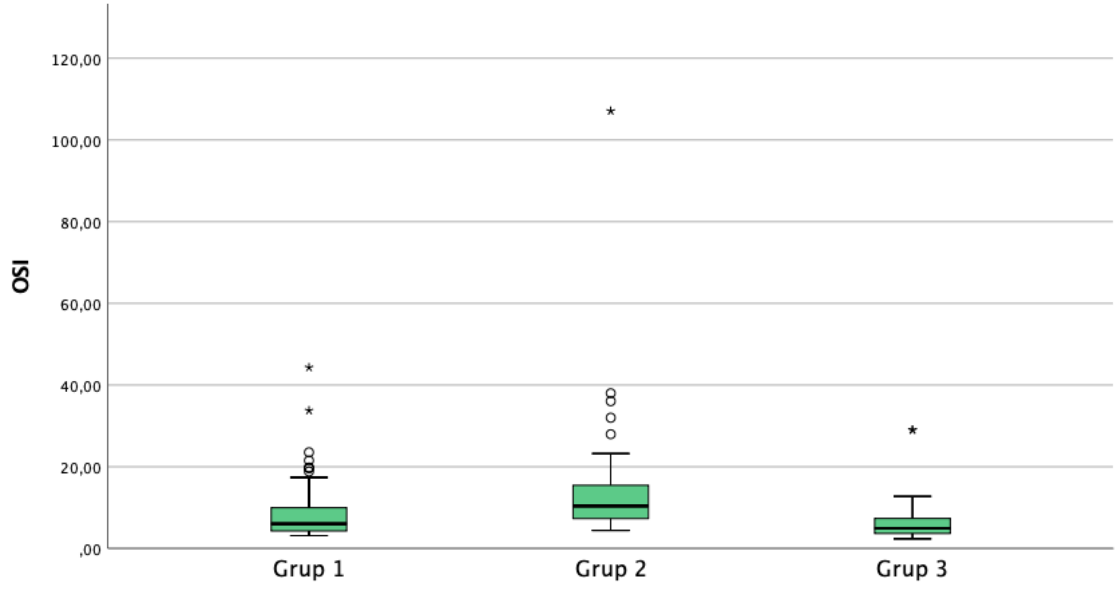
Grupların TAS, TOS, OSI, TNF-a, IL-6, IL-1b ve DNA hasarı ile olan ilişkisi şekil 7, şekil 8, şekil 9, şekil 10, şekil 11, şekil 12 ve şekil 13’de ayrı ayrı gösterilmiştir.



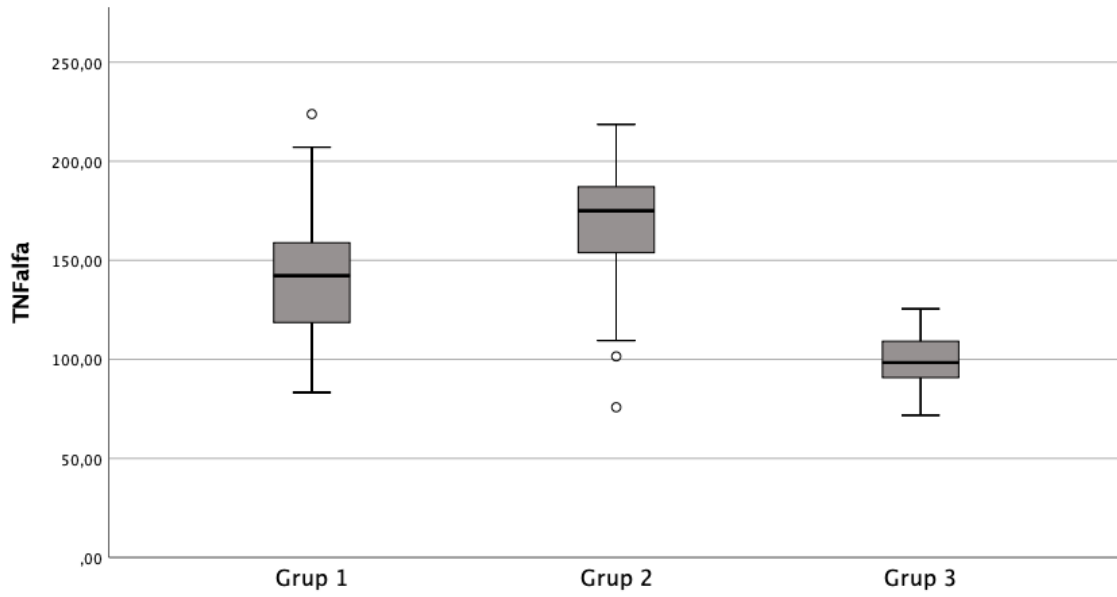
Şekil 7 : TAS gruplar arası dağılımı.



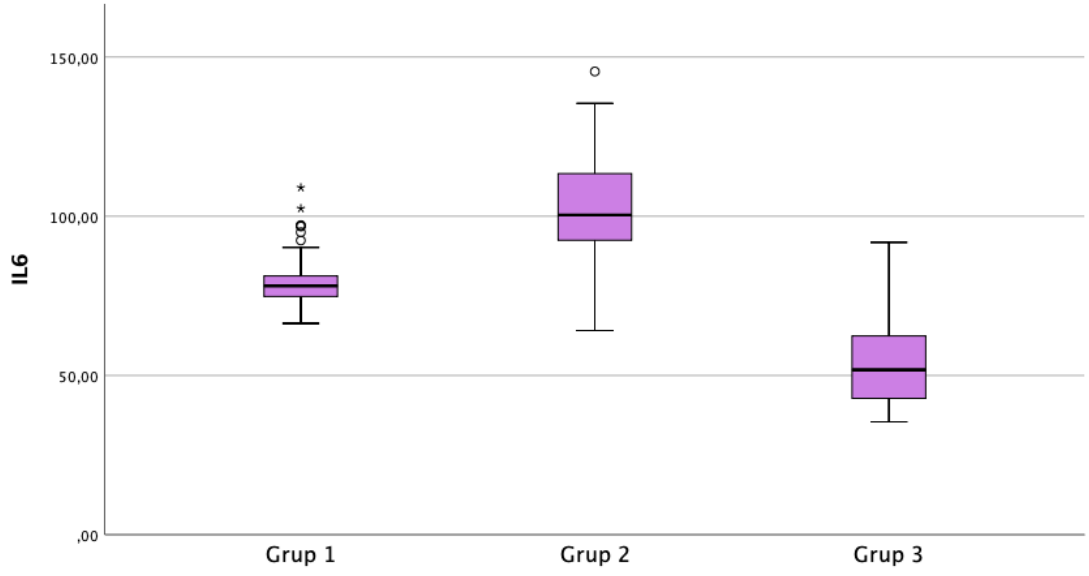
Şekil 8 : TOS gruplar arası dağılımı.



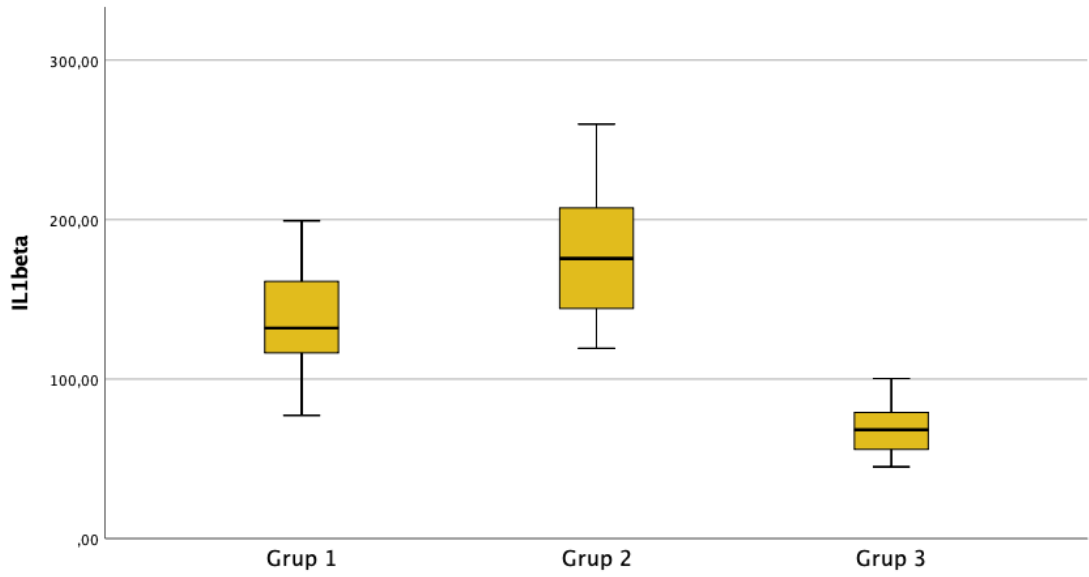
Şekil 9 : OSI gruplar arası dağılımı.



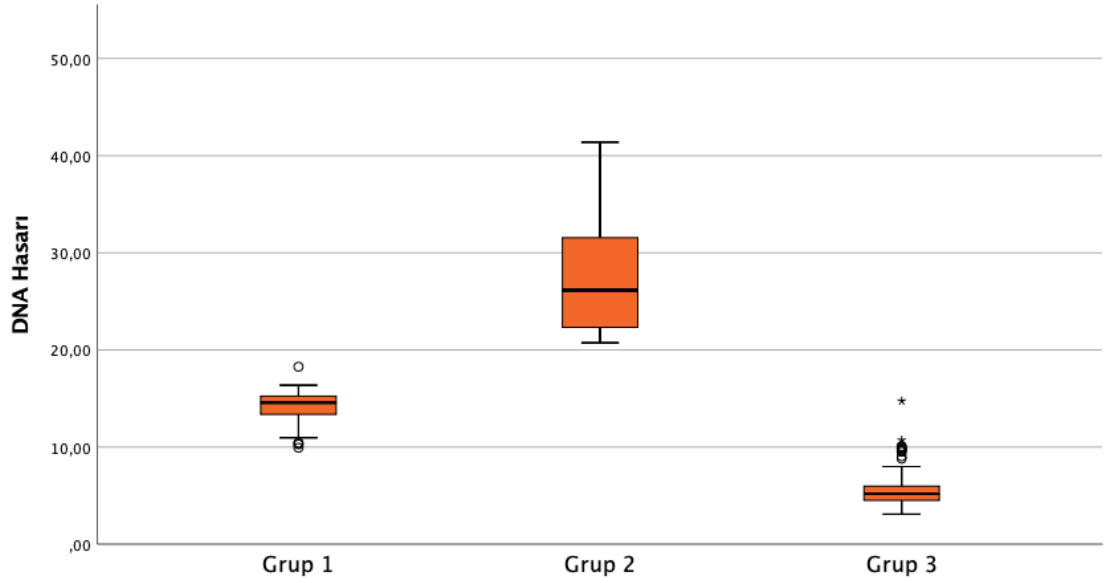
Şekil 10 : TNF-a gruplar arası dağılımı.



Şekil 11 : IL-6 gruplar arası dağılımı.



Şekil 12 : IL-1beta gruplar arası dağılımı.



Şekil 13 : DNA hasarının gruplar arası dağılımı.

Çalışmamızda SHBG düzeyi ile lipid profili değerlendirildiğinde trigliserid düzeyleri arasında negatif ilişkili korelasyon izlenmiş olup HDL düzeyleri ile pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmada FAI düzeyleri ile trigliserid ile pozitif korelasyon, trigliserid ile negatif korelasyon izlenmiştir. Androjen ve lipid paneli arasındaki ilişki tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9 : Androjen paneli ile lipid değerleri arasında korelasyon tablosu.

	DHEAS	SHBG	Total testesteron	FAI
LDL	-0,075	-0,115	0,075	0,158
HDL	0,045	,486**	0,021	-,368*
Total Kolestrol	-0,032	-0,016	-0,034	0,113
Trigliserid	-0,062	-,470 **	-0,125	,330*

$p < ,001$ **

$p < ,05$ *

Çalışmamızda androjen yüksekliği ile DNA hasarı, oksidatif hasar ve inflamatuvar belirteçler arası ilişki incelenmiştir. OSI ile SHBG ve total testesteron arasında korelasyon saptanmıştır. Korelasyon ilişkisi tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10 : Grup 1 androjen paneli ile DNA hasarı, oksidatif hasar ve inflamatuvar markerlar arası korelasyon tablosu.

	DHEAS	SHBG	Total testesteron
TOS	0,009	,505*	,625**
TAS	0,115	-0,391	-0,065
OSI	0,004	,558**	,625**
DNA hasarı	-0,035	-0,211	-0,036
TNF-a	0,06	0,348	-0,149
IL-6	-0,001*	-0,158	-0,152
IL-1beta	-0,123	-0,014	-,380**

$p < ,001$ **

$p < ,05$ *

Hiperandrojenemik PKOS'da DNA hasarı, oksidatif hasar ve inflamatuvar durum değerlendirilmiş ve SHBG ile TNF-a arasında negatif yönlü korelasyon bulunmuştur.

Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11 : Grup 2 androjen paneli ile DNA hasarı, oksidatif hasar ve inflamatuvar markerlar arası korelasyon tablosu.

	DHEAS	SHBG	Total testesteron
TOS	0,099	0,019	0,1
TAS	0,099	-0,037	-0,205
OSI	0,024	0,074	0,158
DNA hasarı	-0,026	-0,1	-0,113
TNF-a	0,109	-,388*	0,033
IL-6	-0,059	-0,109	-0,271
IL-1beta	,299*	0,042	-,322*

$p < ,001^{**}$

$p < ,05^*$

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu üreme çağı kadınları etkileyen multifaktoriyel endokrin bir bozukluktur [1]. Klinik semptomları kişiden kişiye farklılık gösterebilir fakat hastalar genellikle oligoamenore, hirsütizm gibi bulgular ile kliniğe başvurur. Hastalara tanı aldıktan sonra ; izlem ve tedavi için multidisipliner planlamalar yapılmalıdır. İlk tercih yaşam tarzı değişikliği ile PKOS patofizyolojisinde temel rol oynayan insülin direncine yönelik olmalıdır. Beraberinde hastaların primer yakınmalarına göre oligoamenore, hirsütizm ve infertilite gibi bulgulara yönelik tedavi verilir. Araştırmamızda temel amaç PKOS'lu kadınlarda biyokimyasal androjen yüksekliğinin oksidatif stress ve DNA hasarı üzerine etkisini belirlemektir. Diğer bir amacımız androjen yüksekliğinin gruplar arası metabolik parametreler üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızın gruplar arası demografik özelliklerine bakıldığında; hiperandrojenik PKOS grubunda VKİ değeri kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Asyalıların ve Kazakların dahil edildiği bir çalışmada hiperandrojenik tip PKOS'lu kadınlarda VKİ, normoandrojenik gruba göre daha yüksek bulunmuştur [148]. Işık ve arkadaşlarının yaptığı PKOS fenotip analizlerinde en yüksek VKİ, klasik tip olan Fenotip A'da izlenmiştir [149]. Buna karşılık Bağır ve arkadaşlarının PKOS'lu Türk kadınlar ile yaptığı çalışmada PKOS alt fenotipleri arasında VKİ açısından anlamlı fark izlenmemiştir [41]. Yıldırım ve ark. yaptığı çalışmada PKOS fenotipleri arasında bel/kalça oranları değerlendirilmiş en yüksek oran hiperandrojenik tip fenotip A ve fenotip C de izlenmiştir [150]. Çalışmamızda literatürün aksine kontrol grubunda bel/kalça oranı PKOS'lu hastalardan yüksek olarak saptanmadı.

Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak hipernadrogenemik PKOS grubunda DHEAS ve total testesteron düzeyleri yüksek, SHBG miktarı düşük olarak saptanmıştır. Sun ve ark. yaptığı bir çalışmada düşük SHBG düzeyleri olan kişilerde lipid profillerinin bozulduğu ve dislipidemi için risk arttırdığı gözlenmiştir [151]. Çalışmamızda SHBG ile trigliserid düzeyleri arasında negatif ilişkili korelasyon izlenmiştir.

Yakın zamanda yayımlanmış 45 çalışmayı içeren bir metaanalizde farklı fenotipteki PKOS hastalarında açlık glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmediği bildirilmiştir [148]. Bununla uyumlu olarak bizim çalışmamızda gruplar arası açlık glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışmamızda gruplar arasında insülin direnci değerlendirilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yapılan retrospektif bir çalışmada; PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kadınlar karşılaştırılmış ve PKOS'da tip 2 diyabet riskinin 2 ile 5 kat arasında arttığı bulunmuştur [152]. Bu bilgiyi destekler nitelikte yapılan başka bir prospektif kohort çalışmasında 30 yaş ve üzeri PKOS'lu kadınların %11,9'u tip 2 diyabet tanısı almışken kontrol grubunda bu oran %1,4 olarak saptanmıştır [153]. Çalışmamızda insülin direnci açısından fark bulunmamasının bir nedeni kontrol grubu yaş ortalamasının PKOS hasta grubundan yüksek olması olabilir. İnsülin direnci ve hiperandrojenemi uzun dönemde hastalarda metabolik sekellere neden olabilir, bunların başında tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi gelir [131].

PKOS ile metabolik sendrom arasındaki birliktelik farkedildiğinden beri PKOS ile ilgili yapılan yayınlarda metabolik sendrom başlığına da sıklıkla yer verilmiştir. PKOS ve metabolik sendrom birlikteliği etnik kökenlere ve ülkelere göre değişmektedir. Litaratür bilgisine göre PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %30-47 arasında değişmektedir [154]. Bu ilişkiyi etkileyen unsurların başında çevresel ve genetik faktörler ile kişinin yaşam tarzı gelmektedir. Shaoff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada androjen yüksekliği olan PKOS fenotiplerinde metabolik sendrom riskinin %35- 44 oranında arttığı belirtilmiştir [155]. Antropoetik ölçümlere bakılmaksızın tüm PKOS'lular arasında yaş >25, hirşutizm olan ve ailede diyabet öyküsü olan kadınlarda metabolik sendrom prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [156]. Ortadoğu, Asya, Türk ve Latin grupları kapsayan metaanaliz sonucunda fenotip A'da VKİ'den bağımsız olarak metabolik sendrom prevalansı daha yüksek bulunmuştur[148]. Ama buna karşılık Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nonandrojenik hastalarda yüksek metabolik sendrom prevalansı

izlenmiştir [157]. Bundan farklı olarak bizim çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında metabolik sendrom prevalansı açısından gruplar arası anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda gruplar arası lipid profilli açısından PKOS alt grupları ve kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir. Bizim bulgumuza benzer şekilde Türkiye’den yapılan bir çalışmada Ateş ve arkadaşları lipit profilleri açısından PKOS alt fenotipleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır [34]. Bizim çalışmamızda trigliserid düzeyleri ile FAI arasında korelasyon saptanmıştır. Bunu destekleyen Castelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FAI değerleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon izlenmiş ve en yüksek trigliserid değerleri androjenik grupta izlenmiştir [158].

PKOS patofizyolojisi sebebiyle vücut için proinflamatuvar bir durumdur. İnsülin direnci ve artmış visseral yağ doku artmış sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olur. Plazmada artan bu inflamatuvar süreç overlerde streoid sentezinden folikülojeneze kadar tüm basamakları etkiler [95].

Bizim çalışmamızda gruplar arası inflamatuvar markerlar, oksidatif hasar ve DNA hasarı değerlendirilmiştir. CRP; karaciğerden salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Salgılanması başta TNF-a ve IL-6 tarafından düzenlenir. PKOS’lu kadınlarda inflamasyonu gösteren en önemli markerdir. CRP yüksekliğinin insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık riski arttırdığı yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir [113]. CRP yüksekliği ile kronik inflamatuvar sürecin yarattığı endotelial hasar ve beraberinde getirdiği ateroskleroz plakları hasar mekanizmasını oluşturur [159]. Bizim çalışmamızda gruplar arası inflamasyonu gösterme açısından CRP için anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizden farklı olarak Escobar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS’lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak CRP yüksekliği tespit etmiştir [113]. Diğer inflamatuvar markerlar olan TNF-a, IL-6, ve IL-1 beta incelendiğinde hiperandrojenik PKOS’lularda nonhiperandrojenik ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ki bu bulgu Glinborg ve ark. yaptığı çalışmada belirtildiği gibi PKOS’un patogenezinde inflamasyonun öneminin desteklemektedir[110].

Bizim çalışmamızda gruplar arasında TNF-a ile total testesteron arasında korelasyon saptanmamıştır ancak literatürde yapılan insan ve hayvan çalışmalarında TNF-a ile hiperandrojeneminin ilişkisini gösterilmiş ve testesteronun TNF-a salınımını tetiklediği belirtilmiştir [160]. IL-6 ; gonadal steroid sentezi, implantasyon ve embriyo gelişimi gibi olaylarda rol alan önemli bir sitokindir. Salınımı TNF-a gibi diğer stokinler tarafından düzenlenir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda IL-6 düzeyleri artmış olarak tespit edilmiş ve bu yüksekliğin insülin direnci ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür[161]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hiperandrojenemik PKOS'lularda IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu da inflamasyonun PKOS ile ilişkisini güçlendirebilen bir bulgudur.

Oksidatif stress hasarı, oksidan ve antioksidan sistem dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bizim çalışmamızda grupların oksidatif stres hasarları total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve oksidatif stres index (OSI) ile değerlendirilmiştir ve TOS ile OSI serum değeri hiperandrojenik PKOS'da yüksek düzeyde saptanmışken antioksidan kapasite değerlendirilmek için serum TAS değeri kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Ek olarak PKOS alt grupları arasında TOS ve OSI değeri nonhiperandrojenemik PKOS'a göre yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen bu bulgular PKOS'ta oksidatif stres hasarının varlığını destekler niteliktedir ve bu hasar biyokimyasal hiperandrojenemisi varlığında daha da artmaktadır. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Murri ve ark. yaptığı çalışmada PKOS hastalarında TOS, OSI ve okside-LDL gibi oksidatif hasar belirteçlerin arttığı ve antioksidan parametrelerin azaldığı gösterilmiştir [46]. Oksidatif hasar sekonder olarak damar endotel hasarına yol açarak PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açabileceği öne sürülmüştür [98]. Başka bir çalışma da androjen yüksekliği ile oksidatif hasar arasında ilişkiye dikkat çekmiş ve oksidatif stresin kendisinin de PKOS patofizyolojisinde rol alabileceği idda edilmiştir [94].

Androjen yüksekliğine neden olan bir önemli faktör karaciğer de SHBG üretiminin azalmasıdır. Azalan SHBG ile serbest androjen miktarı artar ve serbest radikaller ile lipid oksidasyonu meydana gelir (okside -LDL). Artmış okside-LDL ile hücre içi sinyal yollarını çalıştırarak inflamatuvar markırların açığa çıkmasına neden olur. Bu da PKOS'da kronik inflamasyon ile oksidatif hasar ilişkisini açıklamaktadır [162].

Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda SHBG seviyesi ile oksidatif hasar ilişkisi değerlendirilmiş, SHBG ile TOS, okside-LDL arasında negatif korelasyon gösterilmiştir ve en yüksek oksidatif hasarının SHBG düşük olduğu grupta olduğu bildirilmiştir[151]. Bundan farklı olarak çalışmamızda nonhiperandrojenemik PKOS grubunda SHBG ile TOS ve OSI'nin korele olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda da gruplar arası DNA hasarı değerlendirildiğinde en fazla DNA hasar oranı hiperandrojenemik PKOS grubunda saptanmıştır. Yapılan çalışmalar da sağlıklı kadınlara oranla PKOS'lu kadınlarda genomik instabilite nedeniyle artmış DNA hasarı tespit edilmiştir. PKOS'un getirdiği oksidatif stres hasarı ve kronik inflamatuvar sürecin hücre içi sinyal iletimi bozukluğundan DNA hasarına kadar uzanan bir sürece neden olabileceği öne sürülmüştür[163]. PKOS'daki bu genomik instabilitenin nedeni tam olarak belli değildir ama oksidatif hasar, insülin direnci ve obezitenin bu durumu tetiklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [164]. DNA hasarının uzun süre devam etmesi genler üzerinde mutasyona ve karsinojenik sonuçlara neden olur [165].

Çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenemik PKOS'lu hastalarda literatür bilgisini destekleyen nitelikte artmış oksidatif stres hasarı, kronik inflamasyon ve DNA hasarı tespit ettik. Nonandrojenik PKOS'lu kadınlar da sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında oksidatif stres, kronik inflamasyon ve DNA hasarının artmış olduğunu bulduk. Fakat androjen yüksekliği ile metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Çalışmanın literatüre katkısını arttırmak için çok merkezli prospektif geniş hasta grupları içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenemik PKOS'lu hastalarda literatür bilgisini destekleyen nitelikte artmış oksidatif stres hasarı, kronik inflamasyon ve DNA hasarı tespit ettik. Nonandrojenik PKOS'lu kadınlar da sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında oksidatif stres, kronik inflamasyon ve DNA hasarının artmış olduğunu bulduk. Fakat androjen yüksekliği ile metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. PKOS ile metabolik sendrom ve lipid profili arasında ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla sayıda hasta ile çalışılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Polikistik over sendrom patogenezi sebebiyle heterojen bir endokrin bozukluktur ve üreme çağı kadınların % 8-13 ünü etkilemektedir. PKOS oksidatif hasar ve kronik inflamatuvar durum ve bunun neden olabileceği DNA hasarı sebebiyle kadınlarda uzun dönem sağlık problemlerine neden olabilir. Bu sebepten dolayı PKOS'lularda oksidatif hasar ve kronik inflamasyon yükü azaltılmalı ve yaşam tarzı değişikliği ile birlikte PKOS'un neden olacağı uzun dönem sağlık problemlerinin önüne geçilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Bozdag, G., et al., The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2016. 31(12): p. 2841-2855.
2. Moran, L.J., et al., Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2010. 16(4): p. 347-63.
3. Vgontzas, A.N., et al., Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(2): p. 517-20.
4. Tasali, E., E. Van Cauter, and D.A. Ehrmann, Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(1): p. 36-42.
5. Månsson, M., et al., Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious--a case control study. *Psychoneuroendocrinology*, 2008. 33(8): p. 1132-8.
6. Kerchner, A., et al., Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertil Steril*, 2009. 91(1): p. 207-12.
7. Hoeger, K.P.H.a.t.P.O.S.i.A.-.-.-. Pediatric Hyperandrogenism and the Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. Vol. 10.1007/978-1-59745-179-6_21. . 2007.
8. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*, 2017. 26(3): p. 555-558.
9. Hughesdon, P.E., Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*, 1982. 37(2): p. 59-77.

10. Raj, S.G., et al., Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 1978. 52(2): p. 169-71.
11. Mc, A.J., F.M. Ingersoll, and J. Worcester, 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): p. 1202-15.
12. Yen, S.S., P. Vela, and J. Rankin, Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970. 30(4): p. 435-42.
13. Rebar, R., et al., Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*, 1976. 57(5): p. 1320-9.
14. Abdel Gadir, A., et al., Ovarian electrocautery versus human menopausal gonadotrophins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1990. 33(5): p. 585-92.
15. Franks, S., Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989. 31(1): p. 87-120.
16. Swanson, M., E.E. Sauerbrei, and P.L. Cooperberg, Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*, 1981. 9(5): p. 219-22.
17. Saxton, D.W., et al., Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990. 97(8): p. 695-9.
18. Legro, R.S., A.R. Kunselman, and A. Dunaif, Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*, 2001. 111(8): p. 607-13.
19. Sonigo, C., et al., Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*, 2012. 122(10): p. 3791-5.
20. Schlechte, J., L. Walkner, and M. Kathol, A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 75(3): p. 698-703.
21. Bilo, L. and R. Meo, Epilepsy and polycystic ovary syndrome: where is the link? *Neurol Sci*, 2006. 27(4): p. 221-30.
22. Abbott, D.H. and F. Bacha, Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in utero and early childhood. *Fertil Steril*, 2013. 100(1): p. 2-11.

23. Zawadzki, J., Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (a rational approach). *Polycystic ovary syndrome*, 1992: p. 377-384.
24. ESHRE, T.R. and A.-S.P.C.W. Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 2004. 81(1): p. 19-25.
25. Azziz, R., 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): p. 4237-45.
26. Fauser, B.C., et al., Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*, 2012. 97(1): p. 28-38.e25.
27. Legro, R.S., et al., Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(12): p. 4565-92.
28. Kim, J.J., et al., Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2014. 101(5): p. 1424-30.
29. Jones, H., 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): p. 3709-16.
30. Panidis, D., et al., Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*, 2015. 14(3): p. 431-7.
31. Di Fede, G., et al., Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2009. 91(5): p. 1853-6.
32. Welt, C.K., 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): p. 4842-8.
33. Cupisti, S., 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): p. 502-8.

34. Ates, S., et al., Different phenotypes of polycystic ovary syndrome in Turkish women: clinical and endocrine characteristics. *Gynecol Endocrinol*, 2013. 29(10): p. 931-5.
35. Melo, A.S., et al., The frequency of metabolic syndrome is higher among PCOS Brazilian women with menstrual irregularity plus hyperandrogenism. *Reprod Sci*, 2011. 18(12): p. 1230-6.
36. Wild, R.A., 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): p. 2038-49.
37. Ezech, U., B.O. Yildiz, and R. Azziz, Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(6): p. E1088-96.
38. Zhang, L., et al., The association between circulating irisin levels and different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2018. 41(12): p. 1401-1407.
39. Zhang, H.Y., et al., Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *Bjog*, 2009. 116(12): p. 1633-9.
40. Bil, E., et al., Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016. 42(7): p. 837-43.
41. Bagir, G.S., et al., Body Mass Index below Obesity Threshold Implies Similar Cardiovascular Risk among Various Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Med Princ Pract*, 2016. 25(1): p. 61-6.
42. Teede, H.J., et al., Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2018. 33(9): p. 1602-1618.
43. Azziz, R., et al., The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2745-9.
44. Boyle, J.A., et al., Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust*, 2012. 196(1): p. 62-6.
45. Belenkaia, L.V., et al., Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*, 2019. 71(3): p. 211-223.

46. Murri, M., et al., Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2013. 19(3): p. 268-88.
47. Dewailly, D., 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): p. 334-52.
48. Teede, H.J., et al., Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2018. 110(3): p. 364-379.
49. Fox, R., et al., The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991. 34(2): p. 127-31.
50. Goodman, N.F., et al., AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART 1. *Endocr Pract*, 2015. 21(11): p. 1291-300.
51. Azziz, R., et al., The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009. 91(2): p. 456-88.
52. Yasmin, E., A.H. Balen, and J.H. Barth, The association of body mass index and biochemical hyperandrogenaemia in women with and without polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013. 166(2): p. 173-7.
53. Dumesic, D.A. and R.A. Lobo, Cancer risk and PCOS. *Steroids*, 2013. 78(8): p. 782-5.
54. Boomsma, C.M., et al., A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(6): p. 673-83.
55. Tasali, E., E. Van Cauter, and D.A. Ehrmann, Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*, 2008. 3(1): p. 37-46.
56. Veltman-Verhulst, S.M., et al., Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update*, 2012. 18(6): p. 638-51.

57. Imani, B., et al., A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril*, 2002. 77(1): p. 91-7.
58. Koivunen, R., et al., Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod*, 2008. 23(9): p. 2134-9.
59. Teede, H.J., et al., Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust*, 2011. 195(6): p. S65-112.
60. Hatch, R., et al., Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 1981. 140(7): p. 815-30.
61. Dumesic, D.A., et al., Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*, 2015. 36(5): p. 487-525.
62. Rosner, W., et al., Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(2): p. 405-13.
63. Martin, K.A., et al., Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(4): p. 1105-20.
64. Escobar-Morreale, H.F., Diagnosis and management of hirsutism. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. 1205: p. 166-74.
65. Knochenhauer, E.S., et al., Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(9): p. 3078-82.
66. Téllez, R. and J. Frenkel, [Clinical evaluation of body hair in healthy women]. *Rev Med Chil*, 1995. 123(11): p. 1349-54.
67. Cheewadhanaraks, S., K. Peeyanjarassri, and C. Choksuchat, Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J Med Assoc Thai*, 2004. 87(5): p. 459-63.
68. Kirschner, M.A. and C.W. Bardin, Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism*, 1972. 21(7): p. 667-88.

69. Kazer, R.R., B. Kessel, and S.S. Yen, Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 65(2): p. 233-6.
70. Hayes, F.J., et al., Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(7): p. 2343-9.
71. Zhou, R., et al., Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(12): p. 6630-7.
72. Foecking, E.M., et al., Neuroendocrine consequences of prenatal androgen exposure in the female rat: absence of luteinizing hormone surges, suppression of progesterone receptor gene expression, and acceleration of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *Biol Reprod*, 2005. 72(6): p. 1475-83.
73. Jeffcoate, W. and M.F. Kong, Diabète des femmes à barbe: a classic paper reread. *Lancet*, 2000. 356(9236): p. 1183-5.
74. Kahn, C.R. and A.S. Rosenthal, Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care*, 1979. 2(3): p. 283-95.
75. Burghen, G.A., J.R. Givens, and A.E. Kitabchi, Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980. 50(1): p. 113-6.
76. Carmina, E., et al., Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(6): p. 1807-12.
77. Tok, E.C., et al., The androgenic profile of women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Reprod Med*, 2004. 49(9): p. 746-52.
78. Franks, S., et al., Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999. 28(2): p. 361-78.
79. Nestler, J.E., et al., Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989. 68(6): p. 1027-32.

80. Carpentier, A.C., Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2008. 34(2): p. 97-107.
81. Hotamisligil, G.S., et al., IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996. 271(5249): p. 665-8.
82. Jakimiuk, A.J., et al., Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(3): p. 1318-23.
83. Judd, H.L., et al., The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976. 43(2): p. 347-55.
84. McCartney, C.R. and J.C. Marshall, CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, 2016. 375(1): p. 54-64.
85. Legro, R.S., et al., Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(1): p. 165-9.
86. Ehrmann, D.A., et al., Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 1999. 22(1): p. 141-6.
87. Katz, A., et al., Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(7): p. 2402-10.
88. DeUgarte, C.M., A.A. Bartolucci, and R. Azziz, Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*, 2005. 83(5): p. 1454-60.
89. Laakso, M., How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*, 1993. 137(9): p. 959-65.
90. Gayoso-Diz, P., et al., Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*, 2013. 13: p. 47.
91. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004. 81(1): p. 19-25.

92. Ibáñez, L. and F. De Zegher, Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod*, 2004. 19(8): p. 1725-7.
93. Finkel, T., Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*, 2011. 194(1): p. 7-15.
94. Zhang, R., et al., Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017. 86(1): p. 88-96.
95. Rudnicka, E., et al., Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int*, 2020. 2020: p. 4092470.
96. Xiong, Y.L., et al., Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011. 159(1): p. 148-50.
97. Lim, S.S., et al., Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2012. 18(6): p. 618-37.
98. Pereira, S.S. and J.I. Alvarez-Leite, Low-Grade Inflammation, Obesity, and Diabetes. *Curr Obes Rep*, 2014. 3(4): p. 422-31.
99. Caglar, G.S., et al., Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril*, 2011. 95(1): p. 310-3.
100. Yu, H.F., et al., Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95(51): p. e4863.
101. Wang, Q., et al., Low aneuploidy rate in early pregnancy loss abortuses from patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*, 2016. 33(1): p. 85-92.
102. Uysal, S., et al., Correlation of endometrial glycodelin expression and pregnancy outcome in cases with polycystic ovary syndrome treated with clomiphene citrate plus metformin: a controlled study. *Obstet Gynecol Int*, 2015. 2015: p. 278591.

103. Garg, D. and Z. Merhi, Relationship between Advanced Glycation End Products and Steroidogenesis in PCOS. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016. 14(1): p. 71.
104. Yang, P., et al., Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. *Oxid Med Cell Longev*, 2019. 2019: p. 9570616.
105. Lee, H.K., et al., Decreased mitochondrial DNA content in peripheral blood precedes the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998. 42(3): p. 161-7.
106. Zhuo, G., et al., Analysis of mitochondrial DNA sequence variants in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 286(3): p. 653-9.
107. Diamanti-Kandarakis, E. and A. Dunaif, Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*, 2012. 33(6): p. 981-1030.
108. Cozzolino, M. and E. Seli, Mitochondrial function in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2020. 32(3): p. 205-212.
109. Deligeoroglou, E., et al., Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2012. 28(12): p. 974-8.
110. Glintborg, D., et al., Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1alpha are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. 71(5): p. 652-8.
111. Kaya, C., et al., Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil Steril*, 2010. 93(4): p. 1200-7.
112. Olszanecka-Glinianowicz, M., et al., Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2007. 133(2): p. 197-202.
113. Escobar-Morreale, H.F., M. Luque-Ramírez, and F. González, Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*, 2011. 95(3): p. 1048-58.e1-2.

114. Masharani, U., et al., Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome. *J Diabetes Sci Technol*, 2010. 4(2): p. 359-64.
115. Toulis, K.A., et al., Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 2011. 17(6): p. 741-760.
116. Möhlig, M., et al., The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*, 2004. 150(4): p. 525-32.
117. Zatterale, F., et al., Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*, 2019. 10: p. 1607.
118. Martin, S.S., A. Qasim, and M.P. Reilly, Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(15): p. 1201-10.
119. Reilly, S.M. and A.R. Saltiel, Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017. 13(11): p. 633-643.
120. González, F., Nutrient-Induced Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Role in the Development of Metabolic Aberration and Ovarian Dysfunction. *Semin Reprod Med*, 2015. 33(4): p. 276-86.
121. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-421.
122. Grundy, S.M., et al., Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. 112(17): p. 2735-52.
123. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. 285(19): p. 2486-97.
124. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006. 23(5): p. 469-80.

125. de Groot, P.C., et al., PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2011. 17(4): p. 495-500.
126. Panidis, D., et al., Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. 78(4): p. 586-92.
127. Lim, S.S., et al., The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2013. 14(2): p. 95-109.
128. Stepto, N.K., et al., Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod*, 2013. 28(3): p. 777-84.
129. Carr, D.B., et al., Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2004. 53(8): p. 2087-94.
130. Ravussin, E. and S.R. Smith, Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 967: p. 363-78.
131. Zore, T., et al., Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*, 2017. 35(3): p. 271-281.
132. Yildiz, B.O., et al., Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(11): p. 5558-62.
133. Trivax, B. and R. Azziz, Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 2007. 50(1): p. 168-77.
134. Costello, M.F., et al., The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012. 52(4): p. 400-3.
135. Schisler, J.C., et al., Stable patterns of gene expression regulating carbohydrate metabolism determined by geographic ancestry. *PLoS One*, 2009. 4(12): p. e8183.
136. Goverde, A.J., 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): p. 710-7.
137. Göbl, C.S., et al., To Assess the Association between Glucose Metabolism and Ectopic Lipid Content in Different Clinical Classifications of PCOS. *PLoS One*, 2016. 11(8): p. e0160571.

138. Azziz, R., Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*, 2018. 132(2): p. 321-336.
139. Moran, L.J., et al., Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*, 2006. 12(5): p. 569-78.
140. Knowler, W.C., et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002. 346(6): p. 393-403.
141. Givens, J.R., et al., Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974. 38(5): p. 727-35.
142. McLellan, A.R., et al., Lack of effect of spironolactone on hair shaft diameter in hirsute females. *Postgrad Med J*, 1989. 65(765): p. 459-62.
143. Ibáñez, L. and F. de Zegher, Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(3): p. 243-52.
144. Legro, R.S., et al., The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOS II) trial: rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Contemp Clin Trials*, 2012. 33(3): p. 470-81.
145. Norman, R.J., 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): p. 1995-8.
146. Mathur, R., et al., Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(6): p. 596-609.
147. Morley, L.C., et al., Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11): p. Cd003053.
148. Krentowska, A. and I. Kowalska, Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022. 38(1): p. e3464.
149. Işık, Y., et al., Evaluation of periodontal status in different phenotypes of polycystic ovary syndrome in untreated patients of early reproductive age: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020. 46(3): p. 459-465.

150. Yildirim, E., et al., Echocardiographic evaluation of diastolic functions in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study of diastolic functions in sub-phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Cardiol J*, 2017. 24(4): p. 364-373.
151. Sun, Y., et al., Oxidative stress promotes hyperandrogenism by reducing sex hormone-binding globulin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2021. 116(6): p. 1641-1650.
152. Wild, S., 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): p. 595-600.
153. Talbott, E.O., et al., Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001. 28(1): p. 111-33, vii.
154. Dokras, A., et al., Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(1): p. 131-7.
155. Shroff, R., et al., Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril*, 2007. 88(5): p. 1389-95.
156. Kar, S., Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective study of PCOS women. *J Hum Reprod Sci*, 2013. 6(3): p. 194-200.
157. Zhang, J., et al., Apolipoprotein A-I and B levels, dyslipidemia and metabolic syndrome in south-west Chinese women with PCOS. *Hum Reprod*, 2012. 27(8): p. 2484-93.
158. Castelo-Branco, C., et al., Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol*, 2010. 26(10): p. 736-42.
159. Abraham Gnanadass, S., Y. Divakar Prabhu, and A. Valsala Gopalakrishnan, Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*, 2021. 303(3): p. 631-643.
160. Figueroa, F., et al., Macrophage secretions modulate the steroidogenesis of polycystic ovary in rats: effect of testosterone on macrophage pro-inflammatory cytokines. *Life Sci*, 2012. 90(19-20): p. 733-9.
161. Tarkun, I., et al., Association between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 2006. 4(2): p. 122-8.

162. Mazière, C. and J.C. Mazière, Activation of transcription factors and gene expression by oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic Biol Med*, 2009. 46(2): p. 127-37.
163. Moran, L.J., et al., Genome instability is increased in lymphocytes of women with polycystic ovary syndrome and is correlated with insulin resistance. *Mutat Res*, 2008. 639(1-2): p. 55-63.
164. González, F., et al., Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(1): p. 336-40.
165. Wang, D., D.A. Kreuzer, and J.M. Essigmann, Mutagenicity and repair of oxidative DNA damage: insights from studies using defined lesions. *Mutat Res*, 1998. 400(1-2): p. 99-115.