

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADÖLESAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU  
HASTALARDA KİSSEPTİN, LEPTİN,  
NÖROPEPTİT Y VE NÖROKİNİN B DÜZEYLERİ**

TEZ ARAŞTIRMACISI  
DR. İSMAİL GÜZELKAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
PROF. DR. ZERRİN ORBAK

ERZURUM-2018

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA


İLGİ: 11.05.2018 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1800145798 sayılı yazınız.

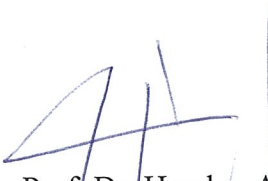
TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI


Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. İsmail GÜZELKAŞ' ın “ Adölesan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kisspeptin, Leptin, Nöropeptit Y ve Nörokinin B Düzeyleri ” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 14.05.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

  
Prof.Dr.Zerrin ORBAK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı Başkanı

  
Prof. Dr. Handan ALP  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR  
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  


<b>İÇİNDEKİLER</b>	
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Polikistik Over Sendromu</b>	<b>3</b>
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Patofizyoloji	3
2.1.2.1. Gonadotropin Sekresyon Defektleri	3
2.1.2.2. Steroidogenez Değişiklikleri	5
2.1.2.3. İnsülin Salınım ve Etki Bozuklukları	6
2.1.2.4. Nöroendokrin Değişkenlikler	7
2.1.2.4.1. Kisspeptin	7
2.1.2.4.2. Leptin	8
2.1.2.4.3. Nöropeptit Y	9
2.1.2.4.4. Nörokinin B	9
2.1.2.5. Genetik Faktörler	10
2.1.3. Semptom ve Bulgular	10
2.1.3.1. Menstürel disfonksiyon	11
2.1.3.2. Hiperandrojenizm	11
2.1.3.3. Obezite	13
2.1.3.4. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 DM	13
2.1.3.5. Dislipidemi	13
2.1.3.6. Akantozis Nigrikans	14
2.1.4. Polikistik Over Sendromu Tanısı	14
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	16
2.1.6. Ayırıcı Tanı	16
2.1.7. Polikistik Over Sendromu Tedavisi	18
2.1.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği	18
2.1.7.2. Kombine Oral Kontraseptifler	18
2.1.7.3. Antiandrojenler	19
2.1.7.4. İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar	20
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>40</b>

<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>47</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>49</b>
<b>EKLER</b>	<b>70</b>



## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** NIH Kriterleri

**Tablo 2.** Rotterdam Kriterleri

**Tablo 3.** 2006 AES ve 2009 PCOS Society Tanı Kriterleri

**Tablo 4.** Hiperandrojenizm Nedenleri

**Tablo 5.** Olguların ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

**Tablo 6.** PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri

**Tablo 7.** Obez PKOS Olgularının Kontrol Grubu ile Kıyaslanması

**Tablo 8.** Non-Obez PKOS Olgularının Kontrol Grubu ile Kıyaslanması

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** PKOS' da Hiperandrojenizm Etiyolojisi
- Şekil 2.** Hiperinsülineminin Sonuçları
- Şekil 3.** Ferriman Gallwey Skoru
- Şekil 4.** PKOS Ayırıcı Tanısı
- Şekil 5.** PKOS ve Kontrol Grubu VKİ Dağılımı
- Şekil 6.** PKOS ve Kontrol Grubunun Vücut Ağırlıkları
- Şekil 7.** PKOS ve Kontrol Grubunun Bel ve Kalça Çevreleri Ortalamaları
- Şekil 8.** PKOS ve Kontrol Grubunun FGS Skorları
- Şekil 9.** PKOS ve Kontrol Grubu İnsülin Değerleri
- Şekil 10.** PKOS ve Kontrol Grubu Androjen Değerleri
- Şekil 11.** PKOS ve Kontrol Grubu Leptin Düzeyleri
- Şekil 12.** PKOS ve Kontrol Grubu Nöropeptid-Y Düzeyleri
- Şekil 13.** PKOS ve Kontrol Grubu Kisspeptin Düzeyleri
- Şekil 14.** PKOS ve Kontrol Grubu Nörokinin-B Düzeyleri
- Şekil 15.** VKİ- SHBG Korelasyon Grafiği
- Şekil 16.** VKİ- Kisspeptin Korelasyon Grafiği
- Şekil 17.** Kisspeptin-Nörokinin B Korelasyon Grafiği
- Şekil 18.** SHBG-Leptin Korelasyon Grafiği
- Şekil 19.** Östradiol-Nörokinin B Korelasyon Grafiği
- Şekil 20.** Obez Olgularda Kisspeptin-Nörokinin B Korelasyon Grafiği
- Şekil 21.** Obez Olmayan Olgularda Kisspeptin-Nörokinin B Korelasyon Grafiği

## SİMGELER VE KISALTMALAR

PKOS: Polikistik Over Sendromu

FGS: Ferriman Gallwey Skorlaması

DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat

LH: Luteinizan Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

AMH: Anti-Müllerien Hormon

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

DHT: Dihidro Testosteron

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

DM: Diyabetes Mellitus

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

17- $\alpha$  OHP: 17- $\alpha$  Hidroksi Progesteron

NK-KAH: Klasik Olmayan (Geç Başlangıçlı) Konjenital Adrenal Hiperplazi

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin

OKS: Oral Kontraseptif

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

IGF-1: İnsüline Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGFBP-3: İnsüline Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3

FTİ: Serbest Testosteron İndeksi

## TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bana örnek olan, engin bilgi ve deneyimleriyle beni yetiştiren ve her türlü fedakarlığı gösteren saygıdeğer hocalarım, başta tez danışmanım ve anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Zerrin ORBAK' a, diğer tüm değerli hocalarıma ve Uzm. Dr. Ayşe ÖZDEN' e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım eğitimime katkısı olan tüm arkadaşlarıma, uzun mesai saatlerini birlikte geçirdiğimiz hemşire ve personellere, tezimin laboratuvar çalışmalarında büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK' e ve diğer laboratuvar çalışanlarına;

Beni bugünlere getiren maddi manevi desteklerini esirgemeyen, karşılıksız sevgi gösteren kıymetli aileme, hayatımın her alanında olduğu gibi tez çalışmam ve asistanlık eğitimim boyuncada en büyük destekçim, varlığıyla hayatımı güzelleştiren sevgili eşim; Dr. Tuğçe GÜZELKAŞ' a ve hayatımıza yeni bir anlam katan biricik kızıma sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail GÜZELKAŞ



## ÖZET

### ADÖLESAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KİSSPEPTİN, LEPTİN, NÖROPEPTİT Y VE NÖROKİNİN B DÜZEYLERİ

**Giriş ve Amaç:** Polikistik over sendromu(PKOS) ovulatuvar disfonksiyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve poliskistik overler ile karakterizedir. Patogenezinde genetik faktörler, gonadotropin sekresyon defektleri, steroidogenez değişiklikleri, insülin salınım ve etki bozuklukları ve nöroendokrin değişkenlikler suçlanmaktadır. Bu çalışmada nöroendokrin peptitlerden; kisspeptin, leptin, nöropeptit Y ve nörokinin B düzeylerinin PKOS ile ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine 1/3/2017-1/3/2018 tarihleri arasında başvuran 14-18 yaş arası toplamda 20 yeni tanı PKOS olgusu ile, kronik hastalığı bulunmayan, normal ovulatuvar siklusa sahip 16 kontrol olgu dahil edildi. Olguların demografik verileri, vücut yağ analizi, hormonal, biyokimyasal parametreleri ile kisspeptin, leptin, nöropeptit Y ve nörokinin B düzeyleri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan PKOS' lu olguların %35'i obezken, kontrol grubunda obezitesi olan yoktu. Olguların vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi(VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi ve FGS skoru kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p<0,01$ ). Laboratuvar analizinde; insülin, DHEAS, androstenedion, total testosteron, FTİ (Serbest Testosteron İndeksi) düzeyleri PKOS olgularında daha yüksek iken ( $p<0,01$ ), östradiol ve inhibin A düzeyleri PKOS grubunda daha düşüktü ( $p<0,01$ ). Kisspeptin düzeyleri PKOS grubunda ortalama  $135,6\pm 76,6$  pg/ml, nörokinin B PKOS grubunda  $64,2\pm 34,9$  pg/ml idi, gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). PKOS grubunda leptin  $17,2\pm 15,6$  ng/ml iken kontrol grubunda  $6,7\pm 4,6$  ng/ml idi. PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0,01$ ). Nöropeptit Y, PKOS grubunda  $344,6\pm 173,9$  pg/ml, kontrol grubunda  $49,9\pm 23,5$  pg/ml ile anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,01$ ). PKOS olgularında kisspeptin ile nörokinin B negatif

korele idi ( $r=-0,73$ ,  $p<0,01$ ). Olguların obez olup olmaması bu korelasyonu etkilemedi. VKİ ile kisspeptin düzeyleri negatif korelasyon göstermekteydi ( $r=-0,53$ ,  $p=0,01$ ).

**Sonuç:** NPY ve leptinin PKOS etyopatogenezinde rol aldığı ancak NKB'nin muhtemelen rolünün olmadığı bulundu. Obez PKOS'lu olgularda kontrol ve obez olmayan olgulara göre leptin düzeyinin anlamlı yüksek, kisspeptin düzeyinin de anlamlı düşük olması ve VKİ ile korelasyon göstermesi nedeniyle hem kisspeptin hem de leptin düzeyi değişikliklerinin PKOS'tan ziyade obezite ile ilgili olabileceği düşünüldü. Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu olgularda inhibin A düzeylerinin düşük, NPY düzeylerinin yüksek olması, bunların obeziteden bağımsız olarak PKOS etyopatogenezinde yer aldığını göstermektedir. Olgu sayılarının azlığı nedeniyle yine de ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kisspeptin, Leptin, Nöropeptit Y, Nörokinin B, Adölesan, Polikistik over sendromu

## ABSTRACT

### KISSEPTIN, LEPTIN, NEUROPEPTID Y AND NEUROKININ B LEVELS IN ADOLESCENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

**Introduction and Objective:** Polycystic ovary syndrome is characterized by ovarian dysfunction, clinical and / or biochemical hyperandrogenism and polystic ovaries. Genetic factors, gonadotropin secretion defects, steroidogenesis changes, insulin release and action failure, and neuroendocrine variability are implicated in the pathogenesis. In this study, it was aimed to investigate the relationship between kisspeptin, leptin, neuropeptide Y and neurokinin B levels with PCOS.

**Method:** Sixteen volunteers with a normal ovulation cycle without chronic disease and 20 new diagnoses of PCOS who examined in Ataturk University Pediatric Endocrinology Polyclinic between 1/3/2017-1/3/2018 were included in the study. Demographic data, body fat analysis, hormonal, biochemical parameters and blood levels of kisspeptin, leptin, neuropeptide Y and neurokinin B were recorded.

**Findings:** Thirty-five percent of cases with PCOS were obese, and there was no obesity in the control group. Body mass, BMI, waist circumference, hip circumference, waist / hip ratio, body fat ratio, body fat mass and FGS score were higher in the cases than in the control group ( $p < 0,01$ ). In laboratory analysis; insulin, DHEAS, androstenedion, total testosterone, FTI( Free Testosteron Index) levels were higher in cases with PCOS ( $p < 0,01$ ), whereas levels of östradiol and inhibition were lower in the PCOS group ( $p < 0,01$ ). Kisspeptin levels were  $135.6 \pm 76.6$  pg/ml and neurokinin B was  $64.2 \pm 34.9$  pg/mL in the PCOS group, and there was no statistically significant difference between the groups ( $p > 0,05$ ). Leptin was  $17.2 \pm 15.6$  ng / ml in the PCOS group and  $6.7 \pm 4.6$  ng / ml in the control group. It was statistically significantly higher in the PCOS group ( $p < 0,01$ ). Neuropeptide Y was  $344.6 \pm 173.9$  pg / ml in the PCOS group and  $49.9 \pm 23.5$  pg / ml in the control group. It was

significantly higher ( $p < 0,01$ ). In the case of PCOS, the negative correlation was between the kisspeptin and the neurokinin B ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,01$ ). The fact that the cases were obese did not affect this correlation. There was a negative correlation between BMI and kisspeptin levels ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,01$ ).

**Conclusion:** NPY and leptin have been implicated in the etiopathogenesis of PCOS, but the role of NKB has probably not been found. The leptin level was significantly higher and the kisspeptin level was significantly lower in patients with obese PCOS compared to controls and non-obese subjects was thought that both the changes in the kisspeptin and leptin levels might be related to obesity rather than PCOS because it correlated with BMI. Low levels of inhibin A and high NPY levels in both obese and non-obese patients with PCOS indicate that they are obesity independently in the etiopathogenesis of PCOS. Because of the small number of cases there is still the need for additional studies.

**Key Words:** Kisspeptin, Leptin, Neuropeptide Y, Neurokinin B, Adolescent, Polycystic ovary syndrome

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5-8'ini etkileyen kompleks patogeneze sahip heterojen endokrinolojik bir hastalıktır<sup>1</sup>. Ovulatuvar disfonksiyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve poliskistik overler ile karakterizedir<sup>2</sup>. Adölesanlarda sıklıkla normal bir menstrual paternin oluşmaması ve hiperandrojenizm bulguları ile prezente olmasına rağmen tanı için diğer hiperandrojenizm nedenlerinin dışlanması gerekir<sup>3</sup>. PKOS'un etiyopatogenezi hala tam olarak anlaşılammıştır. Obeziteden bağımsız insülin direnci iskelet kası ve yağ dokusunu etkilerken overlerde insülin duyarlılığı artmıştır<sup>4</sup>. İnsülin rezistansı uzun dönemde obeziteye yol açabilmektedir<sup>5</sup>. Aynı zamanda insülin fazlalığı P450c17 enzimini uyararak over kaynaklı androjenlerin artışına neden olmaktadır. Diğer taraftan PKOS'unda sıklıkla luteinizan hormon (LH) düzeyleri artmaktadır<sup>6, 7</sup>. Dolayısıyla LH salınımını düzenleyen GnRH puls regülasyonunu etkileyen bozukluklar PKOS patogenezinde rol alabilirler<sup>8</sup>.

Kisspeptin KISS1 geni tarafından kodlanan bir nöropeptittir<sup>9</sup>. Yapılan çalışmalarda kisspeptin inaktivasyonu ile sonuçlanan mutasyonların hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>10, 11</sup>. Üreme çağındaki kadınlarda kisspeptinin pulsatil GnRH salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir<sup>12</sup>. GnRH salınımı ile nörokinin B düzeyleri arasında da ilişki söz konusudur<sup>13</sup>. Benzer şekilde yağ dokusundan salgılanan leptin proteininin hipotalamo hipofizer gonadal aksda önemli etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>14, 15</sup>. Yağ dokusundan sekrete edilen leptin ile insülin direnci arasında anlamlı birliktelik olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>. Bazı çalışmalarda leptin düzeyi PKOS'lu hastalarda yüksek bulunmuştur<sup>16, 17</sup>. Diğer taraftan leptin, arkuat çekirdekten salgılanan bir peptid olan nöropeptid Y'nin sekresyonunu baskılar<sup>18</sup>. PKOS'ta nöropeptid Y düzeyinin düşük ve yüksek olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>19, 20</sup>. Konu ile ilgili çalışmalar ya erişkin PKOS'lu kadınlarda yapılmıştır ya da deneysel çalışmalardır.

Adolesanlarda PKOS'un klinik bulguları, adolesan dönemin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın fizyolojik değişimleri ile overlap yapar. Dolayısıyla adolesan dönemde PKOS patogenezi hala tam aydınlatılamamıştır ve adolesan dönemi PKOS ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Literatür taraması yapıldığında adolesan dönemi PKOS'unun patogeneğinde rol aldığı düşünölen kisspeptin, leptin, nöropeptid Y ve nörokinin B düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada adolesan polikistik over sendromu olgularında kisspeptin, leptin, nöropeptid Y ve nörokinin B düzeylerini saptamak ve PKOS patofizyolojisine katkı sağlamak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polikistik Over Sendromu

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu(PKOS) üreme çağındaki kadınların %5- 8'ini etkileyen kompleks patogeneze sahip heterojen endokrinolojik bir bozukluktur<sup>1</sup>. Ovuluar disfonksiyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve poliskistik overler ile karakterizedir. Adölesanlarda sıklıkla normal bir menstrual paternin oluşmaması ve hiperandrojenizm bulguları ile prezente olmasına rağmen tanı için diğer hiperandrojenizm nedenlerinin dışlanması gerekir<sup>21</sup>.

İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından bilateral polikistik overlerle birlikte hirsutizm ve oligo/anovulasyon saptanan yedi hasta tanımlanmıştır<sup>22</sup>. O dönemde 'Stein Leventhal Sendromu' olarak isimlendirilmiştir. 1958'de Mc arthur, Ingersoll, Worcester yüksek LH ve testosteron seviyelerini tanımlamışlardır<sup>23</sup>. 1980'de Yen serum LH ve FSH oranının LH lehine bozulduğunu saptamış ve o yıllarda tanıda da kullanılmıştır<sup>24</sup>. Sonraki yıllarda PKOS' un metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir.

#### 2.1.2. Patofizyoloji

PKOS'un etyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Multifaktöriyel ve poligenik bir genetik temelden şüphelenilmektedir<sup>25</sup>. Patofizyolojide gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları, nöroendokrin değişiklikler ile birlikte genetik faktörler ön plana çıkmaktadır<sup>26, 27</sup>.

##### 2.1.2.1. Gonadotropin Sekresyon Defektleri

Ovuluar bir siklusun gerçekleşebilmesi için hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon(GnRH) etkisi ile ön hipofizden pulsatil FSH ile LH salgılanır. FSH etkisi ile folikül büyümesi gerçekleşir ve granüloza hücrelerinin LH duyarlılığı

artar. LH teka hücrelerinin büyümesini ve androjen üretimini artırır. Androjenler aromataz enzim etkisi ile östrojene dönüşür<sup>28</sup>.

Polikistik over sendromunda hipotalamus-hipofiz-over aks fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. PKOS' lu adölesanlarda anovulasyon ve uygun olmayan gonadotropin salınımı söz konusudur. GnRH sekresyonunda ki değişiklikler, artmış LH üretimi ve artmış androjen üretimi ile sonuçlanır<sup>8</sup>. Artan LH düzeylerinin yanı sıra, yüksek LH pulse amplitüd ve frekansı, artmış LH/FSH oranı ve nispeten azalmış FSH düzeyleri PKOS'ta tipiktir<sup>29, 30</sup>. Görece düşük FSH seviyeleri ve androjenlerin östradiole yetersiz dönüşümü overde dominant folikül gelişimini engelleyerek kronik anovulasyona neden olur<sup>31</sup>. Bazı obezite ve hiperandrojenizmi bulunan PKOS hastalarında bazal LH ve stimüle LH düzeylerinin normal olması hastalığın kompleks bir patofizyolojiye sahip olduğunu desteklemektedir. GnRH pulse sıklığı değişkenliğinin nedeni, hipotalamusla ilgili patolojiler olabileceği gibi bazı çalışmalarda da gösterildiği gibi insülin ve androjen düzeyleri de olabilir<sup>32</sup>. Yükselmiş androjen düzeylerinin, GnRH/LH sekresyonu negatif geri bildirimini bozarak PKOS' un karakteristik LH hipersekresyonuna katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>33</sup>.

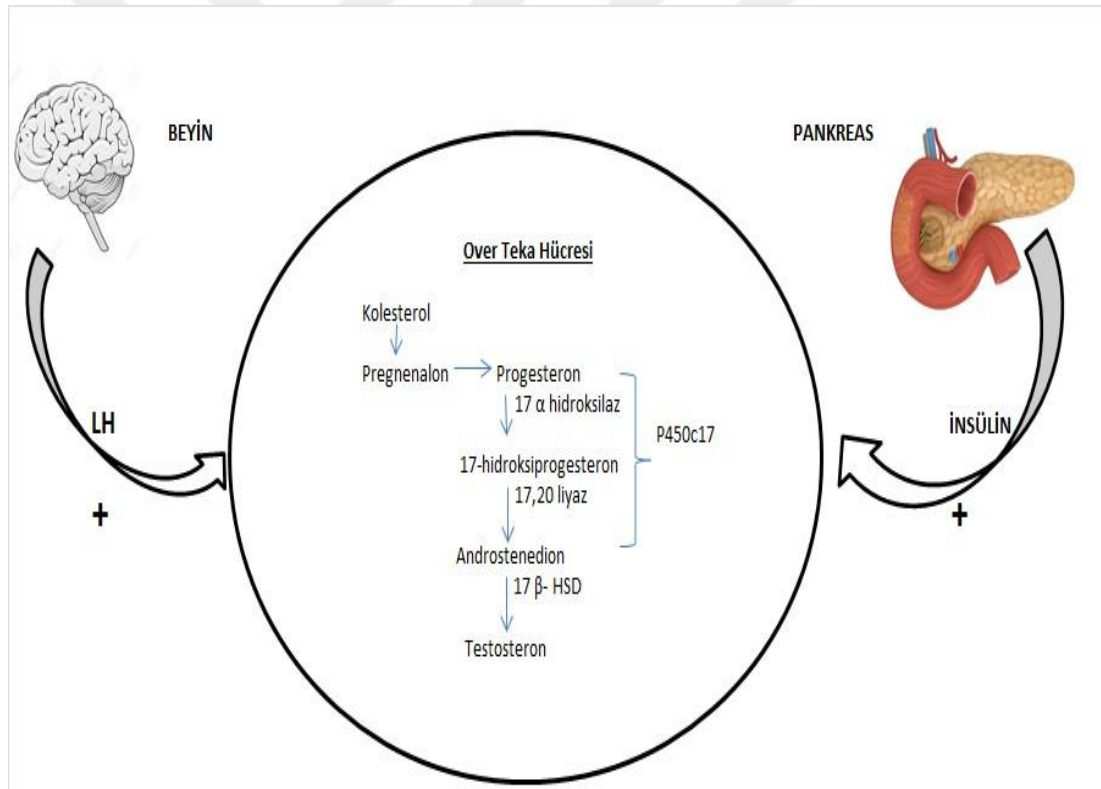
Granüloza hücrelerinden salınan anti-müllerien hormon(AMH) primordiyal folikülden primer folikül oluşumunu inhibe eder. PKOS' da, overlerde artmış küçük folikül büyüme hızına karşın, büyümede duraklama olması nedeni ile tipik polikistik görüntü oluşur<sup>34</sup>. Son veriler GnRH nöronlarının stimülasyonunda AMH'nin rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır<sup>35</sup>. AMH'nin merkezi enjeksiyonunun doza bağımlı bir şekilde dişi farelerde LH'nin pulsatil sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu GnRH'ye bağlı etki, AMH reseptörü AMHR2'yi eksprese eden GnRH nöronlarının uyarımındaki artışla ilişkilidir<sup>35</sup>. Bu bağlamda, PKOS'taki düzensiz AMH düzeylerinin LH hipersekresyonu durumuna katkıda bulunabileceği önerilmiştir<sup>35</sup>. AMH'nin GnRH nöro-uyarımı üzerindeki uyarıcı etkilerinin, fare modellerinde gösterilmiş olması nedeniyle mevcut bulguların PKOS modelleri veya hastalarında da doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



Üreme eksenini kontrol etmek için doğrudan GnRH nöronlarında etkili olduğu bilinen IGF-I gibi faktörler, PKOS'lu kadınlarda düzensiz gonadotropin salgı profillerine katkıda bulunabilir.

### 2.1.2.2. Steroidogenez Değişiklikleri

PKOS' da over, adrenal bez steroid sentezinde birçok değişiklikler saptanmıştır. Artmış LH düzeyi over teka hücrelerinde cAMP artışı ile steroidogenez androjen sentezi yönüne etkiler. PKOS' lu kadınların teka hücrelerinde androjen üretimine neden olacak olan, artmış CYP17A1 ekspresyonu ve artmış P450c17 aktivitesi gösterilmiştir<sup>36</sup>. Teka hücrelerinden çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron salgılanır(Şekil 1).



Şekil 1. PKOS' da Hiperandrojenizm Etiyolojisi

PKOS'lu hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS ve 11(OH) androstenedion düzeyleri artmış adrenal bezin androjen üretimini göstermektedir<sup>37, 38</sup>. Ancak ACTH

düzeyleri normal kadınlarınkine benzer tespit edildiğinden, farklılığın ACTH' ya yanıtta yada ACTH dışı faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

FSH'nın etkisiyle bu androjenler granüloza hücrelerinde aromataz enzimiyle östron(E1) ve östradiol(E2) dönüştürülürler. PKOS'ta azalmış aromataz enzim aktivitesi söz konusudur<sup>39</sup>. Serbest E2 ve androstenedionun periferik dönüşümünden oluşan E1, FSH seviyelerini negatif feed-back etkisiyle azaltır. PKOS'lu hastalarda baskılanamayan FSH, folikül gelişimini sürekli olarak uyarır ancak foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar<sup>40</sup>. Androjen hakimiyeti oositlerde yeterli matürasyon oluşmasını engeller. Foliküller 2-8 mm çapında kalıp, varlıklarını over dokusunda birkaç ay sürdürürler. Bu foliküller atreziye uğrarken, aynı şekilde başka bir folikül grubu aynı gelişim sürecine girer. Atrezi uğrayan foliküller ovarian stromal dokuda artışa neden olurlar, bu artış LH salınımını uyarır ve dolayısıyla androjen üretimini de artırmış olurlar. Artan androjen seviyeleri normal folikül gelişimini engellerken, prematür foliküler atreziyi indüklemektedir<sup>41, 42</sup>.

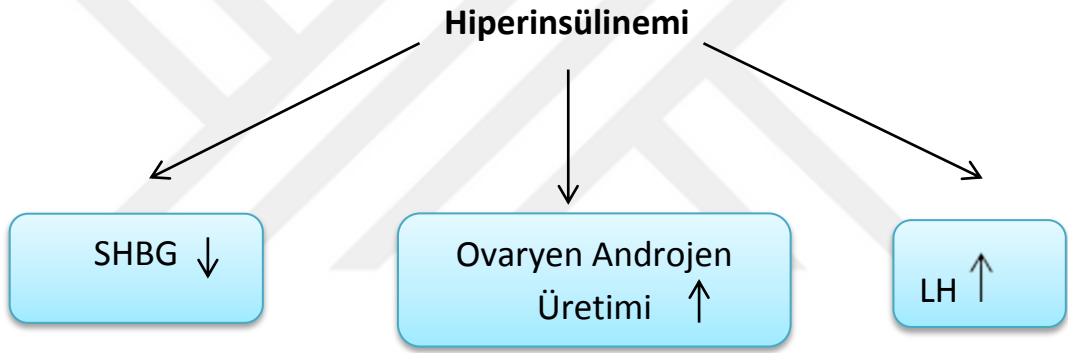
Artmış androjen düzeyleri foliküler atreziye, gelişemeyen foliküller sonucunda anovulasyon ve oligo/amenore gözlenir. Lipid profil anormallikleri, hirsutizm ve akne dolaşımdaki artmış androjenlere bağlıdır<sup>43</sup>.

### **2.1.2.3. İnsülin Salınım ve Etki Bozuklukları**

PKOS patofizyolojisinde insülin direnci(IR) ve sonrasında gözlenen hiperinsülineminin önemli rolü bulunmaktadır. Glukoz intoleransı ve hiperandrojenizm ilk olarak 1921'de Archard'ın diyabetik hirsutismusu olan bir kadını sunduğu yayını ile bildirilmiştir<sup>44</sup>.

PKOS' lu vakaların %43-76' sında IR tespit edilmiştir. %5-30 oranında glukoz intoleransı ve tip 2 DM riskinde artış söz konusudur<sup>45</sup>. IR hücrelere glukoz girişini sağlayacak insülin düzeylerine duyarsızlık olarak tanımlanmaktadır. İnsülin duyarlılığının azalması ile birlikte hiperinsülinizm gelişmektedir. Bozulmuş insülin duyarlılığının post reseptör anormalliklere bağlı olduğu gösterilmiştir<sup>46, 47</sup>. İnsülin

direnci ve hiperinsülinizmin androjen sekresyonlarını artırdığı saptanmıştır<sup>48</sup>. İnsülin, over teka hücrelerinde bulunan IGF-1, IGF-2 reseptörlerini uyarması ile androjen sentezi gerçekleşmektedir<sup>49</sup>. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin düzeltilmesi ile serum androjen seviyelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir<sup>50, 51</sup>. Bunun yanında hiperinsülinemi sex hormon bağlayan globulin(SHBG) düzeylerini azaltarak serum serbest testosteron düzeylerini artırmaktadır<sup>52</sup>. Ayrıca insülinin; 17-alfa hidroksilaz, 17-20 desmolaz (p450c17) enzim sistemini uyardığı, gonadotropinleri etkileyerek LH artışına katkıda bulunduğu da düşünülmektedir<sup>6, 7</sup>(Şekil 2). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda artmış androjen düzeyleri, insülin duyarlılığını azaltan ve kompensatuar hiperinsülinemiye neden olan azalmış adiponektin düzeyleri ile de ilişkilendirilmiştir<sup>53</sup>.



Şekil 2. Hiperinsülineminin Sonuçları

#### 2.1.2.4. Nöroendokrin Değişkenlikler

##### 2.1.2.4.1. Kisspeptin

Kisspeptinler, KISS-1 geni tarafından kodlanan 145 aminoasitli prekürsör proteinden sentez edilen farklı aminoasit uzunluklarında, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı etkileyerek puberte ve fertilitede görev alan nöropeptitlerdir<sup>9</sup>. Prekürsör protein 54 aminoasitli, metastaz supresyonu özelliğiyle bilinen 'metastin' proteinine de dönüşebilmektedir<sup>54</sup>. Yapılan çalışmalarda KISS-1 eksprese eden kisspeptin nöronları, çoğunluğu hipotalamusun arcuat nükleusu (infundibuler nükleus) ve preoptik alanda bulunduğu tespit edilmiştir<sup>55, 56</sup>. İnsan ve hayvan

çalışmalarında kisspeptinin hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın potent bir stimülatörü olduğu gösterilmiştir<sup>12, 57, 58</sup>. Kisspeptin direk etki ile GnRH nöronlarını etkileyerek hipotalamo-hipofizer portal sisteme pulsatil GnRH salınımını uyarır<sup>12</sup>. Uyarı ile anterior hipofizden ön planda LH olmak üzere FSH salınımı gerçekleşir<sup>59</sup>. Yine kisspeptin pubertenin nöroendokrin kontrolünde önemli etkileri olduğu bilinmektedir<sup>13</sup>. Kisspeptin geni reseptör mutasyonlarında erkek ve kadınlarda pubertenin gelişmediği ve hipogonadotropik hipogonadizme neden olduğu gösterilmiştir<sup>10, 11</sup>. Farelerde gıdadan yoksun bırakıldıklarında hipotalamik KISS-1 ekspresyonlarının azaldığı, obez fare modellerinde ise hipotalamik KISS-1 mRNA düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir<sup>60</sup>. Yapılan çalışmalarda PKOS'ta kisspeptin seviyeleri normal popülasyona göre yüksek tespit edilmiştir<sup>61, 62</sup>. Deneysel çalışmalar, hipotalamik KISS-1 ekspresyonunun steroid ve metabolik değişikliklere oldukça duyarlı olduğunu göstermiştir<sup>63-65</sup>. Postnatal androjenlere maruz bırakılan PKOS kemirgen modellerinde hipotalamik KISS-1 ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir<sup>66</sup>. Bu çalışmalar, PKOS semptomları ile başvuran kadınlarda, kisspeptin sisteminin tedavinin hedefi olabileceğini düşündürmektedir.

#### **2.1.2.4.2. Leptin**

Leptin, 1994 yılında Zhang<sup>67</sup> ve ekibi tarafından obezite geninin 167 aminoasitli protein ürünü olarak tanımlanmıştır. Bu proteinin büyük kısmı yağ dokusundan sekrete edilmektedir. Beslenme, vücut enerji dengesi ve reproduktif aksta önemli rolleri bulunmaktadır<sup>14</sup>. Başlangıçta yalnızca beyaz yağ dokusundan salgılandığı düşünülen leptinin sonraki yıllarda daha az miktarda kahverengi yağ dokusu, plasenta, iskelet kası, gastrik epitelyum, hipofiz ve meme bezleri tarafından da salgılandığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Serum leptin düzeylerini vücut yağ oranı, VKİ, insülin, prolaktin ve glukokortikoidler stimüle ederken, nöropeptit Y, tiroid hormonları, serbest yağ asitleri, büyüme hormonu, somatostatin, katekolaminler ve soğuğa maruziyet inhibe etmektedir<sup>18</sup>. Kronik hiperinsülinemi leptin konsantrasyonlarını belirgin ölçüde artırmaktadır<sup>15</sup>. Leptin hipotalamik lateral ve medial bölgeyi etkileyerek iştahı azaltır, sempatik uyarı ile enerji tüketimi ve kilo kaybına yol açar<sup>68</sup>.

Kadınlarda yağ dokusunun fazla ve dağılımının farklı olması nedeni ile leptin düzeyleri erkeklere göre daha fazladır<sup>69</sup>. Erkeklerde testosteron leptin salınımını inhibe etmektedir<sup>70</sup>. Hematopoez, anjiogenez ve immün yanıtta da leptinin rolü olduğu gösterilmiştir<sup>71</sup>.

Leptin düzeylerinin PKOS' lu hastalarda normal vücut kitle endeksine sahip olsalar dahi yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>. Leptinin ovaryen folikülogenezde rol aldığı, PKOS patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir<sup>17</sup>.

#### **2.1.2.4.3. Nöropeptit Y**

Nöropeptit Y (NPY) ilk olarak domuz beyinde bulunan ve en fazla hipotalamusta olduğu gösterilen nöropeptittir<sup>72</sup>. İştah, vücut ağırlığı regülasyonu, otonomik fonksiyonlar, öğrenme, cinsel ve motor davranışlar ve stres yanıtı gibi birçok nöroendokrin olayda görev almaktadır<sup>73, 74</sup>. NPY hem santral hemde periferik sinir sisteminden salınmaktadır. Santral sinir sisteminde, serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında bulunmaktadır<sup>75</sup>. NPY, arcuat çekirdekteki lokus sereleusta en yoğun olarak bulunmaktadır<sup>76</sup>. Açlık durumunda NPY sentezi artmakta ve besin alımını artırmaktadır. NPY, plazmadaki insülin konsantrasyonu artırarak yağ dokusunu artırmaktadır<sup>72</sup>. Bazı çalışmalarda obez PKOS olgularında NPY düzeylerinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>20, 77</sup>.

#### **2.1.2.4.4. Nörokinin B**

Nörokinin B(NKB) taşıkinlerin nöropeptit ailesine ait bir üyesidir. Taşıkininler birçok sistem ve organda kendilerine özgü reseptörleri ile biyolojik aktiviteye sahip nörotransmitter/nöromodülatör maddelerdir<sup>78</sup>.

Taşıkinin sınıfından olan NKB'nin keşfi 1983 yılında olmuştur<sup>79</sup>. NKB preprotaşıkinin-B geni tarafından kodlanmaktadır<sup>80</sup>. Taşıkininlerin, ağrı iletimi, immün sistem aktivasyonu, düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon, inflamasyonda rol aldığı düşünülmektedir<sup>81</sup>. Yapılan fare çalışmalarında NKB'nin portal vende

konstriksiyon, mezenterik yatakta venokonstrüksiyon ve kardiyak debiyi artırdığı gösterilmiştir<sup>82-84</sup>. Bazı çalışmalarda araştırmacılar kisspeptin- NKB'nin GnRH yoluyla ile ilişkisi olduğu ve LH regülasyonunda etkili olabileceği düşünülmüştür<sup>85</sup>. Genetik olarak düşük NKB düzeylerine sahip kişilerde LH puls sıklığının ve bazal LH düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür<sup>86, 87</sup>. Bu çalışmalar akıllara, farmakolojik olarak NKB salınımının engellenmesiyle PKOS patofizyolojisindeki LH hipersekresyonu ve hiperandrojenizmin önlenebileceği hipotezini getirmiştir. Bu hipotezi; dişi maymunlara NKB antagonisti olan ESN364'ün oral verilmesi ile LH düzeylerinin azaldığı ve LH dalgalanmalarının bloke olduğu çalışma desteklemektedir<sup>88</sup>. Bir başka çalışmada 67 PKOS tanılı hastaya 28 gün boyunca uygulanan NK3R antagonisti(AZD4901) ile tedavinin en yüksek dozunun, LH pulse sıklığı ve testosteron düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>89</sup>.

#### **2.1.2.5. Genetik Faktörler**

PKOS'lu hastalardaki hiperandrojenizm ve mestürel düzensizliklerin anne ve kız kardeşlerinde de görülmesi yine erkek kardeş ve babada da androjen düzeylerinin yüksek tespit edilmesi hastalıktaki genetik etmenleri işaret etmektedir<sup>90</sup>. Birinci derece akrabalarında IR ve glukoz homeostaz bozukluğu görülme sıklığı da artmıştır<sup>91</sup>.

#### **2.1.3. Semptom ve Bulgular**

PKOS'lu adölesanlar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstürel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenemi bulguları (hirsutizm, alopesi, ciltte yağlanma, akne) ve glukoz metabolizma bozuklukları (obezite, akontozis nigrikans) ile polikliniklere başvurmaktadır. Adrenal androjenlerin erken üretilip salınması ile oluşan prematüre pubarş, PKOS'nun erken bulgusu olabilir<sup>92</sup>.

### 2.1.3.1. Menstürel disfonksiyon

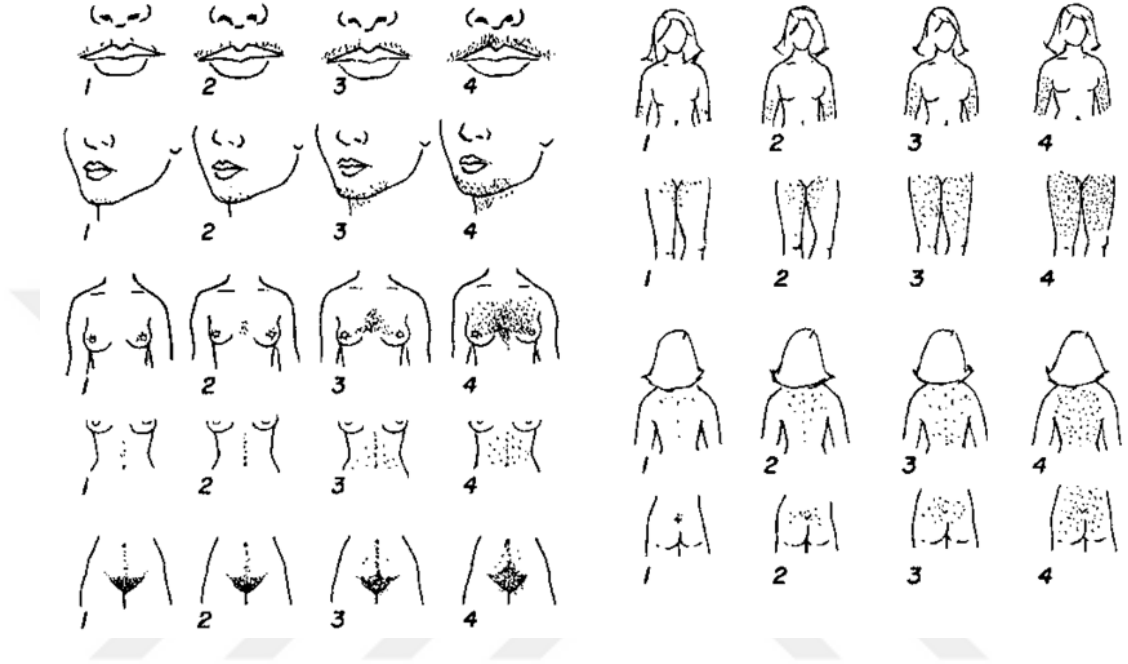
Polikistik over sendromunda mestürel düzensizlik karşımıza oligomenore ve amenore şeklinde gelmektedir. Menstürel düzensizliklerin temel nedeni anovulasyondur. Oligomenore yılda sekizden az menstürel periyot, amenore ise ardışık üç veya daha fazla siklusda hiç mens olmaması olarak tanımlanır<sup>93, 94</sup>. Hastaların az bir kısmında düzenli mens gözlenebilmektedir. Van Hooff ve ark.<sup>95</sup> çalışmasında adölesan PKOS olgularının yaklaşık %9' unda düzenli menstrüel siklus saptanmıştır. Düzenli mens görülmesi oligoanovulasyonu dışlamamaktadır<sup>96</sup>. Ovulasyon takibi progesteron ölçümüyle yapılır. Progesteron düzeyinin luteal fazda >10 nmol/L, midluteal fazda >30 nmol/L olması ovulasyonu desteklemektedir<sup>97</sup>. Tüm postmenarşal kızların yaklaşık %50'sinde iki yıl boyunca hipotalamus-hipofiz-over aks immatüritesine bağlı olduğu düşünülen düzensizlikler olabilir<sup>98</sup>.

PKOS' da gözlenen kronik anovulasyon adölesanlarda, ilerleyen yıllarda endometrial hiperplazi ve endometrial neoplaziye yol açabilmektedir<sup>99</sup>. Bu nedenle anovulasyon tedavi edilmeli, düzenli çekilme kanaması sağlanmalıdır.

### 2.1.3.2. Hiperandrojenizm

PKOS'ta hiperandrojenizmin sebebi kronik anovulasyon ve overlerdeki aşırı androjen üretimidir. Hiperandrojenizmin klinik bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizmin en sık nedeni PKOS' dur<sup>100</sup>. Hirsutizm kadınlarda androjene bağımlı bölgelerde terminal kılların görülmesi olarak tanımlanır<sup>101</sup>. Kıl folikülünde 5 alfa redüktaz enzimi ile testosteron DHT' a dönüştürülür. Testosteron ve DHT androjene duyarlı bölgelerde terminal kıl oluşumunda rol alırlar<sup>98</sup>. Hirsutizm modifiye Ferriman Gallwey metodu ile değerlendirilir<sup>102, 103</sup> (Şekil 3). Bu yöntemde üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın üst ve alt kısımları, karnın üst ve alt kısımları, kol ve bacakların üst kısımlarının kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak değerlendirilir. Ferriman Gallwey skoru  $\geq 8$  ise hirsutizm olarak tanımlanır. Kıl foliküllerinin dağılımı etnik farklılıklar gösterebileceğinden PKOS tanısı için hirsutizm şart değildir<sup>104</sup>. Bir çalışmada; PKOS hastalarında Total Testosteron / DHT'nin PKOS olmayan hastalara göre anlamlı

derecede yüksek olduğu ve obez PKOS hastalarında Total Testosteron / DHT'nin nonobez PCOS hastalarına göre daha yüksek olduğunu bulunmuştur<sup>105</sup>. Bu bulgu, 5  $\alpha$ -redüktaz enzimi tarafından testosteronun DHT'ye dönüşümü ile ilgili olduğu ve sonuçta PKOS tanısı için yararlı olabileceği düşünülmektedir<sup>106</sup>.



Şekil 3. Ferriman Gallwey Skoru<sup>107</sup>

Adölesanlarda sık olarak görülen akne hemen hiperandrojenizm bulgusu olarak atfedilmemelidir. Ancak oral ve topikal tedavilere dirençli ve geç başlangıçlı akne PKOS' nu düşündürmelidir<sup>2</sup>. Normal ve akneli ciltlerde yapılan çalışmalarda akneli cilt folikülünde artmış 5 alfa redüktaz enzim aktivitesi olduğunu göstermiştir<sup>108</sup>. Ayrıca androjenlerin ciltte yağ üretimini artırdığı, bakteriyel kolonizasyona sebep olarak akne oluşumuna katkı sağladığı bilinmektedir<sup>109</sup>.

Alopesi adölesanlarda sık karşılaşılan bir bulgu olmamakla birlikte PKOS' da görülebilmektedir. Erkek tipi saç dökülmesi kadınlarda frontal saç çizgisi korunarak tepede incelmeye ya da bitemporal çekilme olarak tanımlanır<sup>110</sup>. Patogenezinde yine artmış 5 alfa redüktaz enzim aktivitesi ve artmış DHT düzeyleri sorumludur<sup>109</sup>.



Alopesi androjen ilişkili olabileceği gibi anemi, kronik hastalıklar, hipotiroidi gibi hastalıklara da bağlı olabileceğinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır<sup>111-113</sup>.

### **2.1.3.3. Obezite**

Obezite PKOS'lu olguların yaklaşık %50' sinde bulunmaktadır<sup>114</sup>. Obezitenin PKOS' a yatkınlık mı oluşturduğu yoksa hastalığın mı obeziteye yol açtığı tartışmalıdır. Menstürel düzensizlikler ve anovulasyon obez olan PKOS olgularında, obez olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Bu hastalarda kilo kaybı olduğunda mevcut şikayetlerinde düzelme olduğu bilinmektedir<sup>115</sup>.

PKOS' lu adölesanlarda santral obezite görülmektedir. Santral obezite, hastalarda hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus, androjen yapım hızında artış ve artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir<sup>116, 117</sup>.

### **2.1.3.4. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 DM**

PKOS' lu olguların yaklaşık yarısında insülin salınım ve reseptör düzeyinde etki bozuklukları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PKOS' da obeziteden bağımsız pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir<sup>4</sup>. Bu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. Adölesanlarda yapılan bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM sıklığı %30-40 olarak bulunmuştur<sup>118</sup>. Bu sebeple PKOS' lu hastalara diyabet yönünden tarama yapılmalıdır<sup>117</sup>.

### **2.1.3.5. Dislipidemi**

Hiperandrojenizm, insülin direnci, obezite, bozulmuş glukoz tolerans, Tip 2 DM ve santral obezite nedeni ile PKOS' lu olgular artmış kardiyovasküler risk altındadır<sup>119</sup>. PKOS' da trigliserit ve LDL düzeylerinin arttığı, HDL düzeylerinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>120</sup>. Aynı zamanda metabolik sendrom gelişme riski de artmıştır<sup>121</sup>.

### 2.1.3.6. Akantozis Nigrikans

Akantozis nigrikans öncelikle aksilla, posterior boyun katlantısı, meme altı, fleksör yüzeyleri ve umblikusu etkileyen gri- kahverengi kadifemsi deri kalınlaşmasıdır. İnsülin direnci olan vakalarda artmış sıklıkla rastlanmaktadır<sup>122</sup>. Adölesan PKOS vakalarında akantozis nigrikans sıklığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

### 2.1.4. Polikistik Over Sendromu Tanısı

Polikistik over sendromu tanısı klinik veya laboratuvar olarak hiperandrojenizm bulgusunun varlığı ile hiperandrojenizm yapabilecek diğer sebeplerin (Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, hiperprolaktinemi gibi) dışlanması ile konur. PKOS için ilk tanı kriterlerini 1990 yılında 'National Institutes of Health' (NIH) belirledi<sup>123</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1.** NIH Kriterleri

1990 NIH Kriterleri
1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

Not: Tanı için diğer nedenler dışlanmalı ve 2 kriter birlikte bulunmalıdır.

İkinci bir konsensus ile NIH kriterleri 2003 yılında Rotterdam'da yapılan European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) ile revize edilmiştir<sup>21</sup>. Rotterdam kriterleri, diğer sebepler dışlandıktan sonra, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, oligo-anovulasyon, ultrasonografide polikistik overlerin görüntülenmesi olarak belirlenen üç kriterden, en az ikisinin bulunması ile ifade edilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Rotterdam Kriterleri

2003 Rotterdam Kriterleri
1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler

Not: Tanı için diğer nedenler dışlanmalı ve üç kriterden en az ikisi birlikte bulunmalıdır.

Polikistik over tanımı için, over ultrasonografisinde bir overde 2-9 mm çapında periferik dizimli 12 veya daha fazla folikül ve/veya over hacmi >10 ml olması gereklidir<sup>21</sup>. 'Androgen Excess and PCOS Society' adölesan polikistik over morfolojisi için over boyutlarını >10ml önerirken<sup>124</sup>, sonraları yapılan uluslararası bir konsensus over volümünü >12ml önermektedir<sup>125</sup>. Polikistik overler iyi tedavi edilmemiş konjenital adrenal hiperplazi olgularında da görülebilir<sup>126</sup>. Hiperandrojenizm over morfolojisini etkileyerek polikistik overe neden olabilmektedir. Bu nedenle polikistik over görünümü oluşmamış hiperandrojenizmi olan adölesanlarda tanı için polikistik over US görünümü şart değildir<sup>127</sup>. Sağlıklı adölesanlarda hiperandrojenizm olmaksızın polikistik over morfolojisi %12-23 olarak saptanmıştır<sup>128</sup>.

2006 yılında 'Androgen Excess Society' (AES) ve 2009 yılında PCOS Society ile tanı kriterleri yeniden revize edilmiş olsa da sıklıkla Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır<sup>103, 129</sup>(Tablo 3).

**Tablo 3.** 2006 AES ve 2009 PCOS Society Tanı Kriterleri

2006 AES Kriterleri	2009 PCOS Society Kriterleri
1. Over disfonksiyonu(oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over görünümü) 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları	1. Over disfonksiyonu(oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over görünümü) 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
Not: Tanı için her iki kriter bulunmalıdır.	Not: Tanı için diğer nedenler dışlanmalı ve her iki kriter bulunmalıdır.

Adölesanlarda PKOS' u tanımlamak için ayrı kriterler bulunmamaktadır. Adölesanlarda; erken perimenarşial dönemde iki yıl kadar sürebilen fizyolojik anovulasyon, adölesanlarda normal olarak saptanan multifoliküler overler, obez olgularda over görüntüleme güçlükleri, bu yaş gruplarında hiperandrojenizm diyebilmek için serum androjen seviyeleri ile ilgili verilerin yetersiz olması nedenleri ile PKOS tanısı güçleşmektedir<sup>130</sup>.

### 2.1.5. Laboratuvar Bulguları

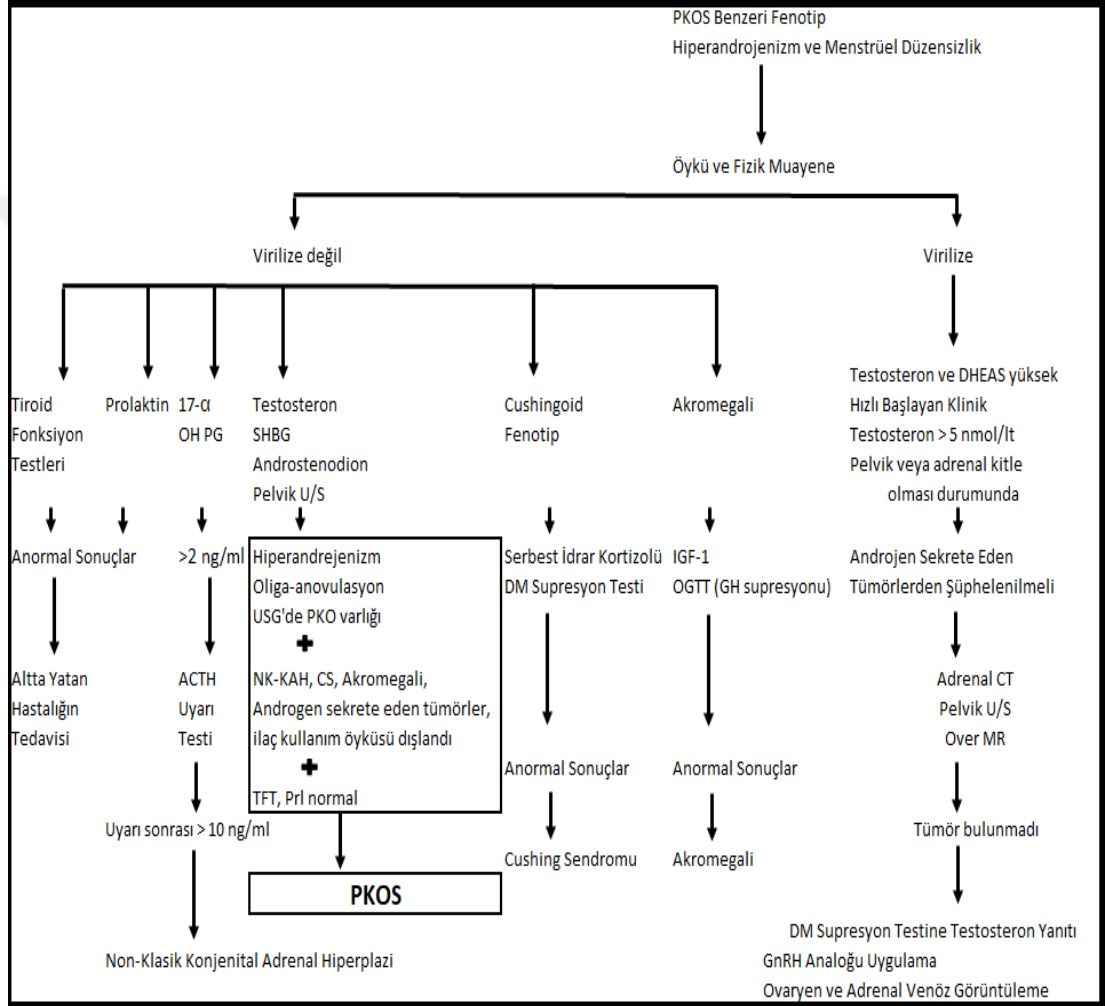
Polikistik over sendromunda tek başına tanı koydurucu biyokimyasal bulgu bulunmamaktadır. İnsülin direnci, hiperandrojenizm, LH fazlalığı ve ultrasonografide polikistik over görünümü laboratuvar bulgularıdır. Over ve adrenal kökenli androjenlerde artış görülür. LH düzeyleri ve LH/FSH oranı sıklıkla artmış olarak saptanmasına rağmen gonadotropinlerin pulsatil salınımı ve siklusun değişik dönemlerinde düzeyleri değişken olduğundan tanısız değildir. Total testosteron, serbest testosteron, androstenedion ve DHEAS seviyeleri artmıştır. SHBG düzeyleri düşüktür. %50-60 olguda insülin direnci ve hiperinsülinemi tespit edilir<sup>131</sup>. Obez PKOS olgularında bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM saptanabilir. Trigliserit ve LDL düzeyleri yüksek, HDL düzeyleri düşük olarak görülebilir.

### 2.1.6. Ayırıcı Tanı

Menstürel düzensizlik ve hiperandrojenizme neden olabilecek hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Hiperandrojenizme neden olan en sık hastalık PKOS'dur (Tablo 4)<sup>132</sup>. Hirsutizm, akne ve alopesi hiperandrojenizmin klinik bulgularıdır. Bazen hiperandrojenizmin klinik bulguları belirgin değildir ve tamamen gizli olabilir. Adölesanlarda menstürel düzensizlikler iki yıldan uzun sürerse hiperandrojenizme yönelik tetkiklere başlanılmalıdır. Tersine bazen menstürel düzensizlik olmamasına rağmen döngüler anovulatuvar olabilir ve infertilite tetkikleri sırasında PKOS ortaya çıkabilir<sup>133</sup>.

Androjen salgılayan tümörler virilizm bulguları ve hızlı ilerleyen hirsutizm ile başvurabilir. Testosteron > 200 ng/dl ise over kaynaklı, DHEAS >600 µg/dl ise adrenal kaynaklı bir tümör akla gelmelidir<sup>134, 135</sup>. Non klasik konjenital adrenal hiperplazi erken foliküler fazda 17-α hidroksiprogesteron (17-α OHP) düzeyinin 2 ng/ml altında olması ile dışlanır<sup>136</sup>. 17-α OHP düzeyleri 2 ng/ml üzerinde ise adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi yapılır, 17-α OHP düzeyleri 10 ng/ml üzerinde ise non-klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı konulur<sup>1, 137</sup>.

Cushing sendromu düşünülen olgularda düşük doz dexametazon supresyon testi ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü ile tarama gerekmektedir<sup>3</sup>. Menstrüel düzensizlik yapabilecek tiroid hastalıkları ve hiperprolaktinemi ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir<sup>3</sup>. Hiperandrojenizme yol açabilecek ilaçlar(fenitoin, valproik asit, steroid, siklosporin gibi) ve eksojen androjenler ayırıcı tanıda yer almalıdır<sup>138-140</sup> (Tablo 4, Şekil 4).



U/S: Ultrason ; Prl: Prolaktin ; DM supresyon testi: 48 saat için her 6 saatte bir 0.5 mg dexametazon ; OGTT: oral glukoz tolerans testi ; NK-KAH: klasik olmayan (geç başlangıçlı) konjenital adrenal hiperplazi ; DM supresyon testi testosteron yanıtı testi takiben serum testosteronunun% 40 azalması veya normalleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır ; GnRH analog uygulamasının, yumurtalık-androjen salgılayan tümörleri olan hastalarda yükselmiş testosteron düzeylerinin normalleşmesine yol açan gonadotropinleri baskıladığı gösterilmiştir, ayırıcı tanıda önem, yoktur.

Şekil 4. PKOS Ayırıcı Tanısı<sup>3</sup>

**Tablo 4.** Hiperandrojenizm Nedenleri

Polikistik over sendromu	Büyüme hormonu fazlalığı
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi	Androjenik ilaçlar
Adrenal tümörler	Germ hücreli tümörler
Cushing sendromu	Obezite
Hiperprolaktinemi	İdiyopatik nedenler
Hipotiroidi	

### **2.1.7. Polikistik Over Sendromu Tedavisi**

Polikistik over sendromunda tedavi bulgulara ve hiperandrojenizmin kaynağına yönelik olmalıdır. Androjen seviyelerini azaltmak, normal vücut ağırlığını sağlamak ve komplikasyonlardan korunmak tedavinin temel amaçlarını oluşturur<sup>141</sup>. PKOS'lu ergenlerde FDA/EMA tarafından bugüne kadar hiçbir farmakolojik tedavi onaylanmamıştır. Bununla birlikte, PKOS semptomlarını yönetmek için bazı farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır<sup>2, 142</sup>.

#### **2.1.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği**

Kilo kaybı ve artmış fiziksel aktivite genellikle kilolu veya obez kızlarda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. İki randomize kontrollü çalışmada ve bir klinik çalışmada obez PKOS'lularda kilo kaybı ve yoğun egzersiz kombinasyonunun testosteron düzeylerini ve serbest androjen indeksini azalttığı, SHBG konsantrasyonlarını artırdığı ve menstasyonu düzene soktuğu bildirilmiştir<sup>143-145</sup>. Yaşam tarzı değişikliği ile hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, ateroskleroz gibi kardiyovasküler komorbid riskler de azalmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği; davranışsal tedavi, kalori kısıtlı diyet ve egzersiz kombinasyonlarından oluşmalıdır.

#### **2.1.7.2. Kombine Oral Kontraseptifler**

Ovaryen kaynaklı hiperandrojenizm ve menstürel bozukluk tarifleyen adölesanlarda ilk tedavi seçeneğidir<sup>142</sup>. Over fonksiyonlarını baskılayarak serum androjen seviyelerini azaltırlar. SHBG düzeylerini artırarak serbest testosteron düzeylerini düşürürler. DHEA-S düzeylerinde orta derecede azalmaya sebep olurlar.

Tedavinin birinci ayında androjen seviyelerini normale getirirler<sup>146</sup>. Over kaynaklı androjen yapımını üçüncü haftanın sonunda baskırlar. Kıl büyüme döngüsü nedeniyle kıllanma üzerine etkili olabilmesi için 6-12 ay süre gereklidir. Akne üzerine 1-2 ayda etki gösterirler<sup>127</sup>. OKS'lerden içerisinde 30-35 µg etinil östradiol ve antiandrojenik progestin(drosperinon ve siproteron asetat) içeren formları tercih edilir. OKS'ler menstürel bozukluğu düzeltirken; kronik anovulasyonun sebep olabileceği endometrial hiperplazi ve neoplazi riskini azaltırlar. Migreni provoke edebilme, venöz tromboz ve büyüme duraksaması gibi yan etkileri gözlenebilir<sup>147</sup>.

### 2.1.7.3. Antiandrojenler

Adrenal hiperandrogenizmi ve hirsutizmi olan olgularda tercih edilir. Antiandrojenlerin hirsutizm tedavisinde OKS'lere üstünlüğü gösterilemediğinden, OKS ile kontrol altına alınamayan hirsutizm olgularına antiandrojenler önerilmektedir<sup>140</sup>.

Spironolakton; adrenal ve over kaynaklı androjen sentezini ve 5-α redüktaz enzim inhibisyonu yaparak serum androjen düzeylerini düşürürler<sup>148</sup>. Günde 50-200 mg/gün kullanılabilir<sup>98</sup>. Yan etkileri sık olmamakla birlikte, memelerde hassasiyet, hiperkalemi, polüri, polidipsi, menstürel düzensizlik görülebilir<sup>98</sup>.

Siproteron asetat; antiandrojen ve progestindir<sup>140</sup>. Östrojen ile birlikte kullanılır. 50-100mg/gün dozunda, OKS ile kombine 2mg/gün dozunda kullanılır<sup>98</sup>.

Finasterid; 5-α redüktaz inhibitörüdür<sup>148</sup>. Kıl foliküllerinde DHT oluşumunu bozarak etki eder. 1-5mg/gün dozunda kullanılır<sup>98</sup>.

Flutamid; androjen reseptör blokeridir<sup>140</sup>. Adölesanlarda akne, sebore ve hirsutizm tedavisinde günde 62.5mg/gün ile 250 mg/gün dozunda OKS'ler ile birlikte kullanımı etkili bulunmuştur<sup>98, 149</sup>. Hepatotoksisite bilinen en önemli yan etkisidir<sup>140</sup>.

PKOS'lu adölesanlarda çeşitli anti-androjenlerin randomize kontrollü çalışmaları mevcut değildir.

#### 2.1.7.4. İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar

İnsülin direnci ve obezitesi olan olgularda ilk yaklaşım yaşam tarzı değişikliğidir. Diyet, egzersiz ve kilo vermek tedavide belirgin öneme sahiptir. İnsülin direnci olan olgularda insülin duyarlaştırıcılar tercih edilen tedavi seçeneğidir<sup>98</sup>.

Metformin; biguanidler sınıfından insülin duyarlaştırıcı bir oral antidiyabetiktir. Karaciğerde glukoneogenezi azaltır, glikojenolizi artırır. İntestinal glukoz emilimini azaltır. Kas ve yağ dokusunda glukoz alımını artırır<sup>150</sup>. Overde androjen sentezi üretimini azaltır. Karaciğerde SHBG sentezini de artırır. 2014 yılında yapılan meta analiz metformin kullanımının, yaşam tarzı değişikliği olsun veya olmasın PKOS olgularında VKİ ve menstürel sikluslar üzerine yararlı etkilerini göstermiştir<sup>151</sup>. İki gözlemsel çalışmada hiperinsülinemisi bulunan obez olmayan PKOS'lu adölesanlarda 850 mg/gün gibi düşük doz metformin tedavisi ile testosteron düzeylerinde ve ovulasyonda iyileşme gözlenmiştir<sup>152, 153</sup>. Adölesanlarda tedaviye 850 mg/gün dozunda başlanır, 2 gr/gün'e kadar doz artırılabilir<sup>98, 146</sup>. Bulantı, kusma, ishal, şişkinlik ve laktik asidoz bilinen yan etkileridir<sup>98</sup>.

Yüz yetmiş adölesan üzerinde metformin ve oral kontraseptifleri kıyaslayan dört randomize kontrollü çalışmayı içeren yeni bir meta analiz, bu tedavilerin hirsutizm, trigliserit ve HDL kolesterol üzerine benzer yararlı etkilerini göstermiştir; mevcut çalışmalarda metforminin VKİ üzerine etkisi daha belirgin iken oral kontraseptiflerin adet düzenine ve akne oluşumuna ılımlı etkilerinin daha fazla olduğu görülmüştür<sup>154-156</sup>.



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 1/3/2017-1/3/2018 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin anne ve babalarına yazılı olarak düzenlenmiş bilgilendirilmiş onam belgesi okutulup imzalatıldı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2017-6272 kodu ile desteklendi. Çalışma Atatürk Üniversitesi etik kurulunun 15.02.2018 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/109 sayısı ile onaylandı.

Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne 14-18 yaş arası oligomenore ve/veya amenore, hirsutizm, akne gibi hiperandrojenizm bulguları ile başvuran Rotterdam tanı kriterlerine göre yeni PKOS tanısı alan, ilaç kullanım öyküsü olmayan 20 hasta ile, sağlıklı 14-18 yaş arası 16 gönüllü birey kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Rotterdam tanı kriterleri Tablo.1' de verildi<sup>21</sup>. Çalışmamızda PKOS tanısı, Rotterdam tanı kriterlerine uygun olacak şekilde, oligo/amenore ve/veya hiperandrojenizm bulguları ile başvuran hastalarda bu tabloya yol açabilecek durumlar dışlanarak konuldu. PKOS ön tanılı tüm hastalara ACTH uyarı testi uygulanarak, konjenital adrenal hiperplazi olmadığı gösterildi. Kontrol grubuna ise 14-18 yaş arası kronik hastalığı bulunmayan, normal ovulatuar siklusları bulunan adölesanlar dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların yaşları yıl cinsinden hesaplandı. Tüm olgulara over ultrasonografisi yapıldı. Hirsutizm, modifiye Ferriman Gallwey skorlaması ile değerlendirildi. Hastaların menarş yaşı (ay) kaydedildi, siklus özellikleri ve akne varlığı sorgulandı. Hastaların çıplak ayak ve hafif giyisiler ile ağırlık (kg) ve boy (cm) ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. Bel çevresi, arcus kostarum ile processus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi<sup>157</sup>. Hastaların oturur pozisyonda beş dakika dinlenme sonrası sağ koldan tansiyon arteryelleri ölçüldü. Tüm bireylerin kg/m<sup>2</sup> cinsinden VKİ kaydedildi<sup>158</sup>. VKİ persantilleri belirlendi<sup>159</sup>. Bel/kalça çevresi oranı bel çevresi (cm)/Kalça çevresi (cm) formülü ile elde edildi<sup>160</sup>. TANITA Body Composition

Analyzer SC-330 ile vücut yağ oranı (%), vücut yağ kütlesi (kg), vücut kas kütlesi (kg) biyoelektrik impedans yöntemiyle ölçüldü. Obez olgulara diyabet ve insülin direnci yönüyle değerlendirilmek amacıyla oral glukoz tolerans testi yapıldı. FTİ total testosteron/SHBG ile hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan oturur pozisyonda, sabah 8.00-12.00 saatleri arasında yaklaşık 12 saatlik açlık sonrasında antekübital bölgeden kan örnekleri alındı. Hastaların glukoz, lipid profili, insülin, FSH, LH, östradiol, androjenler, anti müllerien hormon, inhibin A-B, IGF-1, IGFBP-3 düzeylerini içeren biyokimyasal ve hormonal parametreleri biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Kan örnekleri BD-Vacutainer marka seperatör jel içeren sarı kapaklı tüplere alındı. Serum glukoz düzeyi mg/dl olarak ölçüldü, Beckman Coulter marka AU5800 otoanalizöründe iyon selektif yöntemle çalışıldı. Trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL mg/dl cinsinden ölçüldü, Beckman Coulter marka AU5800 marka cihazda spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Östradiol (pg/ml), SHBG (nmol/L), progesteron (ng/ml), FSH-LH (mIU/ml), total testosteron (ng/ml), DHEAS (mcg/dl), insülin (uIU/ml), inhibin A (pg/ml) Beckman Coulter marka Dxl 800 otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak kemilüminesans yöntemle ölçüldü. IGF-1 (ng/ml) ve IGFBP-3 (ng/ml) Siemens Immulite 2000 XPI marka otoanalizöründe , Siemens Immulite 2000 marka kitlerle kemilüminesans yöntemle çalışıldı. 17 hidroksiprogesteron (ng/ml), AMH (ng/ml), androstenedion (ng/ml), inhibin B (pg/ml) Dynex marka otoanalizörde ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Kisspeptin (pg/ml) Cloud-Clone marka Kisspeptin kiti kullanılarak, nöropeptit Y Elabscience marka nöropeptit Y kiti kullanılarak, leptin DRG marka Leptin Sandwich ELISA kiti kullanılarak, nörokinin B ise Elabscience marka nörokinin B kiti kullanılarak Dynex marka otoanalizörde ELISA yöntemiyle ölçüldü. Alınan kan örnekleri 4500rpm' de 5 dk santrifüj edildikten sonra -80 °C' de analiz gününe kadar muhafaza edildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama  $\pm$  standart

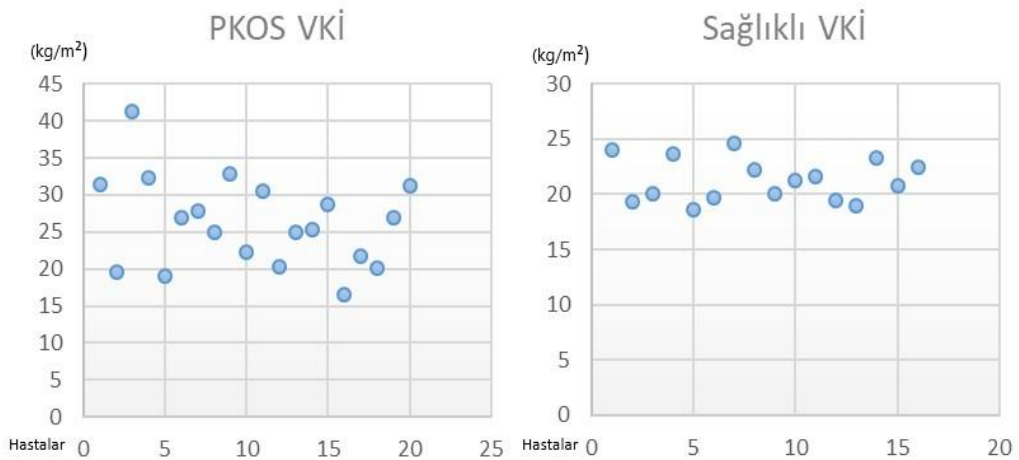
sapma, skorlu ölçümler ortanca değeri olarak belirlendi. Bağımsız gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda, kategorik ölçümlerde ki-kare, nonparametrik sayısal analizlerde Man Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda, kategorik ölçümlerde ki-kare Mc Nemar, nonparametrik sayısal analizlerde Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenler arasında lineer ilişkinin yönünü ve miktarını göstermek için korelasyon testleri yapıldı. Çalışmanın tüm istatistiksel verilerinde %5 hata seviyesi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran gönüllü 20 yeni tanı PKOS olgusu ve 16 kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllüler dahil edildi. PKOS olgularımızın ortalaması yaşı  $15,67 \pm 1,21$  yıl, ortalama vücut ağırlığı  $66,9 \pm 17,2$  kg, ortalama boyu  $159,3 \pm 5,1$  cm, ortalama VKİ  $26,2 \pm 6,0$   $\text{kg/m}^2$  idi. Çalışmaya alınan olgularda en küçük yaş 14 yıl, en büyük yaş 17,75 yıldı.

PKOS' lu olgularımızın yaş ortalaması  $15,67 \pm 1,21$  yıl iken, kontrol grubumuzun yaş ortalaması  $15,98 \pm 1,01$  yıl olarak saptandı. Yaşlar bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,49$ ). PKOS olgularının boy ortalaması  $159,3 \pm 5,1$  cm iken, kontrol grubunun boy ortalaması  $158,0 \pm 5,5$  cm idi. Her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,17$ ). PKOS olgularında vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ oranı ve vücut yağ kütlesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken ( $p<0,01$ ); vücut kas kütlesinde anlamlı fark yoktu ( $p=0,15$ ) (Şekil 5,6,7)(Tablo 5). Yine FGS, akne sıklığı, menstrüel düzensizlik PKOS olgularında anlamlı olarak yükseldi (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p=0,04$ ,  $p<0,01$ ) (Şekil 7)(Tablo 5). Hipertansiyon açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu ( $p=0,19$ ). PKOS olgularının menarş yaşı kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görüldü ( $p=0,04$ ).

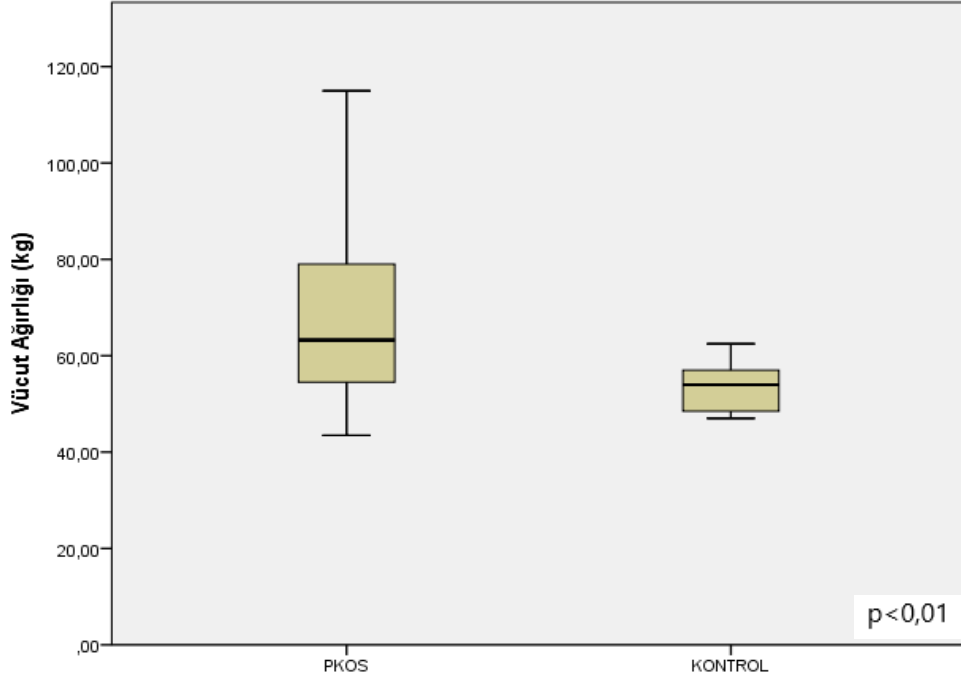


Şekil 5. PKOS ve Kontrol Grubu VKİ Dağılımı

Olguların ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Olguların ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

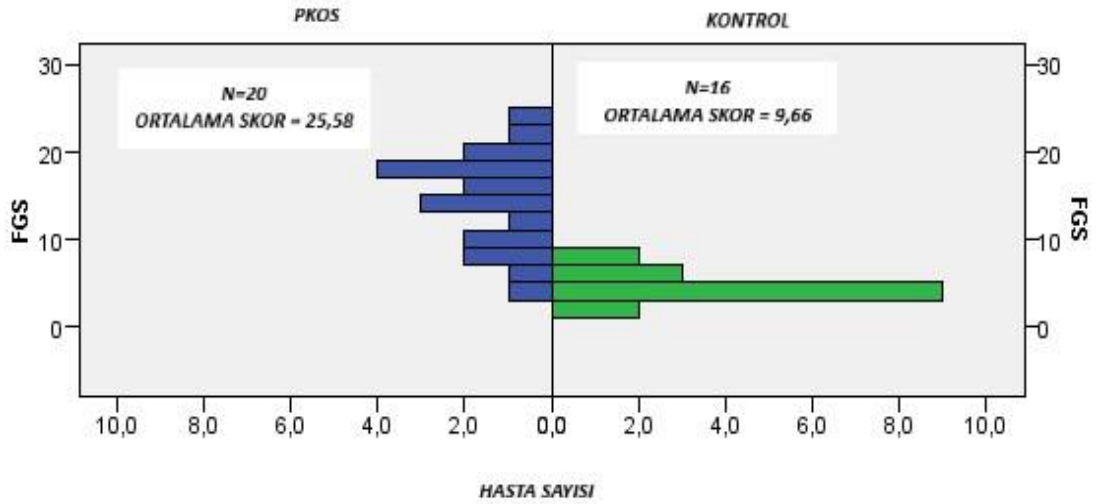
	PKOS(n=20)		KONTROL(n=16)		P
	n(%)	Ortalama±SS(Min-Max)	n(%)	Ortalama±SS(Min-Max)	
Yaş(yıl)		15,67±1,21(14,0-17,75)		15,98±1,01(14,0-17,33)	0,49
Vücut Ağırlığı(kg)		66,9±17,2(43,5-115,0)		53,5±5,0(47-62,5)	<0,01
Boy(cm)		159,3±5,1(148,0-168,0)		158,0±5,5(152,0-173,0)	0,17
VKi(kg/m <sup>2</sup> )		26,2±6,0(16,6-41,3)		21,2±1,9(18,6-24,6)	<0,01
VKi Persantili					0,01
<5p	0		0		
5-10p	1(5,0)		0		
10-25p	1(5,0)		1(6,2)		
25-50p	1(5,0)		6(37,5)		
50-75p	3(15,0)		4(25,0)		
75-90p	3(15,0)		5(31,3)		
90-95p	4(20,0)		0		
>95p	7(35,0)		0		
Bel Çevresi(cm)		84,2±13,7(64,0-119,0)		68,2±5,3(61,0-84,0)	<0,01
Kalça Çevresi(cm)		103,2±13,2(86,0-138,0)		92,0±5,0(87,0-105,0)	<0,01
Bel/Kalça Oranı		0,81±0,57(0,74-0,96)		0,7±0,4(0,6-0,8)	<0,01
FGS		13,8±5,4(3,0-23,0)		4,2±1,7(2,0-8,0)	<0,01
Akne					0,04
Var	13(65,0)		5(31,2)		
Yok	7(35,0)		11(68,8)		
Hipertansiyon					0,19
Var	2(10,0)		0		
Yok	18(90,0)		16(100,0)		
Menstrüel Siklus					<0,01
Düzenli	2(10,0)		16(100,0)		
Düzensiz	18(90,0)		0		
Menarş Yaşı(ay)		151,5±12,4(132,0-168,0)		160,1±8,9(144,0-180,0)	0,04
Vücut Yağ Oranı(%)		30,1±9,2(16,8-44,8)		19,6±4,6(12,4-29,0)	<0,01
Vücut Yağ Kütlesi(kg)		20,1±9,9(7,7-41,3)		10,5±3,9(5,8-17,7)	<0,01
Vücut Kas Kütlesi(kg)		41,2±6,4(32,0-58,2)		38,2±3,1(31,7-42,7)	0,15
<b>Toplam</b>	<b>20(100)</b>		<b>16(100)</b>		



Şekil 6. PKOS ve Kontrol Grubunun Vücut Ağırlıkları



Şekil 7. PKOS ve Kontrol Grubunun Bel ve Kalça Çevreleri Ortalamaları



**Şekil 8.** PKOS ve Kontrol Grubunun FGS Skorları

PKOS ve kontrol hastalarının biyokimyasal ve hormonal değerleri kıyaslandığında, PKOS grubunda inhibin A ve östradiol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0,01$ ) (Tablo 6). İnsülin, DHEAS, androstenedion, total testosteron ve FTİ değerleri PKOS grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0,01$ ) (Şekil 9,10).

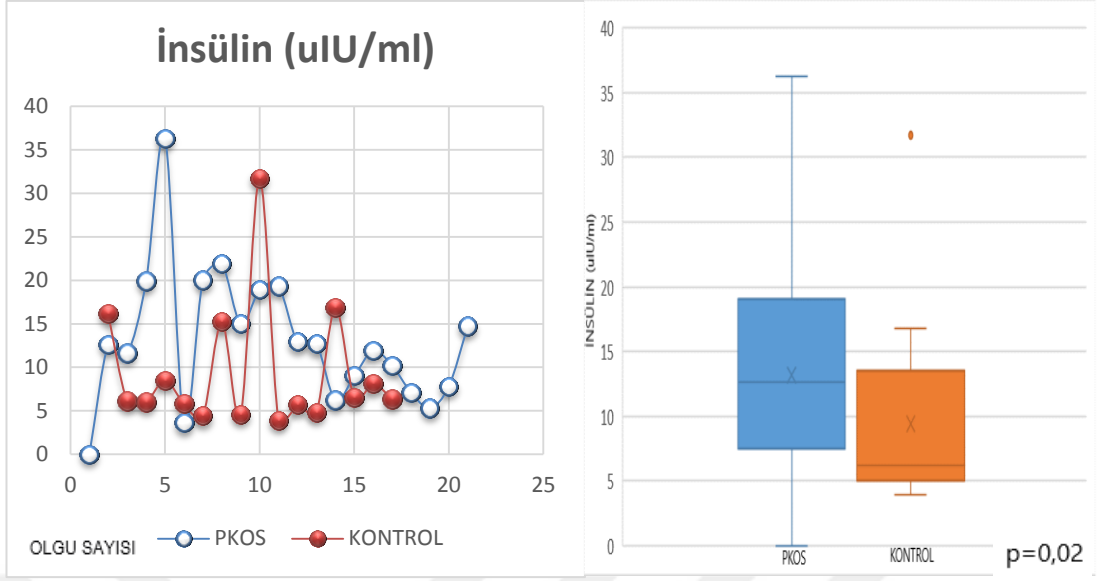
PKOS grubunda leptin  $17,2 \pm 15,6$  ng/ml iken kontrol grubunda  $6,7 \pm 4,6$  ng/ml idi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ( $p < 0,01$ ) (Şekil 11). Nöropeptit Y ise PKOS grubunda  $344,6 \pm 173,9$  pg/ml, kontrol grubunda  $49,9 \pm 23,5$  pg/ml ile anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,01$ ) (Şekil 12). Bununla beraber kisspeptin düzeyi PKOS grubunda  $135,6 \pm 76,6$  pg/ml ile kontrol grubuna göre ( $167,4 \pm 68,9$  pg/ml) daha düşük bulunurken her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p = 0,18$ ) (Şekil 13). Benzer şekilde nörokinin B düzeyi de PKOS grubunda ( $64,2 \pm 34,9$  pg/ml) kontrol grubuna ( $59,5 \pm 36,0$  pg/ml) göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0,35$ ) (Şekil 14).

PKOS ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri Tablo 6'da gösterildi.

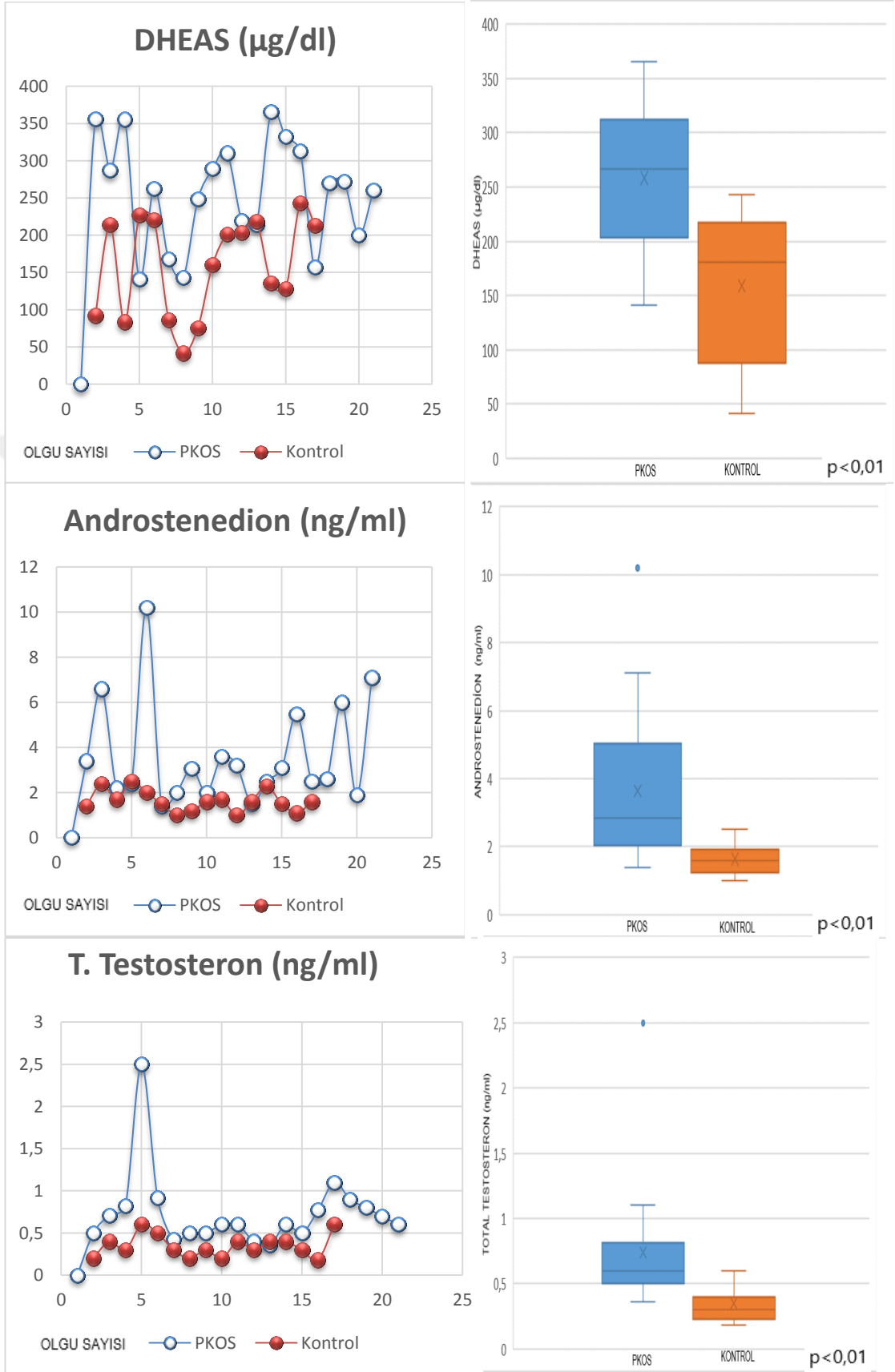
**Tablo 6.** PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri

Biyokimyasal Parametreler- Hormonlar	PKOS(n=20)	KONTROL(n=16)	p
	Ortalama±SS (Min-Max)	Ortalama±SS (Min-Max)	
Glukoz (mg/dl)	83,7±11,9 (67,0-111,0)	81,0±7,6 (69,0-91,0)	0,62
İnsülin (uIU/ml)	13,8±7,5 (3,6-36,3)	9,4±7,3 (3,9-31,7)	<b>0,02</b>
Trigliserit (mg/dl)	98,5±61,8 (32,0-282,0)	80,1±28,2 (37,0-131,0)	0,67
Kolesterol (mg/dl)	154,6±26,8 (109,0-203,0)	156,3±19,9 (107,0-189,0)	0,81
HDL (mg/dl)	46,7±10,5 (18,0-68,0)	49,8±9,7 (35,0-67,0)	0,53
LDL (mg/dl)	88,5±24,6 (16,0-132,0)	100,2±14,6 (63,0-113,0)	0,05
IGF-1 (ng/ml)	236,5±65,3 (109,0-350,0)	233,0±54,1 (160,0-320,0)	0,6
IGFBP-3 (ng/ml)	5,6±1,2 (3,1-8,0)	6,2±0,8 (5,1-7,4)	0,07
FSH (mIU/ml)	5,9±3,0 (0,6-11,0)	5,4±2,8 (1,7-11,5)	0,53
LH (mIU/ml)	7,6±6,9 (0,0-23,9)	7,5±5,0 (1,3-17,8)	0,67
LH/FSH	1,15±0,81 (0,1-3,3)	1,47±0,82 (0,3-3,1)	0,23
Östradiol (pg/ml)	45,6±22,0 (0,0-82,0)	128,9±85,9 (57,0-375,0)	<b>&lt;0,01</b>
Progesteron (ng/ml)	0,7±0,6 (0,1-2,5)	3,3±4,6 (0,2-13,8)	0,6
17-α OHP (ng/ml)	1,9±0,7 (0,6-3,5)	1,7±0,4 (0,9-2,4)	0,18
DHEAS (µg/dl)	258,2-71,1 (140,9-366,0)	159,0±66,5 (41,4-243,1)	<b>&lt;0,01</b>
Androstenedion (ng/ml)	3,6±2,2 (1,4-10,2)	1,6±0,4 (1,0-2,5)	<b>&lt;0,01</b>
SHBG (nmol/L)	40,6±31,1 (10,4-102,2)	51,1±18,2 (27,5-84,5)	0,07
T. Testosteron (ng/ml)	0,7±0,4 (0,3-2,5)	0,3±0,1 (0,1-0,6)	<b>&lt;0,01</b>
FTI(Serbest Testosteron İndex)	0,022±0,014 (0,004-0,05)	0,006±0,004 (0,003-0,02)	<b>&lt;0,01</b>
İnhibin A (pg/ml)	7,0±6,7 (0,4-33,8)	24,7±21,2 (6,5-74,8)	<b>&lt;0,01</b>
İnhibin B (pg/ml)	54,5±42,1 (3,3-190,0)	42,5±36,1 (4,9-102,7)	0,44
AMH (ng/ml)	6,7±4,8 (0,5-16,5)	5,6±4,4 (0,3-18,4)	0,58
Kisspeptin(pg/ml)	135,6±76,6 (10,5-276,7)	167,4±68,9 (63,6-303,0)	0,18
Leptin(ng/ml)	17,2±15,6 (1,2-63,1)	6,7±4,6 (1,6-16,0)	<b>&lt;0,01</b>
Nöropeptit Y(pg/ml)	344,6±173,9 (44,2-591,9)	49,9±23,5 (19,0-93,2)	<b>&lt;0,01</b>
Nörokinin B (pg/ml)	64,2±34,9 (1,2-122,9)	59,5±36,0 (1,0-139,4)	0,35

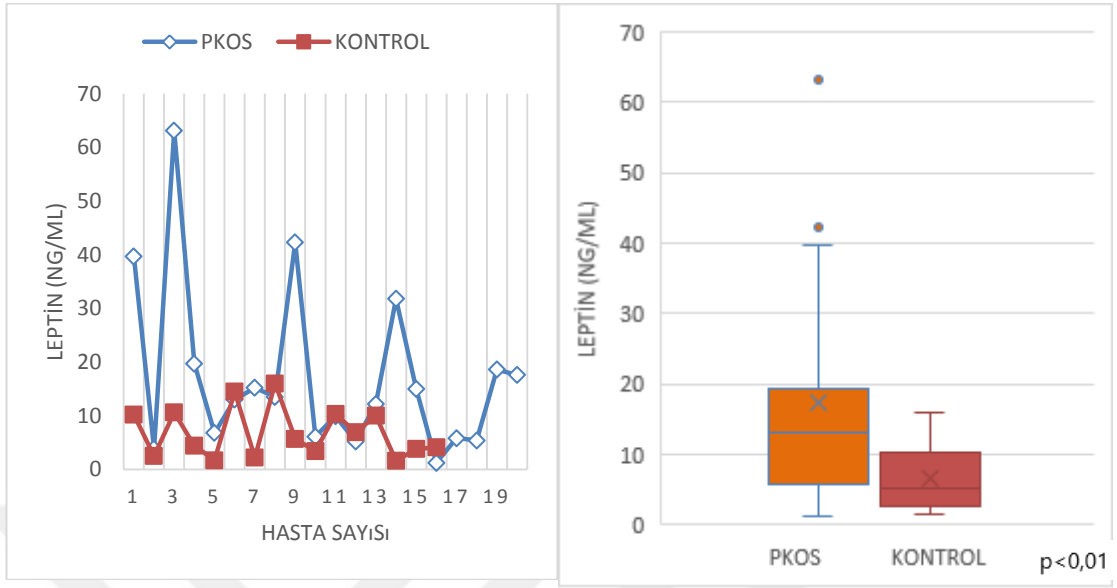




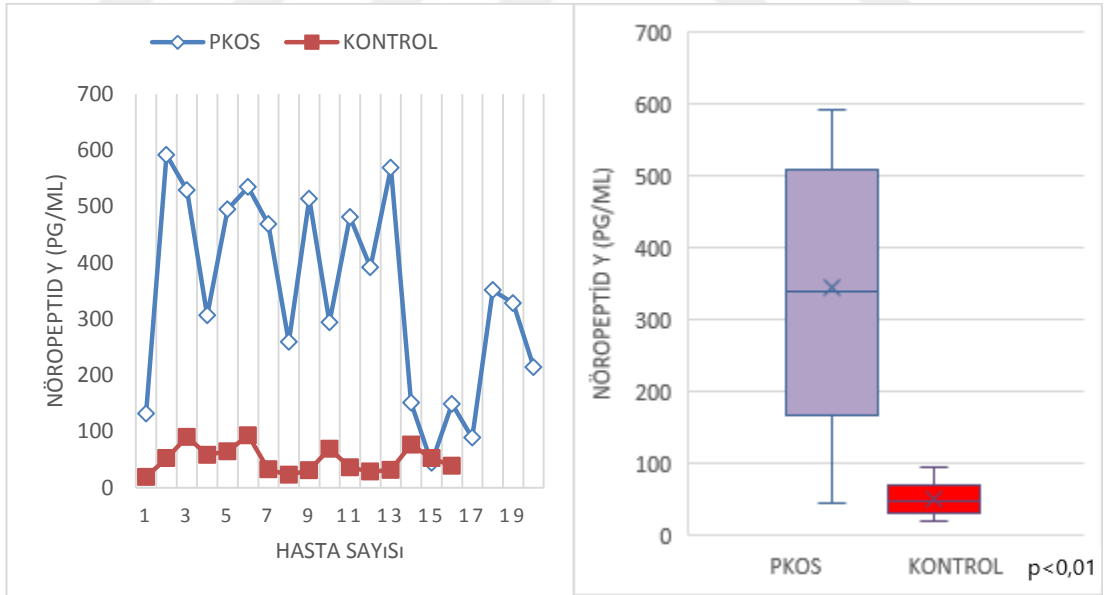
Şekil 9. PKOS ve Kontrol Grubu İnsülin Değerleri



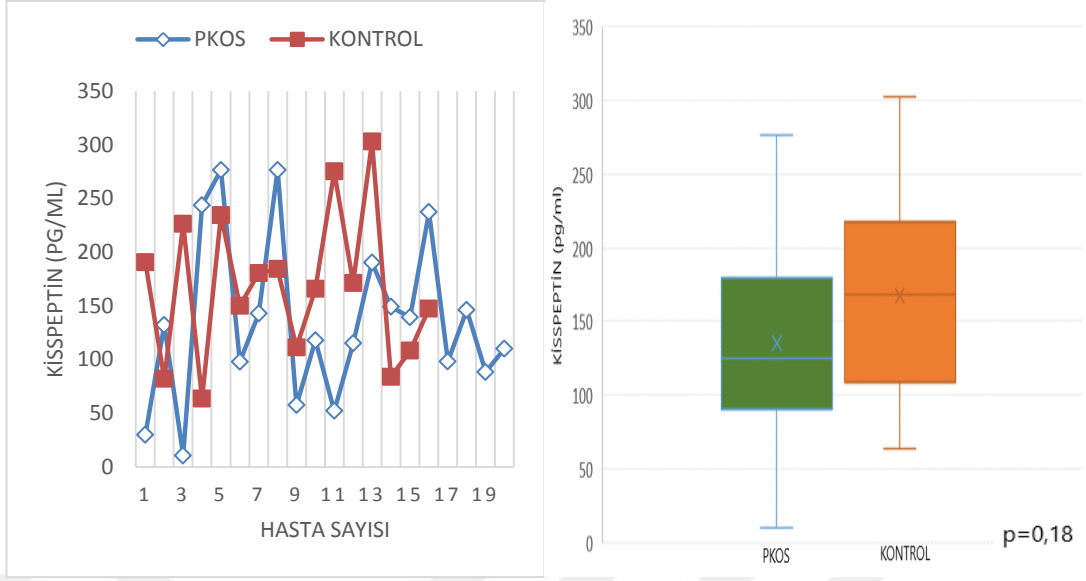
**Şekil 10.** PKOS ve Kontrol Grubu Androjen Değerleri



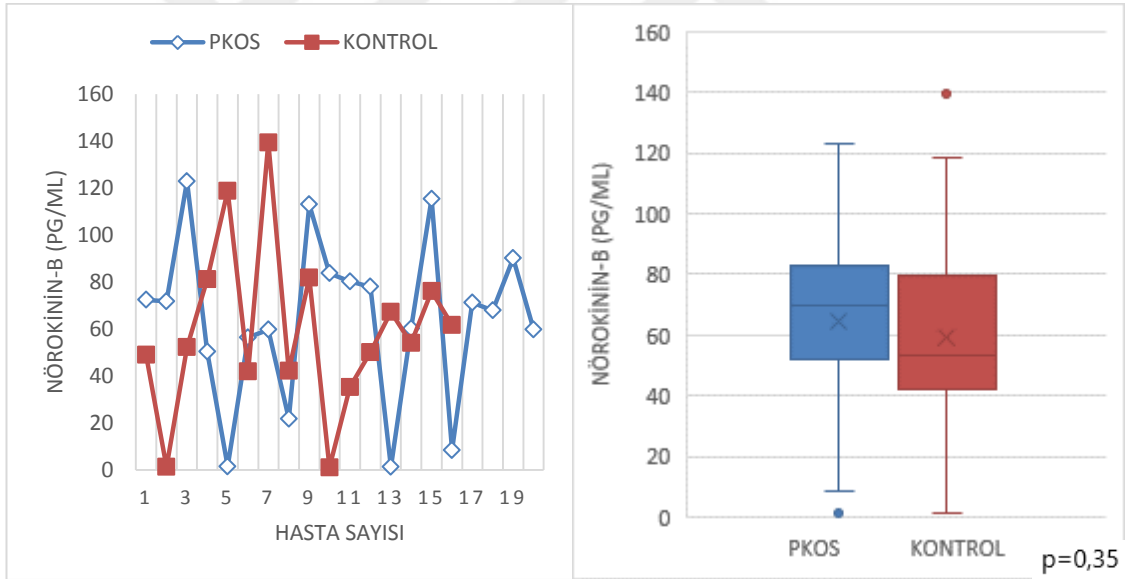
Şekil 11. PKOS ve Kontrol Grubu Leptin Düzeyleri



Şekil 12. PKOS ve Kontrol Grubu Nöropeptid-Y Düzeyleri



Şekil 13. PKOS ve Kontrol Grubu Kisspeptin Düzeyleri



Şekil 14. PKOS ve Kontrol Grubu Nörokinin-B Düzeyleri

PKOS olgularında korelasyon testlerine bakıldığında; VKİ ile insülin arasında pozitif yönde ( $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ), IGFBP-3 ile pozitif yönde ( $r=0,51$ ,  $p=0,02$ ), SHBG ile negatif yönde ( $r=-0,64$ ,  $p<0,01$ ) (Şekil 15), kisspeptin ile negatif yönde ( $r=-0,53$ ,  $p=0,01$ ) (Şekil 16), leptin ile pozitif yönde ( $r=0,87$ ,  $p<0,01$ ) korelasyon saptandı. VKİ ile FGS, FSH, LH, DHEAS, progesteron, 17 OH-P, östradiol, total testosteron,

androstenedion, inhibin A, inhibin B, AMH, nöropeptit Y ve nörokinin B düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

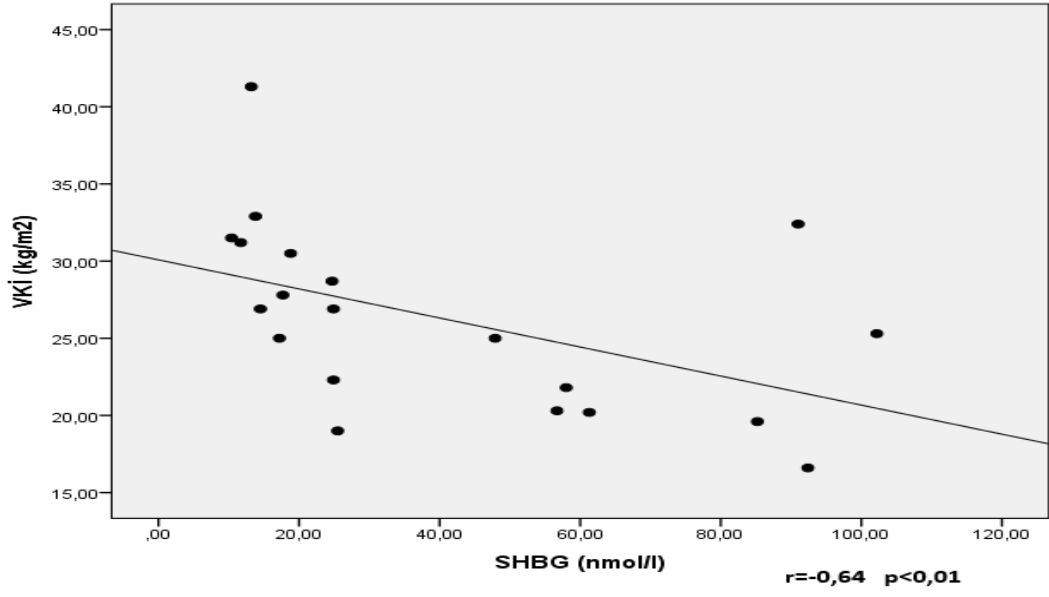
LH ile 17- $\alpha$  OHP arasında pozitif yönde ( $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ), AMH ile pozitif yönde ( $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ) korelasyon vardı. 17- $\alpha$  OHP ile aynı zamanda AMH ve total testosteron ile pozitif yönde korelasyon vardı( sırasıyla  $r=0,59$ ,  $p<0,01$  ve  $r=0,47$ ,  $p=0,03$ ). AMH ile total testosteron arasında da pozitif korelasyon görüldü ( $r=0,46$ ,  $p=0,03$ ).

Kisspeptin ile 17- $\alpha$  OHP arasında pozitif yönde( $r=0,51$ ,  $p=0,02$ ), SHBG arasında pozitif yönde ( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ), nörokinin B ile negatif yönde ( $r=-0,73$ ,  $p<0,01$ ) korelasyon görüldü (Şekil 17).

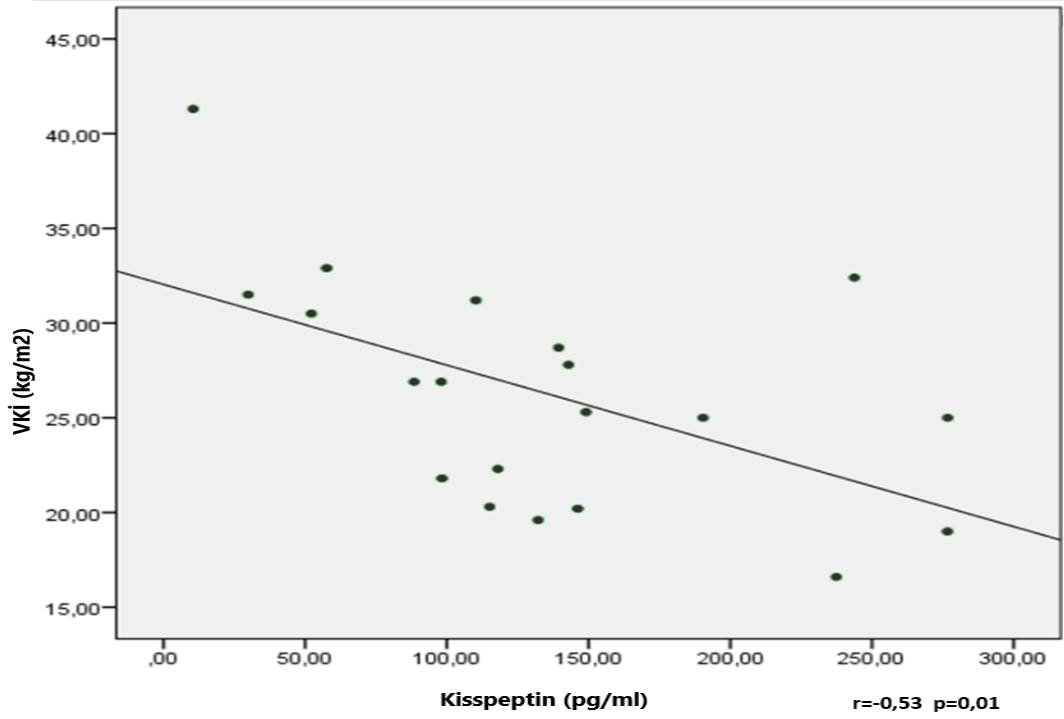
Leptin ile SHBG arasında negatif yönde ( $r=-0,52$ ,  $p=0,01$ ) (Şekil 18), inhibin A ile negatif yönde ( $r=-0,48$ ,  $p=0,02$ ) korelasyon tespit edildi.

Nörokinin B ile östradiol arasında pozitif yönde ( $r=0,54$ ,  $p=0,01$ ) (Şekil 19), progesteron ile pozitif yönde ( $r=0,50$ ,  $p=0,02$ ) korelasyon saptandı.

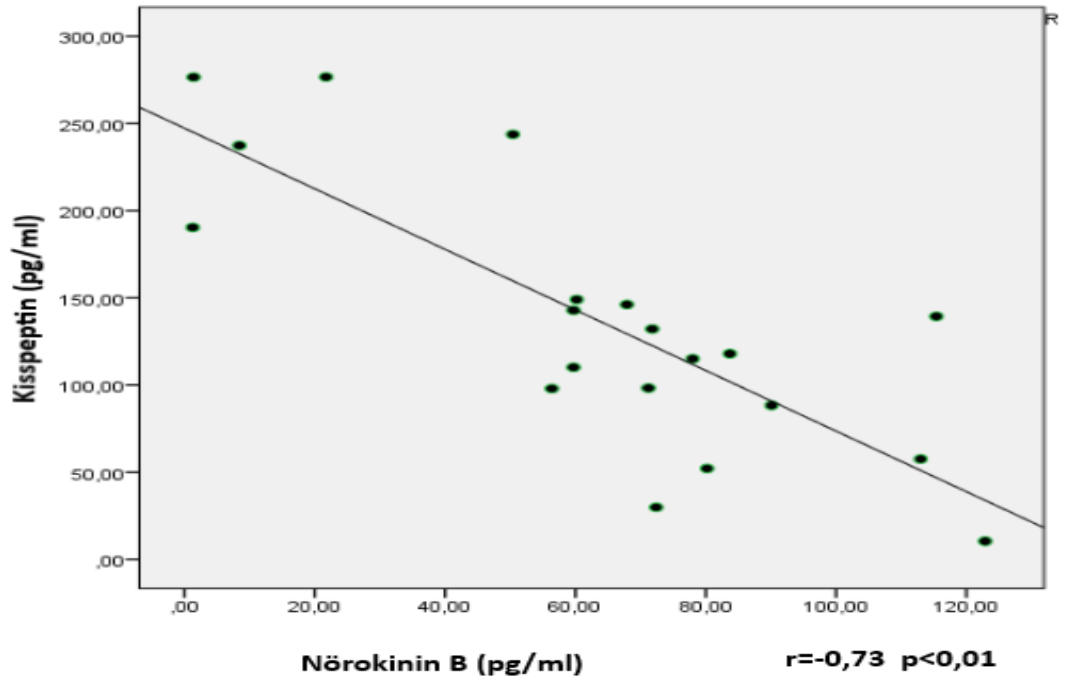
Olgular obez ve obez olmayan olacak şekilde gruplandırıldığında, obez olgularda kisspeptin ile nörokinin B arasında negatif yönde korelasyon vardı( $r=-0,84$ ,  $p=0,01$ ) (Şekil 20). Obez olmayan PKOS olgularında aynı şekilde kisspeptin ile nörokinin B arasında negatif yönde korelasyon görüldü( $r=-0,67$ ,  $p=0,01$ ) (Şekil 21). Obez ve obez olmayan olgular değerlendirildiğinde nöropeptit Y ile leptin düzeyleri arasında korelasyon görülmedi.



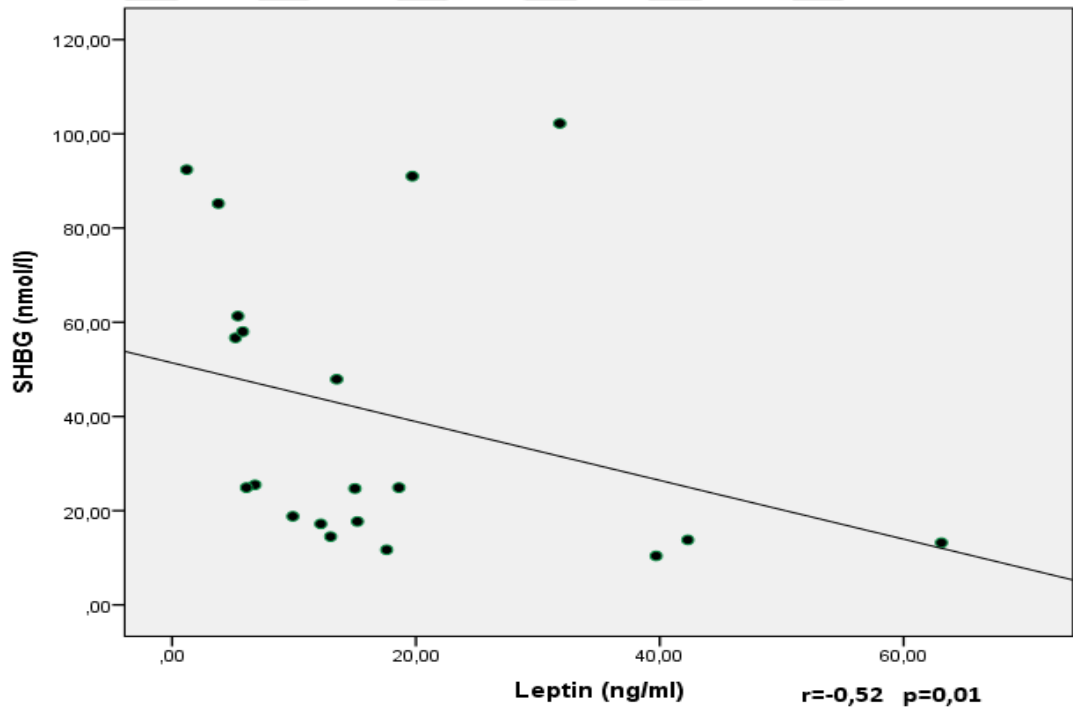
Şekil 15. VKİ- SHBG Korelasyon Grafiği



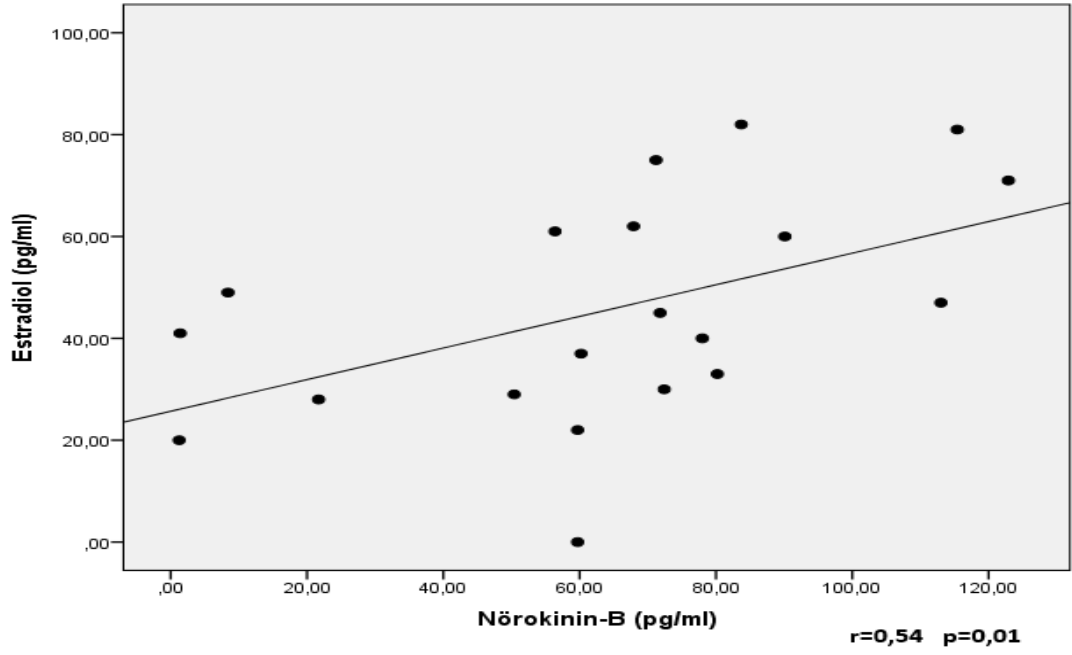
Şekil 16. VKİ- Kisspeptin Korelasyon Grafiği



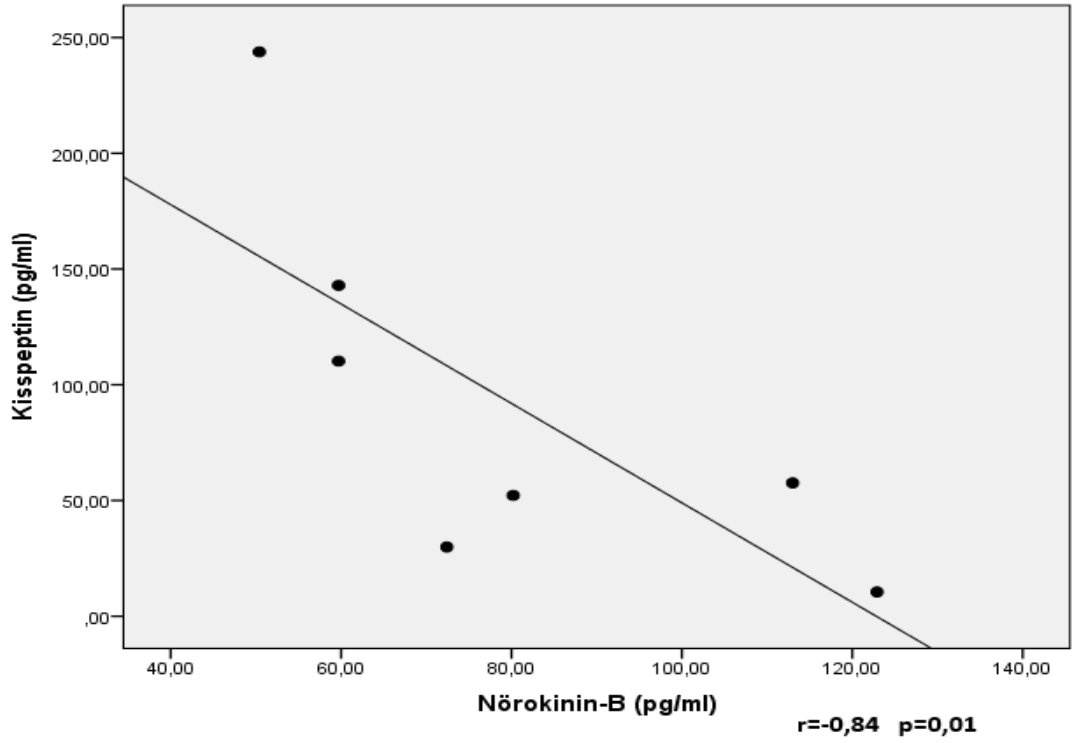
Şekil 17. Kisspeptin-Nörokinin B Korelasyon Grafiği



Şekil 18. SHBG-Leptin Korelasyon Grafiği

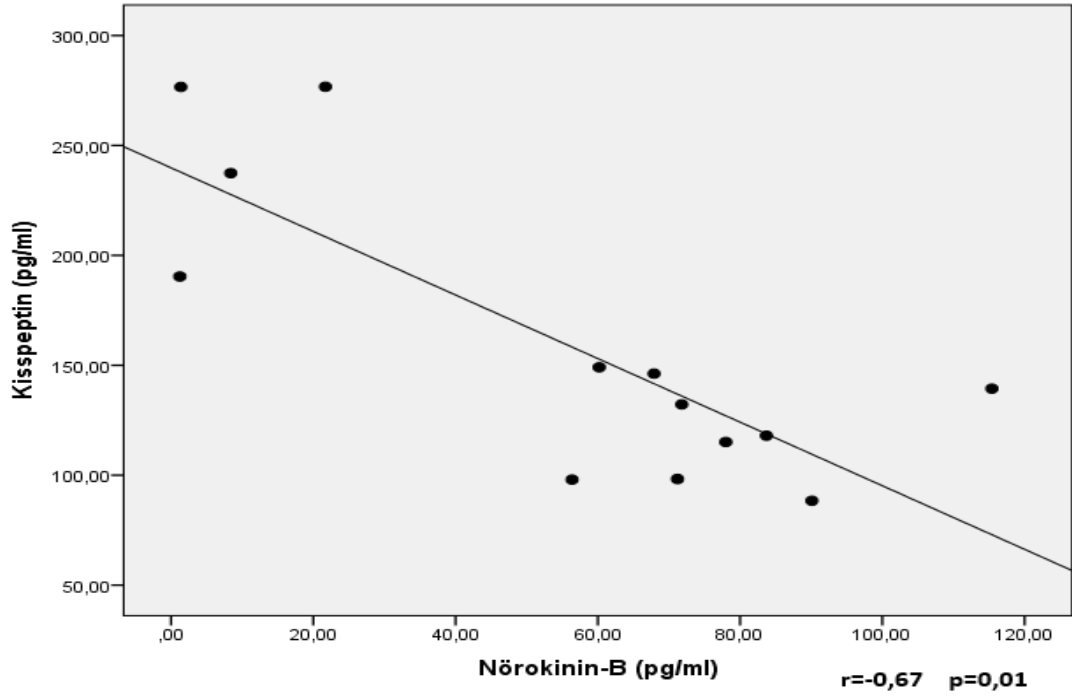


**Şekil 19.** Östradiol-Nörokinin B Korelasyon Grafiği



**Şekil 20.** Obez Olgularda Kisspeptin-Nörokinin B Korelasyon Grafiği





**Şekil 21.** Obez Olmayan Olgularda Kisspeptin-Nörokinin B Korelasyon Grafiği

PKOS'lu olgular obez olup olmamalarına göre ayrıldığında; %35'i (n=7) obezdi. %20'si (n=4) fazla kiloluydu. Obez hastaların %28,5'inde (n=2) bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Obez olgularda östradiol, SHBG, inhibin A ve kisspeptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken; DHEAS, androstenedion, total testosteron, FTİ, leptin ve NPY ise obez PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) (Tablo 7). Non obez PKOS olgularında IGFBP-3, östradiol ve inhibin A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken; DHEAS, androstenedion, total testosteron, FTİ ve NPY düzeyleri anlamlı olarak yükseldi ( $p<0,01$ ) (Tablo 8).

**Tablo 7.** Obez PKOS Olgularının Kontrol Grubu ile Kıyaslanması

	<b>OBEZ PKOS (n=7)</b>	<b>KONTROL (n=16)</b>	<b>p</b>
<b>IGF-1 (ng/ml)</b>	249,5±59,6 (187,0-344,0)	233,0±54,1 (160,0-320,0)	0,49
<b>IGFBP-3 (ng/ml)</b>	6,6±1,2 (4,1-8,0)	6,2±0,8 (5,1-7,4)	0,27
<b>FSH (mIU/ml)</b>	6,3±3,8 (0,8-11,0)	5,4±2,8 (1,7-11,5)	0,57
<b>LH (mIU/ml)</b>	5,5±6,3 (1,2-18,8)	7,5±5,0 (1,3-17,8)	0,19
<b>LH/FSH</b>	0,8±0,5 (0,2-1,7)	1,47±0,82 (0,3-3,1)	0,10
<b>Östradiol (pg/ml)</b>	33,1±21,8 (0-71,0)	128,9±85,9 (57,0-375,0)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Progesteron (ng/ml)</b>	0,4±0,2 (0,1-0,8)	3,3±4,6 (0,2-13,8)	0,34
<b>17-α OHP (ng/ml)</b>	1,6±0,6 (0,6-2,4)	1,7±0,4 (0,9-2,4)	1,00
<b>DHEAS (µg/dl)</b>	252,0±89,5 (140,9-356,0)	159,0±66,5 (41,4-243,1)	<b>0,01</b>
<b>Androstenedion (ng/ml)</b>	3,1±1,8 (2,0-7,1)	1,6±0,4 (1,0-2,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>SHBG (nmol/L)</b>	25,2±29,1 (10,4-91,0)	51,1±18,2 (27,5-84,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>T. Testosteron (ng/ml)</b>	0,8±0,7 (0,4-2,5)	0,3±0,1 (0,1-0,6)	<b>&lt;0,01</b>
<b>FTI(Serbest Testosteron İndex)</b>	0,03±0,01 (0,02-0,06)	0,006±0,004 (0,003-0,02)	<b>&lt;0,01</b>
<b>İnhibin A (pg/ml)</b>	4,9±2,1 (2,2-8,2)	24,7±21,2 (6,5-74,8)	<b>&lt;0,01</b>
<b>AMH (ng/ml)</b>	6,3±3,3 (1,8-12,0)	5,6±4,4 (0,3-18,4)	0,45
<b>Kisspeptin (pg/ml)</b>	92,4±80,8 (10,5-243,8)	167,5±68,9 (63,6-303,0)	<b>0,02</b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	29,6±19,2 (9,9-63,1)	6,7±4,6 (1,6-16,0)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Nöropeptid Y (pg/ml)</b>	377,9±159,5 (131,6-528,9)	49,9±23,5 (19,0-93,2)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Nörokinin B (pg/ml)</b>	79,7±27,9 (50,4-122,9)	59,5±36,0 (1,0-139,4)	0,17

**Tablo 8.** Non-Obez PKOS Olgularının Kontrol Grubu ile Kıyaslanması

	<b>NON-OBEZ PKOS (n=13)</b>	<b>KONTROL (n=16)</b>	<b>p</b>
<b>IGF-1 (ng/ml)</b>	229,4±69,4 (109,0-350,0)	233,0±54,1 (160,0-320,0)	0,91
<b>IGFBP-3 (ng/ml)</b>	5,1±0,8 (3,1-6,2)	6,2±0,8 (5,1-7,4)	<b>&lt;0,01</b>
<b>FSH (mIU/ml)</b>	5,6±2,6 (0,6-8,8)	5,4±2,8 (1,7-11,5)	0,61
<b>LH (mIU/ml)</b>	8,7±7,2 (0,0-23,9)	7,5±5,0 (1,3-17,8)	0,81
<b>LH/FSH</b>	1,3±0,9 (0,1-3,3)	1,47±0,82 (0,3-3,1)	0,58
<b>Östradiol (pg/ml)</b>	52,3±19,7 (20,0-82,0)	128,9±85,9 (57,0-375,0)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Progesteron (ng/ml)</b>	0,8±0,7 (0,1-2,5)	3,3±4,6 (0,2-13,8)	0,94
<b>17-α OHP (ng/ml)</b>	2,1±0,7 (0,6-3,5)	1,7±0,4 (0,9-2,4)	0,06
<b>DHEAS (µg/dl)</b>	261,5±63,0 (156,9-366,0)	159,0±66,5 (41,4-243,1)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Androstenedion (ng/ml)</b>	2,3±2,5 (1,4-10,2)	1,6±0,4 (1,0-2,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>SHBG (nmol/L)</b>	48,8±30,0 (14,5-102,2)	51,1±18,2 (27,5-84,5)	0,47
<b>T. Testosteron (ng/ml)</b>	0,6±0,2 (0,3-1,1)	0,3±0,1 (0,1-0,6)	<b>&lt;0,01</b>
<b>FTI(Serbest Testosteron İndex)</b>	0,016±0,009 (0,004-0,03)	0,006±0,004 (0,003-0,02)	<b>&lt;0,01</b>
<b>İnhibin A (pg/ml)</b>	8,1±8,0 (0,4-33,8)	24,7±21,2 (6,5-74,8)	<b>&lt;0,01</b>
<b>AMH (ng/ml)</b>	6,9±5,5 (0,5-16,5)	5,6±4,4 (0,3-18,4)	0,77
<b>Kisspeptin (pg/ml)</b>	158,9±65,9 (88,4-276,7)	167,5±68,9 (63,6-303,0)	0,71
<b>Leptin (ng/ml)</b>	10,6±8,1 (1,2-31,8)	6,7±4,6 (1,6-16,0)	0,14
<b>Nöropeptid Y (pg/ml)</b>	326,7±184,8 (44,2-591,9)	49,9±23,5 (19,0-93,2)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Nörokinin B (pg/ml)</b>	55,9±36,5 (1,2-115,4)	59,5±36,0 (1,0-139,4)	0,71

## 5. TARTIŞMA

PKOS henüz aydınlatılmamış kompleks patogeneze sahip bir hastalıktır. Gonadotropin salınım değışkenlikleri, hiperinsülinemi ve steroidogenez defektleri patogeneze aydınlatılmış noktalar olsada hastalığın sadece bu mekanizmalarla açıklanamaması ve tedavinin küratif yapılamaması araştırmacıları bu konuda çalışma yapmaya yönlendirmiştir. Nöroendokrin değışkenlikler çalışmaların ilgi odağı olmuştur.

PKOS'ta insülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite oldukça sık olarak görülmektedir<sup>4</sup>. Obezite ve insülin direnci etnik köken ve beslenme özelliklerinden etkilenmektedir. Essah ve ark.<sup>161</sup> yaptığı bir çalışmada ABD kökenli ve İtalyan kökenli PKOS olguları karşılaştırıldığında ABD kökenli PKOS olgularının %73'ü obez iken diğer grupta obezite %30 oranında saptanmıştır. PKOS'ta bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM sıklığı artmıştır. Palmart ve ark.<sup>118</sup> adölesan PKOS olgularında yaptığı çalışmasında %33 oranında bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Morciano ve ark.<sup>162</sup> 2014 yılında yaptığı bir çalışmada PKOS olgularında obez olgularda daha sık görülen insülin direncinin, zayıf PKOS olgularında da görülebildiğini saptamışlardır. PKOS olgularında insülin direnci ve hiperandrojenizm abdominal obeziteye katkıda bulunmaktadır. Ülkemizde 2017 yılında Ateş ve ark.<sup>163</sup> adölesan PKOS olgularında yaptığı çalışmada VKİ, bel çevresi, bel/kalça çevresi ve açlık insülin düzeyleri PKOS grubunda anlamlı derece yüksekti. Çalışmamızda da PKOS olgularının % 35' i (n=7) obez iken % 20 'si (n=4) aşırı kilolu idi. Obez hastaların %28,5' inde (n=2) bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Olgularımızda bel çevresi, bel/kalça oranı ve açlık insülin düzeyleri literatür ile uyumu olacak şekilde yüksek saptandı. PKOS' da hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünülen düşük SHBG düzeyleri bizim çalışmamızda da obez PKOS olgularında anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

PKOS'ta hiperandrojenizm artmış LH sekresyonu ile over kaynaklı testosteron, ACTH bağımsız yollar aracılığıyla adrenal kaynaklı DHEA, DHEAS ve androstenedion sentezi ile gerçekleşir. Hastalarda menstrüel siklus düzensizlikleri,

hirsutizm, akne ve alopesi görülebilecek klinik bulgulardır. Pubertal dönemde akne sık görüldüğünden hiperandrojenizmin bulgusu olarak kabul edilmese de çalışmalar adölesan PKOS olgularında daha sık gözlemlendiğini göstermiştir<sup>163, 164</sup>. Ateş ve ark.<sup>163</sup> aknenin adölesan PKOS olgularında kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Kaewnin ve ark.<sup>164</sup> çalışmasında ise yine akne adölesan PKOS olgularında anlamlı olacak şekilde daha sık görülmüştür. Bizim çalışmamızda da FGS yüksekliği, akne varlığı PKOS grubunda anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Beklendiği üzere hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları olan total testosteron, DHEAS ve androstenedion çalışmamızda yüksek saptandı. Yinede adölesan dönemde akne hemen hiperandrojenizm bulgusu olarak atfedilip detaylı tetkikler yapılmamalı, dirençli olgular takip edilmelidir.

PKOS'ta östradiol yüksekliği, LH pulse sıklığının artmasına bağlı görülebileceği gibi dolaşımdaki artmış androjenlerin aromatisasyonu ile de oluşabilir. PKOS çalışmalarında sıklıkla artmış östradiol düzeyleri rapor edilmiştir<sup>165, 166</sup>. Çalışmalarda östradiol seviyelerinde gruplar arası fark olmadığını saptayan çalışmalar da olmuştur<sup>167, 168</sup>. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi PKOS olgularında düşük östradiol düzeyleri de yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir<sup>169, 170</sup>. Östradiol düzeylerinin PKOS etyolojisinde yer almaktan ziyade, bunun gonadotropin dinamiğine bağlı değişiklik gösterdiği düşünülebilir.

Over granüloza hücrelerinden salınan AMH'nın GnRH stimülasyonunda rolü olduğu bilinmektedir<sup>35</sup>. Deneysel çalışmalarda AMH enjeksiyonu ile LH pulsatil sekresyonunun artmasının gösterilmesi ile AMH'nın PKOS' daki olası rolü merak uyandırmıştır<sup>35</sup>. Hart ve ark.<sup>171</sup> çalışmasında adölesan PKOS olgularında serum AMH değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu göstermiştir. Bir başka çalışmada adolesan 47 Çin'li PKOS olgusunda AMH düzeyleri yüksek saptanmıştır<sup>172</sup>. Villarroel ve ark.<sup>173</sup> yaptığı çalışma ise yüksek AMH düzeylerinin polikistik over morfolojisi ve artmış folikül kitlesi bulunan PKOS olgularında görüldüğü, hiperandrojenizm ile korelasyon göstermediğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da PKOS olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Sağlıklı kadınlarda AMH

düzeylerini araştıran büyük ölçekli bir çalışmada AMH düzeylerinin stabil olmadığı, yaş ile değiştiği, en yüksek seviyelere adölesan döneminde ulaşıldığı, genetik sebepler ve AMH salgılayan folikül sayıları ile etkilendiğini göstermiştir<sup>174</sup>. Bütün bu nedenlerden dolayı AMH 'nin PKOS tanısında kullanımına ilişkin veriler şu an itibariyle yetersizdir.

IGF-1, gonadotropinler ile işbirliği içinde over granüloza hücrelerini etkileyerek foliküllerin büyüme ve gelişmesini modüle eder<sup>175</sup>. IGF-1, granüloza hücre proliferasyonunu, streoidogenezi ve oosit büyümesini artırır<sup>176</sup>. IGF-1'in etkisi, sentezi insülin tarafından inhibe edilen insulin like growth faktör binding protein(IGFBP)'ler tarafından düzenlenir<sup>177</sup>. İnsülin ile birlikte IGF-1, over hücrelerinde LH'nın stimüle ettiği androjen sentezini desteklemektedir<sup>178</sup>. Kucera ve ark.<sup>179</sup> yaptığı çalışmada anovuluar kadınlarda IGF-1 düzeylerini kontrol grubuna göre düşük saptamışlardır. Dessel ve ark.<sup>180</sup> IGF-1 ile VKİ arasında ters orantı saptamışlardır. Silfen ve ark.<sup>181</sup> ise çalışmalarında bu hipotezi doğrularak obez olmayan PKOS olgularında IGF-1 düzeylerini daha yüksek saptamışlardır. Yine aynı çalışmada obez PKOS olgularında daha belirgin olmak üzere IGFBP düzeyleri daha düşüktü<sup>181</sup>. Bir başka çalışmada ise obez ve aşırı kilolu PKOS olgularına verilen 30 günlük metformin tedavisi ile hastaların IGFBP düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede yükseldiği rapor edilmiştir<sup>182</sup>. Reyes ve ark.<sup>183</sup> 2017 yılındaki çalışmalarında adölesan PKOS olguları ile kontrol grubu arasında IGF-1 düzeylerinde anlamlı ilişki saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da Reyes ve ark. gibi PKOS olgularında IGF ve IGFBP düzeylerinde anlamlı ilişki gözlenmedi.

Transformin growth faktor(TGF) ailesine ait olan inhibinler, FSH salınımını baskılayan heterodimerik gonadal peptitlerdir<sup>184</sup>. İnhibin A korpus luteum ve dominant folikül tarafından eksprese edilirken, inhibin B granüloza hücrelerinin antral foliküllerinden salınır<sup>185</sup>. Pigny ve ark.<sup>186</sup> çalışmasında inhibin A düzeylerinin PKOS olgularında daha düşük iken inhibin B düzeylerinde anlamlı ilişki gösterilememiştir, aynı çalışmada olgular obez ve obez olmayan iki gruba ayrıldığında ise inhibin A ve inhibin B' nin obez PKOS olgularında anlamlı derecede düşük

saptamışlardır. Ülkemizde adölesan PKOS olguları ile yapılan bir çalışmada inhibin A' nın VKİ ile pozitif korele olduğu, inhibin B' nin ise VKİ ile negatif korele olduğu gösterilmiştir<sup>187</sup>. Bizim çalışmamızda hem obez hemde obez olmayan PKOS'lu adölesanlarda inhibin A düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olarak saptandı. İnhibin B' de ise anlamlı farklılık bulunmadı. PKOS'ta folikül gelişiminde duraklama olması ve inhibin A' nın dominant folikülden salındığı düşünüldüğünde bu sonuç beklenen bir sonuç gibi gözükmektedir.

Hipotalamusun arcuat nükleusu ve preoptik alandan salınan kisspeptin, GnRH salınımını uyarır, bu uyarı ile ön planda LH olmak üzere gonadotropin sekresyonunu stimüle eder<sup>12, 55, 56, 59</sup>. PKOS olgularında artmış kisspeptin düzeyleri tanımlanmıştır<sup>61</sup>. Panidis ve ark.<sup>62</sup> çalışmasında zayıf PKOS olgularında kisspeptin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek iken obez PKOS olgularında ise kisspeptin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdi. VKİ, serbest androjen miktarı ve insülin düzeyleri ile kisspeptin düzeylerinin negatif korele olduğunu rapor ettiler<sup>62</sup>. Ülkemizde Yılmaz ve ark.<sup>188</sup> yaptığı çalışmada kisspeptin düzeyleri, hem obez hem de obez olmayan PKOS olgularında yüksek saptanmıştır. Obez ve obez olmayan PKOS olgularında kisseptin düzeylerini araştıran Nyagolova ve ark.<sup>189</sup> çalışmasında kisspeptin düzeylerini PKOS olgularında yüksek saptarken, obezitenin kisspeptin üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada kisspeptin düzeyleri ile PKOS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamış olup, PKOS olguları LH ve leptin düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise kisspeptin ile pozitif korelasyon saptanmıştır<sup>190</sup>. Başka bir çalışmada kisspeptin PKOS olgularında anlamlı derecede yüksek saptanırken, kisspeptinin FSH ile negatif korele olduğu, total testosteron ve DHEAS ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir<sup>191</sup>. Chen ve ark.<sup>192</sup> 2009 yılında yaptığı çalışmada adölesan PKOS olgularında da kisspeptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Emekci ve ark.<sup>190</sup> çalışmasına benzer şekilde kisspeptin düzeyleri ile PKOS arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Ancak obez PKOS' lu olgularda kisspeptin düzeyi anlamlı düşük bulundu. Çalışmamızdaki hastaların %55'inin aşırı kilolu veya obez olması yine hastaların androjen değerlerinin yüksek saptanmış

olması Panidis ve ark.<sup>62</sup> çalışmasında gösterildiği gibi kisspeptinin obezite ve serbest androjen değerleri ile negatif korelasyon göstermesi ile açıklanabilir.

Kisspeptin kodlayan Kiss-1 geni GnRH ve gonadotropin sekresyonunu kontrol eden nörokinin B ve dinorfin gibi nörotransmitterler ile birlikte eksprese edilir<sup>193</sup>. GnRH pulse regülasyonunda görevli bu nöroendokrin faktörlerin düzensizliklerinde PKOS'a zemin hazırlayacağı ileri sürülmüştür<sup>89</sup>. George ve ark.<sup>89</sup> yaptığı çalışmada PKOS olgularında NKB reseptör antagonisti kullanımı ile LH pulse sıklığında azalma ve testosteron düzeylerde düşme gözlemlenmiştir. Çalışmamızda nörokinin B düzeyleri PKOS grubunda daha yüksek saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine olgular obez olup olmamalarına göre gruplandırıldığında da nörokinin B düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. Bu çalışmanın sonucu PKOS patogenezinde nörokinin B'nin önemli bir rol üstlenmediğini göstermekle birlikte olgu sayısının azlığı nedeni ile yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Beslenme, vücut enerji dengesi, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta önemli rolleri bulunan leptinin, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir<sup>14, 15</sup>. PKOS'ta obezite gözlenmesi bile düzeylerinin yüksek saptanması, etyopatogeneizde rolü olabileceğini düşündürmüştür<sup>16, 17</sup>. Garruti ve ark.<sup>194</sup> PKOS olgularının foliküler sıvı ve serum leptin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük saptamıştır. Ancak insülinemi ve foliküler sıvıda leptin düzeyleri ile pozitif korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Kucera ve ark.<sup>179</sup> da anovuluar kadınlarda leptin düzeylerini düşük olarak saptamışlardır. PKOS olgularında leptin düzeylerinde fark olmadığını savunan yazarlarda vardır<sup>195, 196</sup>. Leptin düzeylerinin VKİ, bel/kalça oranı, insülin düzeyleri ile korele olduğu gösteren çalışmada Jeon ve ark.<sup>197</sup> PKOS olgularında yüksek leptin düzeylerini göstermişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında PKOS olgularında leptin düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuç hastaların hiperinsülinemisine ve yüksek VKİ'lerine bağlanabilir. Gözlenen leptin yüksekliği PKOS gelişimine katkı sağlamış olabilir. Adölesan PKOS olgularında yapılan çalışmada kontrol grubuna göre artmış leptin düzeyleri gösterilmiştir<sup>198</sup>. Yükselmiş leptin seviyelerinin foliküler olgunlaşmayı inhibe ettiği düşünüldüğünden



PKOS gelişiminde etkisi olabileceği düşünülmüş ancak henüz yeterli kanıt mevcut değildir<sup>199</sup>. Leptin literatürde daha çok obezite ile ilgili incelenmiş olup bizim çalışmamız leptinin PKOS'taki rolünün aydınlatılmasında katkı sağlayabilir.

Nöropeptit Y organizmada iştah, vücut ağırlığı regülasyonu, otonomik fonksiyonlar, öğrenme, cinsel ve motor davranışlar, stres yanıt ve üreme ekseninde bir çok nöroendokrin görevi bulunan bir nöropeptittir<sup>75</sup>. Nöropeptit Y' nin LHRH'yı stimüle ettiği düşünüldüğünden, PKOS patogenezindeki LH pulse sıklığı ve amplitüdündeki artışın sebebi olabileceği öne sürülmüş ve bazı çalışmalarla düzeylerinde artış saptanmıştır<sup>200</sup>. Bu çalışmalardan biri olan Baranowska ve ark.<sup>201</sup> çalışmasında PKOS olmayan obezite olgularında bazal NPY düzeylerinin yüksek olduğu ve NPY'nin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği anlatıldı. Yine aynı çalışmada obez ve obez olmayan PKOS olgularında bazal NPY düzeyleri yüksek iken VKİ ile korelasyon göstermediği saptanmıştır<sup>201</sup>. Güneş ve ark.<sup>77</sup> çalışması da NPY'nin PKOS' da yükseldiğini göstererek bu buguyu desteklemiştir. Daha önceki yıllara ait Gennarelli ve ark.<sup>202</sup> çalışmasında ise PKOS ile normal ovulatuvar kadınların NPY düzeylerinin benzer olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda NPY düzeyleri PKOS grubunda anlamlı derece yüksek olarak saptandı. Bu bulgu daha önceki çalışmaları desteklemektedir<sup>20, 77</sup>.

Olgularımız obez ve obez olmayan olgular olarak ayrıldığında; her iki grubun da kontrol grubuna göre inhibin A düzeyleri düşük ve NPY düzeyleri yüksekken; obez olgularda ayrıca kontrol grubuna göre kisspeptin seviyesi daha düşük, leptin seviyesi ise daha yüksekti. Leptin sinyalizasyonundaki hem reseptör, hem de peptid düzeyindeki bozuklukların obezite ve hipotalamik hipogonadizme neden olduğu bilinmektedir<sup>203</sup>. Yapılan bir çalışmada leptin eksikliği olan farelerin iştahı engellenememekte ve obezite gelişmekte olup, bunlarda Kiss-1 mRNA düzeyinin düştüğü ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir<sup>204</sup>. Diabetik sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise yine leptin tedavisi ile hipotalamustaki Kiss-1 mRNA düzeyinin normal düzeylere ulaşabildiği gösterilmiştir<sup>205</sup>. Yapılan bu çalışmalar ve bizim çalışmamız göstermiştir ki leptinin obezite patofizyolojisinde

önemli bir yeri olup aynı zamanda artışı pubertede önemli bir hormon olan kisspeptini de inhibe ettiği düşünülebilir. Hem obez hem de obez olmayan olgularda inhibin A'nın düşük ve NPY düzeylerinin yüksek olması, bunların obeziteden bağımsız olarak PKOS patofizyolojisinde yer aldığını gösterebilir.

Çalışmamızın amaçları arasında yer alan kisspeptin ve nörokinin B düzeylerinin değişkenliğini saptayamamış olmamızın nedeni, bu nöropeptitlerin henüz salınım paternlerinin aydınlatılamamış olması olabileceği gibi olgu sayımızın az olmasına da bağlı olabilir.

Polikistik over sendromu yetişkin kadınların hastalığı gibi görünse de çoğunlukla bulgular adölesan dönemde başlamaktadır. Özellikle NPY ve leptinin PKOS etyopatogenezinde rol aldığı ancak NKB'nin muhtemelen rolünün olmadığı bulundu. Obez PKOS'lu olgularda kontrol ve obez olmayan olgulara göre leptin düzeyinin anlamlı yüksek, kisspeptin düzeyinin de anlamlı düşük olması ve VKİ ile korelasyon göstermesi nedeniyle hem kisspeptin hem de leptin düzeyi değişikliklerinin PKOS'tan ziyade obezite ile ilgili olabileceği düşünüldü. Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu olgularda inhibin A düzeylerinin düşük, NPY ve FTI düzeylerinin yüksek olması, bunların obeziteden bağımsız olarak PKOS etyopatogenezinde yer aldığını göstermektedir. Olgu sayılarının azlığı nedeniyle yine de ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Vücut yağ analizi değerlendirmesinde PKOS' lu olguların vücut yağ oranı ve vücut yağ kütlesi kontrol grubuna göre daha yüksekken, vücut kas kütlesinde değişiklik saptanmadı.
- 2- Obez PKOS olgularının %28,5' inde bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi.
- 3- Olguların vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve FGS skoru kontrol grubuna göre daha yüksekti.
- 4- Akne ve menstrüel düzensizlik PKOS olgularında daha sıkken, hipertansiyon açısından farklılık yoktu.
- 5- PKOS ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; insülin, DHEAS, androstenedion ve total testosteron düzeyleri PKOS olgularında daha yüksek iken, östradiol ve inhibin A düzeyleri daha düşüktü.
- 6- PKOS olgularının obeziteden bağımsız FTI değerleri yüksekti.
- 7- Kisspeptin düzeyi PKOS grubunda  $135,6 \pm 76,6$  pg/ml, kontrol grubunda ise  $167,4 \pm 68,9$  pg/ml idi; her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 8- Nörokinin B düzeyi PKOS grubunda  $64,2 \pm 34,9$  pg/ml, kontrol grubunda  $59,5 \pm 36,0$  pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
- 9- PKOS grubunda leptin  $17,2 \pm 15,6$  ng/ml iken kontrol grubunda  $6,7 \pm 4,6$  ng/ml idi. PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.
- 10- Nöropeptit Y PKOS grubunda  $344,6 \pm 173,9$  pg/ml, kontrol grubunda  $49,9 \pm 23,5$  pg/ml ile anlamlı derecede yüksekti.
- 11- PKOS grubunda VKİ ile insülin, IGFBP-3, leptin ile pozitif, SHBG ve kisspeptin ile negatif korelasyon saptandı.
- 12- PKOS olgularında kisspeptinin 17- $\alpha$  OHP ve SHBG ile pozitif, nörokinin B ile negatif yönde korelasyonu vardı. Leptin ise SHBG ve inhibin A ile negatif korele idi. Nörokinin B' nin de östradiol ve progesteron ile pozitif korelasyonu vardı.

- 13- Hem obez hem de obez olmayan PKOS olgularında kisspeptin ile nörokinin B arasında negatif korelasyon vardı. Leptin ve nöropeptit Y ile korelasyon görülmedi.
- 14- NPY ve leptinin PKOS etyopatogenezinde rol aldığı ancak NKB'nin muhtemelen rolünün olmadığı bulundu.
- 15- Obez PKOS'lu olgularda kontrol ve obez olmayan olgulara göre leptin düzeyinin anlamlı yüksek, kisspeptin düzeyinin de anlamlı düşük olması ve VKİ ile korelasyon göstermesi nedeniyle hem kisspeptin hem de leptin düzeyi değişikliklerinin PKOS'tan ziyade obezite ile ilgili olabileceği düşünüldü.
- 16- Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu olgularda inhibin A düzeylerinin düşük, NPY düzeylerinin yüksek olması, bunların obeziteden bağımsız olarak PKOS etyopatogenezinde yer aldığını göstermektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1 Azziz R, Woods KS, Reyna R *et al.* The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocr Metab* 2004;**89**:2745-2749.
- 2 Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W *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**:1291-1300.
- 3 Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Kyrou I *et al.* PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude. *Clin Endocrinol* 2017;**86**:1-6.
- 4 Dunaif A, Segal KR, Shelley DR *et al.* Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;**41**:1257-1266.
- 5 Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014;**15**:6184-6223.
- 6 Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;**16**:322-353.
- 7 Hsueh A, Jones P, Adashi E *et al.* Intraovarian mechanisms in the hormonal control of granulosa cell differentiation in rats. *J Reprod Infertil* 1983;**69**:325-342.
- 8 Kazer R, Kessel B, Yen S. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1987;**65**:233-236.

- 9 Harms JF, Welch DR, Miele ME. KISS1 metastasis suppression and emergent pathways. *Clin Exp Metastasis* 2003;**20**:11-18.
- 10 Chan Y-M, Broder-Fingert S, Seminara SB. Reproductive functions of kisspeptin and Gpr54 across the life cycle of mice and men. *Peptides* 2009;**30**:42-48.
- 11 Kauffman AS. Coming of age in the kisspeptin era: sex differences, development, and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010;**324**:51-63.
- 12 Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C *et al.* Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 2012;**92**:1235-1316.
- 13 Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:485-500.
- 14 Clark A, Ledger W, Galletly C *et al.* Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;**10**:2705-2712.
- 15 Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction. *Curr Opin Endocrinol* 2007;**14**:458-464.
- 16 Yildizhan R, Ilhan GA, Yildizhan B *et al.* Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;**96**:246-250.
- 17 Li L, Lee K-J, Choi B-C *et al.* Relationship between leptin receptor and polycystic ovary syndrome. *Gene* 2013;**527**:71-74.
- 18 Küçükkurt İ. Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. *Kocatepe Vet J* 2015;**8**:75-83.
- 19 Romualdi D, De Marinis L, Campagna G *et al.* Alteration of ghrelin–neuropeptide Y network in obese patients with polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinism. *Clin Endocrinol* 2008;**69**:562-567.

- 20 Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubińska E *et al.* Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999;**13**:344-351.
- 21 Fr DD, Tarlatzis R. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;**81**:19-25.
- 22 Stein IF, Leventhal ML. An analysis of 381 cesarean section cases in a ten-year period at Michael Reese Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1935;**30**:192-198.
- 23 Short R, London D. Defective biosynthesis of ovarian steroids in the Stein-Leventhal syndrome. *Br Med J* 1961;**1**:1724-1727.
- 24 Yen S. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980;**12**:177-208.
- 25 Stewart D, Dombroski B, Urbanek M *et al.* Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13. 2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocr Metab* 2006;**91**:4112-4117.
- 26 Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016;**37**:467-520.
- 27 Rojas J, Chávez M, Olivar L *et al.* Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014;**2014**:1-17.
- 28 Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Front Neuroendocrinol* 2014;**35**:197-220.
- 29 Azziz R, Carmina E, Chen Z *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;**12**:74-75.
- 30 Taylor AE, McCourt B, Martin KA *et al.* Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1997;**82**:2248-2256.
- 31 Lebbe M, Woodruff T. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod* 2013;**19**:828-837.

- 32 Moore AM, Campbell RE. The neuroendocrine genesis of polycystic ovary syndrome: a role for arcuate nucleus GABA neurons. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;**160**:106-117.
- 33 Moenter SM. Leap of faith: does serum luteinizing hormone always accurately reflect central reproductive neuroendocrine activity? *Neuroendocrinology* 2015;**102**:256-266.
- 34 Webber L, Stubbs S, Stark J *et al.* Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003;**362**:1017-1021.
- 35 Cimino I, Casoni F, Liu X *et al.* Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 2016;**7**:1-12.
- 36 Nelson VL, Legro RS, Strauss III JF *et al.* Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999;**13**:946-957.
- 37 Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM *et al.* Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2001;**145**:619-624.
- 38 Azziz R, Black V, Hines G *et al.* Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocr Metab* 1998;**83**:2317-2323.
- 39 Dewailly D, Robin G, Peigne M *et al.* Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update* 2016;**22**:709-724.
- 40 Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O *et al.* Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006;**274**:187-197.
- 41 Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;**110**:386-399.



- 42 Cheng G, Weihua Z, Mäkinen S *et al.* A role for the androgen receptor in follicular atresia of estrogen receptor beta knockout mouse ovary. *Biol Reprod* 2002;**66**:77-84.
- 43 DiVall SA, Rosenfield RL. Menstrual Disorders and Hyperandrogenism in Adolescence. In: Radovick S, Misra M (eds.), *Pediatric Endocrinology*. USA: Springer International Publishing AG, 2018, 3th ed.; 641-667.
- 44 Achard C, Thiers J. Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;**86**:51-66.
- 45 Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2006;**254**:146-153.
- 46 Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;**27**:877-902.
- 47 Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H *et al.* Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993;**59**:323-331.
- 48 Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;**33**:981-1030.
- 49 Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;**18**:774-800.
- 50 Moghetti P, Castello R, Negri C *et al.* Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocr Metab* 2000;**85**:139-146.
- 51 Ünlühizarci K, Keleştimur F, Bayram F *et al.* The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999;**51**:231-236.

- 52 Nestler JE, Powers LP, Matt DW *et al.* A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1991;**72**:83-89.
- 53 O'connor A, Phelan N, Tun TK *et al.* High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance. *J Clin Endocr Metab* 2010;**95**:1378-1385.
- 54 Ohtaki T, Shintani Y, Honda S *et al.* Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;**411**:613-617.
- 55 Rometo AM, Krajewski SJ, Lou Voytko M *et al.* Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocr Metab* 2007;**92**:2744-2750.
- 56 Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B *et al.* The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci* 2010;**31**:1984-1998.
- 57 Redmond JS, Macedo GG, Velez IC *et al.* Kisspeptin activates the hypothalamic–adenohypophyseal–gonadal axis in prepubertal ewe lambs. *Reproduction* 2011;**141**:541-548.
- 58 Taşkıran N. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks' ta Kisspeptin'in Fizyolojik Rolü. *Van Vet J* 2017;**28**:57-61.
- 59 George JT, Seminara SB. Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology* 2012;**153**:5130-5136.
- 60 Brown R, Imran S, Ur E *et al.* KiSS-1 mRNA in adipose tissue is regulated by sex hormones and food intake. *Mol Cell Endocrinol* 2008;**281**:64-72.
- 61 Jeon YE, Lee KE, Jung JA *et al.* Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2013;**75**:268-274.

- 62 Panidis D, Rousso D, Koliakos G *et al.* Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;**85**:1778-1783.
- 63 Tena-Sempere M. KiSS-1 and reproduction: focus on its role in the metabolic regulation of fertility. *Neuroendocrinology* 2006;**83**:275-281.
- 64 Revel FG, Saboureau M, Masson-Pévet M *et al.* KiSS-1: a likely candidate for the photoperiodic control of reproduction in seasonal breeders. *Chronobiol Int* 2006;**23**:277-287.
- 65 Smith JT, Clay CM, Caraty A *et al.* KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology* 2007;**148**:1150-1157.
- 66 Brown RE, Wilkinson DA, Imran SA *et al.* Hypothalamic kiss1 mRNA and kisspeptin immunoreactivity are reduced in a rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Brain Res* 2012;**1467**:1-9.
- 67 Zhang Y, Proenca R, Maffei M *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;**372**:425-432.
- 68 Wasim M, Awan FR, Najam SS *et al.* Role of leptin deficiency, inefficiency, and leptin receptors in obesity. *Biochem Genet* 2016;**54**:565-572.
- 69 Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997;**336**:1802-1811.
- 70 Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999;**36**:575-655.
- 71 Dos Santos E, Serazin V, Morvan C *et al.* Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. *Fertil Steril* 2012;**97**:771-778.
- 72 Yıldırım EA, Turhan S. Anksiyete, Stres ve Yeme Davranışında Nöropeptid Y. *J Psychiatry and Neuro Sci* **2002**:173-181.
- 73 Kalra SP, Clark JT, Sahu A *et al.* Control of feeding and sexual behaviors by neuropeptide Y: physiological implications. *Synapse* 1988;**2**:254-257.

- 74 Danger J, Tonon M, Jenks B *et al.* Neuropeptide Y: localization in the central nervous system and neuroendocrine functions. *Fundam Clin Pharm* 1990;**4**:307-340.
- 75 Gehlert D. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999;**33**:329-338.
- 76 Gülsün M, Tamam L, Özçelik F. Nöropeptid Y ve stres ilişkisi. *Psikiyatrl Guncel Yakls* 2012;**4**:14-36.
- 77 Güneş M, Bukan N. Examination of angiopoietin-like protein 4, neuropeptide Y, omentin-1 levels of obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2015;**31**:903-906.
- 78 Pennefather JN, Lecci A, Candenas ML *et al.* Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci* 2004;**74**:1445-1463.
- 79 Kangawa K, Minamino N, Fukuda A *et al.* Neuromedin K: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;**114**:533-540.
- 80 Pinto FM, Cintado CG, Devillier P *et al.* Expression of preprotachykinin-B, the gene that encodes neurokinin B, in the rat uterus. *Eur J Pharmacol* 2001;**425**:1-2.
- 81 Longmore J, Hill R, Hargreaves R. Neurokinin-receptor antagonists: pharmacological tools and therapeutic drugs. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;**75**:612-621.
- 82 Thompson G, Hoover D, Ardell J *et al.* Canine intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess NK1, NK2, and NK3 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998;**275**:1683-1689.
- 83 D'Orléans-Juste P, Claing A, Télémaque S *et al.* Neurokinins produce selective venoconstriction via NK-3 receptors in the rat mesenteric vascular bed. *Eur J Pharmacol* 1991;**204**:329-334.
- 84 Mastrangelo D, Mathison R, Huggel H *et al.* The rat isolated portal vein: a preparation sensitive to neurokinins, particularly neurokinin B. *Eur J Pharmacol* 1987;**134**:321-326.

- 85 Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:485-500.
- 86 Topaloglu AK, Semple RK. Neurokinin B signalling in the human reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2011;**346**:57-64.
- 87 Young J, George JT, Tello JA *et al*. Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: physiological, pathophysiological and therapeutic implications. *Neuroendocrinology* 2013;**97**:193-202.
- 88 Fraser GL, Hoveyda HR, Clarke IJ *et al*. The NK3 receptor antagonist ESN364 interrupts pulsatile LH secretion and moderates levels of ovarian hormones throughout the menstrual cycle. *Endocrinology* 2015;**156**:4214-4225.
- 89 George JT, Kakkar R, Marshall J *et al*. Neurokinin B receptor antagonism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocr Metab* 2016;**101**:4313-4321.
- 90 Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR *et al*. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;**75**:53-58.
- 91 Yildiz BO, Yarali H, Oguz H *et al*. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2003;**88**:2031-2036.
- 92 Ibáñez L, Valls C, Potau N *et al*. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol* 2001;**55**:667-672.
- 93 Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;**16**:263-272.
- 94 Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM *et al*. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:569-574.

- 95 Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB *et al.* Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 2000;**74**:49-58.
- 96 Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T *et al.* Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998;**70**:274-278.
- 97 Medicine PCotASfR. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;**86**:S264-S267.
- 98 Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S *et al.* An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2017;**88**:371-395.
- 99 Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;**361**:1810-1812.
- 100 Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E *et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocr Metab* 2004;**89**:453-462.
- 101 Plouffe Jr L. Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;**27**:79-99.
- 102 Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;**21**:1440-1447.
- 103 Azziz R, Carmina E, Dewailly D *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;**91**:456-488.
- 104 Mara Spritzer P, Rocha Barone C, Bazanella de Oliveira F. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management. *Curr Pharm Des* 2016;**22**:5603-5613.
- 105 Münzker J, Hofer D, Trummer C *et al.* Testosterone to dihydrotestosterone ratio as a new biomarker for an adverse metabolic phenotype in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2015;**100**:653-660.

- 106 Wu C, Wei K, Jiang Z. 5 $\alpha$ -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;**15**:21-30.
- 107 Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH *et al*. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**140**:815-830.
- 108 Thiboutot D, Bayne E, Thorne J *et al*. Immunolocalization of 5 $\alpha$ -reductase isozymes in acne lesions and normal skin. *Arch Dermatol* 2000;**136**:1125-1129.
- 109 Lai J-J, Chang P, Lai K-P *et al*. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res* 2012;**304**:499-510.
- 110 Bunker C, NEWTON JA, Conway G *et al*. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exp Dermatol* 1991;**16**:420-423.
- 111 Lyakhovitsky A, Shemer A, Amichai B. Increased prevalence of thyroid disorders in patients with new onset alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2015;**56**:103-106.
- 112 Thomas EA, Kadyan R. Alopecia areata and autoimmunity: a clinical study. *Indian J Dermatol* 2008;**53**:70-74.
- 113 Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB *et al*. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. *J Am Acad Dermatol* 2010;**63**:991-999.
- 114 Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;**6**:1-13.
- 115 Legro RS, Dodson WC, Kunesman AR *et al*. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocr Metab* 2016;**101**:2658-2666.
- 116 Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab* 2015;**26**:136-143.
- 117 Carreau A-M, Baillargeon J-P. PCOS in adolescence and type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2015;**15**:564-573.

- 118 Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI *et al.* Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2002;**87**:1017-1023.
- 119 Solomon CG. Polycystic Ovary Syndrome and Long-Term Disease Risks. In: Chang RJ, Heindel JJ, Dunaif A (eds.), *Polycystic Ovary Syndrome*. Boca Raton: CRC Press, 2016, 41-50.
- 120 Padalkar RK, Patil SM, Andure DV *et al.* Study of Hormone and Lipid Profile in Polycystic Ovarian Syndrome Women between the Age 18 to 30 Years. *J Pract Biochem Biophys* 2017;**2**:11-16.
- 121 Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S *et al.* Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and d-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;**195**:72-76.
- 122 Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance. *Am J Clin Dermatol* 2004;**5**:199-203.
- 123 Zawadsky J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. . In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP *et al.* (eds.), *Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*. UK: Blackwell Scientific, 1992, 377–384.
- 124 Azziz R, Carmina E, Dewailly D *et al.* Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;**91**:456-488.
- 125 Dewailly D, Lujan ME, Carmina E *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2013;**20**:334-352.
- 126 Hague WM, Adams J, Rodda C *et al.* The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol* 1990;**33**:501-510.



- 127 Witchel S. Hirsutism and polycystic ovary syndrome In: Lifshitz F (ed)- Pediatric Endocrinology New York. *Informa Healthcare USA Inc* 2007:325-348.
- 128 Merino PM, Villarroel C, Jesam C *et al.* New diagnostic criteria of polycystic ovarian morphology for adolescents: Impact on prevalence and hormonal profile. *Horm Res Paediatr* 2017;**88**:401-407.
- 129 Azziz R, Carmina E, Dewailly D *et al.* Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocr Metab* 2006;**91**:4237-4245.
- 130 Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;**20**:101-104.
- 131 Legro RS, Gnatuk CL, Kunesman AR *et al.* Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocr Metab* 2005;**90**:3236-3242.
- 132 Pasquali R, Pelusi C, Genghini S *et al.* Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003;**9**:359-372.
- 133 Evliyaoglu O. Polycystic ovary syndrome and hirsutism/Polikistik over sendromu ve hirsutizm. *Turk Peditri Ars* 2011:97-98.
- 134 Clapauch R, Weiss RV, Rech CMZ. Testosterone and women. In: *Testosterone*: Springer, 2017, 319-351.
- 135 Paschou SA, Anagnostis P, Goulis DG *et al.* Androgen excess and post-reproductive health. *Maturitas* 2018:1-2.
- 136 Bello R, Lebenthal Y, Lazar L *et al.* Basal 17-hydroxyprogesterone cannot accurately predict nonclassical congenital adrenal hyperplasia in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2017;**106**:155-160.
- 137 Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES *et al.* Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;**72**:915-925.
- 138 Akın L. Adolesanlarda hiperandrojenizm. *Turkiye Aile Hekim Derg* 2012;**16**:48-52.

- 139 Jain AK, Morgaonkar M. Acne in childhood: Clinical presentation, evaluation and treatment. *Indian J Pediatr Dermatol* 2015;**16**:1-4.
- 140 Martin KA, Anderson RR, Chang RJ *et al.* Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocr Metab* 2018;**103**:1233-1257.
- 141 Sharma ST, Nestler JE. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: treatment with insulin sensitizers. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;**20**:245-260.
- 142 Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocr Metab* 2013;**98**:4565-4592.
- 143 Hoeger K, Davidson K, Kochman L *et al.* The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocr Metab* 2008;**93**:4299-4306.
- 144 Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;**24**:161-165.
- 145 Lass N, Kleber M, Winkel K *et al.* Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocr Metab* 2011;**96**:3533-3540.
- 146 Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Mark S (ed.), *Pediatric Endocrinology: 4th Edition*. US: Elsevier Inc., 2014, 530-609.
- 147 Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM *et al.* Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:1-58.
- 148 Srivastava N, Singh SP, Shukla A *et al.* Polycystic ovarian syndrome: a curse to young women's. *Pharm Biol Eval* 2018;**5**:14-26.

- 149 Ibáñez L, Potau N, Marcos MV *et al.* Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocr Metab* 2000;**85**:3251-3255.
- 150 Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;**154**:763-775.
- 151 Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B *et al.* Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;**21**:560-574.
- 152 Ibáñez L, Potau N, Ferrer A *et al.* Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocr Metab* 2002;**87**:5702-5705.
- 153 Ibáñez L, Valls C, Ferrer A *et al.* Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocr Metab* 2001;**86**:3595-3598.
- 154 Hoeger K, Davidson K, Kochman L *et al.* The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocr Metab* 2008;**93**:4299-4306.
- 155 Allen HF, Mazzone C, Heptulla RA *et al.* Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;**18**:761-768.
- 156 El Maghraby H, Nafee T, Guiziry D *et al.* Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. *Middle East Fertil Soc J* 2015;**20**:131-137.

- 157 Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin N Am* 1989;**73**:161-184.
- 158 Benn R. Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measures of adiposity. *Brit J Prev Soc Med* 1971;**25**:42-50.
- 159 Gahagan S. Overweight and Obesity. In: Kliegman Robert M. , Stanton Bonita, Joseph GS (eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier, 2015.
- 160 Han T, Lean M. Anthropometric indices of obesity and regional distribution of fat depots. In: Björntorp P (ed.), *International textbook of obesity*. United Kingdom: John Wiley & Sons, 2001, Volume 2: 51-65.
- 161 Essah P, Nestler J, Carmina E. Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008;**31**:35-41.
- 162 Morciano A, Romani F, Sagnella F *et al*. Assessment of insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014;**102**:250-256. e3.
- 163 Ates S, Aydın S, Ozcan P *et al*. Clinical and metabolic characteristics of Turkish adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2018;**38**:236-240.
- 164 Kaewnin J, Vallibhakara O, Arj-Ong Vallibhakara S *et al*. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Thai University adolescents. *Gynecol Endocrinol* 2017;**34**:6:1-5.
- 165 Ruiz MC, Romero JMG, Pelayo IL *et al*. Utility of Estradiol as a Predictive Marker of Ovarian Hyper Stimulation Syndrome. *Ann Clin Lab Res* 2017;**5**:167-172.
- 166 Kawwass JF, Sanders KM, Loucks TL *et al*. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2017;**32**:1450-1456.

- 167 Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V *et al.* Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 2009;**92**:626-634.
- 168 Wang Y, Zhu Q, Dang X *et al.* Local effect of bisphenol A on the estradiol synthesis of ovarian granulosa cells from PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2017;**33**:21-25.
- 169 Rahimi Z, Chamaie-Nejad F, Saeidi S *et al.* The association of PPAR $\gamma$  Pro12Ala and C161T polymorphisms with polycystic ovary syndrome and their influence on lipid and lipoprotein profiles. *Fertil Steril* 2017;**12**:147-151.
- 170 Reddy PS, Begum N, Mutha S *et al.* Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pac J Reprod* 2016;**5**:116-122.
- 171 Hart R, Doherty DA, Norman RJ *et al.* Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2010;**94**:1118-1121.
- 172 Li L, Chen X, Mo Y *et al.* Elevated serum anti-mullerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndromeErhöhte Serum-Konzentrationen des Anti-Müller Hormons (AMH) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen chinesischen Patienten mit polyzystischem Ovarialsyndrom. *Wien Klin Wochenschr* 2010;**122**:519-524.
- 173 Villarroel C, López P, Merino PM *et al.* Hirsutism and oligomenorrhea are appropriate screening criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol* 2015;**31**:625-629.
- 174 Lie Fong S, Visser J, Welt C *et al.* Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocr Metab* 2012;**97**:4650-4655.
- 175 Mehta BN, Chimote NM, Chimote MN *et al.* Follicular fluid insulin like growth factor-1 (FF IGF-1) is a biochemical marker of embryo quality and implantation rates in in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci* 2013;**6**:140-146.

- 176 Yu Y, Yan J, Li M *et al.* Effects of combined epidermal growth factor, brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 on human oocyte maturation and early fertilized and cloned embryo development. *Hum Reprod* 2012;**27**:2146-2159.
- 177 Suikkari A-M, Koivisto VA, Rutanen E-M *et al.* Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocr Metab* 1988;**66**:266-272.
- 178 Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;**123**:733-739.
- 179 Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z *et al.* Follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone, insulin-like growth factor 1 and leptin in women with fertility disorders. *Syst Biol Reprod Med* 2018;**29**:1-4.
- 180 Van Dessel, Lee PD, Faessen G *et al.* Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1999;**84**:3030-3035.
- 181 Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM *et al.* Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocr Metab* 2003;**88**:4682-4688.
- 182 De Leo V, la Marca A, Orvieto R *et al.* Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2000;**85**:1598-1600.
- 183 Vital-Reyes V, Lopez-Alarcón M, Inda-Icaza P *et al.* Subtle metabolic alterations in adolescents with obesity and polycystic ovarian syndrome. *Gac Med Mex* 2017;**153**:34-41.
- 184 Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA *et al.* Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocr Metab* 1998;**83**:1835-1841.

- 185 Roberts VJ, Barth S, el-Roeiy A *et al.* Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle. *J Clin Endocr Metab* 1993;**77**:1402-1410.
- 186 Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C *et al.* Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome: effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000;**73**:972-977.
- 187 Yetim A, Yetim Ç, Baş F *et al.* Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;**8**:288-297.
- 188 Yilmaz S, Kerimoglu OS, Pekin A *et al.* Metastin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**180**:56-60.
- 189 Nyagolova PV, Mitkov MD, Orbetzova MM *et al.* Kisspeptin And Galanin-like Peptide (GALP) Levels In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2016;**4**:7-12.
- 190 Emekci Ozay O, Ozay AC, Acar B *et al.* Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol* 2016;**32**:718-722.
- 191 Gorkem U, Togrul C, Arslan E *et al.* Is there a role for kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol* 2018;**34**:157-160.
- 192 Chen X, Mo Y, Li L *et al.* Plasma metastin in adolescent polycystic ovary syndrome. *Zhonghua fu chan ke za zhi* 2009;**44**:745-749.
- 193 Navarro VM, Tena-Sempere M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. *Nat Rev Endocrinol* 2012;**8**:40-53.
- 194 Garruti G, de Palo R, Rotelli M *et al.* Association between follicular fluid leptin and serum insulin levels in nonoverweight women with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int* 2014;**2014**:1-7.

- 195 Krotkiewski M, Landin K, Dahlgren E *et al.* Effect of two modes of antiandrogen treatment on insulin sensitivity and serum leptin in women with PCOS. *Gynecol Obstet Invest* 2003;**55**:88-95.
- 196 Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV *et al.* Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;**78**:479-486.
- 197 Jeon YE, Lee KE, Jung JA *et al.* Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2013;**75**:268-274.
- 198 Shore N, Khurshid R, Munawar F. Serum Leptin Level In Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome: Correlation With Anthropometric And Endocrine Parameters. *Pak J Physiol* 2017;**13**:3-6.
- 199 Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM *et al.* Leptin in reproduction. *Trends Endocrin Met* 2001;**12**:65-72.
- 200 Besecke LM, Wolfe AM, Pierce ME *et al.* Neuropeptide Y stimulates luteinizing hormone-releasing hormone release from superfused hypothalamic GT1-7 cells. *Endocrinology* 1994;**135**:1621-1627.
- 201 Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubińska E *et al.* Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999;**13**:344-351.
- 202 Gennarelli G, Holte J, Stridsberg M *et al.* The counterregulatory response to hypoglycaemia in women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1997;**46**:167-174.
- 203 Aparicio SA. Kisspeptins and GPR54—The new biology of the mammalian GnRH axis. *Cell Metab* 2005;**1**:293-296.
- 204 Smith J, Acohido B, Clifton D *et al.* KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006;**18**:298-303.
- 205 Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R *et al.* Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses



by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* 2006;**55**:2602-2610.



## EKLER

### EK-1; Katılımcı Bilgi Formu

#### Katılımcı Bilgileri

Adölesan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kisspeptin, Leptin, Nöropeptit Y ve Nörokinin B Düzeyleri

1. Katılımcı No:
2. Tarih:
3. Dosya No:
4. Ad-Soyad:
5. Adres:
6. Telefon:
7. Doğum Tarihi:
8. Vücut Ağırlığı:
9. Boy:
10. Vücut Kitle Endeksi:
11. Menarş Yaşı:
12. Bel çevresi:
13. Kalça Çevresi:
14. Bel/Kalça oranı:
15. Ferriman- Gallwey skoru:
16. Akne:
17. Tansiyon:
18. Siklus özellikleri:
19. Vücut kas kütlesi, yağ oranı (cihaz ile):
20. USG:

Glukoz:	Androstenedion:	VitD:
İnsülin:	SHBG:	Ca:
FSH:	Testosteron:	P:
LH:	İnhibin A:	ALP:
Östradiol:	İnhibin B:	PTH:
Progesteron:	AMH:	Trigliserit:
17-oh progesteron:	IGF-1:	Kolesterol:
DHEAS:	IGFBP-3:	HDL:
LDL:	Kisspeptin:	Leptin:
Nöropeptit Y:	Nörokinin B:	

## EK-2; Bilgilendirilmiş Onam Formu

### Bilgilendirilmiş Onam Formu

Sayın Veli sizi **Prof. Dr. Zerrin ORBAK** tarafından yürütülen “**ADÖLESAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KİSSPEPTİN, LEPTİN, NÖROPEPTİT Y VE NÖROKİNİN B DÜZEYLERİ**” isimli **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmamanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniziz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

#### 1. Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)

- Araştırmanın Amacı: Polikistik over hastalığının sebebinin araştırılması
- Araştırmanın İçeriği: Tanı alan hastalardan kan numunesi alınıp belirtilen hormonların çalışılması planlanmaktadır.
- Araştırmanın Nedeni:  Bilimsel araştırma  Tez çalışması
- Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 yıl
- Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Atatürk Üniversite Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği

#### 2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Velisinin)

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

**Not:** Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.