



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA VÜCUT  
KOMPOZİSYONU VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNU ETKİLEYEN  
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Şeyma ESENBÜĞA**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2023**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA VÜCUT  
KOMPOZİSYONU VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNU ETKİLEYEN  
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Şeyma ESENBÜĞA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL**

**BURSA – 2023**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ .....	vi
ÖZET.....	vii
İNGİLİZCE ÖZET.....	xi
GİRİŞ .....	1
I. Polikistik Over Sendromu .....	1
I.A. Tanım ve Sıklık.....	1
I.B. Tanı Kriterleri.....	1
I.C. Etiyopatogenez .....	3
I.C.a. Genetik Faktörler .....	3
I.C.b. Hipotalamus Hipofiz Over Aksında Değişiklikler .....	4
I.C.c. İntraovaryen Faktörler .....	5
I.C.d. Adrenal Steroidogenezde Değişiklikler.....	6
I.C.e. İnsülin Salınımı ve Duyarlılığındaki Bozulmalar .....	7
I.D. Klinik Bulgular .....	7
I.D.a Hiperandrojenizm Bulguları.....	7
I.D.b. Menstrüel Düzensizlik .....	9
I.D.c. Obezite ve Tip 2 Diyabet.....	10
I.D.d. Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık Riski .....	11
I.D.e. İnfertilite .....	11
2. Kemik Metabolizmasının Düzenleyicileri .....	11
2.A. Kemik ve Seks Steroidleri.....	12

2.B. Kemik ve İnsülin .....	12
2.C. Kemik ve D vitamini.....	13
2.D. Kemik ve Obezite .....	13
2.E. Kemik ve Vücut Kompozisyonu .....	14
3. PKOS ve Kemik Doku.....	15
GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
1.Çalışmanın Şekli .....	17
2.Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması .....	17
3. İstatistiksel Yöntem.....	21
BULGULAR .....	22
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	35
KAYNAKLAR.....	41
TEŞEKKÜR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	55

## KISALTMALAR

11 $\beta$ -HSD1: 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1

17(OH)P: 17-hidroksi progesteron

25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D

A4: Androstenodion

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AE-PKOS: Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu (Androgen Excess and PCOS Society)

APA: Adrenal proandrojenler

APG: Açlık plazma glukozu

AR: Androjen reseptörü

BÇ: Bel çevresi

DHEA: Dihidroepiandrostenodion

DHEAS: Dihidroepiandrostenodion sülfat

DHT: Dihidroepiandrostenodion

E1: Östron

E2: Östradiol

ER $\alpha$ : Östrojen reseptörü alfa

ER $\beta$ : Östrojen reseptörü beta

ESE: Avrupa Endokrinoloji Derneği (European Society of Endocrinology)

FOH: Fonksiyonel overyan hiperandrojenizm

FSH: Folikül stimulan hormon

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostatik model değerlendirme (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGF1BP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

IL-6: İnterlökin-6

İD: İnsülin direnci

KMC: Kemik mineral içeriği  
KMD: Kemik mineral dansitesi  
LAP: Lipit birikim ürünü (lipid accumulation product)  
LH: Luteinizan hormon  
mFGS: Modifiye Ferriman Gallway skoru  
MS: Metabolik sendrom  
MS: Metabolik sendrom  
NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)  
OGTT: Oral glukoz tolerans testi  
PKOM: Polikistik over morfolojisi  
PKOS: Polikistik over sendromu  
RANKL: Nükleer faktör kappa-B ligand  
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin  
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin  
ST: Serbest testosteron  
sT3: Serbest tiriyodotironin  
sT4: Serbest tiroksin  
T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus  
TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa  
TSH: Tiroid stimulan hormon  
TT: Total testosteron  
VAİ: Visseral adipozite indeksi  
VKİ: Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil-1:** Overlerde steroidogenez

**Şekil-2:** Adrenal bezlerde steroidogenez

**Şekil-3:** Modifiye Ferriman Gallway skoru

**Şekil-4:** Dahil edilen hasta grubu için akış şeması

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo-1:** PKOS tanı kriterleri

**Tablo-2:** PKOS fenotipleri

**Tablo-3:** LAP ve VAI formülleri

**Tablo-4:** Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

**Tablo-5:** Hasta ve kontrol gruplarında laboratuvar verileri

**Tablo-6:** Biyoelektrik impedans ölçüm verilerinin kıyaslanması

**Tablo-7:** Hasta ve kontrol gruplarında DXA verilerinin karşılaştırılması

**Tablo-8:** KMD ve BIA ölçümlerinin korelasyon analizleri

**Tablo-9:** KMD ile insülin ve HOMA-IR korelasyon analizi

**Tablo-10:** Regresyon analizlerinde BIA verileri ile KMD ilişkisinin incelenmesi

**Tablo-11:** VKİ ve BÇ ölçümlerine göre subgrup analizleri



## ÖZET

Polikistik Over Sendromu (PKOS) oligoamenore, hiperandrojenizm ve overlerde polikistik morfoloji görülmesi ile karakterize, reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluk olup patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Polikistik Over Sendromu ilişkili olduğu mekanik, biyokimyasal ve hormonal değişiklikler sonucunda kemik mineral dansitesini (KMD) etkilemektedir, özellikle obezite ve insülin direnci üzerinden KMD'nin korunması ile ilişkili olabileceği belirtilse de net etkileri ortaya koyulamamıştır.

Çalışmamızda PKOS'nda görülen hormonal değişiklikler ile vücut kompozisyonundaki değişikliklerin incelenmesi ve bunların KMD üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran 38 PKOS tanılı hasta ve 27 sağlıklı birey dahil edildi. Katılımcıların poliklinik başvuruları sırasında biyoelektrik impedans cihazı ile vücut kompozisyonları belirlendikten sonra çeşitli biyokimyasal, hormonal tetkikleri ve KMD ölçümleri retrospektif olarak incelendi.

PKOS grubunda ortalama kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), kas kütlesi ve iskelet kası kütlesi anlamlı yüksek iken beklenenden farklı olarak yağ kütlesi ve visseral yağlanma derecesi kontrol grubuna benzer bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında lomber total, femur boyun, femur total KMD düzeyleri incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Korelasyon analizlerinde tüm bölgeler için KMD VKİ ile korelasyon göstermekteydi. Hasta grubunda kas kütlesi tüm bölgeler için KMD ile anlamlı korelasyon gösterirken yağ kütlesi yalnızca femur ölçümlerinde KMD ile korele bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik Over Sendromu, vücut kompozisyonu, kemik mineral yoğunluğu

## SUMMARY

### **Study of the Variables Influencing Body Composition and Bone Mineral Density in Patients with Polycystic Ovary Syndrome**

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women of reproductive age, characterized by oligomenorrhea, hyperandrogenism and polycystic morphology in the ovaries. The pathophysiology of PCOS is still unknown. As a result of the mechanical, biochemical, and hormonal changes associated with PCOS, bone mineral density (BMD) is impacted. Although it has been suggested that PCOS may help preserve BMD through obesity and IR, its apparent effects have not been demonstrated.

This study aimed to examine the hormonal and body composition changes associated with PCOS and investigate their effects on BMD.

Our study included 38 patients with PCOS and 27 healthy individuals who applied to Internal Medicine and Endocrinology clinics of Bursa Uludağ University Faculty of Medicine. During the applications, participants' body compositions were determined with a bioelectrical impedance device, and biochemical and hormonal tests and BMD measurements were analyzed retrospectively.

Weight, body mass index (BMI), muscle mass, and skeletal muscle mass in the PCOS group were significantly higher than the control group, visceral adiposity and fat mass were comparable. There was no statistically significant difference between the patient and control groups for the lumbar total, femoral neck, or femoral total BMD levels. In the correlation analysis, BMD was correlated with BMI for all regions. Muscle mass was significantly

correlated with BMD for all areas, while fat mass was correlated with BMD only in femur measurements for the PCOS group.

**Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome, body composition, bone mineral density

# GİRİŞ

## I. Polikistik Over Sendromu

### I.A. Tanım ve Sıklık

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935 yılında I.F. Stein ve M. Leventhal tarafından yedi hastalık bir seride tanımlanmış olup, oligo-amenore ve bilateral polikistik over görünümünün birlikteliği şeklinde tarif edilmiştir (1). Ovulatuvar disfonksiyon, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve polikistik over morfolojisi (PKOM) ile kendini gösteren PKOS sıklıkla akne, hirsutizm ve obezitenin eşlik ettiği; glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet (T2DM), dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, koroner kalp hastalıkları, endometriyum kanseri ile ilişkilendirilmiş multisistemik heterojen bir bozukluktur (2–5).

Kullanılan tanı kriterlerine göre farklı sıklıklarda bildirilmiş olsa da reproduktif çağıdaki kadınlarda prevalansının %6-20 arasında olduğu söylenmekte ve bu yaş grubunda en sık görülen endokrinopati olduğu bilinmektedir (3,6,7). Aynı tanı kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda bile dahil edilen popülasyonlardaki farklılıklar, etnik kökene ve androjen fazlalığının fenotipe yansımadaki farklılıklar, ultrasonografi ile antral foliküllerin görünürlüğünün artması gibi etkenler prevalans hesaplamalarının farklı sonuçlanmasına katkıda bulunmuştur (6,8,9).

### I.B. Tanı Kriterleri

PKOS tanısını standardize hale getirmek amacıyla çeşitli tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo-1). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) tarafından 1990 yılında düzenlenen toplantı sonrasında PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovulasyon bulunması gerektiği belirtilmiştir (1,6). Takip eden süreçte

sendromun daha geniş bir spektrum içerdiği fark edilmiş ve Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) ve Amerika Üreme Tıp Derneği (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) tarafından 2003 yılında Rotterdam'da organize edilen toplantı sonucunda yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu toplantıda oligo-anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal olarak kanıtlanması ve overlerde PKOM gösterilmesi şeklinde üç kriter belirlenmiş ve tanı için bu üç kriterden herhangi ikisinin pozitif olması gerektiği ifade edilmiştir (10). Son olarak 2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu (Androgen Excess and PCOS Society, AE-PCOS) tarafından yeni bir düzenleme önerilmiş ve PKOS tanısında hiperandrojenizm ana kriter olarak belirlenmiş, eşlik eden ovulatuvar disfonksiyon ve/veya PKOM bulunması ile tanı koyulması gerektiği belirtilmiştir (11). Her üç toplantıda da PKOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması gerektiği vurgulanmıştır (7).

**Tablo-1:** PKOS tanı kriterleri (11)

NIH kriterleri	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm Kronik anovulasyon
Rotterdam Kriterleri* (*3 kriterden ikisi)	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm Oligo-anovulasyon PKOM
AE-PCOS Kriterleri	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme eşlik eden ovulatuvar disfonksiyon ve/veya PKOM

NIH: National Institutes of Health (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri), AE-PCOS: Androgen Excess and PCOS Society (Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu), PKOM: Polikistik over morfolojisi

Klinik hiperandrojenizm; hirsutizm (modifiye Ferriman Gallovey skoru $\geq$ 8), akne ve androjenik alopesi ile kendini gösterirken biyokimyasal hiperandrojenizm; total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), androstenedion (A4), dihidroepiandrostenedion (DHEA) veya dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeylerinde artış ile tespit edilir. Oligomenore menstrual siklus aralığının 21 günden az veya 35 günden fazla olması, amenore menstrual siklus sayısının yılda 8 siklustan daha az olması

ya da son 1 yılda ardışık 3 veya daha fazla ayda menstrual siklus olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. PKOM ise her iki overde çapı 2-9 mm arasında değişen 12 veya daha fazla folikül olması ya da over volümünün 10 ml'nin üzerine çıkması olarak belirlenmiştir. Rotterdam kriterlerine göre incelendiğinde dört farklı PKOS fenotipi ortaya çıkmaktadır (Tablo-2) (12).

**Tablo-2:** PKOS fenotipleri (12)

	Fenotip A (klasik PKOS)	Fenotip B	Fenotip C (ovulatuvar PKOS)	Fenotip D (nonhiperandrojenik PKOS)
Klinik/biyokimyasal HA	+	+	+	
Oligoanovulasyon	+	+		+
PKOM	+		+	+

PKOS: Polikistik over sendromu, PKOM: Polikistik over morfolojisi

### I.C. Etiyopatogenez

Hastalığın etiopatogenezini net olarak aydınlatılamamış olmakla beraber genetik ve çevresel etmenlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıktığı bilinmektedir (3). Hipotalamus hipofiz over aksında ve gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, intraovaryen faktörler, adrenal steroidogenez defektleri ve insülin salınımı ile duyarlılığındaki bozukluklar gibi pek çok değişken patogeneizde rol oynamaktadır.

#### I.C.a. Genetik Faktörler

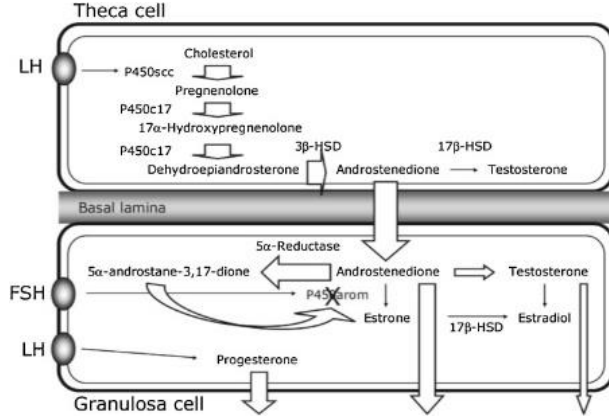
PKOS'un ailesel kümelenme göstermesi hastalığın kalıtsal özellikleri üzerine araştırmalar yapılmasına sebep olmuştur. Ailesel geçişin klasik Mendelyen kalıtım özelliklerine uymadığı, multigenik özellikte ve karmaşık genomik mekanizmalar ile oluştuğu bilinmektedir. PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarının %20-40'ında PKOS geliştiği görülmüştür (3).

Farklı tanı kriterlerine göre tanı almış hastalarda PKOS patogenezinde ortak genomlar saptanmış, Avrupa ve Çin popülasyonlarıyla yapılan çalışmalarda farklı etnisiteye rağmen PKOS ilişkili 16 ortak gen lokusu gösterilmiştir. İnsülin gen ailesinden INSL6 ve INSL4 lokusları, ovulasyon ve folikül gelişimi üzerine etkili olan RLN1 ve RNL2 lokusları, androjen cevabı, adiposit farklılaşması ve endometrial stromal hücre üzerine etkili ZBTB16(PLZF) geni, ovaryen anjiogenez, folikül gelişimi ve adipoz doku üzerine etkili MAPRE1 gen lokusları gibi reproduktif ve metabolik olayları kontrol eden genomlar saptanmıştır (13). Benzer genomik özellikler taşıyan alt tipler tespit edilmiş fakat bu alt tiplerin PKOS tanı kriterlerine göre belirlenmiş fenotiplerle tam olarak örtüşmediği görülmüştür. Bu durum benzer genetik varyantların beslenme özellikleri, vücut kompozisyonu gibi farklı çevresel etmenlerle farklı fenotipler olarak kendini göstermiş olmasıyla açıklanmaktadır (13–15).

### **I.C.b. Hipotalamus Hipofiz Over Aksında Değişiklikler**

Normal menstürel siklusta hipotalamustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı, hipofizden luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) salınımı ile sonuçlanır. LH over teka hücrelerinde androstenodion (A4) yapımını stimüle ederken, FSH granüloza hücrelerinde androjenlerden östron (E1) üretimini uyarır.

PKOS'lu kadınların %70'inde serum LH düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. GnRH salınımının amplitüdü ve frekansındaki artış ile beraber hipofizdeki GnRH duyarlılığının da artması, aynı zamanda overyan hormonların negatif feedback etkisine duyarlılığın azalması sonucu ortaya çıkan LH hipersekresyonu, overlerde androjen üretiminin artması ile sonuçlanır (16).



**Şekil-1:** Overlerde steroidogenez (17).

### I.C.c. İntraovaryen Faktörler

Normal menstrüel siklusta foliküler olgunlaşmayı sağlamak için optimal androjen ve östrojen seviyelerinin sağlanması gerekmektedir ve bu düzenlenmenin nöroendokrin düzenlenmeden çok intraovaryan mekanizmalarla sağlandığı düşünülmektedir. Androjenler östrojen oluşumunda gerekli substratlar olmalarına rağmen düzeyleri arttığında ovulasyonu baskıladığından, teka hücreleri LH reseptörlerinde down-regülasyon ve desensitizasyon geliştirerek intraovaryan mekanizmalar ile androjen üretimini modüle etmektedir. PKOS'lu hastaların overlerinde intraovaryen regülatör sistemdeki bozulmalar sonucunda bu modülasyonun gerçekleşmediği ve LH hipersensitivitesinin olduğu düşünülmektedir. Bu durum fonksiyonel overyan hiperandrojenizm (FOH) olarak adlandırılır (18–20).

PKOS hastalarında FSH'in tam baskılanamaması sonucu yeni folikül gelişimi sürekli uyarılmakta fakat bu foliküller tam maturasyon ve ovulasyon fazına ulaşamayıp 2-8 mm çaplı küçük foliküller şeklinde birkaç ay varlığını sürdürmektedir. Folikül boyutu 10 mm çaptan daha küçük olduğunda 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinin daha yüksek olması nedeniyle A4'ten dihidrotestosteron (DHT) oluşumu artmaktadır. Bu mekanizmalar ile overyan androjen üretimi artmaya devam etmektedir (21).



### **I.C.d. Adrenal Steroidogenezde Değişiklikler**

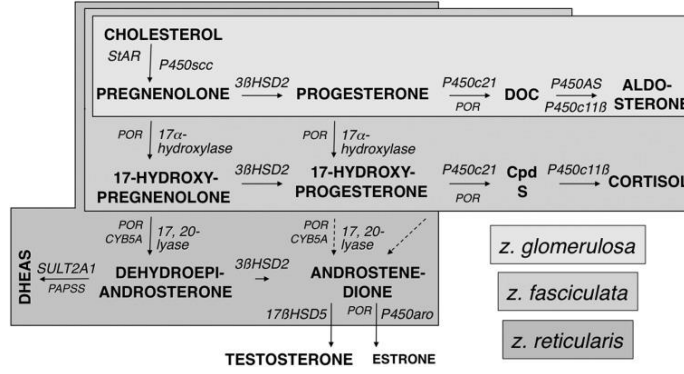
Sağlıklı kadınlarda dolaşımdaki androjenler DHEA, DHEAS, A4, T ve DHT formlarında bulunur. T ve DHT androjen reseptörlerine bağlanarak etki gösteren formlardır, diğerleri ise adrenal proandrojenler (APA) olarak adlandırılır ve androjenik etki gösterebilmeleri için testosterona dönüşmeleri gerekir (22).

DHEAS, adrenal korteksin zona retikularis tabakasında adrenokortikotropik hormon (ACTH) kontrolünde üretilir ve yalnızca adrenal steroidogenezin göstergesidir. DHEA'nın yarısı adrenal zona retikularisten üretilirken, %20'si over teka hücrelerinden ve %30'u ise periferik dokularda DHEAS'tan üretilir (22,23).

Androstenedionun yarısı adrenal zona fasikülatadan yarısı ise overyen stromadan üretilir, hem overlerde hem de adrenal bezlerdeki testosteron ve östronun prekürsörüdür(19).

Testosteron en potent androjen olup %25'i adrenal zona fasikülatadan, %25'i overyen stromadan ve yarısı da periferik dokularda dolaşımdaki androstenediondan üretilir. Dolaşımda büyük çoğunlukta seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanarak taşınır. DHT dolaşımda az miktarda bulunur ve periferik dokuda testosterondan dönüştürülür. Az miktarı adrenal zona fasikülatadan üretilir. T aromataz ile östrojenlere dönüşebilirken DHT dönüşemez (22).

PKOS'lu kadınların %20-30'unda APA artışı saptanmıştır. Peripubertal dönemde APA artışının görüldüğü non klasik konjenital adrenal hiperplazili hastalarla yapılan çalışmalar APA artışının PKOS gelişimini tetiklediğini düşündürmektedir. Buna karşın PKOS'lu hastalarda ACTH'a karşı artmış adrenal yanıt ve artmış adrenal steroidogenezin bir sonucu olarak ortaya çıkmış olması da olasıdır. Yüksek APA düzeylerinin PKOS'lu hastalarda patojen olarak mı yoksa hastalığın sonucu olarak mı görüldüğü tartışmalıdır (22–24).



**Şekil-2:** Adrenal bezlerde steroidenez (19).

### I.C.e. İnsülin Salınımı ve Duyarlılığındaki Bozulmalar

PKOS'lu hastaların obez olanlarının %70'inde, obez olmayanlarının ise %30'unda insülin direnci (İD) saptanmıştır. Normoglisemik PKOS'lu hastalarda hem açlık hem de glukoz bağımlı insülin seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (25). Artan insülin, hem hipofizden LH salınımını uyararak hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üzerinden teka hücrelerinde LH reseptörü sayısını artırarak androjen üretime katkıda bulunur. Yüksek insülin seviyeleri aynı zamanda karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini baskılamakta ve sonuçta dolaşımdaki ST miktarı artmaktadır (26,27). Özellikle kas, yağ ve karaciğer dokusu insüline direnç gösterirken overler ve adrenal bezlerdeki insülin duyarlılığının normal olması bu hasta grubunda hiperandrojenizm gelişimine katkıda bulunmaktadır (28).

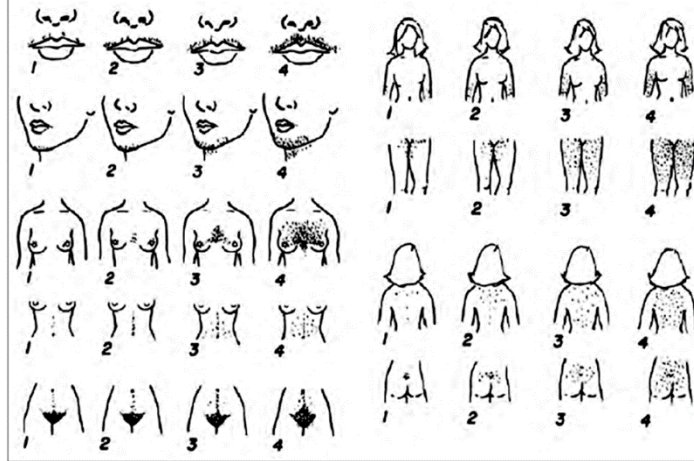
### I.D. Klinik Bulgular

PKOS multisistemik bir bozukluk olup pek çok organ ve sistemi etkileyebilmekte, sendromun klinik bulguları ve şiddeti hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir (29).

#### I.D.a Hiperandrojenizm Bulguları

Hiperandrojenizmin klinik olarak sıklıkla hirsutizm, akne ve saç dökülmesi ile kendini gösterir.

Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların artması ve erkek tipi dağılım göstermesi olarak tanımlanır. PKOS'un en yaygın semptomu olup hastaların yaklaşık %60'ında görülmekte fakat sıklığı ve şiddeti etnik kökene göre değişebilmektedir (30,31). Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey (mFGS) skorumla sistemi ile değerlendirilmektedir. Bu skorumla vücutta üst dudak, çene, göğüs, karın, genital, üst kol, uyluk, sırt ve gluteal bölge olarak 9 bölgeye ayırır ve her bir bölgedeki terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan aralığında puanlandırır (Şekil-4). Toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsutizm varlığını göstermektedir. Bu skorumla sisteminin hastaların etnik köken ve yaş farklılıklarından etkilenmesi, değerlendiren kişiye göre değişmesi, kozmetik tedaviler sonrasında değerlendirmede güçlük yaşanması gibi nedenlerle güvenilirliği sınırlıdır (32,33).



**Şekil-3:** Modifiye Ferriman Gallway skoru (30)

Pilosebace ünitenin inflamatuvar bozukluğu sonucu ortaya çıkan akne vulgaris erişkin kadınlarda hiperandrojenizm ile ilişkilendirilmiştir. Akne tanısı klinik değerlendirme ile koyulmakta, objektif bir değerlendirme ölçeği bulunmamaktadır. AE-PCOS topluluğunun önerilerine göre akne ile başvuran

erişkin kadınların biyokimyasal hiperandrojenizm açısından taranması gerekmektedir (34).

Kadınlarda androjenik alopesi frontal saç çizgisi korunduğu, başın merkezindeki saç miktarı ve kalınlığının azaldığı saç dökülmesidir ve PKOS'un dermatolojik bir bulgusudur. Androjenlerin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber androjenik alopesili kadınların yaklaşık üçte birinde biyokimyasal hiperandrojenizm saptanmıştır (34,35).

Serumda TT, ST, A4, DHEA ve DHEAS düzeylerinde yükselme saptanması biyokimyasal hiperandrojenizm olarak adlandırılabilir. Adrenal proandrojenler olarak adlandırılan DHEA ve DHEAS PKOS'lu kadınların %30'unda yükselmiştir. Serum ST düzeyi direkt ölçüm metodlarıyla saptanabilmektedir fakat bu metodların güvenilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle biyolojik aktif androjen düzeyini belirlemede serum TT ve SHBG düzeyleri kullanılarak hesaplanan serbest androjen indeksi (free androgen index, FAI) gibi formülizasyonlar oluşturulmuştur. Ölçüm yöntemlerinin güvenilirliğinin düşük olması, serum androjen seviyelerinin kliniğe yansımalarının yaş ve etnik gruplara göre farklılık gösterebilmesi gibi kısıtlılıklar nedeniyle PKOS'lu kadınların yalnızca %20-40'ında biyokimyasal hiperandrojenizm tespit edilebilmektedir (22,36).

### **I.D.b. Menstrüel Düzensizlik**

Kronik anovulasyonun bir yansıması olarak PKOS'lu kadınların %50'sinde oligomenore ve %20'inde amenore görülebilmektedir. Hastaların %30'u ise normal menstrüel döngü göstermektedir. Nadiren polimenore ile başvuran PKOS'lu olgular da mevcuttur (37). Sağlıklı kadınlarda ovulasyon sonrası oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteron menstrüel kanamanın oluşumunda etkilidir. Anovulasyon nedeniyle progesteronun azalması ve karşılanamayan östrojen miktarının artışı endometriyumda proliferasyona ve düzensiz kanamalara neden olmaktadır. Obez hastalarda artan periferik östrojen üretimi ve artan insülin seviyeleri hipotalamus hipofiz over aksının bozulmasına ve anovulasyona katkıda bulunur (37,38).

### I.D.c. Obezite ve Tip 2 Diyabet

PKOS'lu hastaların yaklaşık yarısının obez veya fazla kilolu olduğu bilinmekte, çoğunluğunda ise abdominal obezite görülmektedir. Obezite ve buna bağlı artan İD hastalığının yalnızca bir bulgusu olmayıp patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir(39).

PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM sıklığı artmış olup prevelansı vücut kitle indeksindeki (VKİ) artışla paralellik göstermektedir (40). PKOS'lu obez kadınların %30'unda bozulmuş glukoz toleransı görüldüğü ve %7-10'unda ilerleyen yaşlarında aşikar diyabet geliştiği gözlenmiştir (41,42). Avrupa Endokrinoloji Derneği (European Society of Endocrinology, ESE) tüm obez PKOS'lularda ve non-obez, 40 yaşın üzerinde, gestasyonel diyabet (GDM) öyküsü olan ya da ailede T2DM öyküsü olan PKOS'lularda oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile tarama önermektedir. Taramanın hangi hasta grubuna ne sıklıkla yapılması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da yöntem olarak OGTT seçilmesi gerektiği bildirilmiştir (43).

Obeziteden bağımsız olarak PKOS hastalarında abdominal yağlanmanın artmış olması da metabolik sendrom (MS) ve diyabet gelişiminin artması ile sonuçlanmaktadır (44). VKİ abdominal yağ dağılımı hakkında fikir vermediğinden bel çevresi (BÇ), bel/kalça oranı, bel/boy oranı gibi antropometrik ölçümler ile visseral adiposite indexi (VAİ) ve lipit birikim ürünü (lipid accumulation product, LAP) gibi formülizasyonlar da abdominal ve visseral yağlanmanın tespitinde kullanılmaktadır (Tablo-3). Bu formüllerin MS ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede güvenilir olduğu söylenmektedir (45–47).

**Tablo-3:** LAP ve VAİ formülleri (45–47)

$$LAP = (BÇ(cm) - 65) \times TG(mm\text{ol}/l)$$

$$VAİ(kadın)=\left(\frac{BÇ(cm)}{36.58+1.89\times VKİ(kg/m^2)}\right)\times\frac{TG(mm\text{ol/l})}{1.03}\times\frac{1.52}{HDL(mm\text{ol/l})}$$

LAP: lipid accumulation index (lipit birikim ürünü), VAİ: visseral adipozite indeksi, BÇ: bel çevresi, TG: trigliserit, VKİ: vücut kitle indeksi, HDL: high dansity lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)

#### **I.D.d. Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık Riski**

PKOS'ta dislipidemi sıklığı %70 olarak bildirilmiştir ve serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve serbest yağ asidi düzeylerinde artış ile beraber yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir. PKOS artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiş fakat bu ilişkinin sendromun iç içe geçtiği insülin direnci, obezite, glukoz intoleransı, diyabet, hiperlipidemi gibi metabolik faktörlerden de kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (48). Özellikle LDL seviyelerindeki artışın yaş ve VKİ'den bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı kanıtlanmıştır (49,50).

#### **I.D.e. İnfertilite**

PKOS'ta infertilite prevalansı artmıştır. İnfertilite patolojisindeki ana etmenin kronik anovulasyon olduğu düşünülse de ovulasyon indüksiyon tedavilerinin fertilitayı sağlamada her zaman başarılı olmaması altta yatan başka patolojilerin de olduğunu düşündürmektedir. Özellikle insülin direnci ve obezitenin fertilitayı olumsuz etkilediği bilinmektedir(51).

## **2. Kemik Metabolizmasının Hormonal ve Mekanik Düzenleyicileri**

Kemik doku vücudun taşıyıcı sistemini ve hematolojik üretim merkezini oluşturan, metabolizması çeşitli hormonlar, mineraller, diyet içeriği, fiziksel aktivite düzeyi, inflamatuvar faktörler, kilo ve vücut kompozisyonu ile düzenlenen vücudun karmaşık işlevli bir komponentidir (52). Kemik doku

matrisi kalsiyum ve fosfor kaynaklı hidroksiapatit ((Ca)<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>) kristalleri ile tip-1 kollajen ve osteokalsin gibi protein içeriklerinden oluşmaktadır (53). Kemik doku sürekli bir yapım ve yıkım döngüsü içerisinde ve başta parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu, IGF-1, kalsitriol, tiroid hormonları, glukokortikoidler, östrojenler ve androjenler olmak üzere pek çok hormonal değişkenin doğrudan ve dolaylı etkileri ile düzenlenmektedir (54).

## **2.A. Kemik ve Seks Steroidleri**

Östrojen ve androjenlerin kemik mineralizasyonu üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri bulunmaktadır.

Kemik dokuda mezenkimal ve miyeloid prekürsör hücrelerden osteoblast ve osteoklastlara kadar çeşitli hücreler östrojen reseptörü alfa ve beta (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ) ile androjen reseptörü (AR) eksprese etmektedir (55). Östrojenler ER $\alpha$  ve ER $\beta$  reseptörleri üzerine direkt etkileri ile wnt/  $\beta$ -Katenin sinyal yolağını aktive ederek osteoklast farklılaşmasını azaltmakta ve osteoklast apoptozunu uyarmakta, böylelikle kemik resorpsiyonunu baskılamaktadır. Androjenler ise hem AR reseptörleri üzerinden hem de aromatisasyon ile östrojenlere dönüşerek ER reseptörleri üzerinden osteoklastik aktivasyonu azaltmaktadır. Seks steroidlerinin öncelikle osteoklastlar üzerinden antirezorptif etki gösterdiği fakat osteoblast ve osteosit apoptozunu inhibe ederek de kemik kütlelerinin korunmasında rol oynadığı bilinmektedir (56–58).

## **2.B. Kemik ve İnsülin**

Kemik dokudaki osteoblastik ve osteoklastik hücreler insülin reseptörü taşımaktadır. Fizyolojik dozdaki insülinin osteoblast proliferasyon ve aktivasyonunu artırdığı, kollajen sentezini indüklediği ve osteoklast aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (59). Primer etkilerinin yanı sıra IGF-1 üretimini artırarak ve IGF1BP sentezini azaltıp IGF-1 biyoyararlanımını artırarak ve diğer anabolik hormonlara sinerjistik etki göstererek de kemik üzerinde anabolik etki gösterir. Literatürde insülin direncinin kemik sağlığı ile ilişkisi hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Bazı çalışmalar İD ve

hiperinsülineminin kemik turnoverını azalttığını ve KMD'yi artırdığını göstermiş, bazıları da İD ve KMD arasında primer ilişki saptamamasına rağmen İD'nin kemik mikromimarisinde bozulma ve kırık riskinde artışa sebep olduğunu vurgulamıştır (60–63). Yeni çalışmalar ise insülin direncinin VKİ'indeki artış üzerinden KMD'yi dolaylı olarak etkilediğini öne sürmektedir (64). İnsülin ve total vücut kemik mineral içeriği (KMC) arasındaki pozitif korelasyonun VKİ, yaş ve boy gibi faktörlere göre düzeltmeler yapıldıktan sonra tersine döndüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur, bu durum insülin dışı faktörlerin KMC ile ilişkisinin daha kuvvetli olduğunu, insülinin kemik üzerindeki pozitif etkilerinin sanılanın aksine önemli bir düzeyde olmadığını düşündürmektedir (65).

### **2.C. Kemik ve D vitamini**

Steroid hormon grubuna dahil edilen vitamin D kemik mineralizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Kemik üzerindeki etkilerini barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak ve parathormon üretimini baskılayarak gösterir. Serumda en fazla bulunan formu 25-OH vitamin D olup aynı zamanda en stabil form olduğundan serum D vitamini düzeyini saptamak için genellikle bu form ölçülmektedir (66–68). Kemik mineral yoğunluğunun korunmasında, yaşa bağlı osteoporozun önlenmesinde ve kırık riskinin azalmasında vitamin D'nin önemi kanıtlanmıştır (66).

### **2.D. Kemik ve Obezite**

Obezite ve vücut yağ kas dağılımının çeşitli mekanik, biyokimyasal ve hormonal mekanizmalarla KMD ve kemik mikroyapısı üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (69). Genel kanı obezitenin osteoporozdan koruyucu olduğu yönünde olsa da kemik turnoverını farklı yollardan etkilediğinden net bir kanıya varılamamıştır.

Obez hastalarda hem yağ doku hem de yağsız doku kütlesi artmıştır ve bu mekanik yüklenmenin KMD'yi arttırdığı düşünülmektedir. Obezitenin kemik döngüsünü yavaşlattığı, erişkin kemik kütlesine ulaşmada ve



postmenopozal kemik kütlesinin korunmasında pozitif etkili olduğu belirtilmekte fakat özellikle yaşlı popülasyonda düşme riskini arttırdığı da bilinmektedir (70,71). Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitenin selektif olarak bazı kemiklerde KMD'de azalma ve kırık riskinde artış ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (72,73).

Adipoz doku salgıladığı hormonlar ile endokrin organ sınıfına dahil edilmeye başlanmıştır. Aromataz enzimi ile androjenlerden östrojen sentezlemekte, östrojenler kemik üzerine anabolik etki göstermektedir(74). Yağ doku leptin üretiminin kaynağını oluşturmaktadır ve hiperleptineminin kemik üzerine etkileri tartışmalıdır. İn vitro çalışmalar leptinin osteoblast farklılaşmasını uyardığını ve osteoklastogenezisi inhibe ettiğini göstermiş fakat bazı hayvan deneylerinde ise leptinin santral sinir sistemine etkileri üzerinden kemik remodelingini azalttığı görülmüştür (75,76).

Obezite kronik inflamatuvar bir durum olarak kabul edilmektedir ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$ 'nın primer osteoklastojenik sitokin olan nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL) üzerinden kemik yıkımını uyardığı gösterilmiştir (77).

Obez bireylerde 25(OH)D eksikliğinin daha sık olduğu görülmüş fakat kemik üzerine belirgin negatif etki gösterilememiştir. Bu sonuç yağ doku kaynaklı diğer hormonal ve mekanik etkilerin kompensasyonu ile açıklanmaktadır (78).

Adipoz dokuda eksprese edilen 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1(11 $\beta$ -HSD1) enzimi kortizol sentezlemekte ve kortizol artışı KMD üzerine negatif etki göstermektedir (79).

## **2.E. Kemik ve Vücut Kompozisyonu**

Antropometrik ölçümler ve gittikçe daha sık kullanılmaya başlanan elektroimpedans cihazları ile vücut yağ, kas, sıvı, mineral, protein dağılımı hakkında fikir sahibi olmak, özellikle metabolik sendrom ve insülin direnci ile

yakından ilişkili olduğu bilinen visseral yağlanma düzeyini belirlemek mümkün hale gelmiştir.

Vücut yağ ve kas oranlarının KMD'ye etkilerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Kimi çalışmalarda VKİ ile korele olarak yağ kütlesindeki artışın KMD'yi olumlu etkilediği belirtilmiş, kimilerinde ise diğer değişkenler ortadan kaldırıldığında yağ kütlesinin kemik üzerine etkisiz ya da negatif etkili olduğu gösterilmiştir (80–82). Kas kütlesindeki artışın mekanik etkilerle KMD'yi artırdığı kanıtlanmış olmakla beraber kemik mineralizasyonu üzerinde yağ kütlesine kıyasla daha belirgin etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (83,84).

Vücut yağ oranının yanında yağ dağılımının özellikle abdominal yağlanmanın kemiğe etkileri de tartışmalıdır. Obezitenin osteoporozdan koruyucu olduğu yönündeki genel kanının aksine abdominal obezitenin kemik mikroyapısını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (85).

### **3. PKOS ve Kemik Doku**

PKOS endokrin organları etkileyen bir sendromdur ve sendromun pek çok komponenti kemik metabolizması üzerine etkilidir. PKOS'ta bozulan hormonal ve metabolik dengeler ile değişen vücut kompozisyonunun kemik metabolizması üzerine direk ve indirek etkileri olduğu gösterilmiştir.

PKOS'lu kadınlarda normal menstrel siklustaki siklik 17- $\beta$  östradiol salınımı bozulmakta ve erken foliküler fazda serum konsantrasyonları sağlıklı kişilerle farklılık göstermese bile siklus ortalama östradiol üretiminin PKOS'ta azaldığı bilinmektedir. Amenore ve östrojen eksikliği kemik mineralizasyonunda zayıflama ile ilişkilendirilmekte fakat amenoreik kadınlardan PKOS olanlarda KMD'nin daha yüksek saptanması PKOS'ta hipoöstrojenemik etkilerin başka mekanizmalarla kompanse edildiğini düşündürmektedir. PKOS'taki hiperandrojeneminin direkt etkilerle ve periferik

östrojen dönüşümü üzerinden KMD'yi koruyor olabileceği düşünülmüştür (86,87).

PKOS yalnızca seks hormonları üzerinden değil bozulan insülin glukoz metabolizması üzerinden de kemik metabolizmasını etkilemektedir. İnsülinin kemik üzerine anabolizan etkileri bilinmekte ve PKOS hiperinsülinemi ile seyretmektedir. PKOS'lu kadınlarda insülin düzeyleri ile KMD'nin korele olduğu gösterilmiştir (88).

PKOS hastalarında vitamin D eksikliğine sık rastlanmakta ve sendromun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. PKOS'lularda hipovitaminöz D obezite, insülin direnci, menstrüel düzensizlik, infertilite, kardiyovasküler risk artışı ile korele bulunmuştur. D vitamini ve KMD ilişkisi oldukça nettir ve PKOS'taki vitamin D eksikliğinin kemik kaybıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (89).

Obezite ve abdominal yağlanma PKOS'a sıklıkla eşlik etmektedir ve mekanik yüklenme, İD ve aromatisasyon ile KMD üzerine pozitif etki gösterirken kronik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler üzerinden negatif etki gösterebilmektedir. PKOS'lu hastalarda VKİ'nin KMD ile korele olduğu belirtilmiş fakat zayıf PKOS hastalarında da korunmuş KMD düzeyleri saptanması obezitenin tek mekanizma olmadığını göstermiştir (90,91)

PKOS'lu hastalarda VKİ'den bağımsız olarak vücut yağ oranının arttığı görülmüştür fakat yağsız kütle oranı ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (90,92). Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda özellikle üst ekstremitede olmak üzere bölgesel KMD artışı tespit edilmiş, bu durum hiperandrojenemi etkisiyle artan üst ekstremitte kas kütlelerinin mekanik etkisi ile ilişkilendirilmiştir (86,93). PKOS hastalarında vücut kompozisyonundaki değişiklikler ve KMD'ye etkileri hakkında net veriler bulunmamaktadır.

PKOS'lu kadınlarda KMD'nin nasıl etkilendiği tüm bu karmaşık mekanizmalar nedeniyle tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda PKOS olan hastalarda vücut kompozisyonu ve kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1.Çalışmanın Şekli

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.02.2023 tarihli ve 2023-3/40 no'lu kararnamesi ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde "Polikistik Over Sendromu" tanısı ile takip edilmekte olan 38 hastanın ve farklı sebeplerden hastanemize başvurmuş olan 27 sağlıklı bireyin retrospektif ve kesitsel verilerinin değerlendirildiği bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmamızın dâhil edilme kriterlerine uyan toplam 65 katılımcıdan rutin poliklinik başvuruları sırasında aydınlatılmış onamları alınmış ve vücut kompozisyon analizleri yapılmıştır, ayrıca elektronik ortam verileri geriye dönük olarak incelenmiştir.

### 2.Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, PKOS tanısı bulunan ve önceki başvurularında Dual X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) yöntemi ile KMD ölçümü yapılmış olan, 18 yaşından büyük premenopozal dönemdeki kadın hastalar ile kemik metabolizmasını etkileyecek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, önceki başvurularında herhangi bir nedenle DXA çekilmiş olan 18 yaşından büyük premenopozal dönemdeki sağlıklı kadınlar çalışmaya alındı. Gebe olanlar ve kemik metabolizmasını etkileyecek komorbiditesi ya da ilaç kullanımı olan hastalar ile takip süresi boyunca en az bir DXA sonucuna ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi (Şekil-4).

Hastaların PKOS tanılarının Rotterdam kriterlerine göre konulduğu doğrulandı. Bu kriterlere göre hastalarda oligo-anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal olarak kanıtlanması ve overlerde PKOM gösterilmesi kriterlerinden herhangi ikisinin pozitifliği bulunmaktaydı. Menstrual siklus aralığının 21 günden az veya 35 günden fazla olması oligomenore olarak, menstrual siklus sayısının yılda 8 sıklıktan daha az olması ya da son 1 yılda ardışık 3 veya daha fazla ayda menstrual siklus olmaması amenore olarak kabul edildi. Ultrasonografide her iki overde çapı 2-9 mm arasında değişen 12 veya daha fazla folikül olması ya da over volümünün 10 ml'nin üzerine çıkması PKOM olarak değerlendirildi. Klinik hiperandrojenizmin belirlenmesinde hirsutizm ana kriter olarak alındı, hirsutizm değerlendirmesi için mFGS kullanıldı, sekiz ve üzeri puan alınması hirsutismus kabul edildi. Biyokimyasal hiperandrojenizm için serumda ölçülebilen androjen ve proandrojenlerden DHEA, DHEAS, A4, T, DHT artışı baz alındı.

Katılımcıların elektronik ortam verileri geriye dönük incelendi. Düzenli menstrüel sıklusa sahip katılımcıların hormon tetkiklerinin menstrüel döngünün erken foliküler fazında alınmış olmasına dikkat edildi. Amenoreik hastaların ise en yakın tarihteki verileri kullanıldı. Biyokimyasal parametreler için kan tetkiklerinin sabah saatlerinde ve 8-12 saat açlık sonrası alınmış olmasına dikkat edildi.

Serum 25(OH)D seviyelerinin 30 ng/ml ve üzerinde olması yeterli düzey olarak kabul edilirken 20-29 ng/ml arası D vitamini yetersizliği ve 20 ng/ml ve altında olması D vitamini eksikliği olarak değerlendirildi.

İnsülin direncinin belirlenmesinde açlık plazma glukozu (APG) ve insülin düzeyleri kullanılarak hesaplanan homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) değerleri kullanıldı.

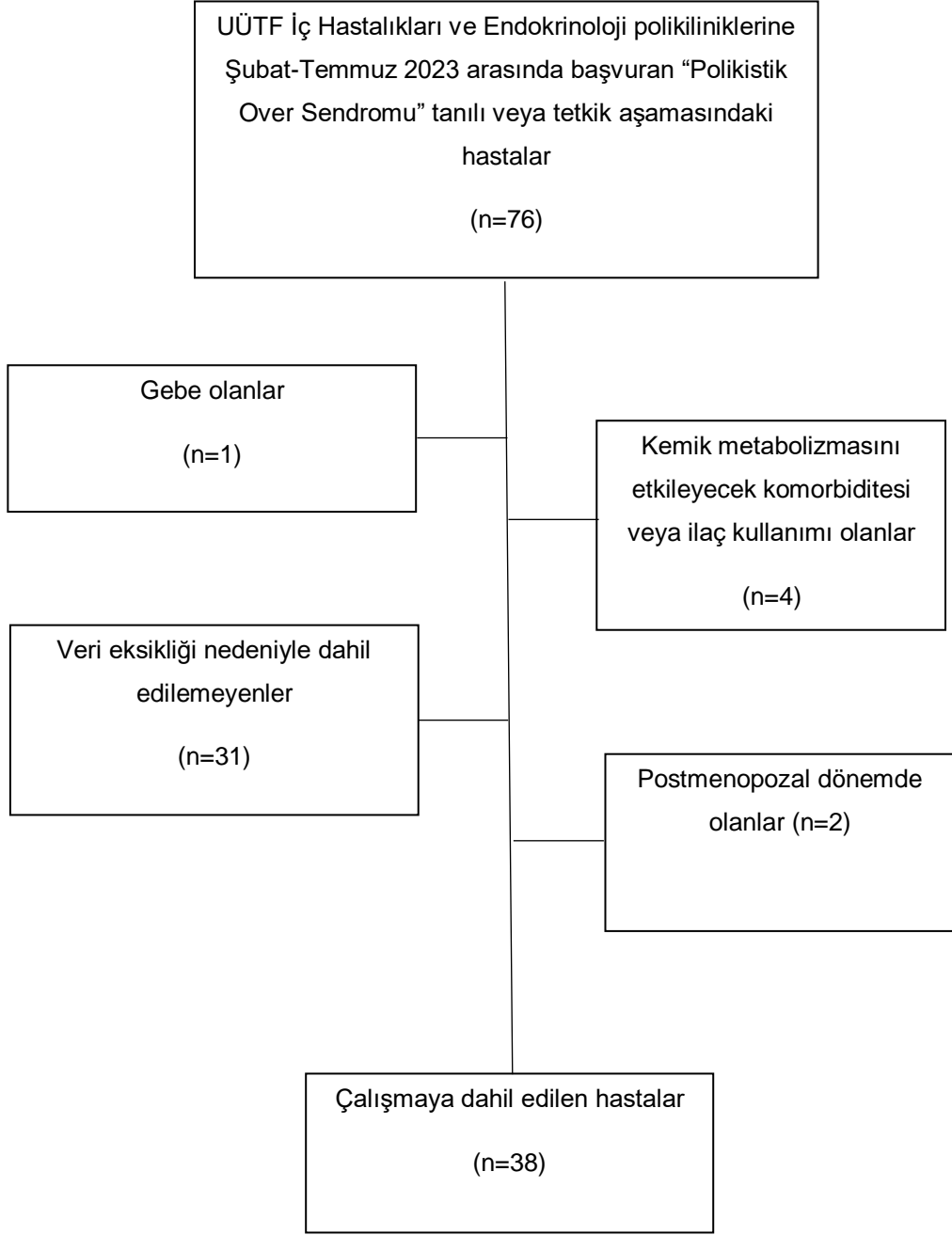
$$HOMA - IR = \frac{APG (mg/dL) \times insülin (mU/L)}{405}$$

HORIZON® DXA sistem cihazı kullanılarak elde edilmiş olan DXA ölçümlerinde lomber 1-4. vertebralar için lomber total (LT) KMD değeri ile femur boyun (FN) ve femur total (FT) KMD değerleri g/cm<sup>2</sup> cinsinden alındı. Katılımcıların premenopozal yaşta olması nedeni ile osteoporoz değerlendirmesinde aynı cins ve yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun göstergesi olan Z skorları kullanıldı. Ölçüm yapılan üç bölgenin herhangi birinde Z skorunun -2 SD ve altında olması yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi olarak değerlendirildi, tüm bölgelerde Z skorunun -2 SD üzerinde olması ise yaşa göre normal kemik kütlesi olarak kabul edildi.

Hastaların poliklinik kontrolleri sırasında kesitsel değerlendirmelerde TANITA MC-780 biyoelektrik impedans (BIA) cihazı ile vücut kompozisyonları değerlendirildi. Değerlendirmenin 8-12 saat açlık sonrası ve hafif kıyafetler ile yapılmasına dikkat edildi. Vücut yağ, kas, iskelet kası ve yağsız kütlesi kilogram ve yüzdesel oran olarak ölçüldü, visseral yağlanma derecesi, kemik mineral kilogramı ile gövde yağ oranı belirlendi. VKİ hastanın vücut ağırlığının boyunun karesine oranlanması ile hesaplandı ve kg/m<sup>2</sup> olarak ifade edildi. VKİ'nin 25'in altında olan hastalar normal/zayıf olarak, 25 ve üzeri olan hastalar fazla kilolu/obez olarak değerlendirildi. Abdominal obeziteyi belirlemede bel çevresi ölçümü kullanıldı, ölçümler superior krista iliaka seviyesinden alındı ve Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) verilerine göre Avrupa toplumu kadınları için 80 cm ve üzeri değerler artmış bel çevresi ölçümü olarak yorumlandı. Antropometrik ve biyokimyasal veriler kullanılarak standardize hale getirilmiş LAP ve VAI formülizasyonları hesaplandı.

$$LAP: (BÇ(cm) - 65) \times TG(mm\text{ol}/l),$$

$$VAİ(kadın) = \left( \frac{BÇ(cm)}{36.58 + 1.89 \times VKİ(kg/m^2)} \right) \times \frac{TG(mm\text{ol}/l)}{1.03} \times \frac{1.52}{HDL(mm\text{ol}/l)}$$



**Şekil-4:** Dahil edilen hasta grubu için akış şeması

### 3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum- maksimum) nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenirken bu ilişkilerin modellenmesinde çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.



## BULGULAR

Çalışmamıza 38 PKOS tanısı konulmuş hasta ve 27 sağlıklı kadın dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $27,68 \pm 5,9$  olup medyan değeri 26,5 (21-45) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $31,85 \pm 6,83$ , medyan değeri 29 (24-45) saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p=0,006$ ). Dahil edilen hastalardan dördünde (% 10,5) eşlik eden komorbidite (karaciğer kist hidatik, Wolf-Parkinson-White sendromu, fasiyal paralizi ve Ailevi Akdeniz Ateşi) ve bunların üçünde bu komorbiditelere yönelik ilaç kullanımı (bisoprolol, asetil salisilik asit, kolşisin) mevcuttu. Kontrol grubunda komorbiditesi veya ilaç kullanımı olan katılımcı bulunmuyordu. Hasta grubunun %18,4'ü ( $n=7$ ) aktif sigara kullanıcısı, %7,9'u ( $n=3$ ) aktif alkol kullanıcısı iken kontrol grubunun tamamı ( $n=27$ ) hiç sigara kullanmamış ve %7,4'ü aktif alkol kullanıcısı idi. Hasta ve kontrol gruplarının menarş yaşı arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,076$ ) (Tablo-4).

**Tablo-4:** Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=27)	P değerleri
Yaş (yıl)	26,5(21:45)	29(24:45)	<b>0,006</b>
Menarş yaşı (yıl)	12(10:14)	12(11:13)	0,076
Sigara			<b>0,036</b>
Aktif içici	7(%18,4)	0	
Hiç içmemiş	31(%81,6)	27(%100)	
Bırakmış	0	0	
Alkol			1,000
Aktif içici	3(%7,9)	2(%7,4)	
Hiç içmemiş	35(%92,1)	25(%92,6)	
Bırakmış	0	0	

Veriler med(min:max) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Hasta grubunda PKOS'a ait özelliklere bakıldığında hastaların tamamında oligoanovulasyon ve hirsutizm mevcut iken %71,1'inde (n=27) ultrasonda PKOM görünümü izlendi. 32 hastada (%84,2) akne yakınması mevcuttu ve gebelik istemi olan 17 hastanın %23,5'inde (n=4) infertilite mevcuttu. Hastaların %71,1'i (n=27) PKOS fenotip A grubunda iken %28,9'u (n=11) fenotip B grubundaydı. Fenotip C ve D saptanmadı.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında FSH ve LH düzeyleri ve LH/FSH oranı arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda ortalama TT seviyeleri  $57,03 (\pm 20,49)$  iken kontrol grubunda  $33,05 (\pm 12,8)$  görüldü. Yine PKOS grubunda A4 düzeyleri ortalama  $3,37 (\pm 1,65)$  bulunurken kontrol grubunda  $1,83 (\pm 1,01)$  olarak hesaplandı. Biyokimyasal hiperandrojenizm değerlendirmesinde ölçülen bu parametrelerin hasta grubunda anlamlı yüksek saptandığı görüldü ( $p<0,001$ ). DHEAS düzeyleri ise hasta grubunda daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p:0,087$ ). Hastaların %28,94'ünde (n=11) artmış DHEAS seviyeleri saptandı. E2, 17(OH)P arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arası prolaktin seviyeleri benzer bulundu. Her iki grup arasında bazal kortizol değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. TSH ve sT4 seviyeleri her iki grupta benzer iken, sT3 düzeyleri hasta grubunda daha yüksek saptandı ( $p<0,017$ ) (Tablo-5).

Her iki grubun PTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda 25(OH)D seviyeleri ortalama  $15,26\pm 11,88 \mu\text{g/L}$ , kontrol grubunda ise  $14,52\pm 7,89 \mu\text{g/L}$  görüldü, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubunun %10,5'inde (n=4) 25(OH)D seviyeleri yeterli düzeyde iken % 73,6'sında (n=28) D vitamini eksikliği, % 15,7'sinde (n=6) D vitamini yetersizliği saptandı. Kontrol grubunun %74,1'inde (n=20) D vitamini eksikliği, %25,9'unda (n=7) D vitamini yetersizliği mevcuttu (Tablo-5).

Hasta ve kontrol grupları arasında açlık plazma glukozunda (APG) anlamlı fark saptanmazken ( $p>0,05$ ) insülin ve HOMA-IR düzeyleri hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,004$  ve  $p=0,002$ ). Kalsiyum, fosfor,

albümin ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-5).

**Tablo-5:** Hasta ve kontrol gruplarında laboratuvar verileri

Hormonal Parametreler			
	Hasta (n=38)	Kontrol (n=27)	P değerleri
FSH (IU/L)	5,08(±1,55)	6,89(±2,46)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
LH (IU/L)	6,61(±3,21)	3,99(±1,81)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
LH/FSH	1,40(±0,74)	0,6(±0,25)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
TT (µg/L)	57,03(20,49)	33,05(±12,8)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
A4 (ng/mL)	3,37(±1,65)	1,83(±1,01)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
DHEAS (µg/dL)	346,82(±161,3)	275,3(±113,67)	0,087 <sup>a</sup>
17(OH)P (ng/mL)	0,89(±0,54)	0,71(±0,51)	0,170 <sup>a</sup>
Prolaktin (µg/L)	15,36(±6,56)	18,09(±8,40)	0,154 <sup>a</sup>
TSH (mU/L)	2,01(±1,12)	1,86(±1,15)	0,468 <sup>a</sup>
sT4 (ng/dL)	1,01(±0,11)	1,02(±0,10)	0,530 <sup>b</sup>
sT3 (ng/L)	2,98(±0,37)	2,80(±0,21)	<b>0,017<sup>b</sup></b>
PTH (ng/L)	75,87(33,86)	71,05(±23,85)	0,527 <sup>b</sup>
25(OH)D (µg/L)	15,26(±11,88)	14,52(±7,89)	0,690 <sup>a</sup>
Biyokimyasal Parametreler			
APG (mg/dL)	84,33(±9,72)	88,95(±15,50)	0,333 <sup>a</sup>
İnsülin (mIU/L)	13,15(±13,98)	7,18(±3,31)	<b>0,004<sup>a</sup></b>
HOMA-IR	2,96(±3,44)	1,43(±0,74)	<b>0,002<sup>a</sup></b>
Kalsiyum (mg/dL)	9,43(±0,39)	9,42(±0,35)	0,965 <sup>b</sup>
Fosfor (mg/dl)	3,54(±0,58)	3,64(±0,44)	0,452 <sup>b</sup>
Albumin (g/l)	46,0(±3,09)	46,41(±2,99)	0,598 <sup>b</sup>
Alkalen fosfataz (U/L)	65,65(±15,97)	65,0(±16,08)	0,877 <sup>b</sup>

Veriler ort(±SD) olarak ifade edilmiştir. FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, TT: Total testosteron, A4: Androstenodion, DHEAS: Dihidroepiandrostenodion sülfat, E2: Östradiol, 17(OH)P: 17 hidroksi progesteron, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, PTH: Parathormon, 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D, APG: Açlık plazma glukozu, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi a: Mann-Whitney U Test, b:T-test

Hasta grubunun kilo ortalaması 78,46±21,36 kg; kontrol grubunun ortalama kilosu 68,37±14,59 kg hesaplandı. Hasta grubunda ortalama VKİ 29,58±7,75, medyan değeri 29.1(16,7-53,8); kontrol grubunda ortalama VKİ 25,8(±5,61), medyan değeri 24.1(18-38,3) görüldü. Hasta grubunda kilo ve VKİ anlamlı yüksek saptandı (p=0,042 ve p=0,038). Bel çevresi ölçümü kontrol grubunda daha düşük görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,055). Hasta grubunda yağsız kütle, kas kütlesi ve iskelet kası kütlesi anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,028). Yağ kütlesi, gövde yağ kütlesi ve visseral yağlanma düzeyi hasta grubunda daha yüksek bulunmakla beraber kontrol grubu ile aralarındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo-6).

**Tablo-6:** Biyoelektrik impedans ölçüm verilerinin kıyaslanması

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=27)	P değerleri
Kilo (kg)	78,46(±21,36)	68,37(±14,59)	<b>0,042</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,58(±7,75)	25,8(±5,61)	<b>0,038</b>
BÇ (cm)	93,24(±21,93)	83,85(±14,66)	0,055
Bel/Boy	0,57(±0,13)	0,51(±0,09)	0,059
Bel/Kalça	0,85(±0,08)	0,82(±0,07)	0,072
Yağsız kütle (kg)	50,58(±8,43)	46,61(±5,78)	<b>0,028</b>
Yağ kütlesi (kg)	27,94(±14,57)	21,76(±9,81)	0,062
Kas kütlesi (kg)	48,02(±8,02)	44,25(±5,50)	<b>0,028</b>
Gövde yağ kütlesi (kg)	13,64(±7,22)	10,49(±5,41)	0,060
Kemik mineral kütlesi (kg)	2,56(±0,42)	2,36(±0,28)	<b>0,030</b>
İskelet kas kütlesi (kg)	28,63(±4,77)	26,38(±3,27)	<b>0,028</b>
Visseral yağlanma	5,65(±4,17)	4,07(±2,75)	0,139
LAP	237,7(±223,03)	131,0(±112,39)	<b>0,027</b>
VAİ	3,41(±2,01)	2,74(±1,49)	0,257

Veriler ort(±SD) olarak ifade edilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, LAP: Lipit birikim ürünü, VAİ: visseral adipozite indeksi

DXA ile ölçülen KMD ve Z skorları LT, FN ve FT bölgeleri için ayrı ayrı incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,005$ ). Ortalama LT KMD kontrol grubunda, FN ve FT KMD ortalamaları ise hasta grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen aradaki bu fark anlamlı bulunmadı (Tablo-7).

Z skorları incelenerek ölçüm yapılan üç bölgenin herhangi birinde Z skorunun  $\leq -2$  olması yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi olarak değerlendirildi, tüm bölgelerde Z skorunun  $> -2$  olması ise yaşa göre normal kemik kütlesi olarak kabul edildi. Hasta grubunda 2 hastada (%5,2) yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi saptandı. Kontrol grubunda ise tüm katılımcılar yaşa göre normal kemik kütlesine sahipti.

**Tablo-7:** Hasta ve kontrol gruplarında DXA verilerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=37)	Kontrol (n=27)	P değerleri
LT KMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,995(±0,09)	1,015(±0,09)	0,398
FN KMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,830(±0,11)	0,750(±0,37)	0,355
FT KMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,990(±0,13)	0,960(±0,11)	0,476
LT Z Skoru	-0,37(±0,93)	-0,18(±0,84)	0,424
FN Z Skoru	-0,16(±1,0)	-0,21(±1,15)	0,856
FT Z Skoru	0,33(±1,1)	0,17(±0,9)	0,518

Veriler ort(±SD) olarak ifade edilmiştir. KMD: Kemik mineral dansitesi, LT: Lomber total, FN: Femur boyun, FT: Femur total

Hasta ve kontrol grupları tablo-8'de gösterildiği üzere LT KMD, FN KMD, FT KMD'nin BIA ölçüm verileri ile korelasyonu incelendi. Her iki grupta da VKÍ tüm bölgelerde KMD ile anlamlı korelasyon gösterdi, bu korelasyon FT KMD için yüksek derecede anlamlılığa sahipti.

Hasta grubunda LT KMD kas kütlesi, iskelet kası kütlesi, gövde yağ kütlesi ve visseral yağlanma derecesi ile orta düzeyde anlamlı korelasyon

gösterdi. FN KMD hasta grubunda yağ kütlesi, gövde yağ kütlesi ve visseral yağlanma derecesi ile orta derecede; kas kütlesi, iskelet kas kütlesi ile yüksek derecede anlamlı korelasyon gösterirken FT KMD ise hem yağ kütlesi hem de kas ve iskelet kası kütleleri ile yüksek derecede anlamlı korelasyon gösterdi.

Kontrol grubuna bakıldığında LT KMD yağ ve gövde yağ kütlesi, kas ve iskelet kası kütlesi ile orta derecede anlamlı korelasyon göstermekte idi. FN KMD için BIA ölçümleri ile anlamlı korelasyon gözlenmezken FT KMD yağ ve gövde yağ kütlesi ile orta derecede, kas ve iskelet kası kütleleri ile yüksek derecede korele bulundu.

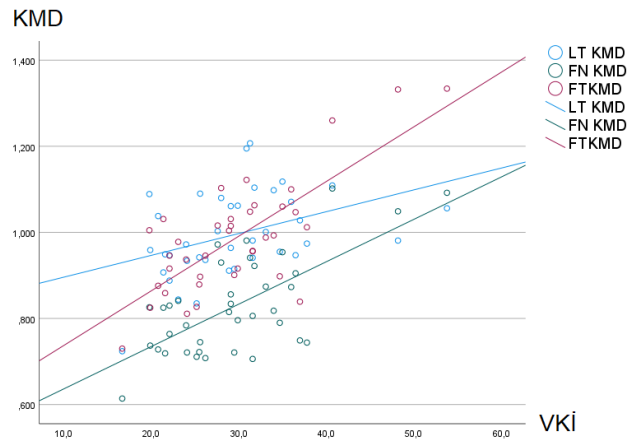
**Tablo-8:** KMD ve BIA ölçümlerinin korelasyon analizleri

	LT KMD		FN KMD		FT KMD	
	Kontrol (n=27)	Hasta (n=38)	Kontrol (n=27)	Hasta (n=38)	Kontrol (n=27)	Hasta (n=38)
VKİ	r: 0,345 p: 0,005	r: 0,398 p: 0,013	r: 0,282 p: 0,023	r: 0,671 p: <0,001	r: 0,675 p: <0,001	r: 0,751 p: <0,001
Bel çevresi cm	r: 0,297 p: 0,016	r: 0,294 p: 0,073	r: 0,290 p: 0,019	r: 0,618 p: <0,001	r: 0,656 p: <0,001	r: 0,714 p: <0,001
Yağ kütlesi kg	r: 0,423 p: 0,028	r: 0,285 p: 0,083	r: 0,158 p: 0,431	r: 0,605 p: <0,001	r: 0,505 p: 0,007	r: 0,703 p: <0,001
Kas kütlesi kg	r: 0,552 p: 0,003	r: 0,507 p: 0,001	r: 0,327 p: 0,096	r: 0,741 p: <0,001	r: 0,748 p: <0,001	r: 0,756 p: <0,001
Yağsız kütle kg	r: 0,553 p: 0,003	r: -0,222 p: 0,181	r: 0,328 p: 0,095	r: -0,410 p: 0,011	r: 0,747 p: <0,001	r: -0,501 p: 0,001
Gövde yağ kütlesi kg	r: 0,395 p: 0,041	r: 0,325 p: 0,046	r: 0,160 p: 0,426	r: 0,599 p: <0,001	r: 0,459 p: 0,016	r: 0,679 p: <0,001
İskelet kas kg	r: 0,553 p: 0,003	r: 0,506 p: 0,001	r: 0,328 p: 0,095	r: 0,740 p: <0,001	r: 0,747 p: <0,001	r: 0,755 p: <0,001
Visseral yağlanma	r: 0,421 p: 0,029	r: 0,447 p: 0,005	r: 0,022 p: 0,912	r: 0,646 p: <0,001	r: 0,216 p: 0,300	r: 0,670 p: <0,001
Kemik mineral kg	r: 0,585 p: 0,001	r: 0,486 p: 0,002	r: 0,350 p: 0,074	r: 0,725 p: <0,001	r: 0,733 p: <0,001	r: 0,744 p: <0,001
LAP	r: 0,389 p: 0,049	r: -0,012 p: 0,945	r: 0,179 p: 0,382	r: 0,336 p: 0,039	r: 0,445 p: 0,023	r: 0,359 p: 0,027

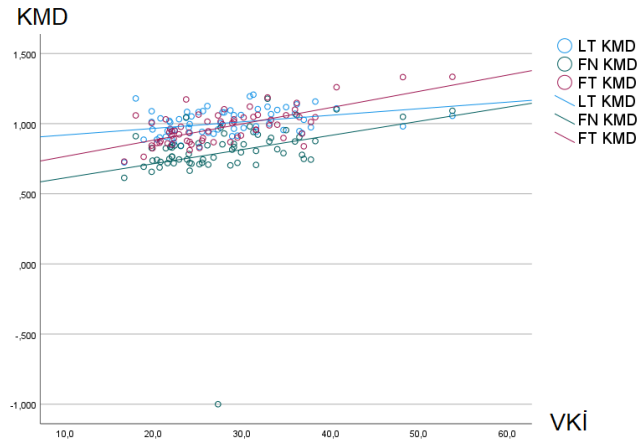
LT: Lomber total, FN: Femur boyun, FT: Femur total, KMD: Kemik mineral dansitesi, LAP: Lipid accumulation product(lipit birikim ürünü)

BIA ölçümü ile saptanan kemik mineral kütlesi hem hasta hem kontrol grubunda LT KMD için orta derecede, FT KMD için ise yüksek derecede anlamlı korelasyon göstermekte iken FN KMD için yalnızca hasta grubunda yüksek derecede anlamlı korelasyon gösterdi (Tablo-8).

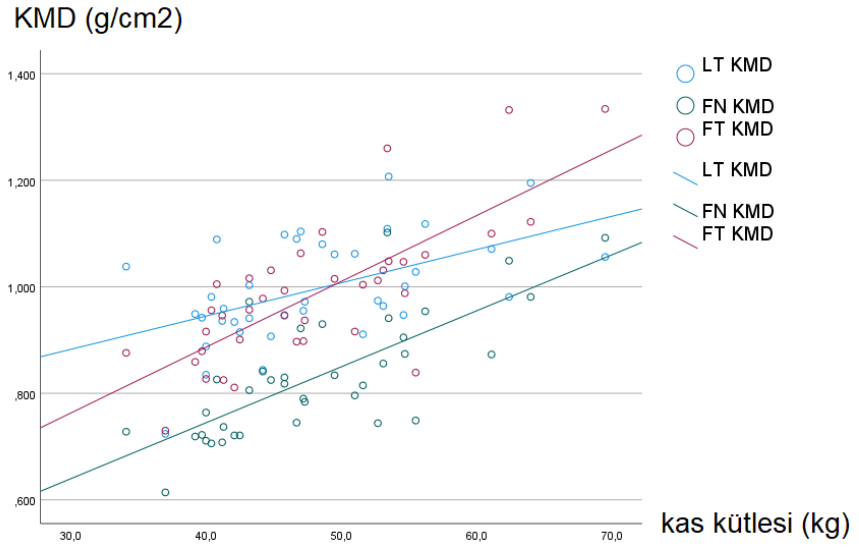
Hastaların kas kütlesi ve iskelet kası kütlesi androjen düzeyleri ile (T ve A4) anlamlı korelasyon göstermedi.



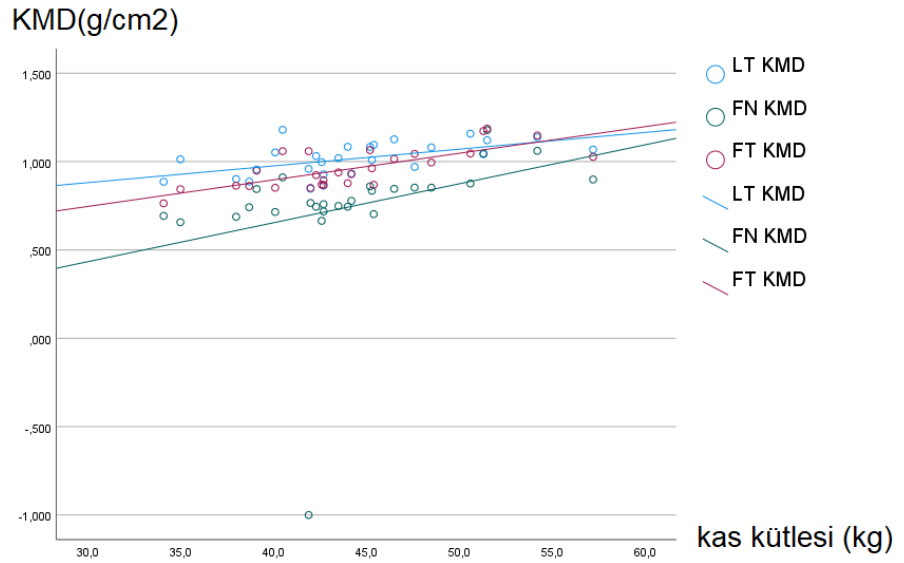
**Grafik-1:** Hasta grubunda KMD-VKİ ilişkisi



**Grafik-2:** Kontrol grubunda KMD-VKİ ilişkisi

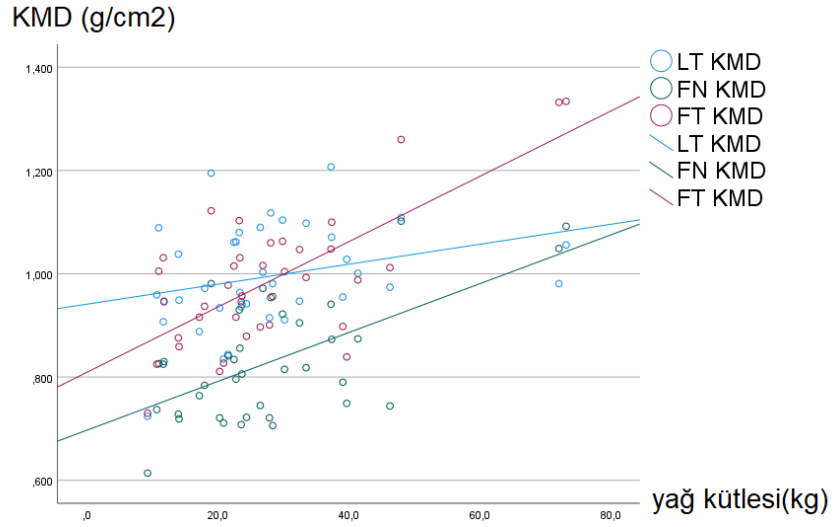


**Grafik 3:** Hasta grubunda KMD-kas kütlesi ilişkisi

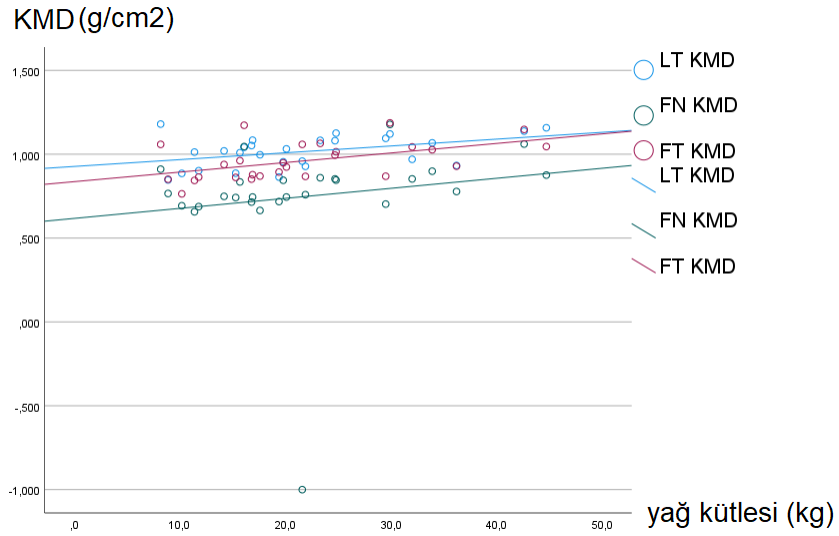


**Grafik 4:** Kontrol grubunda KMD-kas kütlesi ilişkisi





**Grafik 5:** Hasta grubunda KMD-yağ kütlesi ilişkisi



**Grafik 6:** Kontrol grubunda KMD-yağ kütlesi ilişkisi

İnsülin ve HOMA-IR düzeylerinin KMD ile korelasyonlarına bakıldığında yalnızca hasta grubunda FN ve FT KMD için orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (Tablo-9).

HOMA-IR düzeyleri hem hasta hem kontrol grubunda yağ ve gövde yağ kütlesi ile orta düzeyde pozitif korelasyon gösterirken ( $p < 0,005$  ve hasta

r=0,560, r=0,532; kontrol r=0,424 r=0,425) yalnızca hasta grubunda FT, FN KMD ve Z skorları ile güçlü pozitif korelasyon göstermekteydi (p<0,05 ve r değerleri sırasıyla 0,503; 0,510; 0,491; 0,492).

**Tablo-9:** KMD ile insülin ve HOMA-IR korelasyon analizi

	LT KMD	LT KMD	FN KMD	FN KMD	FT KMD	FT KMD
	Kontrol (n:26)	Hasta (n:36)	Kontrol (n:26)	Hasta (n:36)	Kontrol (n:26)	Hasta (n:36)
İnsülin (mU/L)	r: -0,233 p: 0,251	r: 0,190 p: 0,266	r: 0,010 p: 0,962	r: 0,486 <b>p: 0,003</b>	r: -0,100 p: 0,626	r: 0,487 <b>p: 0,003</b>
HOMA-IR	r: -0,120 p: 0,559	r: 0,194 p: 0,256	r: 0,027 p: 0,895	<b>r: 0,510</b> <b>p: 0,001</b>	r: 0,034 p: 0,867	<b>r: 0,503</b> <b>p: 0,002</b>

LT: Lomber total, FN: Femur boyun, FT: Femur total, KMD: Kemik mineral dansitesi, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi

Basit regresyon analizinde VKİ, kas kütlesi, yağ kütlesi ve iç yağlanma ölçümleri tüm bölgelerde KMD ile pozitif anlamlı ilişki gösterirken insülin ve HOMA-IR değerlerinin KMD ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Çoklu lineer regresyon analizleri ile model 1’de kas ve yağ kütlesi beraber incelendi, yağ kütlesi tüm bölgelerde anlamlılığını yitirirken kas kütlesinin pozitif anlamlı ilişkisini korumakta olduğu görüldü. Model 1’e VKİ eklenerek oluşturulan model 2’de kas kütlesi femur ölçümlerinde KMD ile pozitif anlamlı ilişkisini korurken yağ kütlesi ve VKİ anlamlı ilişki göstermedi. Model 3’te ise yağ ve kas kütleleri ile iç yağlanma düzeyi beraber değerlendirildiğinde KMD ile anlamlı ilişkisini koruyan yalnızca kas kütlesi olurken yağ kütlesi negatif yönde fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki gösterdi. Model 1’e iç yağlanma eklendiğinde (model 3) yalnızca LT KMD ölçümünün daha yüksek oranla açıklanabildiği görüldü (model 1 için adj R<sup>2</sup>=0,274, model 3 için adj R<sup>2</sup>=0,316) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Regresyon analizlerinde BIA verileri ile KMD ilişkisinin incelenmesi

	Basit Lineer Regresyon			Çoklu Lineer Regresyon						
	Sß	R <sup>2</sup>	p	Model 1 p=0,002 adj R <sup>2</sup> =0,274	Model 2 p=0,004 adj R <sup>2</sup> =0,273	Model 3 p=0,002 adj R <sup>2</sup> =0,316	Sß	p	Sß	p
VKI	0,405	0,164	0,013		0,412	0,337				
Kas kütlesi (kg)	0,518	0,268	0,001	0,530	0,413	0,063	0,385	0,045		
Yağ kütlesi(kg)	0,359	0,129	0,031	0,052	0,772	0,484	-0,593	0,116		
İç yağlanma	0,485	0,235	0,003				0,787	0,050		
FN KMD				Model 1 p<0,001 adj R <sup>2</sup> =0,0,381	Model 2 p<0,001 adj R <sup>2</sup> =0,374	Model 3 p<0,001 adj R <sup>2</sup> =0,349				
	Sß	R <sup>2</sup>	p	Sß	P	Sß	P	P		
VKI	0,597	0,356	<0,001		0,312	0,433				
Kas kütlesi (kg)	0,689	0,475	<0,001	0,622	<0,001	0,011	0,545	0,005		
Yağ kütlesi (kg)	0,399	0,159	0,016	0,038	0,818	0,566	-0,228	0,529		
İç yağlanma	0,472	0,222	0,004				0,335	0,380		
FT KMD				Model 1 p<0,001 adj R <sup>2</sup> =0,389	Model 2 p<0,001 adj R <sup>2</sup> =0,397	Model 3 p<0,001 adj R <sup>2</sup> =0,366				
	Sß	R <sup>2</sup>	p	Sß	P	Sß	P	P		
VKI	0,680	0,462	<0,001		0,466	0,235				
Kas kütlesi (kg)	0,696	0,485	<0,001	0,573	0,001	0,031	0,516	0,007		
Yağ kütlesi (kg)	0,454	0,206	0,005	0,121	0,459	0,497	-0,120	0,736		
İç yağlanma	0,511	0,261	0,002				0,294	0,434		

Model 1: Kas kütlesi ve yağ kütlesi ile oluşturuldu.

Model 2: Kas kütlesi, yağ kütlesi ve VKI ile oluşturuldu.

Model 3: Kas kütlesi, yağ kütlesi ve iç yağlanma ile oluşturuldu.

LT KMD: Lomber total kemik mineral dansitesi, FN KMD: Femur boyun kemik mineral dansitesi, FT KMD: Femur total kemik mineral dansitesi, VKI: vücut kitle indeksi

Hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde VKİ ve BÇ değerlerine göre gruplandırılarak subgrup analizleri yapıldı. VKİ değerleri 25 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olanlar normal veya zayıf, 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlar fazla kilolu veya obez olarak değerlendirildi. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tanımlamalarına göre Avrupa popülasyonu kadınlarında metabolik sendrom kriteri olarak belirenen bel çevresinin 80 cm ve üzeri olması çalışmamızda da kesim noktası olarak kabul edildi. Hem hasta hem kontrol grubundaki LT, FN, FT KMD ölçümleri VKİ<25 ve ≥25 grupları arasında kıyaslandığında anlamlı fark saptandı (p:<0,005). Bel çevresi <80 cm ve ≥80 cm olarak gruplandırıldığında ise yalnızca FT KMD ölçümlerinde anlamlı fark görüldü. İkinci aşama olarak tüm katılımcılardan VKİ <25 olanlar kendi içinde hasta ve kontrol gruplarına ayrıldı ve KMD ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı, benzer şekilde VKİ ≥25 olan hasta ve kontrol gruplarının KMD değerleri arasında da anlamlı fark izlenmedi (Tablo-11).

**Tablo-11:** VKİ ve BÇ ölçümlerine göre subgrup analizleri

KONTROL (n:27)			
	LT KMD	FN KMD	FT KMD
VKİ <25 (kg/m <sup>2</sup> )	<b>p:0,047</b>	<b>p:0,037</b>	<b>p:0,007</b>
VKİ ≥25 (kg/m <sup>2</sup> )			
BÇ <80 (cm)	p:0,256	p:0,075	<b>p:0,014</b>
BÇ ≥80 (cm)			
HASTA (n:38)			
VKİ <25 (kg/m <sup>2</sup> )	<b>p:0,012</b>	<b>p:0,041</b>	<b>p:0,006</b>
VKİ ≥25 (kg/m <sup>2</sup> )			
BÇ <80 (cm)	p:0,093	p:0,058	<b>p:0,021</b>
BÇ ≥80 (cm)			

LT: Lomber total, FN: Femur boyun, FT: Femur total, KMD: Kemik mineral dansitesi, VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi

İnsülin direncinin belirlenmesinde kullanılan HOMA-IR için standardize edilmiş bir kesim noktası bulunmaması nedeni ile sıklıkla kullanılan 2,5 ve 2,7 değerleri kullanılarak yapılan subgrup analizlerinde gruplar arası KMD ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı. PKOS popülasyonu için kullanılabileceği belirtilen kesim noktası olan 2,1 için de gruplar arası KMD değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Reprodüktif çağda en sık görülen endokrinolojik bozukluk olan PKOS'un patogenezinde çoklu hormonal değişiklikler görülmekte ve bu değişikliklerin kemik metabolizmasına farklı etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmamız PKOS ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki çeşitli hormonal ve biyokimyasal parametrelerin, vücut kompozisyonundaki değişikliklerin kıyaslanması ve bu farkların kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırılmasını hedeflemiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının çeşitli hormon ve biyokimyasal tetkikleri ve bazı vücut kompozisyonu ölçümlerinde farklar saptanmasına rağmen kemik mineral yoğunlukları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

PKOS grubuna dahil edilen 38 hastanın yaş ortalaması kontrol grubuna dahil edilen 27 sağlıklı bireyin yaş ortalamasından düşük saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır fakat katılımcıların tümünün premenopozal dönemde olması, menarş yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmaması, her iki grupta da en genç ve en yaşlı bireylerin yaşlarının benzer olması nedenleriyle katılımcılarda yaşa bağlı değişen maksimum kemik kütlesine ulaşılmış olduğu ve postmenopozal yaşların osteoporotik etkilerinin henüz başlamamış olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda PKOS grubunda en sık (%71,1) fenotip A saptanmıştır ve hastaların geri kalanını (%28,9) fenotip B oluşturmaktadır. Fenotip C ve D ise görülmemiştir. PKOS'ta diğer fenotip çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda da fenotip A en yüksek sıklığa sahip görülmüştür. Welt ve ark.nın (94) çalışması ile Dewailly ve ark.nın (95) çalışmasında fenotip A'yı fenotip C ve D'nin takip etmesi bizim çalışmamızda ise bu fenotiplerin görülmemiş olmaları PKOS hastalarından çoğunlukla adet düzensizliği ve hirsutizm şikayeti olanların endokrinoloji ve iç hastalıkları polikliniklerine başvurmaları ve PKOM açısından ultrasonografik değerlendirmelerin subjektif olması ile açıklanmıştır. Aynı zamanda PKOS prevalansının toplumlara göre

değişiklik göstermesinin alt grup prevalans çalışmalarının da farklı sonuçlanmasına neden olduğu düşünülebilir (6).

Gruplar arası laboratuvar tetkiklerinin kıyaslanmalarında FSH, LH, LH/FSH oranları anlamlı farklılık göstermiş, bulgularımız Sharma ve ark.nın (96) çalışmaları ile benzerlik göstermiştir. PKOS hastalarında LH düzeylerinin arttığı önceki çalışmalarda da gösterilmiş, bu durum hipotalamustan GnRH salgısının ve hipofizer GnRH duyarlılığının artması ile ilişkilendirilmiştir (16). LH/FSH oranının PKOS tanı kriterlerinde yeri bulunmamakta ancak orandaki artışın tanıyı destekleyici olduğu belirtilmektedir (97). Saucedo de la Llata ve ark.nın (98) 2016 yılında İspanyol popülasyondan 267 kadın ile yaptığı çalışmada LH/FSH oranı antral folikül sayısı ve insülin direnci ile korele bulunmuş, hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmiştir.

Biyokimyasal hiperandrojenizm değerlendirmesinde DHEA, DHEAS, T, A4, DHT düzeyleri ölçülebilmektedir fakat tüm PKOS hastalarında ölçülen androjen seviyelerinde artış saptanmak zorunda değildir. Adrenal androjen sentezinin bir göstergesi olan DHEAS PKOS hastalarının %30'unda yüksek saptanmıştır (23). Çalışmamızda hasta grubunda TT ve A4 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. DHEAS seviyeleri de PKOS grubunda yüksek olmasına rağmen aradaki fark Khan ve ark.nın (99) çalışmalarından farklı olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda hastaların %28,94'ünde artmış DHEAS seviyeleri saptanmıştır ve bu oran literatürdeki verilere benzer bulunmuştur (99,100).

Fatıma ve ark.nın (101), Sharma ve ark.nın (96) çalışmalarında olduğu gibi PKOS'u otoimmün tiroid hastalıkları ve subklinik hipotiroidi ile ilişkilendiren ve TSH yüksekliği ile insülin direncinin korele olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Çalışmamıza tiroid hormon bozukluğu olan hastalar dahil edilmemiş bu nedenle gruplar arası TSH seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda PKOS grubunda insülin ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. İnsülin direncinin PKOS patogenezinde yer aldığı, sendrom ile yakın ilişkisi literatürdeki pek çok

çalışmada da gösterilmiş olup çalışmamız bu verileri desteklemektedir. (42,102).

Katılımcıların BIA ölçümleri değerlendirildiğinde PKOS grubunda kilo, VKİ, kas kütlesi, iskelet kası kütlesi, yağsız kütle ve kemik mineral kütlesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. BÇ, bel/kalça oranı, yağ kütlesi ve gövde yağ kütlesi ile visseral yağlanma düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre vücut kompozisyonu değişiklikleri VKİ'nden bağımsız olarak metabolik risk oluşturabilmektedir. Abdominal yağlanma ya da android tip yağlanma olarak da adlandırılabilen visseral yağlanmanın tespitinde BÇ ölçümü sık kullanılan bir klinik parametre olup son yıllarda yağ dağılımının belirlenmesinde BIA ölçüm yöntemleri de kullanılmakta fakat altın standart yöntemlerin manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) ile bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri olduğu belirtilmektedir (103). PKOS hastalarında insülin direnci ile ilişkili olarak artmış yağ kütlesi, artmış BÇ değerleri ve artmış visseral yağlanmadan bahsedilse de bizim çalışmamızda bu veriler kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermemiştir. Nitekim MRG ve BT kullanılarak yapılan çalışmalarda da PKOS ve visseral yağlanmanın sanılan kadar bağlantılı olmadığı görülmüştür. Dolfing ve ark.nın (104) obez olmayan hastalarla yaptığı MRG incelemelerinde PKOS grubunda visseral yağlanma kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. Barber ve ark.nın (105) fazla kilolu/obez kadınlarla yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi PKOS grubunda daha yüksek saptanan insülin ve HOMA-IR değerlerine rağmen BÇ ölçümü ve MRG ile gösterilen visseral yağlanma düzeylerinde fark saptanmamış ve PKOS'taki insülin direnci ve visseral yağlanma ilişkisinde başka mekanizmaların da etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Mannerås-Holm ve ark.nın (106) çalışmasında visseral yağlanma değerlendirmesinde bel/kalça oranı PKOS grubunda daha yüksek olmasına rağmen MRG görüntüleri ile incelemede visseral yağlanma düzeylerinde fark gösterilememiş, bel çevresindeki artışın subkutan yağlanmadan kaynaklandığı tespit edilmiş ve yapılan yağ doku biyopsisi



sonrasında PKOS'lu hastalarda insülin direnci visseral yağlanma hacmi ile değil adiposit hacmindeki artışla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunun kas kütlesi ve iskelet kası kütlesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Douchi ve ark.nın (107) çalışmasında PKOS grubunda bölgesel kas kütlesi artışları androjen seviyeleri ile korele bulunmuş, Mario ve ark. (108) ile Carmina ve ark.nın (109) çalışmalarında ise kas kütlesi artışı androjen seviyeleri ile ilişkilendirilememiştir. Bizim çalışmamızda da PKOS grubunda kas kütlesi androjenler ile korelasyon göstermemiş, hastaların kas kütlesindeki artışın genetik özellikler, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

PKOS ve kontrol gruplarımız arasında LT, FN ve FT KMD ölçümleri ile Z skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. PKOS ve KMD ölçümleri ile ilgili bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar çelişkili veriler ortaya konmuştur. Ganie ve ark.nın (110) çalışmasında bizimkinde olduğu gibi PKOS ve kontrol grupları arasında KMD farkı saptanmamış, Karadağ ve ark.nın (111) çalışmasında PKOS grubunda LT ve FN KMD ölçümleri kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Çalışmamızda gruplar arasındaki fark anlamlı olmamakla beraber PKOS grubunun daha düşük LT KMD ve daha yüksek FN ile FT KMD'ye sahip olmasının aksiyel iskelet ve apendiküler iskeletin trabeküler ve kortikal kemik içeriğinin farklı olması ve bu fark nedeniyle yaş ve hormonal değişikliklerden etkileniminin de farklılık göstermesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (112,113). Aynı zamanda çalışmamızda hastaların ekstremitelerdeki bölgesel yağ-kas dağılımları incelenmediğinden bu değişikliklerin mekanik etkilerinin özellikle femur KMD ölçümlerine yansması muhtemeldir. Kemik metabolizmasını etkileyen 25(OH)D, PTH, Ca, P, tiroid hormon ölçümleri kıyaslandığında hasta ve kontrol gruplarında fark saptanmamış fakat yaş ve androjen düzeylerinde anlamlı farklılık olmasına rağmen KMD ölçümlerinde yansması gösterilememiştir.

PKOS'un kemik metabolizmasını farklı yollardan etkilediği bilinmektedir, çalışmamızda PKOS ve kontrol gruplarına ait çeşitli hormonal

veriler ve vücut kompozisyonu ölçümleri ile KMD korelasyonları incelenmiştir. PKOS grubunda tüm bölgelerdeki KMD ölçümleri VKİ, kas kütlesi ve iskelet kası kütlesi, gövde yağ oranı ve visseral yağlanma derecesi ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Yağ kütlesi ise FN ve FT KMD ile korelasyon gösterirken LT KMD ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. Kas ve iskelet kası kütlelerinin KMD ile pozitif korelasyonu önceki çalışmalar ile benzer bulunmuştur (114). Yağ kütlesinin periferik östrojen dönüşümü üzerinden KMD'yi olumlu etkileyebileceği düşünülse de bu konudaki veriler çelişkilidir. Zayıf PKOS hastalarında da KMD'nin korunmuş olması yağ kütlesinin KMD üzerindeki etkilerinin sanıldığı kadar kuvvetli olmadığını göstermiştir (93).

BIA ölçümlerimizdeki yağ kütlesi ve gövde yağ kütlesi değerleri gynoid ve android yağlanma dağılımı hakkında fikir vermemekte, gövde yağ kütlesi ölçümüne meme ve kalça yağ dokusu da dahil olduğundan abdominal yağlanmayı göstermemektedir. PKOS grubunda android yağlanmanın daha fazla olması beklenmekle beraber gruplar arasında BÇ ölçümleri ve bel/kalça oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarımızın android/gynoid yağlanma düzeyleri hakkında elimizde kantitatif ölçüm bulunmadığından yağ kütlesi ölçümlerinin yalnızca femur KMD'leri ile korelasyon göstermesi belki de hastalarımızda gynoid tip yağlanma olması ve bunun femur üzerine mekanik kuvvet etkisi göstermesi ile açıklanabilir. Nitekim Shao ve ark.nın (115) çalışmasında FN ve FT KMD ile yalnızca apendiküler yağ oranının pozitif anlamlı ilişkisi bulunmuş, android/gynoid yağ oranı ile femur KMD arasında ise negatif ilişki gösterilmiştir.

Çoklu regresyon analizleri kas kütlesinin VKİ, yağ kütlesi ve iç yağlanma değerlerinden bağımsız olarak KMD ile pozitif anlamlı ilişki gösterdi. VKİ, yağ kütlesi ve iç yağlanma seviyelerinin ise modellerde anlamlılığını yitirdiği görüldü. Bu veriler KMD için yağ kütlesinden ziyade kas kütlesinin bir belirteç olarak kullanılabileceğini, VKİ'deki artışın özellikle kas kütlesindeki artışla ilişkili olarak KMD ile korelasyon gösteriyor olabileceğini düşündürmüştü, bu açıdan Sotunde ve ark.nın (114) çalışması ile benzerlik göstermiştir. Aynı zamanda bulgular incelendiğinde yağ kütlesi ve İD'yle ilişkilendirilen iç

yağlanma düzeylerinin KMD'yi belirlemede kas kütlesine kıyasla daha düşük öneme sahip olduğu söylenebilmektedir.

Hasta ve kontrol grupları kendi içerisinde VKİ, BÇ, HOMA-IR değerlerine göre ikişer gruba ayrılarak subgrup analizleri yapıldı. Hem hasta hem de kontrol gruplarında VKİ fazla olan alt grupta tüm bölgeler için KMD anlamlı yüksek saptandı, bulgularımız VKİ'de artışın KMD'de artış ile ilişkili olduğunu gösteren diğer pek çok çalışma ile uyumlu bulundu (69). Tüm katılımcılar VKİ'ne göre gruplandırıldığında ve alt grup olarak PKOS olup olmadığına bakıldığında ise gruplar arasında KMD değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde HOMA-IR değerlerine göre yapılan analizlerde de anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda örneklemelerin küçük olduğunu ve PKOS ile KMD ilişkisinde VKİ dışında pek çok mekanizmanın da yer aldığını düşündüğümüzde benzer VKİ değerlere sahip kadınlarda PKOS olup olmamasının KMD üzerine etkisiz olacağı sonucunu çıkarmak zor olacaktır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sayısının az olması, hastaların beslenme ve fiziksel aktivite düzeylerini sorgulamada standardize edilmiş skorlamaların bulunmaması, hasta ve kontrol gruplarının yaş ve VKİ uyumlu olmaması, apendiküler yağ-kas dağılımını ve android-gynoid yağlanma düzeylerini gösteren kantitatif verilerin bulunmaması ve katılımcıların tamamında vitamin D seviyelerinin normal düzeyde olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, PKOS multisistemik bir bozukluk olup çeşitli hormonal mekanizmalarda, vücut kompozisyonlarında ve kemik metabolizmasında değişikliklerle seyretmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hasta grubunda yüksek insülin direnci, VKİ ve kas kütlesi saptanmış, LT, FN ve FT KMD ölçümlerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır. Bu parametrelerin PKOS'ta korunmuş KMD'ye katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Ayrıca KMD ölçümlerinin yağ kütlesinden ziyade kas kütlesi ile pozitif ilişki göstermesi de obezitenin kemik koruyucu etkilerinin kas kütlesi üzerinden sağlıyor olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Azziz R. PCOS: A diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(6):644–8.
2. Güvey H, Çalışkan S, Çelik S, Yılmaz M. Polikistik Over Sendromu Olan Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Sakarya Medical Journal*. 2022 Feb 22;
3. Dumesic DA, Chazenbalk G, Goodarzi MO, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:219–31.
4. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes* 2021;70(2):627–37.
5. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):782–5.
6. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016;31(12):2841–55.
7. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). 2022;1:3.
8. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Human Reproduction*. 2011;26(11):3123–9.
9. Chen X, Yang D, Mo Y, et. al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 ;139(1):59–64.
10. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. 2004;19(1): 41–47.
11. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):146–70.
12. Pan JX, Zhu YH, Hardiman PJ. American, European, and Chinese practice guidelines or consensus of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*. 2018;19(5):354–63.
13. Day FI, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic

- architecture for different diagnosis criteria. Barbara Obermayer-Pietsch. 2018;14:19.
14. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev.* 2022;43(6):927.
  15. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *The BMJ.* 2014;348.
  16. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(4):389–97.
  17. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;3.
  18. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod.* 1995;10(1):75–81.
  19. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467.
  20. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresonsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1686–92.
  21. McNatty KP, Makris A, Reinhold VN, et al. Metabolism of androstenedione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. *Steroids.* 1979;34(4):429–43.
  22. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril.* 2002;77(SUPPL. 4):3–5.
  23. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:213–25.
  24. Nyagolova PV, Koleva DI, Orbetzova MM, Mitkov MD. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrinologiya.* 2016;21(1).
  25. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of Groups of Hyperaiidrogenic Women with Acanthosis Nigricans, Impaired Glucose Tolerance, and/or Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(3):499–507.
  26. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril.* 1993;59(2):323–31.
  27. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3788–90.
  28. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68(5):209–17.

29. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1717–23.
30. Spritzer P, Barone C, Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des.* 2016;22(36):5603–13.
31. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of Facial and Body Terminal Hair Growth in Unselected Black and White Women: Toward a Populational Definition of Hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1345–50.
32. Hassa H, Tanir HM, Yildirim A, et al. The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril.* 2005;84(3):778–80.
33. Aljenaee K, Ghanbar M, Ali S. MON-221 Recalibrating the Modified Ferriman-Gallwey Score in Middle Eastern Women: Population Study. *J Endocr Soc.* 2019;3(Supplement\_1).
34. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2875–91.
35. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, et al. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):69–84.
36. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet.* 2007;370(9588):685–97.
37. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453–62.
38. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5):671–83.
39. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity* 2002 26;26(7):883–96.
40. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):162–8.
41. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A, Du-Naif A. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):165–9.
42. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. 2012;33:981–1030.
43. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018;86:33–43.

44. Escobar-Morreale HF, Millán JLS. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2007;18(7):266–72.
45. Naghshband Z, Kumar L, Mandappa S, et al. Visceral adiposity index and lipid accumulation product as diagnostic markers of metabolic syndrome in South Indians with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(3).
46. Wang H, Liu A, Zhao T, et al. Comparison of anthropometric indices for predicting the risk of metabolic syndrome and its components in Chinese adults: A prospective, longitudinal study. *BMJ Open*. 2017;7(9).
47. Ho SC, Chen YM, Woo JLF, et al. Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *Int J Obes*. 2001;25(11).
48. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(7):399-404.
49. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Medicine*. 2001;111(8).
50. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3).
51. Magzoub R, Kheirelseid EAH, Perks C, et al. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;271:38–62.
52. Noroozadeh M, Amiri M, Farhadi-Azar M, et al. Bone Health in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *Journal of Clinical Densitometry*. 2022;25(4):606–614
53. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12).
54. Jannin A, Kerlan V, Desailoud R. Endocrinology of bone mineralization: An update. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022;83(1):46–53.
55. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017;97(1):135.
56. Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1).
57. Vanderschueren D, Vandendput L, Boonen S, et al. Androgens and Bone. *Endocr Rev*. 2004;25(3):389–425.
58. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017;97(1):135.
59. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetologica*. 2018;55(4):305–14.
60. Huang S, Kaw M, Harris MT, et al. Decreased osteoclastogenesis and high bone mass in mice with impaired insulin clearance due to liver-specific inactivation to CEACAM1. *Bone*. 2010;46(4):1138–45.

61. Thrailkill KM, Lumpkin CK, Bunn RC, et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *American Journal of Physiology*. 2005;289(5 52-5):735–45.
62. Verroken C, Zmierczak HG, Goemaere S, et al. Insulin resistance is associated with smaller cortical bone size in nondiabetic men at the age of peak bone mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(6).
63. De Araújo IM, Parreiras-e-Silva LT, Carvalho AL, et al. Insulin resistance negatively affects bone quality not quantity: the relationship between bone and adipose tissue. *Osteoporosis International*. 2022;31(6):1125–33.
64. Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: Evidence for an indirect effect of insulin resistance? *Diabetologia*. 2004;47(11):1963–8.
65. Choi YJ, Kim DJ, Lee Yet al. Insulin Is Inversely Associated With Bone Mass, Especially in the Insulin-Resistant Population: The Korea and US National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1433–41.
66. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):935–45.
67. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, et al. Calcium&Mineral Metabolism, Extraskelatal Effects of Vitamin D and the Use of Nutritional Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Ankara Med J*. 2014;14(4):162–71.
68. Akkoyun T, Bayramoğlu M, Ekin S, et al. Vitamin D and Its Importance for the Metabolism. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg*. 2014;9(3):213-219
69. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, et al. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(3):372.
70. Neri SGR, Oliveira JS, Dario AB et al. Does Obesity Increase the Risk and Severity of Falls in People Aged 60 Years and Older? A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(5):952–60.
71. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, et al. Bone Density, Microstructure and Strength in Obese and Normal Weight Men and Women in Younger and Older Adulthood. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(5):920–8.
72. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is Not Protective Against Fracture in Postmenopausal Women: GLOW. *Am J Med*. 2011;124(11):1043.
73. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(2):294–300.
74. Leeners B, Geary N, Tobler PN, et al. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017;23(3):300.



75. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *Journal of Endocrinology*. 2002;175(2):405–15.
76. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin Inhibits Bone Formation through a Hypothalamic Relay: A Central Control of Bone Mass. *Cell*. 2000;100(2):197–207.
77. Wei S, Kitaura H, Zhou Pet, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(2):282.
78. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(6).
79. Tomlinson JW, Bujalska I, Stewart PM, et al. The role of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in central obesity and osteoporosis. In: *Endocrine Research*. 2000; 26(4):711-22.
80. Janicka A, Wren TAL, Sanchez MM, et al. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(1).
81. Ma M, Liu X, Jia G, et al. The association between body fat distribution and bone mineral density: evidence from the US population. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1).
82. Salimzadeh A, Abolhasani M, Sedaghattalab M, et al. Relationship between bone density and abdominal visceral fat in premenopausal overweight and obese Iranian women aged 30–50 years. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(5).
83. Marin-Mio RV, Moreira LDF, Camargo M, et al. Lean mass as a determinant of bone mineral density of proximal femur in postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4).
84. Wang MC, Bachrach LK, Van Loan M, et al. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone*. 2005;37(4):474–81.
85. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: A transiliac bone biopsy study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(6).
86. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO, et al. Bone Mineral Density, Androgens, and the Polycystic Ovary: The Complex and Controversial Issue of Androgenic Influence in Female Bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3496–506.
87. Noyan V, Yucel A, Sagsoz N. The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;115(2):200–5.
88. Yüksel O, Dökmetaş HS, Topcu S, et al. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2001;19(4):257–62.
89. Di Bari F, Catalano A, Bellone F, et al. Vitamin D, bone metabolism, and fracture risk in polycystic ovary syndrome. *Metabolites*. 2021;11(2):116.

90. Carmina E, Guastella E, Longo RA, et al. Correlates of increased lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4).
91. Sánchez-Ferrer ML, Arense-Gonzalo JJ, Prieto-Sánchez MT, et al. Anthropometric characteristics of polycystic ovary syndrome and their associations with insulin resistance and lipid profile. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2021;11(12).
92. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2001;16(6).
93. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, et al. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;72(1).
94. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4842–8.
95. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, et al. Oligoanovulation with Polycystic Ovaries But Not Overt Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3922–7.
96. Sharma M, Modi A, Goyal M, et al. Anti-thyroid antibodies and the gonadotrophins profile (LH/FSH) in euthyroid polycystic ovarian syndrome women. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2022;18(1):79.
97. Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, et al. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann Clin Biochem*. 2006;43(Pt-3):217–9.
98. Saucedo de la Llata E, Moraga-Sánchez MR, Romeu-Sarrió A, et al. LH-FSH ratio and Polycystic Ovary Syndrome: A forgotten test? *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(2):84–94.
99. Khan SH, Rizvi SA, Shahid R, et al. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(3):253–7.
100. Carmina E, Longo RA. Increased Prevalence of Elevated DHEAS in PCOS Women with Non-Classic (B or C) Phenotypes: A Retrospective Analysis in Patients Aged 20 to 29 Years. *Cells*. 2022;11(20).
101. Fatima M, Amjad S, Habiba Sharaf Ali Sr, et al. Correlation of Subclinical Hypothyroidism With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Cureus*. 2020;12(5):8142.
102. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Set al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Human Reproduction*. 2016;31(11):2619–31.
103. Zhu S, Li Z, Hu C, et al. Imaging-Based Body Fat Distribution in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:697223.
104. Dolfing JG, Stassen CM, Van Haard PMM, et al. Comparison of MRI-assessed body fat content between lean women with polycystic ovary

- syndrome (PCOS) and matched controls: less visceral fat with PCOS. *Human Reproduction*. 2011;26(6):1495–500.
105. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, et al. Global Adiposity Rather Than Abnormal Regional Fat Distribution Characterizes Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*.2008;93(3):999–1004.
  106. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, et al. Adipose Tissue Has Aberrant Morphology and Function in PCOS: Enlarged Adipocytes and Low Serum Adiponectin, But Not Circulating Sex Steroids, Are Strongly Associated with Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E304–11.
  107. Douchi T, Oki T, Yamasaki H, et al. Relationship of androgens to muscle size and bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(3):445–9.
  108. Mario FM, Do Amarante F, Toscani MK, et al. Lean muscle mass in classic or ovulatory PCOS: Association with central obesity and insulin resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2012;120(9):511–6.
  109. Carmina E, Guastella E, Longo RA, et al. Correlates of increased lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):583–9.
  110. Ganie MA, Chakraborty S, Sehgal A, et al. Bone Mineral Density is Unaltered in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 2018;50(10).
  111. Karadağ C, Yoldemir T, Gogas Yavuz D. Determinants of low bone mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(3).
  112. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ, et al. Rates of Bone Loss in the Appendicular and Axial Skeletons of Women Evidence of Substantial Vertebral Bone Loss Before Menopause. 1986;77(5):1487-91.
  113. Kaya T, Ölmez N, Günaydın R. Postmenopozal Kadınlarda Lomber Omurga ve Femur Kemik Mineral Yoğunluğu ile Hasta Yaşı Arasındaki İlişki. *Osteoporoz Dünyasından*. 2003;9(3):105–8.
  114. Sotunde OF, Kruger HS, Wright HH, et al. Lean Mass Appears to Be More Strongly Associated with Bone Health than Fat Mass in Urban Black South African Women. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(6):628–36.
  115. Shao H Da, Li GW, Liu Y, et al. Contributions of fat mass and fat distribution to hip bone strength in healthy postmenopausal Chinese women. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(5).



## TEŞEKKÜR

Tamamlamıő olduğum tez çalıőmam sırasında bana vakit ayıran, bilgi ve tecrübelerini paylaőan değerli tez danıőmanım Prof. Dr. Özen Öz Gül başta olmak üzere eğitimim sırasında emeiği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmamın hasta toplama sürecindeki destekleri için değerli meslektaőım Dr Abdulkerim Duran, sevgili arkadaőım Dyt Merve İnal'a ve asistanlık süresindeki zorlukları beraber aőtıđımız, birlikte çalıőmaktan zevk aldığım ve beni őanslı hissettiren tüm asistan arkadaőlarıma,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgi ve güvenlerinden asla őüphe duymadığım sevgili annem ve babam ile tüm őikayetlerimi dinleyen ve hayatıma neőe katan kardeőlerime çok teşekkür ederim.

Dr şeyma Esenbuđa

Temmuz, 2023

## ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Bursa'da doğdum. İlköğretimimi Yahya Kemal Beyatlı İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Bursa Rafet Kahraman Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında yerleştiğim İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2018 yılında mezun oldum. 6 Ağustos 2019 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.