T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERBEST ANDROJEN İNDEKSİ İLE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan AKBAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERBEST ANDROJEN İNDEKSİ İLE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan AKBAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ
Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Miray ASİLSOY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlığa başladığım günden beri anlayışı, ilgisi, klinik ve pratik eğitime verdiği önem ile bizlerin yetişmesindeki değerli katkı ve emeklerinden dolayı sayın hocam iç hastalıkları kliniği eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Murat AKARSU'ya;

Asistanlık sürecimin yarısında tanışma fırsatı bulduğum birlikte çalışmaktan mutlu olduğum gerek bilgi gerekse pratik katkılarıyla yetişmemizde büyük emek sahibi değerli hocam iç hastalıkları kliniği idari sorumlumuz Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR'e;

Asistanlık sürecimiz boyunca hem klinik hem pratik eğitimimizde, kendimizi geliştirmemizde bize yol göstericilik yapan kıymetli hocam Prof. Dr. Ömür TABAK'a;

Asistanlık sürecimin başından beri bilgisi, tecrübesi, deneyimi ile rehberlik eden tez sürecim boyunca akademik bilgi birikimi, yönlendirmeleri ve anlayışıyla yol göstericim olan karakteri ve kariyeri ile örnek aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ'ye;

Bilgisi ve tecrübesiyle her daim destek olup, bu süreçte yardımcı tez danışmanım olarak ihtiyaç duyduğum her anda yardımlarını esirgemeyen kıymetli uzmanım Uzm. Dr. Miray ASİLSOY'a;

Asistanlık sürecim boyunca klinik bilgi, hekimlik pratiği ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Recep DEMİRCİ, Dr. Öğr. Üyesi Elif ÖNDER'e;

Asistanlık sürecimin ilk zamanların çalışma şansı yakaldığım sonrasında yollarımız ayrılmış olsada bilgilerinden istifade ettiğim hocalarım Prof. Dr. Aliye SOYLU, Doç. Dr. İskender EKİNCİ'ye;

Kliniğimizde çalıştığım 4 yıl boyunca bana katkıları olan yandal uzmanlarım, Uzm. Dr. Tuğçe EMİROĞLU GEDİK, Uzm. Dr. Dilek KESKİN, Uzm. Dr. Alper UYSAL, Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Uzm. Dr. Sezin TURAN, Uzm. Dr. Mustafa ORTABOZ ve iç hastalıkları uzmanlarım Uzm. Dr. Sadi Furkan ENGÜRÜLÜ,

Uzm. Dr. Mitat Türker, Uzm. Dr. Yılmaz ÖNAL, Uzm. Dr. Nurullah KURAY, Uzm. Dr. Hanişe ÖZKAN SONAY, Uzm. Dr. Murat KAYIR ve diğer uzmanlarıma;

Özellikle asistanlığımın ilk zamanlarında desteklerini esirgemeyen uzman olmuş tüm kıdemlilerim ve bu süreçte birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Mezunu olmaktan gurur duyduğum Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki saygıdeğer hocalarıma;

Tez sürecimde her zaman yanımda olan yardımcı tez araştırmacım olmasından mutluluk duyduğum Gülden ANATACA ve bu süreçte katkılarını eksik etmeyen Aylin ŞENOCAK'a;

Kliniğimizde emek veren tüm yardımcı sağlık personellerine;

Hayattaki ilk günümden bugüne her daim yanımda olan kıymetli canım ablalarım Sultan KALENDER, Serpil GEYİK, Arzu ERKAYA ve Sibel AKBAŞ KÜÇÜK'e;

Hayatım boyunca bana verdiği emek, sabır ve sevgi için minnettar olduğum, en güzel anlarımdan en zor zamanlarıma desteğini ve duasını üstümden eksik etmeyen evladı olmaktan şeref duyduğum annem Saadet AĞAÇHANLI'ya;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serkan AKBAŞ

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **ix**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **x**

GRAFİKLER LİSTESİ ..... **xi**

ÖZET ..... **xii**

ABSTRACT ..... **xiv**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU 3

2.1.1. Tanım ve Tarihçe 3

2.1.2. Epidemiyolojisi 4

2.1.3. Pkos'un Etiyolojisi ve Patofizyolojisi 5

2.1.3.1. Eksojen etkenler 6

2.1.3.1.1. Epigenetik mekanizma 6

2.1.3.1.2. Çevresel toksinler 6

2.1.3.1.3. Fiziksel ve emosyonel stres 7

2.1.3.1.4. Diyet 7

2.1.3.2. Endojen etkenler 7

2.1.3.2.1. İnsülin direnci 7

2.1.3.2.2. Hiperandrojenizm 8
2.1.3.2.3. İnflamasyon 9
2.1.3.2.4. Oksidatif stres 10
2.1.3.2.5. Obezite 11
2.1.4. Polikistik Over Sendromu Tanısı 12
2.1.4.1.1. Polikistik over sendromunda hiperandrojenizm 13
2.1.4.1.2. Polikistik over sendromunda ovulatuvar disfonksiyon 14
2.1.4.1.3. Polikistik over morfolojisi 15
2.1.4.1.4. PKOS'ta laboratuvar değerlendirmesi 16
2.1.4.1.5. Polikistik over sendromu'nda ayırıcı tanı 16
2.1.5. Pkos'un Uzun Dönem Etkileri 17
2.1.5.1. Obezite ve etkileri 17
2.1.5.2. Kardiyovasküler risk 17
2.1.5.3. İnfertilite ve gebelik komplikasyonları 18
2.1.5.4. Tip 2 diyabet 18
2.1.5.5. Endometriyum kanseri 19
2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi Prensipleri 19
2.1.6.1. Polikistik over sendromu tedavi şeması 19
2.1.6.1.1. Yaşam tarzı modifikasyonları 19
2.1.6.1.2. Menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm tedavisi 20
2.1.6.1.3. İnsülin direnci ve metabolik tedavi 20
2.1.6.1.4. Ek tedaviler ve takip 21
2.1.7. Serbest Androjen İndeksi 21

2.1.7.1. Serbest Androjen İndeksi ile Polikistik Over Sendromu Arasındaki İlişki 22

2.1.8. Oksidatif Stres İndeksi 23

2.1.8.1. Total oksidan seviye 24

2.1.8.2. Total antioksidan seviye 25

2.1.8.3. Oksidatif stres indeksi 26

3. GEREÇ VE YÖNTEM 29

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI 29

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU 29

3.3. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 29

3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER 31

3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ 31

3.5.1. Total Antioksidan Seviyesi Ölçümü 31

3.5.2. Total Oksidan Seviyesi Ölçümü 32

3.5.3. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması 32

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 32

4. BULGULAR 34

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ 34

4.2. GRUPLARA GÖRE DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HORMONAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI 34

5. TARTIŞMA 47

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 57

7. KAYNAKLAR 58

KISALTMALAR LİSTESİ

11β-HSD tip **:** 111 Beta Hidrosisteroid Tip 1

17β-HSD **:** 17β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz

AE-PCOS Society **:** Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Derneği

AGE **:** Glikasyon Son Ürünleri

AMH **:** Anti Müllerian Hormon

BGT **:** Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ **:** Beden Kitle İndeksi

BPA **:** Bisfenol A

CPA **:** Siproteron Asetat

CRP : C Reaktif Protein

DCI **:** D-Chiro-İnositol

DHEAS : Dehidroepiandrosteron Sülfat

DNA **:** Deoksiribonükleik Asit

EDC **:** Endokrin Bozucu Kimyasallar

EE **:** Etinil Estradiol

EPHX1 **:** Epoksit Hidrolaz 1

FFA **:** Serbest Yağ Asitleri

FSH : Folikül Stimülan Hormon

GABA-A : Gama-Aminobütirik Asit A

GLP-1 RA **:** Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti

GLUT-4 **:** Glukoz Taşıyıcı Tip 4

GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HA : Hiperandrojenizm

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HNF-4α : Hepatik Nükleer Faktör-4α

HOMA-IR : Homeostaz Model Değerlendirilmesi İnsülin Direnci

IFN-γ : İnterferon- γ

IGF-I : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IGF-II : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2

IL-6 : İnterlökin-6

İD : İnsülin Direnci

İVF : İn Vitro Fertilizasyon

KOK : Kombine Oral Kontraseptif

LDL : Düşük Yoğunluklu Lioprotein

LH : Luteinizan Hormon

LHCGR : Koriyogonadotropin Reseptörü

MI : Miyo-İnositol

mRNA : Ribonükleik Asit

NF-κB : Nükleer Faktör Kappa-B

NIH : ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü

NLRP3 : Pirin Domain İçeren 3

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

OS : Oksidatif Stres

OSİ : Oksidatif Stres İndeksi

OUA : Obstrüktif Uyku Apnesi

PKOM : Polikistik Over Morfolojisi

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PPAR-γ : Peroksisom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör Gama (PPAR-γ)

RAGE : AGE Reseptörleri

RNS : Reaktif Nitrojen Türleri

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SAİ : Serbest Androjen İndeksi

SFA : Doymuş Yağ Asitleri

SHBG : Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

T2DM : Tip 2 Diyabet

TAS : Total Antioksidan Seviye

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü

TOS : Total Oksidan Seviye

USEPA : Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı

USG : Ultrasonografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1: Polikisitk over sendromunda hiperandrojenizm patofizyolojisi..... 5

Şekil 2: Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması..... 13

Şekil 3: Tipik polikistik over morfolojisinin ultrasonografik görüntüsü..... 15

Şekil 4: Oksidatif stres parametreleri 27

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1: Polikistik Over Sendromu için Kullanılan Tanı Kriterleri. 12

Tablo 2: Başlıca oksidan gruplar 25

Tablo 3: Başlıca antioksidan moleküller 26

Tablo 4: Kontrol ve PKOS grupları arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması 34

Tablo 5: Kontrol ve PKOS grupları arasında klinik sonuçların karşılaştırılması..... 35

Tablo 6: Kontrol ve PKOS grupları arasında klinik sonuçların karşılaştırılması..... 36

Tablo 7: PKOS vakalarında TAS, TOS, OSI ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki..... 37

Tablo 8: Kontrol grubu vakalarında TAS, TOS, OSI ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki..... 39

Tablo 9: Çok Değişkenli Genel Doğrusal Model Analizi: Grup, SAİ değerlerinin TAS (mmol/L), TOS (μmol/L) ve OSI değerlerine etkisi. 40

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: PKOS ve kontrol gruplarında TAS (mmol/L) Stripplot değerlerinin dağılımları 42

Grafik 2: PKOS ve kontrol gruplarında TOS (µmol/L) değerlerinin dağılımları..... 43

Grafik 3: PKOS ve kontrol gruplarında OSI Stripplot değerlerinin dağılımları..... 44

Grafik 4: Kontrol ve PKOS gruplarında TAS (mmol/L) ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı..... 45

Grafik 5: Kontrol ve PKOS gruplarında TOS (µmol/L) ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı..... 45

Grafik 6: Kontrol ve PKOS gruplarında OSI ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı 46

ÖZET

Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS); reprodüktif dönemdeki kadınlarda sık görülen kronik ve multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın multifaktöriyel patogenezinde yer alan hiperandrojenizm ve oksidatif stresi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve bu iki ölçümün birbirine oranlanması ile hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) kullanım kolaylığı ve otomatize çalışılabilme avantajları nedeniyle PKOS'ta oksidatif stresin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Serbest androjen indeksi (SAİ) ise hiperandrojenizmin daha net ve kantitatif olarak değerlendirilebilmesini sağlayan bir parametredir. Önceki çalışmalarda PKOS'ta oksidatif stres parametreleri incelenmiş olmasına rağmen; SAİ ile ilişkisini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca obezite varlığı ve yaş gibi parametreler PKOS'tan bağımsız olarak oksidatif mekanizmaları belirgin olarak etkileyebilmektedir. Bu çalışmada, yaşça denk ve görece daha genç non-obez PKOS hastalarında serbest androjen indeksi ile oksidatif süreçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 15.02.2025-15.06.2025 tarihleri arasında adet düzensizliği ve/veya hiperandrojenizm bulguları ile başvuran reprodüktif çağdaki (18-45 yaş) ve obez olmayan (beden kitle indeksi<30) 69 hasta dahil edildi. Çalışmanın katılımcılarını 38 PKOS hastası ve 31 kontrol grubu oluşturdu. PKOS tanısı için yenilenmiş Rotterdam Kriterleri kullanıldı. Hastaların yaş, sigara içicilik durumu, hirsutizm, oligomenore/amenore varlığı, boy, kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, modifiye Ferriman-Gallwey Skoru (mFGS) bilgileri kaydedildi. Şikayetlerine yönelik yapılan rutin tetkiklerinin yanı sıra; serum TAS, TOS düzeyleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Biyokimyasal parametrelerin ölçümünü takiben OSİ ve SAİ değerleri de hesaplanarak kaydedildi.

Bulgular: PKOS ve kontrol grupları arasında TAS, TOS düzeyleri ve OSİ değeri arasında yükseklik saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0.05$). Total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 1-4 delta androstenedion düzeyleri, SAİ ve mFGS değerleri PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0.05$). SAİ ile total testosteron, DHEAS, 1-4

delta androstenedion, mFGS değeri arasında anlamlı ve pozitif yönde, SHBG ile SAİ değeri arasında ise anlamlı ve negatif yönde korelasyon saptandı ($p<0.05$). SAİ ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Genç, non-obez ve insülin direnci ekarte edilmiş PKOS grubunda oksidatif stres belirteçleri ile hiperandrojenizm arasında doğrudan bir ilişki saptanmamış olsa da; SAİ'nin hiperandrojeneminin değerlendirilmesinde total testosteron düzeyine göre daha değerli bir gösterge olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, total antioksidan seviye, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi, serbest androjen indeksi

,

ABSTRACT

Aim: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a chronic, multisystemic disease frequently seen in women of reproductive age. Several studies have investigated the multifactorial pathogenesis of the disease, including hyperandrogenism and oxidative stress. Total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS), and the oxidative stress index (OSI) which was calculated by comparing these two measurements, have been widely used in the assessment of oxidative stress in PCOS due to their availability and the advantages of automated analysis. Free androgen index (FAI) is a parameter that allows for more accurate and more quantitative assessment of hyperandrogenism. Although previous studies have examined oxidative stress parameters in PCOS, limited studies have evaluated their relationship with FAI. Furthermore, parameters such as obesity and age may significantly influence oxidative mechanisms independent of PCOS. This study aimed to evaluate the relationship between free androgen index and oxidative processes in age-matched and relatively younger non-obese PCOS patients.

Materials and methods: Sixty-nine patients of reproductive age (18-45 years) and non-obese (body mass index <30) who admitted to the Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic of our hospital between February 15, 2025, and June 15, 2025, with symptoms of menstrual irregularity and/or hyperandrogenism were included. The study participants consisted of 38 PCOS patients and 31 controls. The revised Rotterdam Criteria were used for PCOS diagnosis. Patients' age, smoking status, hirsutism, presence of oligomenorrhea/amenorrhea, height, weight, body mass index, waist circumference, waist/hip ratio, and modified Ferriman-Gallwey Score (mFGS) were recorded. In addition to routine examinations for complaints, serum TAS and TOS levels were measured using the spectrophotometric method. Following the measurement of biochemical parameters, OSI and SAI values were also calculated and recorded.

Results: Although an increase in TAS, TOS levels and OSI values was detected between the PCOS and control groups, it did not reach statistical significance ($p>0.05$). Total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), 1-4 delta androstenedione levels, SAI and mFGS values were significantly higher in the PCOS

group compared to the control group ($p<0.05$). A significant and positive correlation was found between SAI and total testosterone, DHEAS, 1-4 delta androstenedione, and mFGS values, while a significant and negative correlation was found between SHBG and SAI values ($p<0.05$). No statistically significant relationship was observed between SAI and TAS, TOS and OSI values ($p>0.05$).

Conclusion: Although no direct relationship was found between oxidative stress markers and hyperandrogenism in the young, non-obese and non-insulin-resistant PCOS group, it was thought that SAI might be a more valuable indicator than total testosterone level in the evaluation of hyperandrogenemia.

Key words: Polycystic ovary syndrome, total antioxidant level, total oxidant level, oxidative stress index, free androgen index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), reprodüktif dönemdeki kadınlarda görülen etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış, kronik seyirli, heterojen bir endokrin bozukluktur (1). Bu sendromun oluşmasında jinekolojik nedenler dışında genetik, hormonal ve çevresel birçok farklı neden rol oynamaktadır (2). En yaygın kullanılan Rotterdam kriterlerine göre oligo/anovulasyon, klinik hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi'den (PKOM) en az ikisinin varlığı ile tanı konulmaktadır (3). Temel bileşenlerden biri olan hiperandrojenizm; hirsutizm, akne, androjenik alopesi gibi klinik bulgularla ortaya çıkabileceği gibi biyokimyasal olarak total ve serbest testosteron, androstenedion ve dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeylerinin artışı ile de tanımlanabilir (4). Ancak total testosteron seviyesi seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinden etkilenmektedir. Bu nedenle total testosteronun SHBG'ye oranlanması ile hesaplanan serbest androjen indeksi (SAİ) hiperandrojenizm için daha güvenilir ve duyarlı bir gösterge olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (5).

Hastalığın etiyopatogenezi birçok nedenle ilişkilendirilmiş ve karmaşık yapıdadır. Bu tablodan genetik, çevresel etmenler, insülin direnci, hipotalamo-hipofizer aksta disfonksiyon, steroidogenez ve androjen sentez defektleri gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Özellikle son yıllarda diyabet, PKOS, kardiyovasküler ve diğer birçok hastalıkta anormal oksidasyon durumların tanımlanması nedeniyle oksidatif stres (OS) çok fazla ilgi çekmektedir (6,7,8). OS, intrasellüler ve ekstrasellüler oksidan ve antioksidan mekanizmaların dengesindeki bozulma olarak tanımlanmaktadır. Özellikle PKOS'ta insülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik inflamasyonla oksidatif stres arasındaki yakın ilişki bulunması nedeniyle OS'un PKOS gelişimine katkıda bulunabileceğine dair pek çok görüş bulunmaktadır. Sonuç olarak OS ile PKOS arasındaki ilişkinin anlaşılması tedavi ve koruyucu stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Buna ek olarak bu karmaşık hücre içi enzimatik ve nonenzimatik oksidan ve antioksidan sistemlerinin kadın reprodüktif sağlığı ile muhtemel etkileşimlerinin mekanizmalarının incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (6).

Literatürde bu amaçla OS'un değerlendirilmesinde birçok oksidan ve antioksidan molekül ve enzim çalışılmıştır. Maliyetinin daha düşük olması, hızlı sonuç vermesi ve tam otomatize olarak ölçülebilmesi nedeniyle Total Oksidan Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümleri OS'un değerlendirilmesinde ön plana çıkmaktadır. Bu iki parametrenin oranlanmasıyla elde edilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ise sistemik oksidatif yükün kantitatif bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (9).

Bazı çalışmalarda artmış androjen düzeylerinin oksidatif stres düzeylerinde artışa yol açabileceği; mitokondriyal disfonksiyon, enzimatik antioksidan sistemlerin baskılanması ve inflamatuvar sitokin üretiminin artması gibi mekanizmalarla oksidatif stresi arttırabileceği öne sürülmüştür (10-12). Ayrıca obezite ve yaş gibi parametreler de PKOS'tan bağımsız olarak oksidatif belirteçleri etkileyebilmektedir. PKOS'lu hastaların yaklaşık %20-50'sinin normal kiloda ve zayıf olduğu göz önünde bulundurulduğunda patofizyolojinin obez PKOS'lu kadınlarda farklı olabileceği gösterilmektedir. (13,14) Literatürde PKOS hastalarında bu karıştırıcı faktörleri ekarte ederek yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada obezite ve yaştan bağımsız, non obez PKOS'lu hastalarda OSİ ve SAİ'nin incelenmesi planlanmıştır. Böylece PKOS'un oksidatif süreçler ve hiperandrojenizm ilişkisinin daha net olarak değerlendirilebilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik Over Sendromu (PKOS), reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık karşılaşılan endokrin bozukluklardan biridir. Bu sendrom tek bir sistemle sınırlı bir hastalıktan ziyade kronik sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. PKOS, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi gibi bulgularla karakterizedir. Klinik bulgular sıklıkla menstrual düzensizlikler, hirsutizm, akne, androjenik alopesi ve infertilite şeklinde ortaya çıkar (3).

PKOS ile ilgili olabileceği düşünülen verilerin Millattan Önce 5. yüzyılda Hipokrat dönemine kadar uzandığı bilinmektedir (15). Overlerin morfolojisi ilk kez 1721 yılında "güvercin yumurtası kadar büyük, parlak ve beyaz" olarak infertil bir kadında tanımlanmıştır. Ancak PKOS o dönemde henüz sistematik biçimde tanımlanmamıştır (16). 18.yüzyıl sonları ile 19. yüzyıl boyunca, kadınlarda menstürel düzensizlik ve infertilite gibi şikayetler çeşitli jinekolojik hastalıklar çerçevesinde değerlendirilmiştir. Ovaryumun yapısal anomalileri anatomik metinlerde tanımlanmış, ancak PKOS'a özgü detaylı klinik tanımlamalar henüz yapılmamıştır (17).

Bazı hirsutizm ve hiperandrojenizm vakalarının tanımlanması ile endokrin bozuklukların jinekolojik belirtilerle ilişkisi ilk kez Achard ve Thiers tarafından 1921 yılında ortaya konulmuştur (18). PKOS'un modern tanımı ve klinik bir sendrom olarak kabulü, 1935 yılında Stein ve Leventhal'ın yaptığı yedi olgudan oluşan öncü çalışmayla başlamıştır. Overlerde çok sayıda kist, adet düzensizlikleri ve infertilite belirtileri bir arada tanımlanmış ve bu tablo "Stein-Leventhal Sendromu" olarak adlandırılmıştır (19). Söz konusu çalışma, PKOS'un klinik tanımında önemli bir mihenk taşıdır.

1950'lerden itibaren hormonal analiz tekniklerindeki ilerlemeler, PKOS'un temelinde yatan hormonal dengesizliklerin daha ayrıntılı olarak anlaşılmasını sağlamıştır. Bu dönemde özellikle androjen seviyelerindeki yükselme, luteinizan

hormon (LH) artışı ve insülin direncinin hastalığın patofizyolojisindeki kritik rollerine dikkat çekilmiştir (20,21).

PKOS'un yalnızca genital sistemle sınırlı kalmayan, aynı zamanda metabolik sendromla yakından ilişkili, çok yönlü ve karmaşık bir hastalık olduğu 1980 ve 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu dönemde Dunaif ve arkadaşları, insülin direnci ile hiperandrojenizmin PKOS patogenezindeki merkezi rollerini detaylı biçimde inceleyen önemli katkılar sağlamışlardır (8).

Amerika Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health - NIH) tarafından düzenlenen 1990 yılında bir konsensus konferansı sonucunda PKOS'un tanısında kullanılacak spesifik kriterler tanımlanmıştır (22). Bu kriterler 2003 yılında Rotterdam kriterleri olarak güncellenmiş ve over morfolojik özellikleri tanıya dahil edilmiştir (3). Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Derneği [Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS Society)] ise 2006 yılında PKOS'un tanısında temel unsurun hiperandrojenizm olduğu görüşüyle, daha seçici bir tanı sistemi önermiştir. Tanının merkezine hiperandrojenizmi koymuş; ovulasyon bozukluğu ve PKOM'u ise yardımcı kriter olarak değerlendirmiştir (23).

2.1.2. Epidemiyolojisi

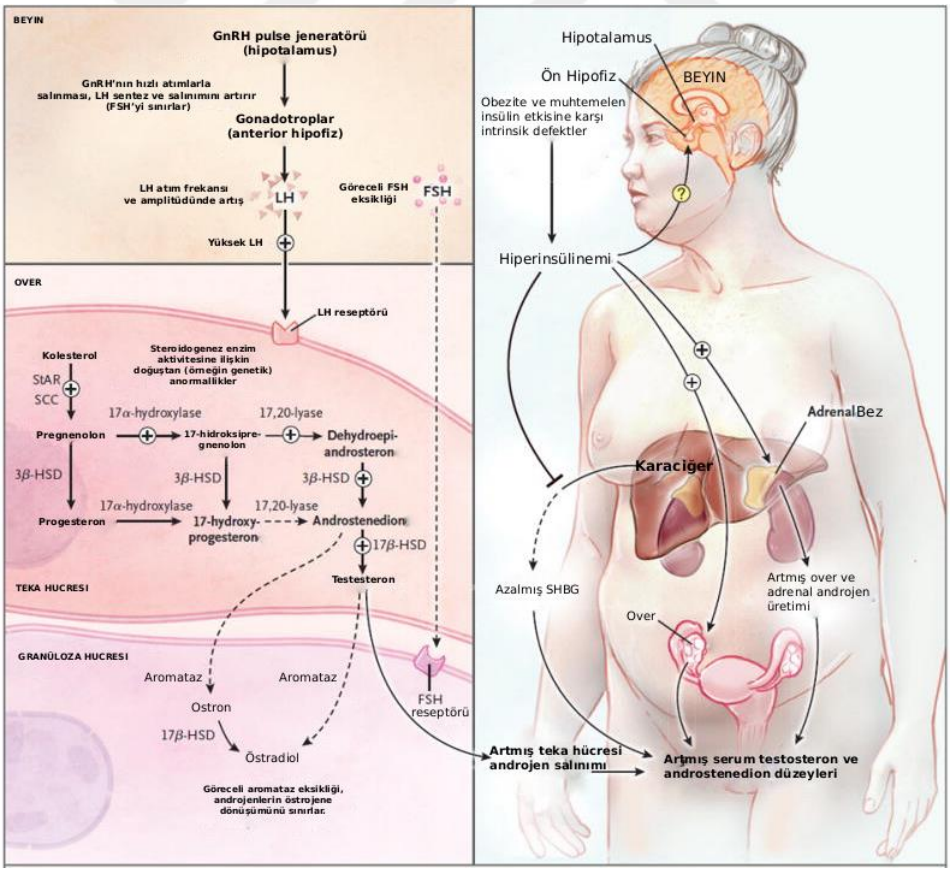
Polikistik Over Sendromu (PKOS) prevalansı, dünyada tanı kriterlerine ve dahil edilen popülasyona bağlı olarak %5 ile %15 arasında değişmektedir (1,24).

PKOS'un tanısında kullanılan kriterlerin farklılığı, hastalığın prevalansını dığrudan etkilemektedir. Rotterdam kriterlerinin daha geniş tanı aralıklarına sahip olması nedeniyle, bu kriterlere göre yapılan çalışmalarda PKOS'un görülme sıklığı daha yüksek bildirilmektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'inde gerçekleştirilen bir çalışmada, PKOS prevalansı Rotterdam kriterlerine göre %15 iken, NIH kriterlerine göre bu oran %6.1 olarak saptanmıştır (1,25). Ayrıca, Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmaya göre, PKOS prevalansının NIH kriterlerine göre %6.1, AE-PKOS Society kriterlerine göre %15.3 ve Rotterdam kriterlerine göre %19.9 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (26).

Tanı kriterlerinde farklılıkların yanısıra coğrafi bölgelere ve toplumsal özelliklere bağlı olarak da belirgin farklılıklar göstermektedir. Asya ülkelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalar, sendromun görülme sıklığı %6 ile %18 arasında bildirilirken; Avrupa ve Kuzey Amerika'da bu oranın %8 ile %20 arasında değişebildiği ortaya konmuştur (27,28).

2.1.3. Pkos'un Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Luteinizan hormon/folikül stimülan hormon (FSH) oranındaki artış, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) frekans sıklığındaki bozulma PKOS etiyopatogenizindeki en önemli nedenler olarak değerlendirilmesine rağmen, etiyolojisi ve patofizyolojisi hala net olarak bilinmemektedir (29). Bu bağlamda epigenetik, çevresel toksinler, fiziksel ve emosyonel stres ve diyet gibi eksternal faktörler ile insülin direnci, hiperandrojenizm, inflamasyon, oksidatif stres ve obezite gibi internal faktörler araştırılmıştır (30).



Şekil 1: Polikisitk over sendromunda hiperandrojenizm patofizyolojisi

(McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med. 2016 Jul 7;375(1):54-64.)

2.1.3.1. Eksojen etkenler

2.1.3.1.1. Epigenetik mekanizma

Son dönemlerde PKOS patofizyolojisinde önem kazanan epigenetik çalışmalar özellikle DNA metilasyonunun etkisine işaret etmektedir. Teka hücrelerindeki stereidogenezden sorumlu LH koriyogonadotropin reseptörünün hipometilasyonu, artmış LH duyarlılığına ve gen ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak aromatik bileşiklerin parçalanmasında görevli olan epoksit hidrolaz 1 (EPHX1) hipometilasyonuna bağlı aşırı üretimi testosteronun östradiole dönüşümünü azaltarak PKOS gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bunun yanı sıra over fonksiyonunda rol oynayan peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör gamanın (PPAR-γ) hipermetilasyonunun hiperandrojenizmi olan PKOS hastalarında bulunduğu saptanmıştır (30-35).

2.1.3.1.2. Çevresel toksinler

Son yıllarda yapılan çalışmalar, çevresel toksinlerin -özellikle endokrin bozucu kimyasalların- ovaryan fonksiyon, insülin duyarlılığı ve androjen üretimi üzerinde olumsuz etkiler yaratarak PKOS patogenezinde etkili olduğunu göstermektedir (30,36,37).

En bilinen endokrin bozucu kimyasallardan biri olan Bisfenol A (BPA) polikarbonat plastiklerde, epoksi reçinelerde, diş dolgularında, gıda ambalajlarında, biberonlarda ve polivinil klörürde kullanılan sentetik bir bileşendir (37). BPA'nın östrojen reseptörleriyle (östrojen reseptörü α ve β) etkileşime geçerek östrojenik ya da anti-östrojenik etki gösterdiği, ayrıca andrjen reseptörlerini modüle ederek hormonal dengeyi bozabildiği gösterilmiştir (36). Bu etkiler hipotalamo-hipofizovaryan aksın düzenini bozarak ovülasyon sürecini ve folikül gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir (37-39).

Bir diğer zararlı grup olan ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) AGE reseptörleri (RAGE) ile etkileşerek inflamasyon ve oksidatif stresi tetiklemektedir (30). PKOS hastalarında da serum AGE düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (37).

2.1.3.1.3. Fiziksel ve emosyonel stres

Polikistik over sendromunda stresin rolüne ilişkin kısıtlı veri bulunmaktadır. Ancak PKOS'un özgüven ve mental sağlık üzerinde olumsuz etkileri gösterdiği bilinmektedir. Stres, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı tetikleyerek kortizol salınımına neden olur. Hiperkortizolizm de visseral yağ birikimi, lipoliz ve glukoneogenezi stimüle ederek insülin direncini arttırabilmektedir (30).

2.1.3.1.4. Diyet

Beslenmenin PKOS gelişimindeki rolü net olmamakla beraber, PKOS ile bazı besin öğeleri arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Diyetteki doymuş yağ asitleri, PKOS'ta insülin duyarlılığını azaltarak ve inflamasyonu tetikleyerek patogenezde katkıda bulunmaktadır (40,41). Bunun yanı sıra, D vitamini eksikliğinin de PKOS hastalığın seyrini ve eşlik eden insülin direnci gibi metabolik bozuklukları ağırlaştırabileceği gösterilmiştir (30,41,42).

2.1.3.2. Endojen etkenler

2.1.3.2.1. İnsülin direnci

Polikistik over sendromu gelişiminde en önemli faktörlerden biri de insülin direnci ve hiperinsülinemidir. İnsülin direncinin adipozite, vücut yağ dağılımı ve androjen seviyelerinden bağımsız bir şekilde non-obez PKOS bireylerde de bulunması oldukça dikkat çekicidir (30,31). PKOS'ta insülin direncinin - doku seçici - bir özelliğinin bulunmasını vurgulamak önemlidir; iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda insülin duyarlılığı azalırken, over ve adrenal bez gibi bazı dokular insüline daha duyarlıdır (30,31,43).

İnsülin direkt olarak ovaryan teka hücrelerinde büyüme ve androjen üretimini tetikler. Yine ovaryan folikül hücre büyümesini ve follikül membran hücrelerindeki reseptörleri aktive ederek hormon sekresyonunu uyarır(44). Ayrıca ovaryan sitokrom P450 enzim sistem aktivasyonu ve koriyonik gonadotropin sinerjistik etkisi ile steroidogenezis üzerinde de etkili olur. Bu süreçte insülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve LH ile sinerjik etki göstererek androjen üreten hücrelerde LH bağlanma bölgelerini ve LH yanıtını arttırır. Aynı şekilde insülin direnci ile

CYP450c17 mRNA ekspresyonundaki artış androstenedion ve testosteron üretimini artmasına neden olur (30,31,43).

Hiperinsülinemi neticesinde gelişen hepatik SHBG üretimindeki azalma dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerinin artmasına neden olur (30,31). Aynı zamanda karaciğerdeki IGF-1 bağlayıcı protein üretimini azaltarak dolaşımdaki serbest IGF-1 seviyesini artırır. Bu durum teka hücrelerindeki androjen üretimini tetiklerken, granüloza hücrelerinde ise apoptozu artışı ve folikülogenezisi inhibe eder (30). Hiperandrojenemi ve hiperinsülinem, folikül gelişim ve büyümesinin duraksamasında beraber rol oynar. Bu duraksama menstrüel düzensizlikler, anovulatuvar subfertilite ve immatür follikül artışı ile karakterize tablonun oluşumundan sorumludur (30).

Hiperinsülinemi, hipotalamo-hipofizer aks üzerinde de çeşitli etkileri olması nedeniyle PKOS gelişimine katkıda bulunur. İnsülin hipofiz bezindeki reseptörleri uyararak GnRH duyarlılığını ve LH salınımını artırır. İnsülin birikimi GnRH ve LH salınımında, hem amplitüd hem de sıklıklarını değiştirerek bu artışa neden olur (30,31,34).

İnsülinin adipoz doku ve inflamasyon üzerindeki etkileri de PKOS patogenezinin önemli bir konusudur. İnsülin adipogenez ve lipogenezi uyarıp lipolizi baskılayarak yağ birikimini artırır. İnsülin direncine bağlı olarak plazma serbest yağ asitleri düzeyleri yükselir (44,45). Hiperglisemi mononükleer hücrelerden TNF-α üretimi yoluyla inflamasyona neden olabilir (30).

2.1.3.2.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, PKOS patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Özellikle hiperandrojenizmle SHBG düzeylerinin azalması dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerini artırır (31, 46). Dolaşımdaki artmış testosteron seviyeleri adipoz dokuda ösrona dönüşebilir. Östronun östradiole oranındaki artış, LH/FSH oranında bozulma ve folikül büyümesi üzerine etkileri ile ovulatuvar disfonksiyona yol açar (34).

Hiperandrojenizm aynı zamanda AMH seviyelerini etkileyerek farklı bir mekanizma ile folikül gelişimini ve ovülasyonu inhibe eder. Ek olarak,

hiperandrojenizm insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-II) düzeyleri ile negatif ilişkili olup, foliküler sıvıda IGF-II düzeylerini azaltır. Bu durum ise folikül çapı ve folikül sıvısı içindeki östradiol konsantrasyonunu olumsuz etkiler (34). Östrojen ve progesteronun GnRH/LH üzerindeki negatif geri bildirimi, hiperandrojenizm varlığında bozulur; bu durum LH düzeylerinin dolaylı olarak artmasına sebep olur (30, 31). Androjenler, progesteron reseptör ekspresyonunu baskılayarak gama-aminobütirik asit A (GABA-A) reseptörleri aracılığıyla GnRH nöronlarını uyarır; bunun sonucunda progesteron negatif geri bildirimine yanıt zayıflar (47). Ek olarak, androjenler hepatik nükleer faktör-4α (HNF-4α) ekspresyonunu baskılayarak SHBG ekspresyonunu azaltabilir (48).

Hiperandrojenizm, aynı zamanda insülin direnci, inflamasyon ve OS ile de ilişkilidir. Hiperandrojenizm insülin direncini hem insülin duyarlılığını hem de GLUT-4 ekspresyonunu azaltarak ve hepatik insülin yıkımını engelleyerek kötüleştirebilir (34,45). Ayrıca androjenler, proinflamatuvar sitokin üretimini uyararak inflamatuvar süreçleri arttırabilir (49). Oksidatif stresin artışı, mononükleer hücrelerin glukoza duyarlılığın artışı ve glukoz kaynaklı oksidatif stresi kötüleştirmesiyle ilişkilidir. Bunun yanı sıra dehidroepiandrosteron (DHEAS) normal over fizyolojisi ve hücre fonksiyonunun temel bir düzenleyicisi olan interferon-γ (IFN-γ) üretimini azaltmaktadır (30,49).

Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizmin adipoz dokuda adiposit hipertrofisi ve adipokin sekresyonundaki bozulma nedeniyle disfonksiyona yol açarak erkek tipi yağlanmaya yol açtığı görülmüştür (30).

2.1.3.2.3. İnflamasyon

Fizyolojik düzeyde inflamasyon oosit büyümesi ve ovulasyon için gereklidir. Ancak PKOS'ta periferik kanda lökositoz, yüksek C-reaktif protein (CRP) ve diğer inflamatuvar biyobelirteç düzeyleri izlenmektedir (30,50,51).

İnflamasyon hiperandrojenizm oluşumuna ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilmektedir. TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler, insülin sinyal yollarını bozarak GLUT-4 ekspresyonunu baskılamaktadır (30,34,45). Ayrıca insülin

reseptörü substratının (IRS) serin fosforilasyonu, sinyal iletimini engelleyerek glukoz alımını azaltmaktadır (52).

TNF-α'nın teka hücre proliferasyonunu artırdığı, interlökin-1'in (IL-1) ise FSH ve LH reseptörlerini inhibe ederek folikül gelişimini ve ovulasyonu bozduğu gösterilmiştir (30, 51). TNF-α ve IL-1β, HNF-4α aktivitesini inhibe ederek SHBG üretimini dolaylı olarak düşürmektedir (34).

NOD-benzeri reseptör ailesi pirin domain içeren 3 (NLRP3) inflammazomları da foliküler piropitoz, over fibrozisi ve folikülogenezde bozulmaya neden olur (51). Yüksek C reaktif protein (CRP) düzeyleri ise karaciğer ve monositler proinflamavuar sitokinleri arttırarak insülin direncine neden olmaktadır (30). Ayrıca granüloza hücrelerinde IL-6 mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun artmış olması, lokal inflamasyonun varlığına işaret etmektedir (51).

2.1.3.2.4. Oksidatif stres

Oksidatif stres pro-oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif moleküller ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) gibi farklı kimyasal molekülleri içerir (30,53,54,55). Normal fizyolojik koşullarda sinyal yolakları, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi mekanizmalarda yer alan bu moleküller aşırı üretildiklerinde lipid, protein ve DNA gibi moleküller üzerinde çeşitli hasarlara neden olabilmektedir (30,55).

Çeşitli çalışmalar PKOS'lu bireylerde OS düzeylerinin arttığını ortaya koymuştur. Artmış OS, nükleer faktör kappa-B (NF-κB) yolunu aktive ederek proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-6) salınımını arttırarak insülin direnci ve PKOS gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca OS, IRS'nin normal tirozin fosforilasonu yerine serin treonin fosforilasyonunu tetiklemesine neden olarak insülin sinyal yolağını inhibe eder (30).

Öte yandan, OS obezite gelişiminde de etkilidir; yağ hücresi büyümesini ve farklılaşmasını sağlayarak yağ doku artışına yol açar (53).

2.1.3.2.5. Obezite

Obezite, düşük dereceli kronik inflamasyonun nedenlerinden biridir (54). Visseral yağ dokusunda yağ hücrelerinin birikimi hipoksi ve nekroza, bu da inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olur (51). Hipertrofiye bağlı yağ hücresi ölümü ve yağ dokusunun mononükleer hücrelerinden salınan sitokinler inflamasyonu arttırır (30,56).

Obezite aynı zamanda hiperinsülinemi, insülin direnci ve hiperandrojenizme neden olur. Visseral yağ artışı, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini (FFA/NEFA) yükselterek kasların glukoz yerine FFA kullanmasına neden olur. Bu durum hiperglisemi ve hiperinsülinemiye sebebiyet verir (57). Visseral yağın lipolitik aktivitesi de insülin etkisini bozar (30,58). Artan FFA'lar IRS-1'in serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyalini azaltır (30).

Visseral yağ abdominal ve subkutan yağ dokusuna kıyasla katekolaminlere daha duyarlıdır ve bu durum insülin direncini visseral bölgede daha belirgin hale getirir (30,58). Bu farklılık β-adrenerjik reseptör ekspresyonları ve 11 beta hidrosisteroid tip 1 (11β-HSD tip 1) aktivitesi ile ilişkilidir. Kortizol üretimi artar ve glukokortikoidlerin insülin sinyalini baskılamasıyla insülin direnci derinleşir. Visseral yağın düşük adiponektin üretimi de insülin duyarlılığını olumsuz etkiler (30,50).

Yağ dokusu aynı zamanda endokrin bir organ gibi davranarak leptin, adiponektin ve omentin-1 gibi adipokinler salgılar. Leptin granüloza hücrelerinde aromataz mRNA ekspresyonunu baskılayarak östrojen üretimini azaltır. Adiponektin ise insülin duyarlılığını arttırarak FFA alımını ve glukoneogenezi azaltır. Ayrıca hipotalamo-hipofiz-gonadal aksı etkileyerek ovulasyon ve hormon salgısını düzenler (30,50).

Adipoz dokuda androjen ve östrojen sentezinde görevli 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz (17β-HSD) gibi enzimler yer alır. Bu enzimler androjen düzeylerini artırarak HA'yı şiddetlendirebilir (30,58). Ayrıca visseral yağ birikimi lipotoksisiteye yol açar. Lipotoksisite de inflamasyon ve insülin direncine neden olan oksidatif/endoplazmik retikulum stresiyle ilişkilidir (30).

2.1.4. Polikistik Over Sendromu Tanısı

Polikistik over sendromu tanış için yıllar içerisinde üç farklı tanı krteri tanımlanmıştır. Her kriter kendi içinde hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve PKOM özelliklerinin farklı kombinasyonlarını içermektedir (3,22,23). Bu kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir.

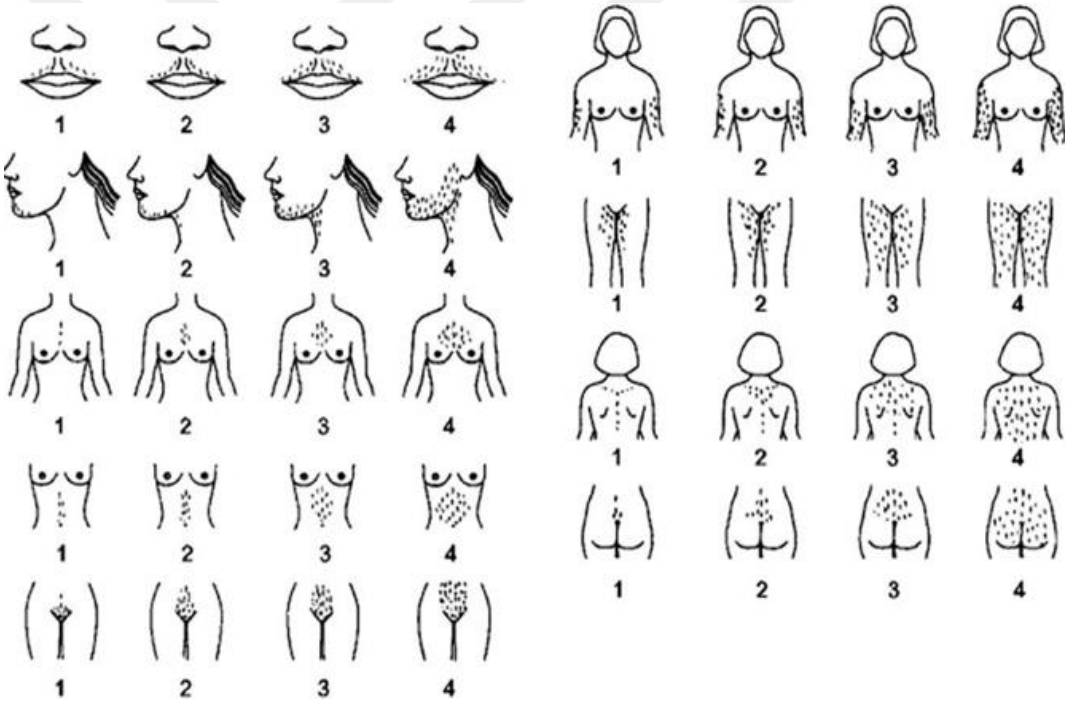
Tablo 1: Polikistik Over Sendromu için Kullanılan Tanı Kriterleri.

Değişken	**Ulusal Sağlık Enstitüleri**	**Rotterdam**	**Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği**
Hiperandrojenizm	Hiperandrojenizm gerekli	Üç özellikten herhangi ikisinin (hiperandrojenizm, ovulasyon bozukluğu, polikistik over morfolojik özellikleri) olması gerekir	Hiperandrojenizm gerekli
Oligoovülasyon veya anovülasyon	Ovulasyon bozukluğu gerekli	Üç özellikten herhangi ikisinin (hiperandrojenizm, ovulasyon bozukluğu, polikistik over morfolojik özellikleri) olması gerekir	Ovulasyon bozukluğu veya polikistik over morfolojik özellikleri gerekli
Polikistik over morfolojik özellikleri	Uygulanamaz	Üç özellikten herhangi ikisinin (hiperandrojenizm, ovulasyon bozukluğu, polikistik over morfolojik özellikleri) olması gerekir	Ovulasyon bozukluğu veya polikistik over morfolojik özellikleri gerekli
Polikistik over sendromu kriterlerini karşılayan kombinasyon sayısı	İki (hiperandrojenizm + ovulasyon bozukluğu; hiperandrojenizm + ovulasyon bozukluğu + polikistik over morfolojik özellikleri)	Dört (hiperandrojenizm + ovulasyon bozukluğu + polikistik over morfolojik özellikleri; hiperandrojenizm + ovulasyon bozukluğu; hiperandrojenizm + polikistik over morfolojik özellikleri; ovulasyon bozukluğu + polikistik over morfolojik özellikleri)	Üç (hiperandrojenizm + ovulasyon bozukluğu + polikistik over morfolojik özellikleri; hiperandrojenizm + ovulasyon bozukluğu; hiperandrojenizm + polikistik over morfolojisi

Polikistik over sendromunun heterojen doğası nedeniyle tanı konulması için multidisipliner değerlendirme gereklidir. Tanı algoritmasında ilk basamak değerlendirme, ayrıntılı bir anamnez ve sistematik bir fizik muayene ile başlar. Anamnezde; özellikle menstrüel düzensizlikler, infertilite öyküsü, kilo değişiklikleri, akne ve hirsutizm gibi hiperandrojenizm semptomlarının başlangıç yaşı, süresi ve şiddeti sorgulanmalıdır. Ayrıca hastanın puberte yaşı, ailesel diyabet, obezite ve metabolik hastalık öyküsü de tanısal açıdan yol gösterici olabilir (23).

2.1.4.1.1. Polikistik over sendromunda hiperandrojenizm

Polikistik over sendromu tanısında hiperandrojenizm, klinik ve/veya biyokimyasal bulgularla desteklenen anahtar bir göstergedir. Klinik hiperandrojenizm; androjen fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkan hirsutizm, akne ve androjenik alopesi gibi fiziksel bulgularla karakterizedir. Bu belirtiler arasında özellikle hirsutizm, tanıda en belirleyici bulgulardan biridir. Hirsutizmin nesnel olarak değerlendirilmesinde en sık tercih edilen yöntem, Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması (mFGS) 'dır. Bu yöntemde, 9 vücut bölgesi baz alınıp kıllanma düzeyi 0 ile 4 arasında puanlanır. Toplam skor 8' den büyük olduğunda hirsutizm varlığı düşünülür (şekil 2). Ancak, bu eşik değerin farklı etnik gruplarda değişkenlik gösterebileceği ve değerlendirme yapılırken bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir (27).



Şekil 2: Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması,
Dr. David Ferriman (Human Reproduction Update, Vol. 16, Page 55, 2010)

Biyokimyasal hiperandrojenizm; kandaki total testosteron, serbest testosteron, DHEAS ve androstenedion düzeylerinin artışı ile belirlenebilir. Bu parametreler arasında en güvenilir olanı serbest testosterondur. Fakat doğrudan ölçümü teknik olarak zor olduğu için genellikle dolaylı yöntemlerle hesaplanır. Bu amaçla sık kullanılan yöntemlerden biri olan SAİ, total testosteron düzeyinin SHBG düzeyine

oranlanmasıyla elde edilir. SAİ'nin yüksek olması, biyokimyasal hiperanrojenizmi destekleyen bir bulgu olarak kabul edilir. Bununla birlikte, testosteron ölçüm yöntemlerinin laboratuvarlar arasında farklılık göstermesi sebebiyle yorumlama esnasında ölçüm tekniklerinin standardizasyon eksikliği dikkate alınmalıdır (2).

2018'de yayınlanan uluslararası PKOS kılavuzu, hiperandrojenizm değerlendirmesinde multidisipliner bir yaklaşım benimsemektedir. Kılavuzun öne çıkan önerileri şunlardır:

Bütüncül Değerlendirme Zorunluluğu: Sadece klinik bulgular veya yalnızca biyokimyasal parametreler tek başına tanı koymak için yeterli değildir.

Entegre Tanı Algoritması: Klinik bulguların objektif skorlama sistemleriyle (örn. mFGS) değerlendirilmesi, biyokimyasal testlerin doğrulayıcı olarak kullanılması, her iki parametrenin uyumlu sonuçlar vermesi gerekliliği vurgulanmaktadır (2).

2.1.4.1.2. Polikistik over sendromunda ovulatuvar disfonksiyon

2023 yılında güncellenen kılavuz doğrultusunda; menstrüel siklus düzeninin tanımlanması, bireyin yaşına ve menarş sonrası geçen zamana bağlı olarak farklı kategorilerde değerlendirilmektedir. Menarşın ilk yılı, pubertal geçişin fizyolojik bir bileşeni olarak kabul edilmekte olup bu dönemde gözlenen siklik düzensizlikler genellikle patolojik olarak yorumlanmamaktadır. Ancak menarşın ardından 1 ile 3 yıl içerisinde görülen ve süresi 21 günden kısa ya da 45 günden uzun olan sikluslar menstrüel düzensizlik kapsamında ele alınmaktadır. Üçüncü yıldan itibaren perimenopozal döneme kadar olan süreçte ise, 21 günden kısa (polimenore) veya 35 günden uzun sikluslar (oligomenore) ya da bir takvim yılı içinde sekizden az menstrüel döngü gözlenmesi durumunda ovulatuvar disfonksiyondan şüphelenilmelidir. Ayrıca, menarştan sonraki bir yıl içinde herhangi bir siklusun 90 günden daha uzun sürmesi menstrüel düzensizlik olarak tanımlanmakta ve altta yatan endokrin ya da jinekolojik patolojiler açısından değerlendirme gerektirmektedir. Öte yandan, düzenli menstrüel döngüleri olan bireylerde dahi ovulasyonun varlığı garanti edilemeyeceğinden, özellikle anovülasyonun dışlanması amacıyla luteal fazda serum progesteron düzeyinin değerlendirilmesi, tanısal süreçte önemli bir yer tutmaktadır (59,60).

2.1.4.1.3. Polikistik over morfolojisi

Polikistik over sendromunda, transvajinal veya suprapubik ultrasonografi (USG) ile yapısal over özellikleri tanımlanır. Geleneksel Rotterdam Kriterleri'ne (2004) göre, tek bir overde bile 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla antral folikül görülmesi veya over hacminin 10 cm^3'ü aşması PKOM lehine kabul edilir (3). PKOM ultrasonografi görünümü aşağıda belirtilen şekil 3'te gösterilmiştir.

Ancak, USG teknolojisindeki ilerlemeler ve cihazların görüntüleme keskinliğinin artması, bu eşik değerlerin yeniden gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu doğrultuda, 2018 yılında AE-PCOS tarafından önerilen güncellemede, yüksek çözünürlüklü transvajinal USG kullanıldığında folikül sayısı için eşik değer ≥20 olarak belirlenmiştir (2,61). Bu düzeltme, modern cihazların daha küçük folikülleri bile saptayabilme yeteneğini yansıtmaktadır.

Ancak PKOM varlığının tek başına tanı koydurmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle adölesanlar ve genç kadınlarda, bu morfolojik görünüm fizyolojik bir varyasyon olarak görülebilir. Bu nedenle, tanı sürecinde PKOM bulgusu klinik semptomlar ve biyokimyasal bulgular ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.



Şekil 3: Tipik polikistik over morfolojisinin ultrasonografik görüntüsü

(Bachanek M, Abdalla N, Cendrowski K, Sawicki W. Value of ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome - literature review. J Ultrason. 2015 Dec;15(63):410-22.))

2.1.4.1.4. PKOS’ta laboratuvar değerlendirmesi

Hastalığın tanısında laboratuvar testleri, öncelikle hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtlanması ve benzer tablolara yol açabilecek diğer endokrin hastalıkların dışlanması amacıyla yapılmaktadır. Ölçümler, genellikle adet döngüsünün 2.–5. günlerinde, sabah açlık halinde ve mümkünse oral kontraseptif kullanılmayan bir dönemde alınmalıdır (23).

Androjen düzeyi; total testosteron, serbest testosteron, DHEAS ve androstenedion düzeyleri değerlendirilir. Biyolojik aktif form olan serbest testosteron ölçümü, tanıda en duyarlı testlerden biri olmakla birlikte direkt ölçüm yerine genellikle SAİ hesaplanır. SAİ değeri Total testosteron / SHBG oranının 100 ile çarpımı ile elde edilir.

Ovulatuvar fonksiyon göstergeleri; LH ve FSH düzeyleri ölçülür; LH/FSH oranının 2’den büyük olması PKOS lehine bir bulgu olabilir, ancak tanı için tek başına yeterli değildir. Adet düzensizliği olan olgularda ovulasyonun değerlendirilmesi için midluteal progesteron düzeyi (21. gün) bakılabilir.

Metabolik parametreler; açlık glukozu, insülin, homeostatik model değerlendirilmesi insülin direnci (HOMA-IR) hesaplaması insülin direncinin değerlendirilmesinde; HDL, LDL ve trigliserid hiperlipidemi varlığının dışlanmasında kullanılır (59).

2.1.4.1.5. Polikistik over sendromu’nda ayırıcı tanı

PKOS, esasen bir dışlama tanısı olup, benzer klinik bulgularla seyreden diğer endokrinopatilerin ekartasyonunu gerektirir (3,22,23). Bu kapsamda, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, özellikle 21-hidroksilaz eksikliği, PKOS'u en sık taklit eden patolojilerden biridir. Sabahın erken saatlerinde, foliküler fazın başında ölçülen plazma 17-hidroksiprogesteron düzeyinin 200 ng/dL’nin altında olması, bu durumu dışlamak açısından yeterli görülmektedir. Oligomenore veya amenore varlığında ayırıcı tanıda öncelikle gebelik, hiperprolaktinemi, hipotiroidi, overyan yetmezlik ve hipogonadotropik hipogonadizm (örneğin fonksiyonel hipotalamik amenore) gibi diğer nedenler değerlendirilmelidir. Bu tablolar genellikle belirgin hiperandrojenizm ile seyretmez. Nadir olmakla birlikte, androjen üreten over ya da adrenal tümörler,

özellikle hızlı başlangıçlı, ilerleyici ve ağır hiperandrojenizm bulguları (örneğin virilizasyon, klitoromegali, ses kalınlaşması, androjenik alopesi) ya da total testosteron düzeyinin 150 ng/dL (5,2 nmol/L) üzerinde olması durumunda akla gelmelidir. Ayrıca, bu olgularda eşlik eden diğer klinik bulgulara göre Cushing sendromu ve akromegali gibi nadir endokrin bozukluklar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (62).

2.1.5. PKOS'un Uzun Dönem Etkileri

PKOS, reprodüktif çağdaki kadınları etkilemesinin yanı sıra, yaşamın ilerleyen dönemlerinde de çeşitli metabolik ve sistemik komplikasyonlara zemin hazırlayan kronik bir bozukluktur. Bu nedenle, PKOS tanısı almış bireylerin yalnızca semptomatik tedavisi değil, uzun dönem sağlık risklerinin de dikkate alındığı kapsamlı bir izlem sürecine dahil edilmeleri gereklidir. Yaşam boyu takip, olası komplikasyonların erken dönemde belirlenmesi ve önlenmesi açısından önem arz etmektedir (63).

2.1.5.1. Obezite ve etkileri

Beden kitle indeksi arttıkça PKOS prevalansında hafif bir artış gözlense de, bu artışın doğrudan obeziteyle paralel seyredip seyretmediği net olarak ortaya konulamamıştır (64). Mevcut verilerin büyük bölümü, genellikle üçüncü basamak merkezlere yönlendirilen hasta gruplarına dayanmaktadır. Bu durum, obezite ile PKOS arasındaki birlikteliğin olduğundan daha yüksek oranda raporlanmasına yol açabilmektedir (65). Ayrıca obezite, PKOS'lu bireylerde menstrüel düzensizlikler ve kronik anovülasyonun yanı sıra metabolik sendrom, glukoz metabolizması bozuklukları ve dislipidemi gelişme riskini de anlamlı ölçüde artırmaktadır (66, 67). Bu nedenle, PKOS'lu hastaların BKİ ve bel çevresi ölçümleriyle detaylı antropometrik değerlendirmeye tabi tutulmaları, yağ dağılımı ve metabolik risklerin belirlenmesi açısından klinik olarak önem taşımaktadır (68).

2.1.5.2. Kardiyovasküler risk

Polikistik over sendromu sadece üreme sağlığını değil, kardyovasküler sistemi de etkileyen sistemik bir metabolik bozukluktur. PKOS'lu hastaların daha genç yaş grubunda olması nedeniyle bu hastalara yönelik yaklaşımlar ovulatuvar disfonksiyon ve infertilite üzerine odaklanmaktadır. Bu yaklaşım ortaya çıkabilecek

kardiyovasküler hastalık gibi durumların göz ardı edilmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle PKOS'lu bireylerin kardiyovasküler riskler açısından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ek olarak, Amerikan Kalp Derneği; abdominal obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, ailede erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık öyküsü ve subklinik damar hastalıklarını PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler risk sınıflaması olarak tanımlamıştır (69-72).

2.1.5.3. İnfertilite ve gebelik komplikasyonları

PKOS'lu kadınlar, anovülasyon ve buna bağlı infertilite açısından risk altındadır. Ancak bu hastaların değerlendirilmesinde diğer infertilite nedenleri dışlanmalıdır (68).

PKOS'un obeziteden bağımsız olarak gestasyonel diyabet ve gebelik hipertansiyonu riskini artırdığı gösterilmiştir (73). Preeklampsi açısından ise net bir ilişki bulunamamıştır (74). Neonatal morbiditeye dair hafif ancak anlamlı olmayan artışlar bildirilmiştir (73). Bu nedenle, prekonsepsiyonel dönemde BKİ, kan basıncı ve Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile metabolik değerlendirme yapılarak gerekli önlemler alınmalıdır (68).

2.1.5.4. Tip 2 diyabet

Polikistik over sendromu, Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu hasta grubunda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve diyabet, kardiyovasküler hastalık gelişim riskini daha da artırmaktadır (75,76,77). Başlangıçta normal glukoz toleransı olan PKOS'lu bireylerde bile yılda %16 oranında bozulmuş glukoz toleransı geliştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Vücut yağ dağılımı ve BKİ'den bağımsız olarak non obez PKOS'lu bireylerde bile artmış insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Bu nedenle zamanla gelişebilecek diyabet riski açısından hastaların periyodik olarak değerlendirilmesi önemlidir. Hastaların bu izlem süreci, erken müdahale ve tedavi stratejilerini belirlemede önemli rol oynar.

2.1.5.5. Kanser İlişkisi

PKOS'lu kadınlarda endometriyum ve meme kanserinin arttığına işaret eden kohort çalışmaları bulunmaktadır. Anovulatuvar özelliklerin (karşılanmamış östrojen, yetersiz progesteron) proliferatif doku büyüümesi ile karsinoma neden olduğu gösterilmiştir. Obezite, insülin direnci ve T2DM gibi PKOS'la ilişkilki olabilen faktörler de endometriyal karsinom için ek risk faktörleridir. PKOS'lu kadınlarda endometriyal kanser riski 2-3 kat artmıştır (78).

2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi Prensipleri

Hem üreme hem de metabolik sistemi etkileyen PKOS'ta tedavi yaklaşımı, hasta bazlı değerlendirilip bireyselleştirilerek planlanmalıdır. Amaç; menstürel bozukluk, hiperandrojenizm ve infertilite gibi semptomları kontrol altına almak, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik riskleri azaltmak ve uzun vadede gelişebilecek komplikasyonları önlemektir. Bu bağlamda tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedavi ve gerekirse yardımcı üreme tekniklerini içeren çok yönlü bir yaklaşımla ele alınmalıdır. PKOS'un kronik bir hastalık olması nedeniyle, tedavi sadece semptom kontrolüne değil, aynı zamanda uzun dönem izlem ve risk yönetimine de odaklanmalıdır (2,68).

2.1.6.1. Polikistik over sendromu tedavi şeması

2.1.6.1.1. Yaşam tarzı modifikasyonları

PKOS olan kadınlarda fazla kilo ve obezite prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olması nedeniyle, yaşam tarzı değişiklikleri bu hastalar için birinci basamak ve altın standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (2). En iyi metabolik faydanın, vücut ağırlığında en az %5'lik bir azalma sağlandığında görüldüğü belirtilmektedir. Bu düzeyde kilo kaybı ile insülin duyarlılığı başta olmak üzere metabolik indekslerde anlamlı iyileşme görülmektedir. Diyet olarak düşük glisemik indeksli beslenme ve Akdeniz diyeti önerilmektedir (79).

Yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde egzersiz de önemli yer almaktadır. Haftada 150 dakika ve en az 2 gün orta şiddette (yürüyüş, yüzme) veya direnç egzersizleri yapılması önerilmektedir (80). Egzersiz, diyet ve davranış stratejilerini kapsayan

yaşam tarzı müdahaleleri ile metabolik profilde iyileşme, obezitede azalma ve lipid profilinde düzelmeler olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir (81).

2.1.6.1.2. Menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm tedavisi

PKOS tedavisinde semptomlara yönelik farmakolojik yaklaşımlar, hastanın klinik bulgularına göre kişiselleştirilmelidir. Oligo/amenore durumunda birinci basamak tedavi olarak, genellikle 30–35 mcg etinil estradiol (EE) içeren ve drospirenon veya siproteron asetat (CPA) gibi antiandrojenik progestinlerle kombine edilmiş oral kontraseptifler (KOK) önerilmektedir (82). Alternatif olarak, adet düzeninin sağlanması amacıyla her ay 10–14 gün süreyle medroksiprogesteron asetat gibi bir progestin de uygulanabilmektedir.

Hirsutizm tedavisinde ilk tercih KOK olmakla beraber topikal eflornitin krem kullanımı da seçenekler arasındadır. Tedaviye yanıtsızlık veya ileri derecede hirsutizm durumunda, spironolakton (günlük 50–100 mg) veya finasterid (günlük 5 mg) gibi sistemik antiandrojen ajanlar, KOK ile kombine edilerek kullanılabilmektedir (83). Akne yönetiminde ise öncelikli olarak antiandrojenik progestin içeren KOK'lar tercih edilmektedir. Hafif-orta şiddetli olgularda topikal retinoidler ve benzoil peroksit etkili olurken, ağır vakalarda oral izotretinoin tedavisi gerekebilir. Tüm bu tedavi seçenekleri, semptomların şiddeti, hastanın gebelik planı ve metabolik profili dikkate alınarak multidisipliner bir yaklaşımla planlanmalıdır (82).

2.1.6.1.3. İnsülin direnci ve metabolik tedavi

Glukoz intoleransı ve/veya diyabeti olan hastalarda metformin (500-2000 mg/gün) kullanılması önerilmektedir (84). Metformin ile insülin duyarlılığında artış ve androjen seviyelerinde azalma sağlanarak ovulasyon üzerinde olumlu etkiler gözlenebilmektedir. Ayrıca BKİ 30'un üzerinde olan hastalarda kilo kaybı için metformin ile Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti (GLP-1 RA) kombine edilebilir (85).

PKOS'lu kadınlarda fertilizasyonu sağlamak için tedavi genellikle kademeli olarak planlanır. İlk adımda, ovulatuvar fazı tetiklemek amacıyla klomifen sitrat genellikle 5 gün süreyle ve günde 50-100 mg dozunda uygulanır (86). Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda ikinci aşamada gonadotropin hormonları veya laparoskopik

over drilling gibi cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Eğer bu yöntemler de sonuç vermezse, üçüncü aşama olarak in vitro fertilizasyon (IVF) planlanabilir (2).

2.1.6.1.4. Ek tedaviler ve takip

Polikistik over sendromu tedavisinde antioksidan etkili takviyeler ve vitamin desteğinin etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle PKOS'lu hastalarda sık görülen D vitamini eksikliği tespit edildiğinde uygun dozlarda vitamin desteği verilmesi önerilmektedir (87). Ayrıca, inositol bileşenleri olan miyo-inositol (MI) ve D-chiro-inositol (DCI) kombinasyonunun ovulasyon ve insülin direnci üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (88). Hastalığın ve metabolik risklerin izlenmesi adına yıllık olarak OGTT, lipid profili ve kan basıncı değerlendirilebilir. Hirsutizm şikayeti olan hastalarda ise mFGS kullanılarak klinik takip yapılması önerilir (2).

2.1.7. Serbest Androjen İndeksi

Biyokimyasal hiperandrojenizm, serum androjen düzeylerindeki artışla karakterizedir ve tanısında başlıca total testosteron, serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir. Serum total testosteronun yaklaşık %97–99'u SHBG ve albümin gibi plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Yalnızca %1–3'ü serbest formda ve biyolojik olarak aktiftir. Serbest testosteron düzeyinin doğrudan ölçümü teknik açıdan güç ve maliyetli olduğundan, klinik uygulamada genellikle total testosteron düzeyi ile birlikte SHBG düzeyi de değerlendirilerek serbest testosteron hakkında dolaylı bilgi elde edilmeye çalışılır. Bu bağlamda, SAİ gibi hesaplamalı göstergeler yaygın olarak kullanılmaktadır (2,77).

Serbest Androjen İndeksi, total testosteronun SHBG düzeyine oranının 100 ile çarpılması ile elde edilir. Bu indeks, serumda serbest halde bulunan ve biyolojik etkileri gösteren testosteron miktarını yansıttığı için biyokimyasal hiperandrojenizm değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olarak kabul edilmektedir (2,11).

Serbest androjen indeksini etkileyen başlıca faktörlerden biri SHBG düzeyidir. SHBG karaciğerde sentezlenen bir taşıyıcı proteindir ve başta insülin olmak üzere metabolik faktörlerden etkilenir. İnsülin direnci, obezite ve hipotiroidi gibi durumlar SHBG üretimi baskılanır ve serum düzeyleri düşer. Bu durum SAİ'nin yükselmesine ve HA'nın daha belirgin hale gelmesine neden olur (89). Ayrıca östrojen düzeyleri

SHBG sentezini artırırken, androjenler azaltıcı etki gösterir. Dolayısıyla hormonal denge bozukluklarında SAİ önemli ölçüde etkilenebilir (2,90).

Literatürde SAİ için kullanılan referans aralıkları çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. 1999 yılında Vermeulen ve ark., tarafından yapılan çalışmada, sağlıklı kadınlarda SAİ'nin genellikle <4.5 değerinde olması normal kabul edilmiştir (5). Benzer şekilde, Azziz ve ark., 2009 tarihli PKOS tanı kriterleri raporunda SAİ için sınır değeri olarak >4.5 veya >5 değerleri biyokimyasal hiperandrojenizm göstergesi olarak önerilmiştir (77). Teede ve ark., ise 2018 yılında SAİ'nin referans aralığı laboratuvarlar arasında farklılık gösterebileceği, bu nedenle yerel referans aralıklarının göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır (2). Ayrıca, yaş, hormonal durum ve ölçüm yöntemleri gibi faktörlerin SAİ değerlerini etkileyebileceği belirtilmiştir.

2.1.7.1. Serbest Androjen İndeksi ile Polikistik Over Sendromu Arasındaki İlişki

Polikistik Over Sendromu, etiyopatogenezinde hiperandrojenizm önemli bir yer tutar. Hiperandrojenizm hem klinik hem de biyokimyasal olarak ortaya çıkabilir. PKOS'ta görülen biyokimyasal hiperandrojenizmin en iyi göstergelerinden biri de SAİ'dir (77). Özellikle klinik hiperandrojenizmi olmayan veya sınırda testosteron düzeylerine sahip hastalarda, tanının konulmasını kolaylaştırır (5).

Çeşitli çalışmalarda, SAİ değerinin PKOS'lu hastalarda anlamlı biçimde yüksek olduğu ve bu artışın hastalığın şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (91). Ayrıca SAİ, yalnızca tanı koymada değil, aynı zamanda hastaların tedavi yanıtını izleme ve fenotiplendirme süreçlerinde de kullanılabilecek bir parametre olarak öne çıkmaktadır (89).

Wang ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde, biyokimyasal hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde SAİ'nin tanısal doğruluğunun oldukça yüksek olduğu ve PKOS'un ayırıcı tanısında güvenilir bir araç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (92). Aynı çalışmada, SAİ düzeyinin sınır değeri olarak genellikle >5 kabul edilmekle birlikte, bu eşik değerin laboratuvar standartlarına ve popülasyon özelliklerine göre değişebileceği de vurgulanmıştır (92).

Sonuç olarak, SAİ, PKOS'un tanısında kolay uygulanabilir, maliyeti düşük ve klinik anlamlılığı yüksek bir parametre olarak dikkat çekmektedir. Ancak SAİ'nin yorumlanmasında testosteron ve SHBG ölçüm yöntemlerinin standardizasyonu, bireysel metabolik durumların dikkate alınması ve referans aralıkların popülasyona göre uyarlanması gerekmektedir.

2.1.8. Oksidatif Stres İndeksi

Oksidatif stres, hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS) gibi serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkan patofizyolojik bir durumdur. Bu durum, lipid, protein ve DNA gibi temel hücresel yapıların hasar görmesine yol açarak inflamasyon, apoptozis ve genetik bozuklukların gelişmesini tetikler. Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalık, T2DM, kanser, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve PKOS gibi birçok kronik hastalığın oluşumunda kritik bir rol üstlenmektedir (93,94).

Oksidan moleküller hem vücut içi metabolik reaksiyonlar sonucunda doğal olarak üretilir hem de çevresel etkenlerle organizmaya dışarıdan girebilir. ROS genel manada süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (-OH) gibi moleküllerden oluşur. Başlıca endojen kaynaklar arasında, hücresel enerji üretiminde görev alan elektron taşıma zinciri (ETS) ile ksantin oksidaz, glikolat oksidaz ve monoamin oksidaz gibi oksidatif enzimler yer alır; bu enzimler ROS'un oluşumunda önemli rol oynar (9,95-97).

Hücre içi antioksidan savunma sistemleri; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik bileşenlerin yanı sıra C ve E vitaminleri gibi non-enzimatik moleküllerden oluşur. Bu sistemler, ROS'u etkisiz hale getirerek hücresel düzeyde oluşabilecek oksidatif zararı sınırlar (98,99).

ROS'un kontrolsüz artışı, hücresel lipidlerin peroksidasyonuna, proteinlerin oksidatif modifikasyonuna ve DNA'nın hasar görmesine yol açar. Bu moleküler zararlar, hücre işlevlerinde bozulma, apoptoz ve kronik inflamasyon süreçlerinin tetiklenmesiyle sonuçlanabilir. Bu sebeple oksidatif stres, hücre bütünlüğünü tehdit eden önemli bir patolojik mekanizmadır (98,100). Dolayısıyla oksidatif stresin değerlendirilmesi patofizyolojinin açıklanmasında oldukça önemlidir.

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler arasında TOS, TAS ve OSI bulunmaktadır. OSI, TOS'un TAS'a oranlanmasıyla hesaplanarak oksidatif dengenin genel durumunu gösterir. Bu yöntem, oksidatif stresin kompleks biyokimyasal sürecini tek bir indeks ile özetlemekte olup, klinik ve araştırma alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (9,97,101).

2.1.8.1. Total oksidan seviye

TOS, biyolojik sıvılarda bulunan tüm oksidan türlerin toplamını ölçen bir parametredir. TOS ölçümü, bireysel oksidan türlerini ayırmaksızın, organizmadaki toplam oksidatif yükü yansıtır. Bu ölçüm, hem serbest radikal ROS'u hem de radikal olmayan oksidan bileşikleri içerir. TOS yöntemleri bu maddelerin toplam etkisini spektrofotometrik olarak belirler.

TOS ölçümünde dikkate alınan başlıca oksidan gruplar tablo 2 de gösterilmiştir (9,95,97,100,102):

Tablo 2: Başlıca oksidan gruplar

Grup	Molekül	Kaynak / Oluşum	Biyolojik Etki ve Özellikler
Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Hücre içi/dışı metabolik süreçler	Membrandan geçebilir; uzun ömürlü oksidandır
	Süperoksit anyonu (O_2^-)	Mitokondriyal solunum zinciri	Zayıf oksidan; daha reaktif türlerin (örn. OH•) öncülüdür
	Hidroksil radikali (-OH)	Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları	En reaktif oksidan; DNA, protein ve lipidlerde ciddi hasara yol açar
Reaktif Azot Türleri (RNS)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)	Süperoksit + Nitrik oksit (NO) reaksiyonu	Protein nitrozilasyonu, DNA hasarı
	Nitrojen dioksit (NO_2)	Nitrik oksit türevlenmesi	Serbest radikal; inflamasyon ve doku hasarında rol alır
Hipokloröz Asit (HOCl)	HOCl	Nötrofillerde myeloperoksidaz enzimiyle oluşur	Antibakteriyel; aşırı üretimde doku hasarı yapabilir
Lipid Peroksitler	Lipid peroksidasyon ürünleri	ROT'lerin membran lipidleriyle reaksiyonu	Hücre zarı bütünlüğünü bozar; sekonder oksidatif stres belirtecidir
Organik Hidroperoksitler	Yağ asidi, amino asit, DNA türevleri	Hücresel makromoleküllerin oksidasyonu sonucu	Hücresel oksidatif hasarı yansıtan ürünler
Serbest Metal İyonları	Fe^{2+}, Cu^+	Endojen metal iyonları; Fenton/Haber-Weiss	Redoks-aktif yapılarıyla ROS üretimini artırır; TOS içinde dolaylı değerlendirilebilir

2.1.8.2. Total antioksidan seviye

Vücudun tüm antioksidan savunma mekanizmalarının toplam etkinliğini ölçmek amacıyla kullanılan parametreye TAS denir.

TAS, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik savunma mekanizmalarının yanı sıra vitamin C, vitamin E, glutatyon ve flavonoidler gibi non-enzimatik antioksidanların tümünün birlikte gösterdiği koruyucu etkinliği ifade eder. Bu kapsamda TAS, serbest radikaller ve diğer oksidan moleküllerin yol açtığı oksidatif hasarın önlenmesindeki toplam antioksidan potansiyeli yansıtır (97).

TAS içerisinde değerlendirilen başlıca antioksidanlar tablo 3'te gösterilmiştir (97, 101):

Tablo 3: Başlıca antioksidan moleküller

Grup	Antioksidan	Görev / Özellik
Enzimatik Antioksidanlar	Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit radikallerini hidrojen perokside dönüştürerek zararsız hale getirir.
	Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırarak hücreyi oksidatif hasardan korur.
	Glutatyon peroksidaz (GPx)	Lipid peroksitler ve hidrojen peroksidi indirger; hücre zarlarını ve proteinleri korur.
Non-Enzimatik Antioksidanlar	Vitamin C (Askorbik Asit)	Suda çözünebilen güçlü antioksidan; serbest radikalleri doğrudan nötralize eder.
	Vitamin E (Tokoferol)	Lipid peroksidasyonunu önler; hücre membranlarının stabilitesini korur.
	Glutatyon (GSH)	Hücre içi redoks dengesini düzenler ve diğer antioksidanlarla etkileşir.
	Flavonoidler, polifenoller	Bitkisel kaynaklı antioksidanlar; serbest radikal temizleyici kapasite sağlar.
	Koenzim Q10, ürik asit, bilirubin	Endojen antioksidanlar; toplam antioksidan kapasite (TAS) içinde değerlendirilir.

TAS, bu bileşenlerin ayrı ayrı değil, birlikte ve etkileşim içinde ortaya koyduğu koruyucu kapasitenin bir yansımasıdır. Bu bütüncül yaklaşım, bireyin oksidatif stres karşısındaki savunma sistemini daha doğru ve kapsamlı biçimde değerlendirmeyi mümkün kılar (97,101).

2.1.8.3. Oksidatif stres indeksi

Biyolojik sistemlerde oksidatif stresin değerlendirilmesi, doğrudan ROS ölçümünün zorluğu nedeniyle genellikle dolaylı belirteçlerle yapılır. Bu amaçla kullanılan parametrelerden biri OSI'dir. OSI, organizmadaki TOS ile TAS oranlanması ile hesaplanır ve oksidatif dengenin genel durumunu yansıtır (9,101). Oksidatif stres parametreleri şekil-4'te gösterilmiştir.

OSI= (TOS(μmolH2O2eq/L) / TAS (mmolTroloxeq/L))×100 formülü ile elde edilmektedir.

Burada, TOS vücutta bulunan toplam oksidanı, TAS ise organizmanın tüm antioksidan etkinliğini temsil eder. OSI'nin yüksek olması, oksidanların antioksidanlar karşısında baskın duruma geçtiğini ve bunun sonucunda hücrelerde hasar oluşma riskinin yükseldiğini göstermektedir (9,103).



Şekil 4: Oksidatif stres parametreleri

OSI klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmasının en önemli avantajlarından biri, organizmadaki toplam oksidan yük ile antioksidan savunma kapasitesinin birlikte değerlendirilmesine olanak tanımasıdır. Bu sayede, karmaşık biyokimyasal süreçler tek bir parametre ile özetlenebilir. Ancak OSI'nin doğru şekilde yorumlanabilmesi için; biyolojik örnekleme yöntemleri, kullanılan ölçüm teknikleri ve bireyler arası biyolojik değişkenlik gibi etkenlerin dikkate alınması gerekmektedir (9,100,101).

Polikistik Over Sendromu ve Oksidatif Stres İlişkisi PKOS'lu kadınlarda artmış oksidatif stres (OS) düzeyleri ve azalmış antioksidan kapasite, özellikle obezite, hiperandrojenizm ve metabolik sendrom varlığında belirgin şekilde gözlenmiştir. OS, yumurtalık steroidogenezini uyararak androjen üretimini artırmakta ve folikül gelişimini olumsuz etkilediği görülmüştür (104). Ovulasyon süreci, FSH ve LH

düzeylerinin düzenlediği karmaşık bir süreçtir. LH artışı, ROS üretimini tetikleyerek ovulasyondan görevli mekanizmaları etkiler. Aşırı ROS üretimi, süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan savunma sistemleriyle dengelenmediğinde korpus luteum fonksiyonunu ve progesteron üretimini bozabilir. Yapılan deneysel çalışmalar, ROS temizleyicilerinin uygulanmasıyla yumurtlama oranlarının azaldığını ve kümülüs hücre genişlemesinin engellendiğini göstermiştir (104-106).

PKOS'da anovülasyon, artmış hücre apoptozu ve azalmış foliküler gelişim dikkat çekerken; mitokondriyal yolda görevli kaspaz-9'un disregülasyonu, OS düzeylerini artırmaktadır (107). Ayrıca, foliküler sıvıdaki antioksidanlar ile ROS arasındaki dengesizlik, oosit kalitesini olumsuz etkileyerek fertiliteyi düşürmektedir (108).

PKOS'ta hiperandrojenizm yaygın olup, androjen fazlalığı hem over hem de adrenal kaynaklıdır. Bu androjenlere testoteron, dihidrotestosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat dahildir. 11-keto testosteron gibi aromatize edilemeyen güçlü androjenlerin artışı, özellikle aldo-keto redüktaz ailesi 1 üyesi C3 (AKR1C3) enziminin artan ekspresyonuna bağlıdır. Bu bileşikler düşük SHBG afinitesiyle daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve fetüs gelişimini de etkileyebilir (104).

LH pulsasyonlarının artması ve insülin direnci, overlerde androjen üretimini artırırken SHBG üretimini baskılar. Yüksek androjen düzeyleri, inflamasyon ve ID'yi tetikleyerek ROS oluşumuna katkıda bulunur. OS, insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncini derinleştirir ve bu durum, kısır döngü oluşturarak PKOS'un metabolik ve fertilite bozukluklarını pekiştirir (58).

Oosit metabolizmasında ise sitrik asit döngüsü (TCA) ve pentoz fosfat yolunda bozulmalar saptanmış, bu durumun hiperandrojenizmle ilişkili olduğu gösterilmiştir. DHEAS ile oluşturulan hayvan modellerinde oositlerdeki enerji üretimi ve metabolik aktivitenin azaldığı, bunun da fertilite üzerine olumsuz etkileri olabileceği ortaya konmuştur (104,109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI

Araştırmamız Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.01.2025 tarihli karar no:6) onaylandıktan sonra yürütülmüştür.

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma tek merkezli, ulusal, karşılaştırmalı prospektif bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU

Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 15.02.2025-15.06.2025 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu çalışma için Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine adet düzensizliği ve/veya hiperandrojenizm bulguları ile başvuran 91 hasta incelenmiştir. Dokuz hastanın beden kitle indeksinin > 30 kg/m^2 olması, iki hastanın tanısının prematür ovaryan yetmezlik ile uyumlu olması, sekiz hastanın çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması ve üç hastanında dosyasında veri eksikliği olması nedeni ile çalışmadan dışlanmıştır. Toplam 69 hasta ise çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın katılımcılarını 38 PKOS hastası ve 31 kontrol grubu oluşturmuştur. Polikistik over sendromu tanısı için en sık kullanılan yenilenmiş Rotterdam Kriterleri kullanılmıştır. Rotterdam kriterlerine göre oligo/anovulasyon, klinik hiperandrojenizm ve PKOM'dan en az ikisinin varlığı ile tanı konulmaktadır. Hasta grubunu fizik muayene, biyokimyasal tetkikler ve suprapubik pelvik ultrason yapılarak Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalar oluştururken; kontrol grubunu ise yapılan incelemeler sonucu PKOS tanısı almayan kişiler oluşturmuştur.

3.3. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

<u>PKOS tanısı olan hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:</u>

- 18-45 yaş aralığında olması
- Beden kitle indeksinin 18-30 kg/m^2 aralığında olması
- Rotterdam kriterlerinden en az ikisini barındırıyor olması

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- 18-45 yaş aralığında olması
- Beden kitle indeksinin 18-30 kg/m^2 aralığında olması
- Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almamış olması

PKOS tanısı olan hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük 45 yaşından büyük olması
- Son 6 ay içerisinde PKOS nedeni ile tedavi almış olması
- Gebe ya da emzirme döneminde olması
- Aktif enfeksiyon tablosunun bulunması
- Romatolojik ya da inflamatuar hastalığının olması
- Beden kitle indeksinin > 30 kg/m^2 olması
- Hipertansiyon, T2DM, kronik renal yetmezlik gibi kronik hastalık öykülerinin bulunması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- Dosyasında veri eksikliği olması

Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük 45 yaşından büyük olması
- Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış olması
- Gebe ya da emzirme döneminde olması
- Aktif enfeksiyon tablosunun bulunması
- Romatolojik ya da inflamatuar hastalığının olması
- Beden kitle indeksinin > 30 kg/m^2 olması

- Hipertansiyon, T2DM, kronik renal yetmezlik gibi kronik hastalık öykülerinin bulunması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- Dosyasında veri eksikliği olması

3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hastaların yaş, sigara içicilik durumu, hirsutizm, oligomenore/amenore varlığı, boy, kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, modifiye Ferriman-Gallwey Skoru (mFGS) bilgileri kaydedildi. Boy uzunluğu uzman diyetisyen tarafından stadiometre kullanılarak ayaklar yan yana ve baş orta hatta iken yapıldı ve santimetre cinsinden kaydedildi. Ağırlık (kg), bel çevresi (cm), bel/kalça oranı, BKİ (kg/m^2) Inbody 270 model kas-yağ analiz cihazında ayakkabısız ve hafif kıyafetler olacak şekilde bir uzman diyetisyen tarafından ölçüldü. mFGS hirsutizmin değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama sistemidir. mFGS'de 9 farklı vücut bölgesi (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt karın, sırt, bel, üst kol ve baldırlar) değerlendirilmektedir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puanlama yapılmaktadır.

3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Katılımcılara poliklinik başvuru nedenlerine yönelik yapılacak olan rutin tetkikler dışında hastane sisteminden herhangi bir tetkik istenmemiştir. Hasta ve kontrol grubunun geliş nedeni olan hirsutizm, oligomenore/amenore ve hiperandrojenizme yönelik rutin tetkiklerinde incelenecek olan FSH (IU/L), LH (IU/L), estradiol (ng/L), 1.4 delta androstenedion (ng/ml), DHEAS (µg/dL), total testosteron (ng/mL), SHBG (nmol/L), prolaktin (µg/mL), TSH (mlU/L), fT4 (ng/dL), HOMA-IR (mmol/L) hastanemiz biyokimya labaratuvarında çalışılmıştır. Ek olarak SAİ aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

SAİ = (total testosteron/SHBG)x100

3.5.1. Total Antioksidan Seviyesi Ölçümü

Toplam antioksidan seviyesi ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Bu otomatik yöntem, daha kararlı olan ABTS (2,2′-

Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonunun, antioksidanlar tarafından renginin giderilmesi (dekolorizasyonu) prensibine dayanır. Ölçüm yöntemi, %3'ün altında değişim katsayısına (CV) sahip yüksek düzeyde hassasiyet göstermektedir. Sonuçlar, mmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edildi (101).

3.5.2. Total Oksidan Seviyesi Ölçümü

Toplam oksidan seviyesi ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde, örnekteki oksidanlar demir (II)-o-dianisidin kompleksini oksitleyerek demir (III) iyonuna dönüştürür. Reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri, oksidasyon tepkimesini artırır. Oluşan demir (III) iyonları, asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks oluşturur. Bu rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülür ve örnekteki toplam oksidan miktarıyla orantılıdır. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiştir ve sonuçlar mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri/L (µmol H_2O_2 eşd./L) cinsinden ifade edilmiştir (9).

3.5.3. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

TOS'un TAS'a oranı, oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edilmiştir. Hesaplamada, TAS değeri µmol/L cinsine çevrilmiş ve OSI değeri şu formüle göre hesaplanmıştır:

Oksidatif stres indeksi: TOS (µmol H2O2 ekivalan/L) / TAS (µmol Trolox ekivalan/L) x 100. (9,101).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Kontrol grubu ve PKOS grupları arasında demografik özelliklerle ilgili oransal veriler Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldı. Her iki grup arasında yaş, BKİ, klinik sonuç ile ilgili ortalama veriler Bağımsız Gruplar t testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında TAS, TOS, OSİ ve diğer klinik sonuç medyan değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. PKOS tanılı vakalarda ve kontrol grubu katılımcıları arasında TAS, TOS, OSI ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki

normal dağılan verilerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılmayan verilerde ise Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak değerlendirildi. SAİ değerlerinin TAS (mmol/L), TOS (μmol/L) ve OSI değerlerine etkisi Çok Değişkenli Genel Doğrusal Model Analizi ile incelendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle (±1,5) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 26.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmaya 38 PKOS tanılı hasta ve 31 kontrol olmak üzere totalde 69 kişi dahil edildi. Çalışma grubu obez olmayan 18-45 yaş aralığı gönüllülerden oluşturuldu. Gruplara ait bulgular tablolarda sunulmuştur.

4.2. GRUPLARA GÖRE DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HORMONAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4: Kontrol ve PKOS grupları arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		KONTROL		PKOS		
		Ort./n	**SS./%**	**Ort./n**	**SS./%**	**p**
Yaş		28,81	6,55	26,26	6,25	0,105
Sigara	Yok	16	51,6	25	65,8	0,233
	Var	15	48,4	13	34,2	
BKİ (kg/m^2)		24,42	2,94	25,43	2,80	0,148
Bel çevresi (cm)		83,07	8,70	84,86	7,09	0,350
Bel/kalça		,87	,06	,88	,06	0,709

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, X^2=Ki-Kare Testi. BKİ: beden kitle indeksi

Bağımsız Gruplar t testine göre PKOS ve kontrol grubu (KG) arasında yaş (p=0.015), beden kitle indeksi (BKİ) (p=0.148), bel çevresi (p=0.350) ve bel/kalça oranı (p=0.709) ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu.

Bağımsız Gruplar t testine göre oligo/amenore KG'de 9 (%29) gönüllüde mevcut olup 22 (%71) gönüllüde saptanmadı. PKOS grubunda ise 13 (%34.2) hastada saptanıp, 25 (%65.8) katılımcıda görülmedi. İki grup arasında istaistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı bulundu.

Ki-Kare Testine göre PKOS ve KG arasında sigara (p=0.233) ve oligo/amenore oranlarının (p=0.646) istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği belirlendi.

Bağımsız Gruplar t testinde modifiye Ferriman-Gallwey Skoru KG'de medyan 7 (min 6-max 8) olarak saptanmışken, PKOS grubunda medyan 13 (min 10- max 18) olarak saptandı (p<0.001). İstatistiksel olarak yüksek görüldü. Kontrol grubu ile PKOS grbu arasında demografik veriler tablo-4'te verilmiştir.

Tablo 5: Kontrol ve PKOS grupları arasında klinik sonuçların karşılaştırılması

	KONTROL		**PKOS**		**p**
	Ort./Med.	**SS./Q1-Q3**	**Ort.**	**SS.**	
FSH (IU/L)	6,98	2,47	5,88	1,71	**0,032**
LH (IU/L)	6,26	4,75-9,40	7,79	4,36-12,30	0,103
LH (ıu/l)/FSH (ıu/l)	1,00	0,76-1,31	1,42	1,07-2,31	**0,002**
ESTRODİOL (ng/L)	46,00	27,00-75,00	49,50	40,00-61,00	0,642
1.4 DELTA ANDROSTENEDİON (ng/ml)	2,18	1,70-2,70	2,76	1,98-3,70	**0,005**
DHEAS (ug/dL)	210,34	97,92	332,20	157,84	**<0,001**
TOTAL TESTOSTERON (ng/mL)	,28	,19	,51	,21	**<0,001**
SHBG (nmol/L)	59,23	25,63	53,89	25,14	0,388
SAİ	1,46	,92-2,92	3,12	1,91-5,13	**<0,001**
PROLAKTİN (µg/mL)	12,40	9,38-17,30	15,55	8,68-22,40	0,447
HOMA IR (mmol/L)	2,33	1,70-3,49	2,80	2,05-5,05	0,057

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi (Ort.±SS.), Z=Mann Whitney U testi (Med./Q1-Q3). FSH: folikül stimülan horman, LH: luteinizan hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, SHBG: seks hormon bağlayıcı globülin, SAİ: serbest androjen indeksi, HOMA-İR: Homeostaz Modeliyle İnsülin Direnci Değerlendirmesi

Bağımsız Gruplar t testinde PKOS grubu vakaların kontrol grubu katılımcılara göre Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ($p<0.001$) ve total testosteron ($p<0.001$) ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekti. Bunlara ek olarak PKOS grubu vakaların kontrol grubu katılımcılarına göre folikül uyarıcı horon (FSH) ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşüktü ($p=0.032$).

Mann Whitney U testinde PKOS grubu vakaların kontrol grubu katılımcılarına göre Modifiye Ferriman Gallwey Skorum (mFGS) ($p<0.001$), 1.4 delta androstenodion ($p=0.005$) ve serbest androjen indeksi (SAİ) ($p<0.001$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekti. LH (ıu/l)/FSH (ıu/l) ($p=0.002$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekti. Kontrol ve PKOS grupları arasında klinik sonuçların karşılaştırılması tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 6: Kontrol ve PKOS grupları arasında klinik sonuçların karşılaştırılması

	KONTROL		**PKOS**		
	Med.	**Q1-Q3**	**Med.**	**Q1-Q3**	**p**
TAS (mmol/L)	1,70	1,60-2,00	1,84	1,74-1,92	0,177
TOS (µmol/L)	5,62	3,73-10,56	8,03	5,43-12,57	0,129
OSI	,34	,20-,60	,44	,28-,64	0,181

Z=Mann Whitney U testi (Med./Q1-Q3). TAS: total antioksidan seviye TOS: total oksidan seviye OSİ: oksidatif stres indeksi

Mann Whitney U testine göre PKOS vakaları ve KG katılımcıları arasında total antioksidan seviye (TAS) ($p=0.177$), total oksidan seviye (TOS) ($p=0.129$) ve oksidatif stres indeksi (OSI) ($p=0.181$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu. Kontrol ve PKOS grupları arasında klinik sonuçların karşılaştırılması Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo 7: PKOS vakalarında TAS, TOS, OSI ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki

		TAS(mmol/L)	TOS (µmol/L)	OSI	SAİ
Yaş	Rho	-0,273	-0,292	-0,254	-0,314
	P	0,098	0,075	0,124	0,055
BKİ (kg/m^2)	Rho	0,011	-0,216	-0,208	**0,410**
	P	0,949	0,192	0,210	**0,011**
Bel çevresi (cm)	Rho	-0,065	**-0,411**	**-0,418**	0,239
	P	0,700	**0,010**	**0,009**	0,149
Bel/kalça	Rho	-0,205	**-0,388**	**-0,371**	0,058
	P	0,218	**0,016**	**0,022**	0,728
mFGS	Rho	-0,084	-0,134	-0,100	0,596
	P	0,614	0,423	0,552	<0,001
FSH (IU/L)	Rho	0,029	0,205	0,220	-0,182
	P	0,864	0,216	0,185	0,274
LH (IU/L)	Rho	0,258	0,106	0,065	0,171
	P	0,118	0,525	0,700	0,304
ESTRODİOL (ng/L)	Rho	-0,075	**-0,333**	**-0,343**	0,232
	P	0,656	**0,041**	**0,035**	0,161
1.4 DELTA ANDROSTENEDİON (ng/ml)	Rho	**0,426**	0,230	0,220	**0,506**
	P	**0,008**	0,165	0,184	**0,001**
DHEAS (ug/dL)	Rho	0,076	0,012	0,022	**0,431**
	P	0,652	0,943	0,894	**0,007**
TOTAL TESTOSTERON (ng/mL)	Rho	**0,340**	0,021	-0,023	**0,585**
	P	**0,037**	0,899	0,890	**<0,001**
SHBG (nmol/L)	Rho	-0,141	0,022	0,042	**-0,790**
	P	0,398	0,895	0,800	**<0,001**
SAİ	Rho	0,302	-0,061	-0,094	-
	P	0,065	0,716	0,575	-
PROLAKTİN (µg/mL)	Rho	0,161	0,210	0,196	0,268
	P	0,334	0,206	0,237	0,104
HOMA IR (mmol/L)	Rho	-0,004	-0,049	-0,041	0,117
	P	0,982	0,771	0,807	0,483

Rho=Spearman Korelasyon Analizi BKİ: beden kitle indeksi mFGS:modifiye ferriman gallwey skoru FSH:folikül stimülan horman LH:luteinizan hormon DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat SHBG:seks hormon bağlayıcı globülin SAİ:serbest androjen indeksi HOMA-İR: Homeostaz Modeliyle İnsülin Direnci Değerlendirmesi

Spearman Korelasyon Analizine göre PKOS tanılı vakaların TAS puanları ile 1.4 delta androstenedion (p=0.008), total testosteron (p=0.037) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon gösterdi.

Spearman Korelasyon Analizine göre PKOS tanılı vakaların TOS değerleri ile bel çevresi (p=0.01), bel/kalça (p=0.016) ve estradiol (p=0.041) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu.

Spearman Korelasyon Analizine göre PKOS tanılı vakaların OSI puanları ile bel (p=0.009), bel/kalça (p=0.022) ve estradiol (p=0.035) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu.

Spearman Korelasyon Analizine göre PKOS tanılı vakaların SAİ puanları ile BKİ (p=0.011), 1.4 delta androstenedion (p=0.001), DHEAS(p=0.007) ve total testosteron (p<0.001) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bunlara ek olarak vakaların SAİ puanları ile seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu (p<0.001). PKOS vakalarında TAS, TOS, OSI ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 8: Kontrol grubu vakalarında TAS, TOS, OSI ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki

		TAS(mmol/L)	TOS (µmol/L)	OSI	SAİ
Yaş	rho	0,223	-0,175	-0,206	**-0,362**
	P	0,228a	0,347b	0,266a	**0,045b**
BKİ (kg/m^2)	rho	0,210	0,196b	0,161	0,302
	P	0,258a	0,291b	0,387a	0,099b
Bel çevresi (cm)	rho	0,033	0,172	0,088	0,317
	P	0,858a	0,354b	0,639a	0,082b
Bel/kalça	rho	-0,080	0,157	0,087	0,272
	P	0,669a	0,400b	0,644a	0,139b
mFGS	rho	-0,054	0,064	0,040	0,125
	P	0,774b	0,734b	0,832b	0,501b
FSH (IU/L)	rho	0,067	0,170	0,232	-0,121
	P	0,719	0,360b	0,208	0,517b
LH (IU/L)	rho	0,031	0,284	0,257	0,059
	P	0,867b	0,121b	0,163b	0,754b
ESTRODİOL (ng/L)	rho	-0,146	-0,259	-0,249	0,015
	P	0,434b	0,160b	0,177b	0,935b
1.4 DELTA ANDROSTENEDİON (ng/ml)	rho	-0,053	**0,520**	**0,481**	**0,529**
	P	0,777a	**0,003b**	**0,006a**	**0,002b**
DHEAS (ug/dL)	rho	0,058	**0,458**	**0,477**	**0,644**
	P	0,756a	**0,010b**	**0,007a**	**<0,001b**
TOTAL TESTOSTERON (ng/mL)	rho	0,008	**0,400**	**0,398**	**0,832**
	P	0,967a	**0,026b**	**0,027a**	**<0,001b**
SHBG (nmol/L)	rho	-0,057	-0,289b	-0,169	**-0,646**
	P	0,762a	0,115b	0,363a	**<0,001b**
SAİ	rho	0,158	**0,446**	**0,454**	-
	P	0,395b	**0,012b**	**0,010b**	-
PROLAKTİN (µg/mL)	rho	0,182	0,345	0,308	0,267
	P	0,327b	0,057b	0,092b	0,146b
HOMA IR (mmol/L)	rho	0,069	-0,142	-0,107	0,176
	P	0,711a	0,448b	0,565a	0,344b

r (a) = Pearson Korelasyon Analizi, rho (b)=Spearman Korelasyon Analizi BKİ: beden kitle indeksi mFGS:modifiye ferriman gallwey skoru FSH:folikül stimülan horman LH:luteinizan hormon DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat SHBG:seks hormon bağlayıcı globülin SAİ:serbest androjen indeksi HOMA-İR: Homeostaz Modeliyle İnsülin Direnci Değerlendirmesi

Spearman Korelasyon Analizine göre KG katılımcıların TOS değerleri ile 1.4 delta androstenedion (p=0.003), DHEAS (p=0.01), total testosteron(p=0.026) ve SAİ

(p=0.012) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyonlar bulundu.

Pearson Korelasyon Analizine göre KG katılımcıların OSI değerleri ile 1.4 delta androstenedion (p=0.006), DHEAS (p=0.007) ve total testosteron (p=0.027) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyonlar bulundu.

Spearman Korelasyon Analizine göre KG katılımcıların OSI değerleri ile SAİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon bulundu (p=0.01).

Spearman Korelasyon Analizine göre KG katılımcıların SAİ değerleri ile 1.4 delta androstenedion (p=0.002), DHEAS (p<0.001) ve total testosteron (p<0.001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bunlara ek olarak KG katılımcıların SAİ değerleri ile yaş (p=0.045) ve SHBG (p<0.001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu. Kontrol grubu vakalarında TAS, TOS, OSI ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki tablo-8'de verilmiştir.

Tablo 9: Çok Değişkenli Genel Doğrusal Model Analizi: Grup, SAİ değerlerinin TAS (mmol/L), TOS (µmol/L) ve OSI değerlerine etkisi.

Bağımsız Değişken	Bağımlı Değişken	Kareler Toplamı (SS Type III)	df	Kareler Ortalaması	F	p	η2
Corrected Model	TAS (mmol/L)	0,053[a]	2	0,027	0,642	0,529	0,019
	TOS (µmol/L)	90,456[b]	2	45,228	1,000	0,374	0,029
	OSI	0,219[c]	2	0,110	0,816	0,447	0,024
Intercept	TAS (mmol/L)	105,520	1	105,520	2546,678	<0,001	0,975
	TOS (µmol/L)	2431,151	1	2431,151	53,730	<0,001	0,449
	OSI	7,366	1	7,366	54,756	<0,001	0,453
SAİ	TAS (mmol/L)	0,021	1	0,021	0,498	0,483	0,007
	TOS (µmol/L)	2,899	1	2,899	0,064	0,801	0,001
	OSI	0,004	1	0,004	0,031	0,860	<0,001
Grup	TAS (mmol/L)	0,016	1	0,016	0,389	0,535	0,006
	TOS (µmol/L)	69,936	1	69,936	1,546	0,218	0,023
	OSI	0,177	1	0,177	1,316	0,255	0,020
a. R2=0,019, b. R2=0,029, c. R2=0,024							

TAS:total antioksidan seviye TOS:total oksidan seviye OSİ:oksidatif stres indeksi SAİ:serbest androjen indeksi

Çok değişkenli testler (Wilks' Lambda) dikkate alındığında: SAİ puanlarının, bağımlı değişkenler (TAS, TOS, OSI) üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (p=0.908). Grup değişkeni (PKOS var-yok) bağımlı değişkenler üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir (p= 0.653). Yani hem SAİ puanları hem gruplar, birlikte değerlendirildiğinde oksidatif stres göstergeleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmamaktadır.

Tek Değişkenli Etkiler (Between-Subjects Effects), Bağımlı değişkenlere ayrı ayrı bakıldığında:

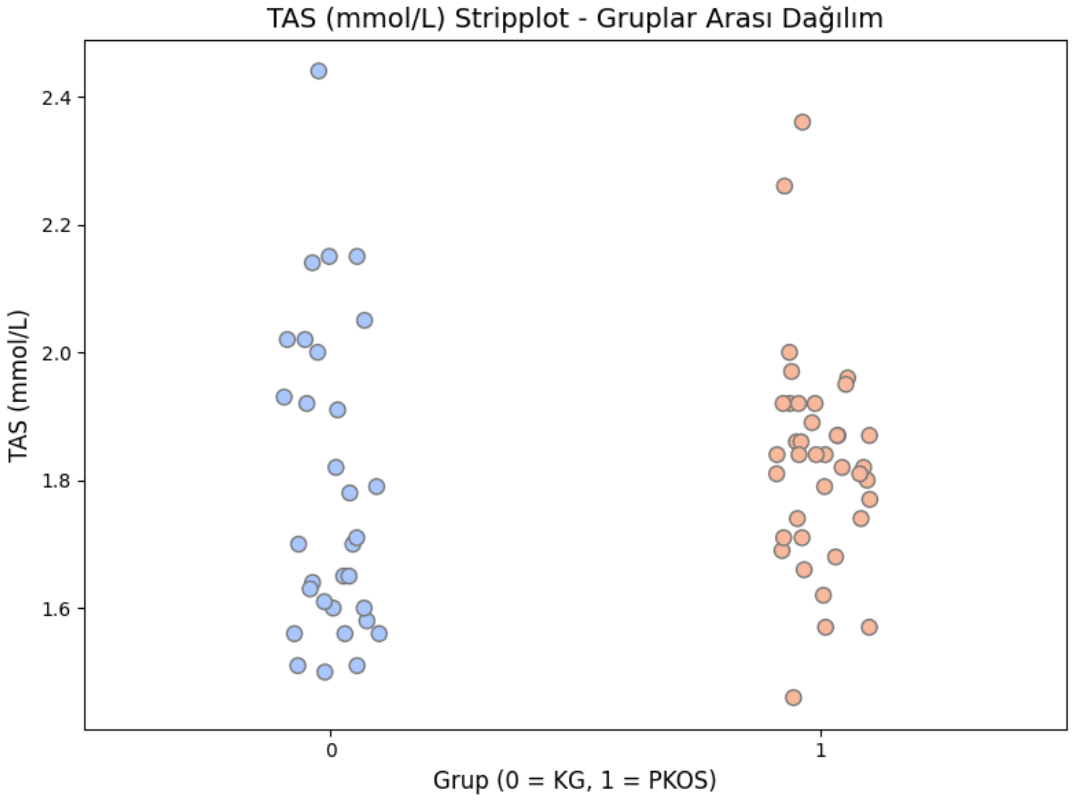
TAS (mmol/L): Model genel olarak anlamlı değildir. SAİ ve grup değişkenlerinin her biri bu değişken üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir (p=0.535).

TOS (µmol/L): Model anlamlı değildir. Hem SAİ hem de grup değişkenlerinin TOS üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (p=0.218)

OSI (indeks): Model genel olarak anlamlı değildir. SAİ ve grup değişkenlerinin etkileri anlamlı değildir (p=0.255).

Modelin açıklayıcılığı oldukça düşüktür. R kare değerleri TAS için %1.9, TOS için %2.9 ve OSI için %2.4'tür. Kısmi eta kare (Partial Eta Squared) değerleri genel olarak küçüktür (örneğin SAİ için .001–.007 arası). Bu da, SAİ ve grup değişkenlerinin bağımlı değişkenler üzerindeki etkilerinin oldukça zayıf olduğunu göstermektedir.

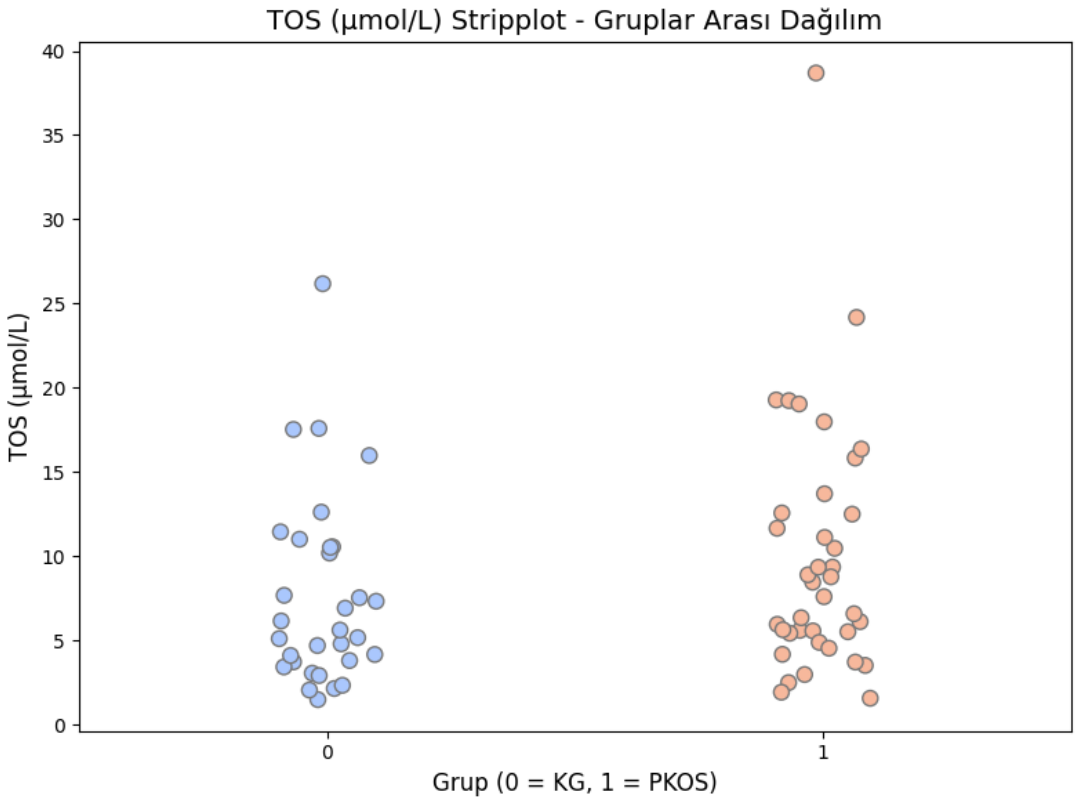
Kontrol grubu ve PKOS tanılı hastalarda TAS (mmol/L) Stripplot değerlerinin dağılım tablosu Grafik 1 de gösterilmiştir.



Grafik 1: PKOS ve kontrol gruplarında TAS (mmol/L) Stripplot değerlerinin dağılımları

0 = Kontrol grubu (KG), 1 = PKOS grubu; her nokta bireysel TAS (mmol/L) Stripplot değerini temsil eder.

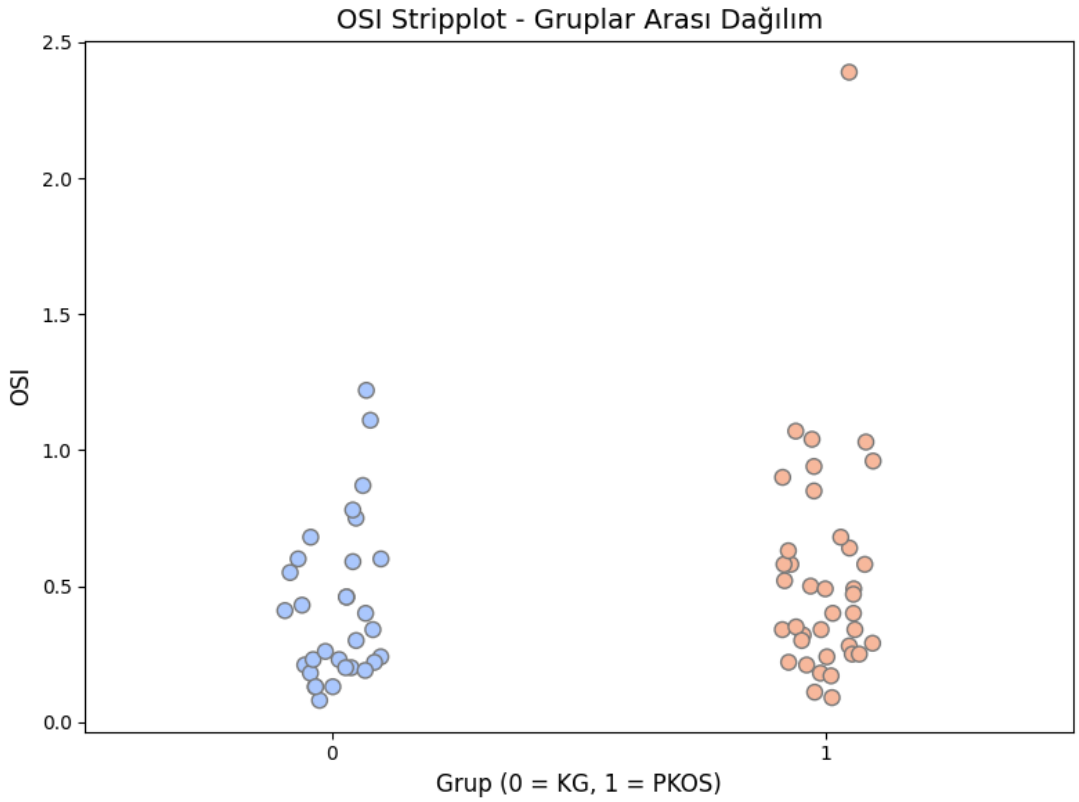
Kontrol grubu ve PKOS tanılı hastalarda TOS (µmol/L) Stripplot değerlerinin dağılım tablosu Grafik 2 de gösterilmiştir.



Grafik 2: PKOS ve kontrol gruplarında TOS (µmol/L) değerlerinin dağılımları

0 = Kontrol grubu (KG), 1 = PKOS grubu; her nokta bireysel TOS (µmol/L) değerini temsil eder.

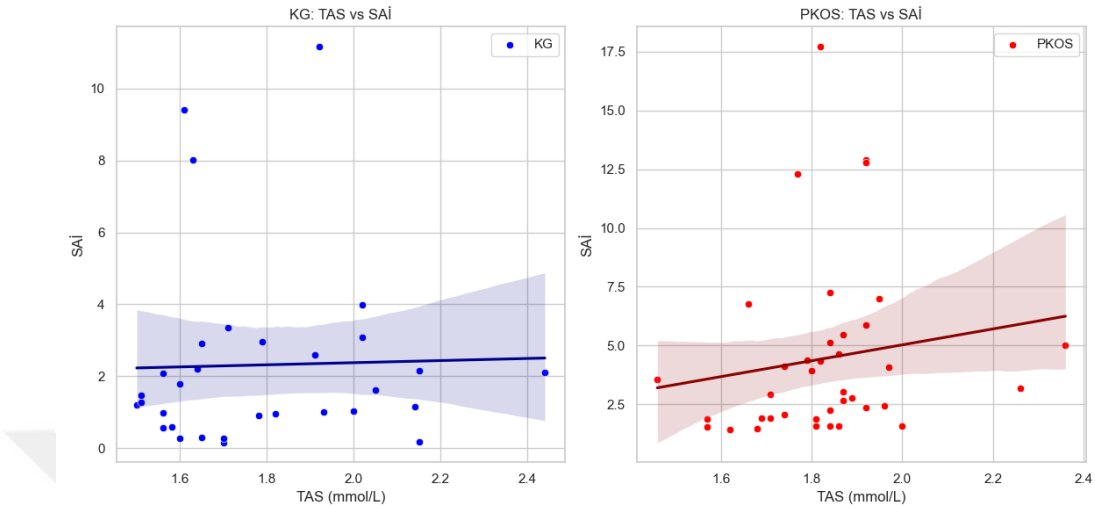
Kontrol grubu ve PKOS tanılı hastalarda OSİ'nin Stripplot değerlerinin dağılım tablosu Grafik 3 de gösterilmiştir.



Grafik 3: PKOS ve kontrol gruplarında OSI Stripplot değerlerinin dağılımları

0 = Kontrol grubu (KG), 1 = PKOS grubu; her nokta bireysel OSI Stripplot değerini temsil eder.

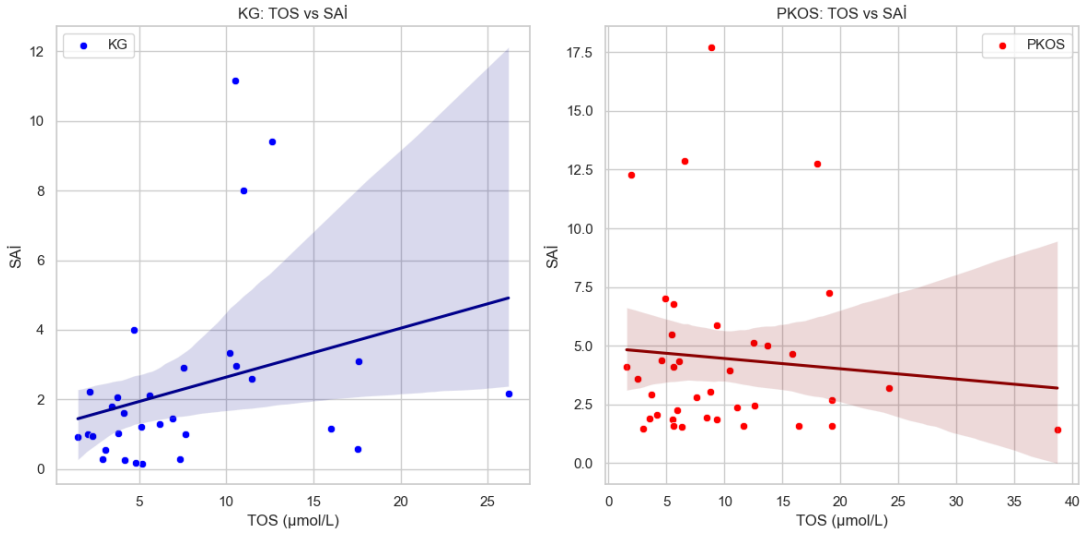
Kontrol grubu ve PKOS tanılı hastalarda TAS (mmol/L) ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı tablosu Grafik 4 de gösterilmiştir.



Grafik 4: Kontrol ve PKOS gruplarında TAS (mmol/L) ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı

Her nokta bir katılımcıyı temsil eder. Çizgiler grup bazında doğrusal ilişki doğrusunu, gölgeli alanlar %95 güven aralığını gösterir.

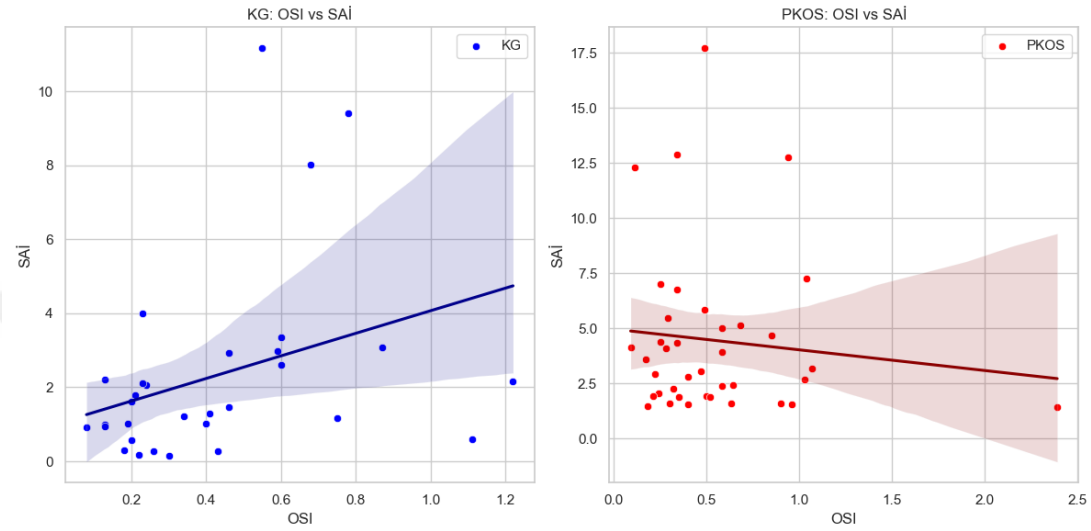
Kontrol grubu ve PKOS tanılı hastalarda TOS (µmol/L) ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı tablosu Grafik 5 de gösterilmiştir.



Grafik 5: Kontrol ve PKOS gruplarında TOS (µmol/L) ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı

Her nokta bir katılımcıyı temsil eder. Çizgiler grup bazında doğrusal ilişki doğrusunu, gölgeli alanlar %95 güven aralığını gösterir.

Kontrol grubu ve PKOS tanılı hastalarda OSI ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı Grafik 6 da gösterilmiştir.



Grafik 6: Kontrol ve PKOS gruplarında OSI ile SAI değerleri arasındaki doğrusal ilişki dağılımı

Her nokta bir katılımcıyı temsil eder. Çizgiler grup bazında doğrusal ilişki doğrusunu, gölgeli alanlar %95 güven aralığını gösterir.

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu; reprodüktif sistemin yanı sıra metabolik ve kardiyovasküler sistemleri de etkileyen multifaktöriyel bir endokrin bozukluktur. Obezite, insülin direnci, kronik inflamasyon gibi faktörlerin hastalığın etiyopatogenezindeki yeri pek çok çalışmada araştırılmıştır. İncelenen faktörler arasında yer alan oksidatif stres hücre içi ve dışı düzeyde ROS üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır (110). Metabolik disfonksiyonla da yakından ilişkili olduğu bilinen PKOS'ta oksidatif stresin rolünün belirlenmesinin etiyopatogenez ve prognozun aydınlatılmasında yol gösterici olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Hiperandrojenizm ve insülin direnci gibi PKOS'un karakteristik özelliklerinin de ROS üretimini arttırarak ovaryan folikül mikroçevresinde oksidatif yük oluşturduğu; bunun da folikül gelişimi ve ovulatuvar süreçler üzerinde olumsuz etkileri olabileceği öne sürülmüştür (111). ntioksidan tedavilerin ovaryan fonksiyonlarda ve metabolik parametrelerde iyileşme saptanabilmesi de bu görüşü desteklemektedir (112).

Obezite varlığı ve yaş gibi parametrelerin PKOS'tan bağımsız olarak da oksidatif mekanizmaları etkileyebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (113). Ancak PKOS'lu hastaların çoğunluğunda obezite eşlik ettiği düşünülmekle beraber bu popülasyonun yaklaşık %20-50'si normal kilolu ya da zayıftır (114). Non-obez PKOS'lu bu olgularda yapılan çalışmalarda da artmış oksidatif stres parametrelerinin bulunması; oksidatif stresin obeziteden bağımsız olarak PKOS'un bileşenlerinden biri olabileceğini akla getirmektedir (115). Obezite varlığına ek olarak, yaş ile birlikte oksidatif stres düzeylerinin de değişebileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. PKOS'lu hastalarda yaşla birlikte tümör TNF-α, interlökin-1 beta (IL-1β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler artmaktadır. Bu tabloya eşlik eden kronik düşük dereceli inflamasyon varlığı ve oksidatif stresin artışı, folliküler gelişimin duraksamasına ve ovaryan fibrozis gelişmesine neden olmaktadır (116). Bu nedenle, bu çalışmada oksidatif stres mekanizmaları üzerinde etkili olabileceği düşünülen obezite varlığı ve yaş gibi parametrelerin dışlanması amaçlanarak görece genç ve non-obez PKOS hastalarında serbest androjen indeksi ile oksidatif süreçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde birçok oksidan ve antioksidan parametrenin çalışıldığı gözlenmektedir. Oksidan belirteçler arasında malondialdehid (MDA), nitrik oksit, ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) gibi moleküller bulunmaktayken; antioksidan parametreler arasında süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (Gpx), katalaz gibi enzimler yer almaktadır (117). Bu moleküllerin pek çoğunun tek tek olarak ölçülmesinin gerekmesi, manuel çalışılıyor olmaları, toplam etkiyi yansıtmadaki yetersizlikleri ve maliyetleri nedeniyle oksidatif stres durumu değerlendirmek zahmetli olabilmektedir. Bu nedenle 2004 yılında Özcan Erel tarafından serumun toplam antioksidan durumunu ölçen otomatik ve kolorimetrik bir yöntem geliştirilmiştir (118). Bunu yine Erel tarafından 2005 yılında tüm oksidan türlerini ölçmeye yönelik geliştirilen yeni bir otomatik kolorimetrik yöntem takip etmiştir (9). Geliştirilen bu iki yöntem spektrofotometrik cihazlarla uyumlu olması, maliyetinin daha düşük olması, hızlı sonuç vermesi ve tam otomatize olarak ölçülebilmesi nedeniyle oksidatif stres çalışmalarında bir çığır açmıştır. Oksidatif stresin tüm yönlerini tek bir parametre olarak değerlendiren OSİ ise TOS'un TAS'a oranı olarak hesaplanmakta ve oksidatif durumun daha duyarlı ve kapsamlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Klinik araştırmalarda infertilite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve PKOS gibi hastalıkların incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Polikistik over sendromlu kadınlarda TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin sağlıklı kadınlara kıyasla anlamlı farklılık gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (119). Beklenildiği üzere, 29-39 yaş aralığındaki 115 PKOS hastayla (60 normal kilolu, 55 fazla kilolu/obez) yürütülen bir çalışmada TAS fazla kilolu/obez olanlarda normal kilolulara göre daha yüksek saptanmıştır (120). Ancak BKİ ve yaş bakımından eşdeğer non-obez PKOS hastaları incelendiğinde ise verilerin çelişkili olduğu gözlenmektedir. 2008 yılında 63 non-obez PKOS ve 58 kontrol ile değerlendirilen bir başka çalışmada ise TAS düzeylerinin PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (121). Bu sonucun antioksidan sistemin PKOS'a karşı kompansatuvar fizyolojik bir yanıtı olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da TAS düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek izlenmiş olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bunun aksine Blair ve ark.'nın yaşça denk 30 non-obez PKOS'lu hasta ve 30 kontrol ile yürüttükleri başka bir çalışmada ise non-

obez PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla TAS düzeylerinin anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır (122). Yaş göz önüne alındığında adölesan non-obez PKOS'lu hastalarda yapılan bir araştırmada PKOS grubunda da serum TAS düzeyi anlamlı daha düşük bulunmuştur. Bu sonucun da oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür (123).

Çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenemi göstergelerinden olan 1-4 delta androstenedion ve total testosteron düzeyleri ile TAS düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif korelasyon izlenmiştir. Ancak TAS düzeyleri ile SAİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Literatürde PKOS hastalarında TAS ve SAİ'yi inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Verit ve Erel'in 2008 yılındaki bir çalışmasında 63 non-obez PKOS ve 58 kontrol hastası incelenmiştir. TAS düzeyleri ile SAİ arasında anlamlı ve pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (124). Yazarlar antioksidanların hipofizde LH artışına neden olarak bu sonuca neden olabileceği sonucuna varmışlardır.

Literatürde PKOS hastalarında total antioksidan durum düzeylerindeki çelişkili sonuçlara rağmen, total oksidan kapasitenin arttığına yönelik görüşler hakimdir. Yakın dönemde yapılan Blagojevic ve ark.'nın bir çalışmasında, obez/fazla kilolu PKOS hastalarında TOS düzeyleri normal kilolu kontrollere kıyasla anlamlı daha yüksek saptanmıştır (125). Obezitenin dışlandığı 46 PKOS ve 44 kontrolün dahil edildiği başka bir çalışmada da TOS düzeylerinin PKOS grubunda anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. (126). Bizim çalışmamızı destekler şekilde, Çakır ve ark.'nın yaşça denk 52 non-obez PKOS hastası ve 36 kontrolü içeren çalışmasında ise TOS düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği izlenmiştir (127).

Oksidatif stres indeksi, organizmanın maruz kaldığı oksidatif hasarın derecesi hakkında daha bütüncül bir yaklaşım sunar; çünkü tek başına sadece oksidan ya da antioksidan düzeylerinin değerlendirilmesi, oksidatif stresin genel durumunu yansıtmakta yetersiz kalabilir. Oksidatif stres düzeyinin kantitatif yolla değerlendirilmesini sağlayan bu parametre birçok alanda çalışılmıştır. Selveroğlu ve ark.'nın 30 non-obez PKOS, 32 fazla kilolu/obez PKOS, 31 normal kilolu kontrol ve 32 fazla kilolu/obez kontrol ile yürüttükleri bir çalışmada non-obez PKOS'lularda non-obez kontrollere göre anlamlı artmış OSİ düzeyleri izlenmiştir. Aynı çalışmada

obez PKOS'lularda obez kontrollere göre benzer farklılığın izlenmesi PKOS'un BKİ'den bağımsız olarak oksidatif süreçlerle ilişkili olduğunu gösterebilmektedir. (128). 109 non-obez PKOS hastası ve 50 kontrol ile yapılan başka bir çalışmada da OSİ düzeyleri PKOS grubunda anlamlı daha yüksek görülmüştür (129). Toplam 10074 PKOS hastası ve 103164 kontrolü kapsayan bir Mendelyan randomizasyon çalışmasında ise PKOS ile OSİ arasında nedensel bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (130). Ancak bu çalışmada obezite, yaş, ilaç kullanım öyküsü gibi OSI'yi etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmemesinin bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda da non-obez PKOS grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmayan bir artış saptanmıştır. Bu farklılığın örneklem büyüklüğüne bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Serbest androjen indeksi, PKOS etiyopatogenezinde yer alan hiperandrojenemik süreçlerin değerlendirilmesinde önemli bir biyokimyasal parametre olarak değerlendirilmektedir. SAİ'nin yüksek bulunması, hem tanısal açıdan hem de hastalığın metabolik yönünün aydınlatılması açısından değerlidir. Ayrıca insülin direnci, SHBG düzeyi ve total testosteron gibi birçok faktörle etkileşmektedir. Bu durum SAİ'nin yalnızca bir laboratuvar değeri değil, aynı zamanda hiperandrojenizmi değerlendirmede ve PKOS takibinde total testosterondan daha duyarlı bir gösterge olarak öne çıkmasını sağlamaktadır (131). Çalışmamızda SAİ değeri PKOS grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek çıkmıştır. Bir infertilite polikliniğinde 40 PKOS ve 40 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada SAİ değeri değerlendirilmiş ve PKOS grubunda anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunun yaş ortalaması çalışmamıza benzer şekilde denk olmasına rağmen BKİ farklılığının göz ardı edildiği dikkat çekmektedir (132). Toplam 214 non-obez hastayı (114 PKOS, 100 kontrol) içeren bir çalışmada da SAİ değeri PKOS grubunda anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır (133). Patil ve ark.'nın 4557 PKOS hastası ve 3290 kontrolü kapsayan 24 çalışmayla yaptıkları bir meta-analizde de PKOS hastalarında SAİ değeri istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada Asya ve Avrupa bölgelerinde PKOS grupları ile kontrol grupları arasında SAİ değerlerinde daha belirgin farklılık izlendiği belirtilmiştir (134).

Polikistik over sendromunda hiperandrojenizmin önde gelen bulgularından biri olan hirsutizmin SAİ ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. 2023'de yapılan güncel bir çalışmada 160 PKOS hastası, fenotip A (%51.9; oligomenore+PKOm+hiperandrojenizm), fenotip B (%23.1; oligomenore+hiperandrojenizm), fenotip C (%13.1; hiperandrojenizm+PKOm) ve fenotip D (%11.9; oligomenore+PKOm) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda SAİ ile fenotip ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada diğer gruplarla kıyaslandığında SAİ oranı en yüksek fenotip C grubunda saptanmıştır. Ancak klinik olarak hirsutizm ile SAİ oranı arasında bir korelasyon saptanmazken bizim çalışmamızda istatiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (135). Yapılan başka bir çalışmada ise 30 PKOS ve 29 non-klasik konjenital adrenal hiperplazi hastasında bizim çalışmamıza benzer şekilde SAİ ve hirsutizm arasında istatiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (136). Yaşça denk 133 PKOS hastası ve 54 kontrolü içeren bir çalışmada ise SAİ ile hirsutizm skorları istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon göstermiştir (137). Toplam 256 PKOS hastasını inceleyen bir çalışmada SAİ ile mFGS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu izlenmiştir (138). Çalışmamızda PKOS ve kontrol grupları non-obez olup aralarında SHBG düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmemesi nedeniyle SAİ düzeyleri arasındaki farklılık PKOS'taki hiperandrojenizmin daha net bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Hiperandrojenizmin kantitatif ve güvenilir bir belirteci olan SAİ'nin androjen düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. 2022 yılında, 83 PKOS hastası ile yapılan bir çalışmada farklı androjen belirteçleri ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde SAİ ile total testosteron ve DHEA arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenirken, SHBG ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. (139). Ayrıca Yi ve ark.'nın 139 PKOS hastası ve 74 kontrol ile yürüttükleri bir çalışmada SAİ ile androstenedion arasında anlamlı ve pozitif yönde korelasyon olduğu izlenmiştir (140). Bizim çalışmamızda da SAİ ile androstenedion arasında istatiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bulgularımız SAİ'nin klinik ve laboratuvar hiperandrojenizmi saptamadaki etkinliğini kanıtlar niteliktedir.

Polikistik over sendromunda SAİ'nin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte bu popülasyonda, oksidatif stres parametreleri ile SAİ arasındaki ilişkinin incelenmesine dair çok daha az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda SAİ ile TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Torun ve ark.'nın 30 non-obez PKOS ve 20 kontrol ile yürüttükleri bir çalışmada SAİ ile TOS arasında anlamlı ve pozitif yönde ilişki olduğu izlenmiştir. Ancak SAİ ile TAS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (141). Başka bir çalışmada ise 18-45 yaşları arasındaki 160 PKOS hastada yürütülen bir çalışmada ise oksidatif stres belirteçleri ile SAİ arasında anlamlı ve pozitif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir (135). Çalışmamız PKOS'ta oksidatif stres belirteçleri ile SAİ arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamıştır. İnsülin direnci, yaş, BKİ gibi parametrelerin etkisi dışlandığında bile SAİ ile TAS, TOS ve OSİ arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun çalışmamızda hastaların PKOS fenotiplerine göre değerlendirilmemiş olması, metodolojik farklar veya reaktif stabilitesi gibi teknik sorunlar, uzun dönemli izlem yapılmamış olması, örneklem büyüklüğü ve henüz aydınlatılmamış patofizyolojik süreçler gibi faktörlerden etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Polikistik over sendromunda, klinik ve biyokimyasal heterojeniteye sahip olmasıyla birlikte, hiperandrojenizm, hem tanı koydurucu hem de hastalığın patogenezinde temel rol oynayan önemli bir özelliktir. Ancak klinik hiperandrojenizmi olan kadınların %80-85'inde PKOS saptanabilmektedir. Akne ve alopesi gibi bulgular ise daha az spesifiktir. Bütün kadınların %20-30'unda PKOm izlenmesi nedeniyle sonografik görüntüleme de tek başına yeterli olmamaktadır. Bu nedenle serum androjen düzeylerinin ölçülmesinin yanı sıra hirsutizmin değerlendirilmesinde mFG gibi görsel skorlama sistemlerinin kullanımı tanı için önem taşımaktadır (142). Akdeniz ve Güney Asya gibi daha yüksek skorların izlendiği farklı etnisitelere özgü değerlere rağmen PKOS hastalarında mFGS skorlarının daha yüksek izlenmesi beklenmektedir. Sri Lanka'da 469 PKOS ve 231 kontrol ile yürütülen bir çalışmada PKOS hastalarında medyan FGS 10 olarak saptanmıştır (143). 2025 yılında ülkemizde 310 hasta (155 PKOS ve 155 kontrol grubu) ile yapılan bir çalışmada, PKOS grubunda FGS yaklaşık 14 olarak kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek bulunmuştur (144). Bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da mFGS ortalama 13 olarak kontrol

grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek izlenmiştir. Bu aralığın benzerliği etnisiteye özgü değerler olduğunu açıklar niteliktedir.

Polikistik over sendromunun önemli bir metaolik bozukluk olduğu artık net biçimde kabul edilmektedir. Bu metabolik yönün merkezide ise insülin direnci ve hiperinsülinemi yer alır. Çeşitli çalışmalar PKOS'lu kadınların yaklaşık %50-70'sinde insülin direnci bulunduğunu göstermektedir. Bu hastalardaki kompansatuvar hiperinsülinemi, overlerde teka hücrelerini uyararak hiperandrojenizme ve ovaryan disfonksiyona neden olup hem patogenezde hem de prognozda rol oynamaktadır (8). Literatüre bakıldığında non-obez PKOS hastalarında bile HOMA-IR düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Macut ve ark.'nın BKİ ve yaş eşdeğer 34 non-obez PKOS ve 23 kontrol ile yaptıkları bir çalışmada, PKOS grubunda HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (145). 125 PKOS hastasını içeren başka bir çalışmada hastalar PKOS fenotiplerine göre 4 gruba ayrılmış ve PKOS fenotipinin ciddiyeti arttıkça HOMA-IR düzeylerinin de arttığı izlenmiştir. Bu korelasyonun BKİ için düzeltme yapıldıktan sonra devam etmesi dikkat çekicidie (146). Çalışmamızda da HOMA-IR düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde, 145 PKOS ve 344 kontrol ile yürütülen bir çalışmada non-obez PKOS'lar ile non-obez kontrol grubu arasında HOMA-IR değerinde anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada obez PKOS grubu ile obez kontrol grubu arasında istatiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (147).

Polikistik over sendromunun klinik ve biyokimyasal bulguları sıklıkla diğer endokrinopatilerle örtüşebildiğinden, tanı sürecinde hiperprolaktinemi başta olmak üzere bazı hormonal bozuklukların dışlanması gerekir. Bununla birlikte yapılan araştırmalarda PKOS ve prolaktin arasında patofizyolojik düzeyde olası bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Bu popülasyonda hafif düzeyde prolaktin yüksekliği sık olarak saptanır. Bu yükseklik genellikle fizyolojik sınırlar içinde olmakla birlikte, klasik hiperprolaktinemiye göre daha hafif ve genellikle geçici olabilir (148). Patogenezde yer alan kronik anovülasyona sekonder sürekli östrojen uyarımı ve LH düzeylerindeki artış gibi faktörler prolaktin düzeylerinde hafif yükselmeye neden olabilmektedir (149). Toplam 22288 hastayı (8551 PKOS ve 13737 kontrol) kapsayan

32 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, PKOS grubunda prolaktin düzeyleri anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Avrasya kökenli PKOS hastalarında daha yüksek prolaktin seviyeleri görülürken, Afrika kökenli PKOS hastalarında ise daha düşük düzeyler izlenmiştir. Bu coğrafi farklılığın gündüz süresi farklılığı nedeniyle melatonin sekresyonundaki farklılıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (150). 336 PKOS ve 90 non-PKOS hasta ile yürütülen bir çalışmada ise PKOS grubu ile kontrol grubu arasında prolaktin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (151). Çalışmamızda da bu çalışmayı destekler şekilde; PKOS grubunda prolaktin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek izlenmiş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Başka bir çalışmada ise infertilite tedavisi görmekte olan 2052 PKOS hastası ve 9696 non-PKOS hasta incelenmiştir. Prolaktin düzeylerinin PKOS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmada BKİ'ye göre düzeltme yapıldığında bile farklılık anlamlılığını korumuştur. Yazarlar infertil PKOS hastalarda düşük prolaktin düzeylerinin metabolik riske işaret edebileceğini belirtmiştir (152).

Polikistik over sendromu patogenezinde hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks üzerindeki bozulmalar önemli bir yer tutmaktadır. Kronik anovülasyon ve GnRH pulsatilitesindeki değişim nedeniyle LH sekresyonu artarken; FSH normal veya hafif düşük kalır. Obezitede LH yükselmesi daha az belirgin olabilirken, insülin direnci ise LH üretimini uyarabilmektedir. Bu nedenle net bir eşik değer olmasa da LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması klasik PKOS profilini destekler bir bulgudur (153). 2022'de yapılan bir çalışmada 55 PKOS ve 55 kontrolde LH düzeyleri PKOS grubunda anlamlı daha yüksek izlenirken FSH düzeyleri de anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (154). Saadia ve ark.'nın 30 non-obez PKOS ve 33 obez PKOS hastasıyla yürüttükleri bir çalışmada LH/FSH oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (155). Bunun aksine başka bir çalışmada yaş ve BKİ denk 262 olgu non-obez PKOS (n: 89), obez PKOS (n: 98), non-obez kontrol (n: 50) ve obez kontrol grubu (n: 25) olarak dört grupta değerlendirilmiştir. Non-obez PKOS grubunda, non-obez kontrol ve obez PKOS grubuna göre LH ve LH/FSH oranları anlamlı yüksek izlenmesine rağmen bu oran 1.8 olarak tespit edilmiştir (156). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde LH/FSH oranı PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olup bu oranın 1.4 olduğu bulunmuştur.

Bu sonuçlar obezitenin gonadotropin pulsatilitesini baskılayabildiğini ve bu nedenle de non-obez bireylerde izlenen farklılıkların PKOS'taki nöroendokrin bozuklukla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Polikistik over sendromunun temel özellikleri olan obezite, hiperandrojenizm ve özellikle de insülin direnci karaciğerden SHBG üretimini baskılayabilmektedir. Bu da serbest testosteron düzeylerini arttırarak SAİ'yi ve klinik hiperandrojenizm bulgularını arttırmaktadır. Silfen ve ark.'nın toplam 48 hastayı içeren bir çalışmasında hastalar11 non-obez PKOS, 22 obez PKOS ve 15 obez kontrol olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. Obez PKOS hastalarında obez kontrollere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı daha düşük SHBG izlenmiştir. Yine aynı çalışmada non-obez PKOS hastalarda obez PKOS'lara kıyasla anlamlı daha yüksek SHBG düzeyleri saptanmıştır. (157). Yaşça denk ve insülin direnci olan 148 PKOS hastasıyla insülin direnci olmayan 58 PKOS'un kıyaslandığı başka bir çalışmada; insülin direnci olan PKOS hastalarında olmayanlara kıyasla anlamlı daha düşük SHGB düzeyleri olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastalar obez, fazla kilolu ve normal kilolu olarak gruplandırıldığında obez PKOS hastalarında fazla kilolu/normal kilolu PKOS hastalarına kıyasla anlamlı daha düşük SHBG düzeyleri olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada normal kilolu hasta sayısının 15 olması gibi hasta grupları arasında belirgin dağılım farklılığı bulunması dikkat çekmektedir (158). Çalışmamızda PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük SHBG düzeyleri izlenmiştir. Ancak bu farklılığın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması non-obez PKOS ve kontrol gruplarımız arasında insülin direncinde anlamlı farklılık olmamasına bağlı olabilir.

Polikistik over sendromunda izlenen hiperandrojenizmin ana kaynağı overlerdir. Teka hücrelerinde LH reseptörleri aracılığıyla testosteron ve androstenedion üretimi artar. Bununla beraber PKOS'lu kadınların yaklaşık %20-30'unda adrenal kaynaklı hiperandrojenizm (DHEA) de mevcuttur (159). Çalışmamızda PKOS grubunda total testosteron, DHEA ve 1-4 delta-androstenedion düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde yaş ve BKİ eşdeğer 31 PKOS ve 27 kontrol ile yapılan bir çalışmada ise total testosteron, 1-4 delta androstenedion ve DHEA düzeyleri PKOS grubunda anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir. (160). Yaş ve

BKİ denk 52 PKOS ve 42 kontrol ile yürütülen başka bir çalışmada ise tek bir kan örneğinden 13 farklı steroid düzeyi çalışılmıştır. Testosteron ve androstenedion düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Ancak DHEA ve DHEA-S düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (161). Toplam 36 hastayı (11 non-obez PKOS, 14 obez PKOS, 11 kontrol) kapsayan bir çalışmada total testosteron ve androstenedion düzeyleri obez ve non-obez PKOS grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Buna rağmen PKOS gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek değerler izlenmiştir. Yine non-obez PKOS'larda obez PKOS'lara kıyasla anlamlı daha yüksek DHEA-S düzeyleri saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızdaki bulgular da literatürle ve PKOS hastalarında beklenen sonuçlarla uyumlu görünmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Polikistik over sendromu, kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluklardan biridir. Tek bir sistemle sınırlı olmaktan ziyade sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Patofizyolojisinde ve reprodüktif sisteme özgü olmayan komorbiditelerinin gelişiminde etkili olan süreçler arasında artmış hiperandrojenizm ve oksidatif stres önemli yer tutmaktadır. Serbest androjen indeksi de PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmi değerlendirmek için kullanılan önemli bir parametredir. Bunun yanı sıra, son yıllarda PKOS ve oksidatif stres ilişkisi de daha çok dikkat çekmektedir. Polikistik over sendromunda SAİ'nin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna ek olarak bu popülasyonda, oksidatif stres parametreleri ile SAİ arasındaki ilişkinin incelenmesine dair çok daha az sayıda araştırma mevcuttur. Literatürde oksidatif stres belirteçlerinin PKOS'un etkisinden bağımsız olarak obezite ve yaş gibi faktörlerden de etkilenebileceğine dair veriler bulunmaktadır. Obezite, yaş ve insülin direncinin etkileri ekarte edilerek yürütülen bu çalışmada, SAİ ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç oksidatif stres ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi etkileyebilecek başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde bu konuda benzer bir çalışma bulunmaması bulgularımızın değerlendirilmesi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Buna rağmen, PKOS grubunda SAİ'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanması, hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde tek başına total testosteron düzeyine göre daha değerli bir gösterge olabileceğine de işaret etmektedir. Ayrıca, SAİ ile ölçülen androjen düzeyleri ve mFGS arasında izlenen anlamlı ve pozitif yöndeki korelasyonlar ise SAİ'nin hem klinik hem de laboratuvar hiperandrojenizmi göstermedeki etkinliğini daha da vurgular niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2745–9.

2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018;33(9):1602–18.

3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004 Jan;19(1):41–7.

4. Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):2–6.

5. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Oct;84(10):3666–72.

6. Bhattacharya K, Dey R, Sen D, Paul N, Basak AK, Purkait MP, Shukla N, Chaudhuri GR, Bhattacharya A, Maiti R, Adhikary K, Chatterjee P, Karak P, Syamal AK. Polycystic ovary syndrome and its management: In view of oxidative stress. Biomol Concepts. 2024 Jan 19;15(1)

7. González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. Steroids. 2012 Apr;77(4):300–5.

8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997 Dec;18(6):774–800.

9. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005 Dec;38(12):1103–11.

10. Kanafchian M, Mahdavi R, Jafarabadi MA, Aliasgarzadeh A, Jafarabadi MA, Bahrami A. Association between oxidative stress and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol. 2020 Jul 11;18(1):121.

11. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Fernández-Durán E, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb;78(4):508-20.

12. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: an update on the role of oxidative stress in the pathophysiology of PCOS. Curr Pharm Des. 2013;19(32):5621–8.

13. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013 May-Jun;19(3):268–88.

14. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012;18(6):618–637. doi:10.1093/humupd/dms030.

15. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO . Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? Fertil Steril. 2011;95(5):1544–8.

16. Jacobs HS. Historical aspects of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 1997;3(4):344-349.

17. White PC. The history of polycystic ovary syndrome. Clin Obstet Gynecol . 1985;28(2):319-326.

18. Achard C, Thiers J. Le virilisme pilaire et son association à l'amaigrissement diabétique chez la femme. Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1921;45:38-47.

19. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29(2):181-191.

20. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med . 1995;333(13):853-861.

21. Welt CK, Dunaif A. Insulin resistance and hyperandrogenism. Obstet Gynecol Clin North Am. 1995 Sep;22(3):627-41.

22. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. Polycystic Ovary Syndrome. Boston, MA: Blackwell Scientific; 1992. p. 377–84.

23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4237–45.

24. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, et al. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med. 2018;16(1):41.

25. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25(2):544-551.

26. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27(10):3067-73.

27. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, GavrilovaJordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2016 Jul;106(1):6–15.

28. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. Hum Reprod. 2016 Dec;31(12):2841–2855.

29. Bednarska S, Siejka A . The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? Endokrynol Pol. 2017;68(6):685–93.

30. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. Int J Mol Sci. 2022 Jan 6;23(2):583.

31. Ibanez L., Oberfield S.E., Witchel S.F., Auchus R.J., Chang R.J., Codner E., Dabadghao P., Darendeliler F., Elbarbary N., Gambineri A., et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. Horm. Res. Paediatr. 2017;88:371–395.

32. Fenichel P., Rougier C., Hieronimus S., Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? Ann. d'Endocrinol. 2017;78:176–185.

33. Ilie I.R., Georgescu C.E. Polycystic Ovary Syndrome-Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA. Adv. Virus Res. 2015;71:25–45.

34. Li Y., Chen C., Ma Y., Xiao J., Luo G., Li Y., Wu D. Multi-system reproductive metabolic disorder: Significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS) Life Sci. 2019;228:167–175.

35. Rocha A.L., Oliveira F.R., Azevedo R.C., Silva V.A., Peres T.M., Candido A.L., Gomes K.B., Reis F.M. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. F1000Research. 2019;8:565.

36. Peretz A, Voskoboinik I, Singh S, Bladen C, Bursztyn M, Grossman E. Chronic exposure to bisphenol A reduces cardiac electrical excitability in adult mice. Cell Physiol Biochem. 2014;34(2):743–56.

37. Rutkowska A., Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertil. Steril. 2016;106:948–958.

38. Sobolewski M., Barrett E.S. Polycystic Ovary Syndrome: Do Endocrine-Disrupting Chemicals Play a Role? Semin. Reprod. Med. 2014;32:166–176.

39. Soave I., Occhiali T., Assorgi C., Marci R., Caserta D. Environmental toxin exposure in polycystic ovary syndrome women and possible ovarian neoplastic repercussion. Curr. Med Res. Opin. 2020;36:693–703.

40. Szczuko M., Kikut J., Szczuko U., Szydłowska I., Nawrocka-Rutkowska J., Ziętek M., Verbanac D., Saso L. Polikistik Over Sendromunda Beslenme Stratejisi ve Yaşam Tarzı - Anlatı İncelemesi. Besinler. 2021;13:2452.

41. Faghfoori Z., Fazelian S., Shadnoush M., Goodarzi R. Polikistik over sendromlu kadınlarda beslenme yönetimi: Bir inceleme çalışması. Diyabet Metabolizması Klinik Araştırması. 2017;11:S429–S432.

42. Muscogiuri G., Altieri B., de Angelis C., Palomba S., Pivonello R., Colao A., Orio F. Kadın doğurganlığına yeni ışık tutmak: D vitamininin rolü. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017;18:273–283.

43. Zhang C., Hu J., Wang W., Sun Y., Sun K. HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS. FASEB J. 2020;34:9563–9574.

44. He F.-F., Li Y.-M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. J. Ovarian Res. 2020;13:1–13.

45. Wang J., Wu D., Guo H., Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. Life Sci. 2019;236:116940.

46. Ianoşi S., Ianoşi G., Neagoe D., Ionescu O., Zlatian O., Docea A.O., Badiu C., Sifaki M., Tsoukalas D., Tsatsakis A., et al. Age-dependent endocrine disorders involved in the pathogenesis of refractory acne in women. Mol. Med. Rep. 2016;14:5501–5506.

47. Baskind N.E., Balen A.H. Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. Best Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016;37:80–97.

48. Zhu J., Chen Z., Feng W.-J., Long S.-L., Mo Z.-C. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. Clin. Chim. Acta. 2019;499:142–148.

49. Li Y., Zheng Q., Sun D., Cui X., Chen S., Bulbul A., Liu S., Yan Q. Dehydroepiandrosterone stimulates inflammation and impairs ovarian functions of polycystic ovary syndrome. J. Cell. Physiol. 2018;234:7435–7447.

50. Jeanes Y., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Diagnostic and methodological challenges. Nutr. Res. Rev. 2017;30:97–105.

51. Liu Y., Liu H., Li Z., Fan H., Yan X., Liu X., Xuan J., Feng D., Wei X. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. Front. Immunol. 2021;12:685724.

52. Stepto N.K., Moreno-Asso A., McIlvenna L., A Walters K., Rodgers R.J. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Unraveling the Conundrum in Skeletal Muscle? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2019;104:5372–5381.

53. Mancini A., Bruno C., Vergani E., D′abate C., Giacchi E., Silvestrini A. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:1667.

54. Mizgier M., Jarząbek-Bielecka G., Wendland N., Jodłowska-Siewert E., Nowicki M., Brożek A., Kędzia W., Formanowicz D., Opydo-Szymaczek J. Relation between Inflammation, Oxidative Stress, and Macronutrient Intakes in Normal and Excessive Body Weight Adolescent Girls with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. Nutrients. 2021;13:896.

55. Zhang R., Liu H., Bai H., Zhang Y., Liu Q., Guan L., Fan P. Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. 2017;86:88–96.

56. Glueck C.J., Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. Metab. 2019;92:108–120.

57. Condorelli R.A., Calogero A.E., Di Mauro M., La Vignera S. PCOS and diabetes mellitus: From insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. Gynecol. Endocrinol. 2017;33:665–667.

58. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr. Rev. 2016;37:467–520.

59. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2023;38(3):401–419.

60. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Human Reproduction. 2023 Sep 5;38(9):1655–79.

61. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20(3):334-352.

62. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med. 2016 Jul 7;375(1):54-64.

63. Peigné M, Dewailly D. Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS). Ann Endocrinol (Paris). 2014;75(4):194-9.

64. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R, Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 93(1):162–168, 2008.

65. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R, Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 98(6): E1088–1096, 2013.

66. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U, The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. BJOG 113(10):1148–1159, 2006.

67. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al, Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 16(4):347 363, 2010.

68. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4565–92.

69. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al, Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab 95(5):2038–2049, 2010.

70. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, et al. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta analysis. Hum Reprod Update 18(2):112–126, 2012.

71. Morotti E, Battaglia B, Fabbri R, et al, Cigarette smoking and cardiovascular risk in young women with polycystic ovary syndrome. Int J Fertil Steril 7(4):301–312, 2014.

72. Carmina E, Lobo RA, Polycystic ovaries in Hirsute women with normal menses. Am J Med 111(8):602–606, 2001.

73. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al, A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 12(6):673–683, 2006.

74. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, et al, Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 16(2):226–229, 2001.

75. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989;38(9):1165-74.

76. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care. 1999;22(6):920-4.

77. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456-88.

78. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. Front Biosci (Elite Ed). 2014 Jan 1;6(1):104-19. doi: 10.2741/e695. PMID: 24389146; PMCID: PMC4341818.

79. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Moran LJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3:CD007506.

80. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2011;17(2):171–83.

81. Teede HJ, Tay CT. Lifestyle interventions in polycystic ovary syndrome: An evidence-based update. Clin Endocrinol (Oxf). 2023;98(4):389–98.

82. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, 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. Endocr Pract. 2015;21(12):1415–26.

83. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4):1233–57.

84. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD003053.

85. Jensterle M, Kravos NA, Goricar K, et al. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:347.

86. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008;23(3):462–77.

87. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2009;161(4):575–82.

88. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Gynecol Endocrinol. 2012;28(7):509–15.

89. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL. Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care. 2005;28(8):2042–4.

90. Rosner W, Hryb DJ, Kahn SM, Nakhla AM, Romas NA. Sex hormone-binding globulin: anatomy and physiology of a new regulatory system. J Steroid Biochem Mol Biol. 1991;40(4-6):813-820.

91. Sahmay S, Atakul N, Tuten A, Aydogan B. Serum AMH levels and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2014;30(3):199–202.

92. Wang R, Mol BWJ, Littlejohn BP, et al. Diagnostic accuracy of biochemical hyperandrogenism to evaluate polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021;27(1):56–76.

93. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015;4:180–3.

94. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44–84.

95. Nobi H, Gille L, Staniek K. İntraselüler generation of reactive oxygen species by mitochondria. Biochem harmacol. 2005; 69: 719-723.

96. Berry Ce, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and pathophysilogical implications. J Physiol. 2004; 555: 589-606.

97. Liochev SI. Reactive oxygen species and the regulation of mammalian oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2013;58:27–39.

98. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.

99. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(9):689–709.

100. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem. 2006;52(4):601–23.

101. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004;37(2):112–9.

102. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(23):5839–48.

103. Baykal A, Sayin AG, Yildizhan B, et al. Evaluation of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. J Clin Lab Anal. 2018;32(2):e22245.

104. Zeber-Lubecka N, Ciebiera M, Hennig EE. Polycystic Ovary Syndrome and Oxidative Stress-From Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2023 Sep 15;24(18):14126.

105. Holesh J.E., Bass A.N., Lord M. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2023. Physiology, Ovulation.

106. Takiguchi S., Sugino N., Kashida S., Yamagata Y., Nakamura Y., Kato H. Rescue of the Corpus Luteum and an Increase in Luteal Superoxide Dismutase Expression Induced by Placental Luteotropins in the Rat: Action of Testosterone without Conversion to Estrogen1. Biol. Reprod. 2000;62:398–403.

107. Uyanikoglu H., Sabuncu T., Dursun H., Sezen H., Aksoy N. Circulating Levels of Apoptotic Markers and Oxidative Stress Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Controlled Descriptive Study. Biomarkers. 2017;22:643–647.

108. Yalcinkaya E., Cakiroglu Y., Doger E., Budak O., Cekmen M., Caliskan E. Effect of Follicular Fluid NO, MDA and GSH Levels on in Vitro Fertilization Outcomes. J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2013;14:136–141.

109. Jimenez P.T., Frolova A.I., Chi M.M., Grindler N.M., Willcockson A.R., Reynolds K.A., Zhao Q., Moley K.H. DHEA-Mediated Inhibition of the Pentose Phosphate Pathway Alters Oocyte Lipid Metabolism in Mice. Endocrinology. 2013;154:4835–4844.

110. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757–772

111. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E336–E345. doi:10.1210/jc.2011-2207

112. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:1–13

113. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016;148:183–193

114. Idicula-Thomas S, Gawde U, Bhaye S, Pokar K, Bader GD. Meta-analysis of gene expression profiles of lean and obese PCOS to identify differentially regulated pathways and risk of comorbidities. Comput Struct Biotechnol J. 2020 Jun 21;18:1735-1745. doi: 10.1016/j.csbj.2020.06.023. PMID: 32695266; PMCID: PMC7352056

115. Vural P, Değirmencioğlu S, Saral NY, Akgül C, Çiftçi S, Erel O. Evaluation of oxidative stress parameters in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(8):516–521. doi:10.1007/BF03346636

116. Orisaka M, Mizutani T, Miyazaki Y, Shirafuji A, Tamamura C, Fujita M, Tsuyoshi H, Yoshida Y. Chronic low-grade inflammation and ovarian dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and aging. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1324429

117. Ho E, Karimi Galougahi K, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. Redox Biol. 2013 Oct 8;1(1):483-91. doi: 10.1016/j.redox.2013.07.006. PMID: 24251116; PMCID: PMC3830063. Sánchez-Rodríguez, Martha A., Mendoza-Núñez, Víctor Manuel, Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 4128152, 32 pages, 2019. **https://doi.org/10.1155/2019/4128152**

118. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-119. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014

119. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril.* 2003;80(1):123–127. doi:10.1016/S0015-0282(03)00551-5

120. Perovic Blagojevic IM, Vekic JZ, Macut DP, et al. Overweight and obesity in polycystic ovary syndrome: association with inflammation, oxidative stress and dyslipidaemia. *British Journal of Nutrition*. 2022;128(4):604-612. doi:10.1017/S0007114521003585.

121. Verit FF, Erel O. Oxidative stress in nonobese women with polycystic ovary syndrome: correlations with endocrine and screening parameters. Gynecol Obstet Invest. 2008;65(4):233–239. doi:10.1159/000113046

122. Verit FF, Erel O. Oxidative stress in nonobese women with polycystic ovary syndrome: correlations with endocrine and screening parameters. Gynecol Obstet Invest. 2008;65(4):233–239. doi:10.1159/000113046

123. Zaki, M., Sherity, S.Y.E., Metkees, M. *et al.* Total antioxidant capacity status in non-obese adolescent females with PCOS: a cross-section study. *Middle East Fertil Soc J* **29**, 51 (2024). https://doi.org/10.1186/s43043-024-00209-2

124. Fatma Ferda Verit, Ozcan Erel; Oxidative Stress in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome: Correlations with Endocrine and Screening Parameters. *Gynecol Obstet Invest* 1 June 2008; 65 (4): 233–239. https://doi.org/10.1159/000113046

125. Perovic Blagojevic IM, Vekic JZ, Macut DP, et al. Overweight and obesity in polycystic ovary syndrome: association with inflammation, oxidative stress and dyslipidaemia. *British Journal of Nutrition*. 2022;128(4):604-612. doi:10.1017/S0007114521003585.).

126. Atakul N, Selek Ş, Yılmaz Köktaşoğlu F, Kılıç BŞ, Gül AZ, Atamer Y. Impact of Copper and Oxidative Stress Index Levels on Insulin Resistance, Lipid Profile and Hormonal Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Istanbul Med J. 2022 May 30;23(2):90-95. doi: 10.4274/imj.galenos.2022.28445

127. (Cakir E, Ozbek M, Ozkaya E, Colak N, Cakal E, Sayki M, Gungunes A, Aliyazicioglu Y, Mentese A, Delibasi T. Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients. J Endocrinol Invest. 2011 Jul-Aug;34(7):e178-82. doi: 10.3275/7352. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21088474).

128. Selveroğlu CN, El Sherity SY, Metkees M, Salem S, Elnahas T, Salama E, Girgiss MW, Youness ER. Evaluation of the relationship between obesity and oxidative stress in patients with adolescent polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(Suppl):S27. doi:10.1016/j.rbmo.2024.104554

129. Gong Y, Luo S, Fan P, Jin S, Zhu H, Deng T, Quan Y, Huang W. Growth hormone alleviates oxidative stress and improves oocyte quality in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Sci Rep. 2020 Oct 30;10(1):18769. doi: 10.1038/s41598-020-75107-4. PMID: 33127971; PMCID: PMC7599233

130. Yifu, P. Evidence for causal effects of polycystic ovary syndrome on oxidative stress: a two-sample mendelian randomisation study. *BMC Med Genomics* **16**, 141 (2023). https://doi.org/10.1186/s12920-023-01581-0

131. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):405–413. doi:10.1210/jc.2006-1864.

132. Khattak M, Usman R, Sultana N, Khattak A. Comparison Of Free Androgen Index In Polycystic Ovary Syndrome And Non-Polycystic Ovary Syndrome Infertile Patients. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2021 Oct-Dec;33(4):577-581. PMID: 35124911.

133. Xu S, Liu Y, Xue K, Liu X, Jia G, Zeng Y, Chen Y. Diagnostic value of total testosterone and free androgen index measured by LC-MS/MS for PCOS and insulin resistance. J Clin Lab Anal. 2022 Nov;36(11):e24739. doi: 10.1002/jcla.24739. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36258308; PMCID: PMC9701831.

134. Patil MV, Patil AR, Nikhade NS, Randad RH. Association of free androgen index with polycystic ovarian syndrome: a hospital-based case–control study. *J Health Allied Sci NU*. 2023;13(3):380–8. doi:10.1055/s-0042-1757445

135. Rahmatnezhad L, Moghaddam-Banaem L, Behrouzi Lak T, Shiva A, Rasuli J. Free androgen index (FAI)'s relations with oxidative stress and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Sci Rep. 2023 Mar 29;13(1):5118. doi: 10.1038/s41598-023-31406-0. PMID: 36991023; PMCID: PMC10060256.

136. Chanukvadze D, Kristesashvili J, Kvashilava N. Correlation of biochemical markers and clinical signs of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and women with non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH). Iran J Reprod Med. 2012 Jul;10(4):307-14. PMID: 25246891; PMCID: PMC4165947.

137. Hahn S, Kuehnel W, Tan S, Kramer K, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. Clin Chem Lab Med. 2007;45(2):202-7. doi: 10.1515/CCLM.2007.031. PMID: 17311509.

138. Guo Z, Jin F, Chen S, Hu P, Hao Y, Yu Q. Correlation between biochemical and clinical hyperandrogenism parameter in polycystic ovary syndrome in relation to age. BMC Endocr Disord. 2023 Apr 23;23(1):89. doi: 10.1186/s12902-023-01346-x. PMID: 37088815; PMCID: PMC10122797.

139. Atakul N, Şermin Kılıç B. The Correlation of Calculated Testosterone Indices with Metabolic Markers in Polycystic Ovarian Syndrome. Cyprus J Med Sci. 2022 Jan 6;6(1):63-68. doi: 10.4274/cjms.2021.2021-199.

140. Yi W, Zhang M, Yuan X, Shi L, Yuan X, Sun M, Liu J, Cai H, Lv Z. A Model Combining Testosterone, Androstenedione and Free Testosterone Index Improved the Diagnostic Efficiency of Polycystic Ovary Syndrome. Endocr Pract. 2023 Aug;29(8):629-636. doi: 10.1016/j.eprac.2023.05.007. Epub 2023 May 22. PMID: 37225042.).

141. (Nur Torun, A., Vural, M., Cece, H., Camuzcuoglu, H., Toy, H., & Aksoy, N. (2011). Paraoxonase-1 is not affected in polycystic ovary syndrome without metabolic syndrome and insulin resistance, but oxidative stress is altered. *Gynecological Endocrinology*, *27*(12), 988–992. https://doi.org/10.3109/09513590.2011.569798).

142. Goodarzi, M., Dumesic, D., Chazenbalk, G. *et al.* Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* **7**, 219–231 (2011). https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217

143. Wijeyaratne CN, Seneviratne Rde A, Dahanayake S, Kumarapeli V, Palipane E, Kuruppu N, Yapa C, Seneviratne Rde A, Balen AH. Phenotype and metabolic profile of South Asian women with polycystic ovary syndrome (PCOS): results of a large database from a specialist Endocrine Clinic. Hum Reprod. 2011 Jan;26(1):202-13. doi: 10.1093/humrep/deq310. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21098627.

144. Ayanoğlu E, Saraç ÖD, Karakaş E. A Case-control Study of Female Genital Measurements in Polycystic Ovary Syndrome and Their Relation to Sexual Function and Genital Perception. Anat J Obstet Gynecol Res. 2025 May 29;2(1):33-39. doi: 10.4274/anajog.galenos.2025.08108

145. (Macut D, Simic T, Lissounov A, Pljesa-Ercegovac M, Bozic I, Djukic T, Bjekic-Macut J, Matic M, Petakov M, Suvakov S, Damjanovic S, Savic-Radojevic A. Insulin resistance in non-obese women with polycystic ovary syndrome: relation to byproducts of oxidative stress. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011 Jul;119(7):451-5. doi: 10.1055/s-0031-1279740. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21667435

146. Wiweko, B., Indra, I., Susanto, C. *et al.* The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes* 11, 114 (2018). https://doi.org/10.1186/s13104-018-3207-y

147. Jocelyne Matar Boumosleh, Scott M Grundy, Jennifer Phan, Ian J Neeland, Alice Chang, Gloria Lena Vega, Metabolic Concomitants of Obese and Nonobese Women With Features of Polycystic Ovarian Syndrome, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 1, Issue 12, 1 December 2017, Pages 1417–1427, https://doi.org/10.1210/js.2017-00323).

148. (Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. Clin Med Res. 2004 Feb;2(1):13-27. doi: 10.3121/cmr.2.1.13. PMID: 15931331; PMCID: PMC1069067.).

149. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? Clin Med Insights Reprod Health. 2019 Sep 9;13:1179558119871921. doi: 10.1177/1179558119871921. PMID: 31523136; PMCID: PMC6734626.).

150. Saei Ghare Naz M, Mousavi M, Mahboobifard F, Niknam A, Ramezani Tehrani F. A Meta-Analysis of Observational Studies on Prolactin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Diagnostics (Basel). 2022 Nov 23;12(12):2924. doi: 10.3390/diagnostics12122924. PMID: 36552931; PMCID: PMC9777544.)

151. Luque-Ramírez M, Quintero-Tobar A, Martínez-García MÁ, de Lope Quiñones S, Insenser M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. Mild hyperprolactinemia in women with polycystic ovary syndrome: insights from a large cross-sectional study. J Clin Transl Endocrinol. 2025;41:100412. doi:10.1016/j.jcte.2025.100412.).

152. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z and Deng X (2020) The Association Between Prolactin and Metabolic Parameters in PCOS Women: A Retrospective Analysis. *Front. Endocrinol.* 11:263. doi: 10.3389/fendo.2020.00263).

153. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Am Fam Physician. 2016 Jul 15;94(2):106-13. PMID: 27419327

154. Atoum MF, Alajlouni MM, Alzoughool F. A Case-Control Study of the Luteinizing Hormone Level in Luteinizing Hormone Receptor Gene (rs2293275) Polymorphism in Polycystic Ovarian Syndrome Females. Public Health Genomics. 2022 Mar 29:1-9. doi: 10.1159/000521971. Epub ahead of print. PMID: 35350019.50)

155. (Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. Med Arch. 2020 Aug;74(4):289-293. doi: 10.5455/medarh.2020.74.289-293. PMID: 33041447; PMCID: PMC7520057.).

156. (Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Katsikis I, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E. Serum luteinizing hormone levels are markedly increased and significantly correlated with Delta 4-androstenedione levels in lean women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2005 Aug;84(2):538-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.017. PMID: 16084906.).

157. (Miriam E. Silfen, Michelle R. Denburg, Alexandra M. Manibo, Rogerio A. Lobo, Richard Jaffe, Michel Ferin, Lenore S. Levine, Sharon E. Oberfield, Early Endocrine, Metabolic, and Sonographic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Comparison between Nonobese and Obese Adolescents, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 88, Issue 10, 1 October 2003, Pages 4682–4688, https://doi.org/10.1210/jc.2003-030617).

158. (Zhang, H., Qiu, W., Zhou, P. *et al.* Obesity is associated with SHBG levels rather than blood lipid profiles in PCOS patients with insulin resistance. *BMC Endocr Disord* 24, 254 (2024). https://doi.org/10.1186/s12902-024-01789-w)..

159. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015;145:213–225. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.06.003

160. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspield MC, Beucler I, Turpin G. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Apr;54(4):455-62. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01245.x. PMID: 11318780.

161. Keefe CC, Goldman MM, Zhang K, Clarke N, Reitz RE, Welt CK (2014) Simultaneous Measurement of Thirteen Steroid Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Control Women Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. PLoS ONE 9(4):e93805. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093805

162. Cho, LW., Sathyapalan, T., Kilpatrick, E.S. *et al.* Androsterone glucuronide to dehydroepiandrosterone sulphate ratio is discriminatory for obese Caucasian women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord* 17, 26 (2017). https://doi.org/10.1186/s12902-017-0177-3