

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROTTERDAM, AES VE NATIONAL INSTITUTES OF
HEALTH KRİTERLERİNE UYAN PKOS'LU
HASTALARIN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN VE
İNSÜLİN DİRENCİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Pınar KIRICI
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ebru ÇELİK**

MALATYA – 2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROTTERDAM, AES VE NATIONAL INSTITUTES OF
HEALTH KRİTERLERİNE UYAN PKOS'LU
HASTALARIN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN VE
İNSÜLİN DİRENCİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Pınar KIRICI
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ebru ÇELİK**

MALATYA – 2013

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana her alanda destek olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta tez danışmanım Yrd Doç. Dr. Ebru ÇELİK'e ve bölümümüzün diğer tüm öğretim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma, tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde çalışan hemşire, intörn Dr. ve personellere, hastalarım, bütün ihtisas sürem boyunca beni manevi olarak destekleyen ve her koşulda yanımda yer alan AİLEM'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| TABLolar DİZİNİ..... | iii |
| ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ..... | iv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ..... | v |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1.TANIM VE TARİHÇE | 3 |
| 2.2.TANI KRİTERLERİ..... | 4 |
| 2.2.1. National Institutes of Health (NIH) 1990 kriterleri..... | 4 |
| 2.2.2. ESHRE- ASRM Rotterdam 2003 kriterleri..... | 4 |
| 2.2.3 Androjen Excess Society (AES) ve PKOS society 2009..... | 5 |
| 2.3. ETYOPATOGENEZ..... | 6 |
| 2.3.1. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi..... | 6 |
| 2.3.2. Ovaryen Patoloji..... | 9 |
| 2.3.3. Adrenal Androjen Üretim Artışı..... | 10 |
| 2.3.4. Hipotalamus-Hipofiz-Over Aks Değişiklikleri..... | 10 |
| 2.3.5. Genetik..... | 11 |
| 2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME..... | 12 |
| 2.5. LABORATUAR DEĞERLENDİRME..... | 15 |
| 2.6. PKOS'UN UZUN DÖNEM SAĞLIK SONUÇLARI..... | 17 |
| 2.6.1 Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık..... | 17 |
| 2.6.2 Hipertansiyon..... | 18 |
| 2.6.3 Obezite..... | 18 |
| 2.6.4 Diabetes Mellitus..... | 19 |
| 2.6.5 Kanser..... | 20 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 20 |
| 4. BULGULAR..... | 25 |
| 5. TARTIŞMA..... | 30 |
| 6. ÖZET..... | 33 |
| 7. SUMMARY..... | 35 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 37 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı..... | 12 |
| Tablo 2: WHO'nun obezite sınıflandırması..... | 18 |
| Tablo 3: Aynı popülasyondaki PKOS fenotipinin prevalansı..... | 22 |
| Tablo 4: Hastaların PKOS fenotiplerinin demografik, antropometrik, metabolik, endokrin ve biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması..... | 26 |
| Tablo 5: Hastaların gruplara göre obezite ve insülin direncinin karşılaştırılması.. | 28 |
| Tablo 6: Hastaların gruplara göre IDF tanı kriterinin metabolik sendrom komponentleri, ATP III NIDDM kriterlerine göre dislipidemi bileşenlerinin prevalansının karşılaştırılması..... | 29 |

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Ferriman Gallwey Skorlaması..... | 14 |
| Resim 1: Polikistik overin sonografik görüntüsü..... | 5 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------------------|---|
| A | : Androstenedion |
| ACTH | : Adrenokorikotropik Hormon |
| AES | : Androjen Excess Society |
| ALT | : Alanin Amino Transferaz |
| ASRM | : American Society for Reproductive Medicine |
| AST | : Aspartat Amino Transferaz |
| BUN | : Kan Üre Azotu |
| DHEA | : Dehidroksiepiandrosteron |
| DHEA-S | : Dehidroepiandrosteron Sülfat |
| DHT | : Dihidrotestosteron |
| DKB | : Diyastolik Kan Basıncı |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| E1 | : Östron |
| E₂ | : Östradiol |
| ESHRE | : European Society for Human Reproduction and Embryology |
| FAI | : Free Androjen Index |
| FG | : Ferriman Glallwey |
| FGIR | : Açlık Glukoz İnsülin Oranı |
| FSH | : Folikül Stimüle Edici Hormon |
| GLUT-4 | : Glukoz Transporter Protein 4 |
| GnRH | : Gonadotropin Serbestleştirici Hormon |
| HAİR-AN | : Hiperandrojenizm, İnsülin Rezistansı, Akantozis Nigrikans |
| hCG | : Human Koryonik Gonadotropin |
| HDL | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HOMA-IR | : Homeostasis Model Assessment for İnsulin Resistance |
| hs-CRP | : Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein |
| IGF | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktör |
| IGF-1 | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktör 1 |
| IGF-2 | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktör 2 |
| IGFBP-1 | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1 |
| IGT | : Bozulmuş Glukoz Toleransı |

| | |
|--|--|
| LDL | : Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| LH | : Lüteinize Edici Hormon |
| MetS | :Metabolik Sendromu |
| NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III | |
| NICHD | : National Institute of Child Health and Human Disease |
| NIH | : National Institutes of Health |
| OGTT | : Oral Glukoz Tolerans Testi |
| PKOS | : Polikistik Over Sendromu |
| POM | :Polikistik Ovaryan morfoloji |
| PRL | :Prolaktin |
| QUICKI | : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index |
| FAİ | : Serbest Androjen İndeksi |
| SHBG | : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin |
| SKB | : Sistolik Kan Basıncı |
| sT | : Serbest Testosteron |
| T | : Testosteron |
| TG | : Trigliserid |
| TK | : Total Kolesterol |
| TSH | : Tiroid Stimulan Hormon |
| TSH | : Tiroid Stimüle Edici Hormon |
| TT | : Total Testosteron |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| VLDL | : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| W/H | : Bel/Kalça oranı |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| 17β HSD | : 17-Beta-Hidroksi Steroid Dehidrogenaz |
| 3β HSD | : 3 Beta Hidroksi Steroid Dehidrogenaz |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935’ de Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından amenore, ultrasonografide polikistik over görünümü, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanmıştır. PKOS, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10’unda görülen bir hastalıktır (1). Polikistik over sendromu patogeneğinde, hiperinsülinemiyle beraber olan insülin direnci ve overlerde luteinizan hormona (LH) bağlı androjen yapımında artış anahtar rol oynamaktadır. Hiperinsülinemi overian androjen sekresyonu stimülasyonunu stimüle eder. (2).

PKOS tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış olup tanı için günümüze kadar; National Institutes of Health (NIH) 1990 (3), “Rotterdam Consensus” 2003 (4), “Androjen Excess Society” (AES) ve PKOS Society 2009 (5) göre sınıflandırılmaktadır. PKOS’un patofizyolojisinde, insülin direnci ve sonrasında gelişen hiperinsülineminin önemli bir rolü bulunmaktadır (7).

PKOS’da androjenlerin periferik konsantrasyonu artmaktadır. Obez PKOS’lu hastalarda periferik androjenlerden östrojen yapımı artmaktadır. Böylelikle, vücut östrojen uyarısının etkisi altında kalmaktadır. Ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi düşerek serbest testosteron (sT) seviyesini artırmaktadır. Vücut yağ kitlesindeki artış, vücudun insülin salınımını ve insüline karşı direncinin artmasına neden olmaktadır.

Polikistik over sendromundaki hiperinsülinemi ve insülin direncinin sebebi sadece obezite değildir. İnsülinle uyarılan reseptör otofosforilasyonunun hem obez hem zayıf hastalarda azaldığı saptanmıştır (8). Pratikte kullanılan ölçümlerden biri, açlık glukozun açlık insülinine oranıdır. Bu oranın 4,5’in altında olması insülin direncine işaret eder (7). İnsülin direncini ölçme yöntemleri;

FGIR (Açlık Glukoz İnsülin Oranı) = Açlık serum glukoz konsantrasyonu [mg /dL] / Açlık serum insülin konsantrasyonu (μ U/mL) (7).

HOMA-IR “Homeostasis model assessment for insulin resistance” = Açlık serum insülini [$\mu\text{U/mL}$] X Açlık serum glukozu [mMol/L] /22.5 (11).

Polikistik over sendromunda serbest testosteron düzeyi artmıştır. Total testosteron ölçümünün katkısı daha azdır (12). DHEA-S PKOS’lu kadınların %25’inde normal değerlerin üzerinde bulunmuştur (13). Serbest testosteron dahil androjenlerin kan seviyeleri hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcıdır; tanı için tek kriter değildir ve klinik değerlendirmenin yerini tutmamaktadır. Total testosteron düzeylerinin 200 ng/dL’nin üzerinde olması over ve adrenal tümör DHEA-S düzeylerinin normalin iki katından yüksek olması adrenal tümör araştırılmasını gerektirir (14).

Luteal fazın ortasında ölçülen progesteron düzeyleri ile ovülasyon objektif olarak gösterilebilmektedir. Bazal foliküler fazda 17- hidroksi progesteron ölçümü, polikistik over sendromunun geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir ve 200 ng/dL’nin altındaki değerler tanıdan uzaklaştırmaktadır. Buna ek olarak 17- hidroksi progesteronun 800 ng/dL’nin üzerindeki değerler ise tanı koydurucudur. Bu iki değer arasındaki ölçümlerde ACTH stimülasyon testi yapılır. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide değerler genellikle 1000 ng/dL’nin üzerindedir (14).

Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık olarak %25’inde kadarında hafif artmış prolaktin (PRL) düzeyleri hafif olarak artmıştır (15). Anovulasyonun ayırıcı tanısı için hipotiroidi ve hipertiroidi ekarte edilmelidir. Polikistik over sendromlu hastalarda total kolesterol, trigliserit ve low density lipoprotein (LDL) düzeyleri artmış, high density lipoprotein (HDL) ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır (16).

Polikistik overli kadınlarda insülin direnci sıklığı %2 olarak bildirilmiştir. Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman tayin edilemez. Yaklaşık hastaların üçte biri de normal aralıkta LH seviyelerine sahiptir (17). Endojen LH seviyelerinin VKİ (vücut kitle indeksi) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. PKOS’lu obez kadınlarda LH seviyesinin normal olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı Nisan 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine PKOS ön tanısıyla başvuran hastaların farklı PKOS tanı kriterlerine göre (Rotterdam, AES, National Institutes of Health [NIH]) biyokimyasal değerlerini ve insülin direncini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %4-%12'sinde görülen bir hastalıktır (1). İlk kez 1935'de Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından amenore, ultrasonografide saptanmış polikistik over morfolojisi, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak 7 olguda tanımlanmıştır (18). Bu olgulara araştırmacılar tarafından ovaryen wedge rezekziyonu yapılmış ve 7 hastanın menstrüel düzeninin geri döndüğü saptanmıştır. Over korteksinin kalınlaşmış olduğu ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğü patolojik incelemelerde rapor edilmiştir (19). Wedge rezekziyonu yapılan 7 hastadan 2'sinin gebelik ile sonuçlanmasını Stein ve Leventhal'ı folikülogenez sürecine giren foliküllerin overin kalınlaşmış tunikasını aşamadıkları sonucuna vardirmiştir (20). 1958'de McArthur, Worcester ve Ingersoll ilk olarak PKOS'lu hastalarda idrar tetkiklerinde lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır. 1981'de Swanson ve arkadaşları polikistik overlerin patognomonik ultrasonografik bulgusunu göstermiş ve 1985'de ise Adam ve arkadaşları polikistik overlerin tipik ultrasonografik bulgusunu tanı kriteri olarak tanımlamıştır (21).

Polikistik over ve PKOS birbirlerinden farklı kavramlardır. Ultrasonografik olarak polikistik over yapısı herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda görülebilmektedir. PKOS ise oligo/amenore, anovulasyon, hirsutizm, akne gibi hiperandrojenizm bulgularını içeren semptomlar topluluğudur. Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle kabul görmüştür. PKOS sıklığı %10, ultrasonografik olarak polikistik over görünümü ise %23 olarak literatürde verilmektedir (22).

2.2. TANI KRİTERLERİ

Günümüzde PKOS'un tanı kriterleri için tam bir fikir birliği yoksa da peripubertal dönemde başlangıç gösteren oligo/amenore, hiperandrojenizm bulguları (akne, hirsutizm veya hiperandrojenemi) ve ultrasonografik olarak polikistik over görünümü saptanması genel olarak kabul edilen kriterlerdir.

PKOS tanı kriterleri günümüze kadar; National Institutes of Health (NIH) 1990 (3), Rotterdam Consensus 2003 (4), Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society 2009 (5) olmak üzere toplam 3 konsensus bildirilmiştir.

2.2.1. National Institutes of Health (NIH) 1990 kriterleri

1990 yılında U.S. National Institutes of Health [NIH]'e bağlı National Institute of Child Health and Human Disease [NICHD] konsensusunda kararlaştırılmıştır. Buna göre polikistik over sendromunun majör kriterleri [önem sırasına göre]:

- i) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- ii) oligo/anovulasyon

iii) ve diğer bilinen hastalıkların (Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi) ekarte edilmesi (3).

NIH kriterleri genellikle diğer hastalıkların ayırıcı tanısına dayanır ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbit edilmesi tanı kriterleri arasında yoktur. Muhtemelen nedeni 1990'lı yıllarda ultrasonografinin yaygın olmamasıdır (23).

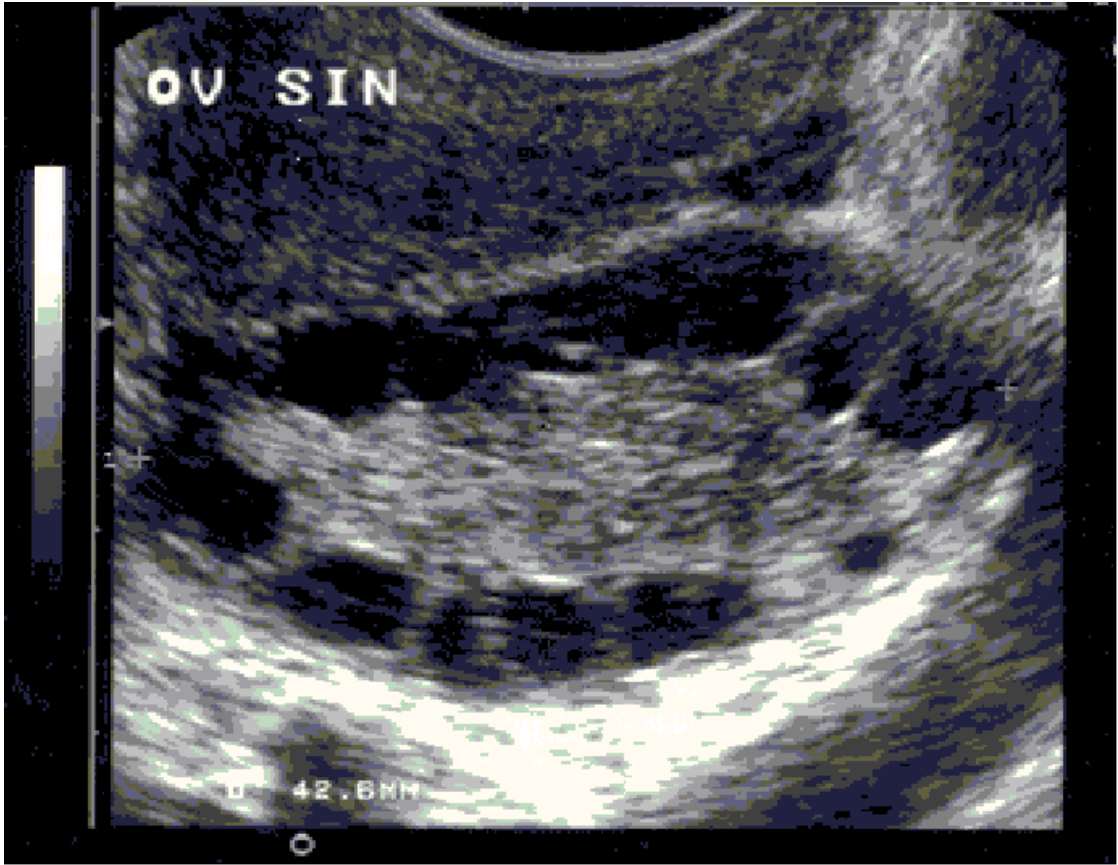
2.2.2. ESHRE- ASRM Rotterdam 2003 kriterleri

2003 yılında Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology [ESHRE] ve American Society for Reproductive Medicine [ASRM] tarafından 1990 NIH tanı kriterleri tekrar gözden geçirilerek yapılmış, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı polikistik over sendromu olarak ifade edilmiştir.

- i) oligo ve/veya anovulasyon
- ii) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

iii) Ultrasonografide polikistik overler ve diğer hiperandrojenizm nedenlerinin (tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi) ekarte edilmesidir (4).

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı: Ultrasonografide her overde 2-9 mm çaplı 12'den fazla kolye tarzında folikül olması ve over hacminin 10 ml'den fazla olmasıdır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (24).



Resim1: Polikistik overin sonografik görüntüsü (125)

2.2.3. Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society 2009 Tanı Kriterleri

AES, PKOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmıştır. Sonuç olarak etyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PKOS tanısı için aşağıdaki maddelerden en az ikisinin olması gereklidir.

1. Hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik over görünümü)
3. Androjen fazlalığı ile giden (adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm) ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi diğer tanılarının ekarte edilmesi (25).

Polikistik over sendromunun insülin direnci, gonadotropin anomalileri, obezite gibi bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamaktadır ve yayımlanan raporda da bunun aksine rastlanmadığı belirtilmiştir (25).

2.3. ETYOPATOGENEZ

PKOS etyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamış olmakla beraber genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (26). Gonadotropin salgınım defekti, insülin salgınım ve etki bozuklukları, steroidogenez defekti ile genetik faktörler PKOS'un fizyopatolojisinde rol oynamaktadır (27).

PKOS' un etyopatogenezinde ileri sürülen başlıca 5 teori bulunmaktadır (28).

Bunlar;

- 1- İnsülin direnci ile gelişen hiperinsülinemi
- 2- İntrinsik over patolojisine bağlı meydana gelen overian androjen üretim artışı
- 3- Adrenal glandüler kortizol biyosentez bozukluğuna bağlı androjen üretim artışı
- 4- Hipotalamohipofizer aksta primer nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak LH sekresyon frekansında ve amplitüdünde artış (Hipotalamus-Hipofiz-Over aks değişiklikleri)
- 5- Genetik

2.3.1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan 51 aminoasitten oluşmuş peptid yapıda bir hormondur. Özellikle kas, yağ dokusu, karaciğer gibi organlarda glukoz alımını uyaran, yağ dokusunda lipolizi inhibe eden önemli bir yapım arttırıcı metabolik hormondur. İnsülin, pankreas beta hücrelerinden salgılandıktan sonra portal sistem

yoluyla sistemik dolaşıma katılarak, dolaşımdan interstisyuma geçip hedef dokulara ulaşır ve bu doku hücrelerin zarlarında bulunan özel reseptörlerle ilişkiye girerek biyolojik etkilerini göstermektedir (29).

İnsülin hücrede reseptörüne bağlanınca özel tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşir ve bu sayede reseptörün intrasitoplazmik kısmı diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin verir. Böylelikle, iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığıyla hücre içine glukoz taşınması sağlanmış olmaktadır (30, 31, 32).

İnsülin direnci, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin bulunmasına rağmen organizmada insülinin biyolojik etkilerinin oluşmamasıdır (33). PKOS'lu hastalarda insülin direncinin ve hiperinsülineminin patofizyolojisi henüz anlaşılmamıştır. PKOS'da insülin reseptör sayısında ve reseptör afinitesinde azalma göstermiştir (34).

Literatürde insülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma ortaya konulmuştur. Bunlar; İnsüline periferik hedef dokunun direnci, insülinin karaciğerden temizlenmesinde azalma veya insülinin pankreasta duyarlılığının artmasıdır (35).

PKOS'lu hastalarda gelişen insülin direncinin ve insülin duyarlılığında azalmanın hücre içinde insülin reseptörü bağlı sinyal iletiminde meydana gelen postreseptör bozukluk nedeniyle olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. İnsülinin reseptör fosforilasyonundaki intrinsik bir genetik anomali sonucunda insülin-bağımsız serin fosforilasyonu artış gösterip, insülin-bağımlı tirozin fosforilasyonun azaldığı gözlenmiştir. Böylelikle, periferik dokularda insülin duyarlılığı azalmakta ve hiperinsülinemi gelişmektedir (36, 37, 38).

İnsülin direnci PKOS'un baskın bir özelliğidir ve hiperandrojenizmde patofizyolojik bir rolü olduğu düşünülmektedir. İnsülin pekçok yolla endojen androjen üretimini arttırmaktadır. Artmış insülin seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'nin hepatik üretimini azaltır ve dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerini artırır (39). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) salınımını azaltarak over folikül maturasyonu ve steroidogeneizde önemli düzenleyici rol oynayan IGF-1 ve IGF-2 nin artmasına yol açar (40, 41). İnsülinin periferik doku direnci nedeniyle serum düzeyleri artar. Böylelikle artan insülin overdeki IGF-1 reseptörlerine bağlanır ve IGF-1, LH'nın stimülasyonuna neden olur. Bu da teka hücrelerinden indirekt olarak ovaryen androjen üretimi arttırır (42). Overdeki androjen artışı sonucunda granüloza hücrelerinde apoptozis ile foliküler atrezi meydana gelir. Ovulasyon gerçekleşemez, stroma miktarı artar ve artan stromada LH'ya yanıt olarak

androjen sekresyonu devam eder (39). Artmış androjenlerin periferik dönüşümü ile östrojen yükselir. Hiperöstrojenemi santral LH salınımını arttırır ayrıca fizyolojik hiperinsülinemi de hipotalamus ve/veya hipofize etki ile LH pulsatilitesini arttırır. İnsülin ayrıca sitokrom p-450c enzim aktivitesini arttırır, over ve adrenal steroid hormon sentezinde görevli bu enzimin artmasıyla androjen düzeyleri artar (44).

Kısaca insülinin etkileri (45, 46, 47, 33) :

1. SHBG'nin hepatik sentezini inhibe eder. Böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artar.
2. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyini azaltır.
3. Ovaryen IGF-1 reseptörlerinde up regülasyon yapar.
4. Direkt overde steroidogenezi uyarır.
5. Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH ile sinerjik etki gösterir.
6. LH sentez ve pulsatilitesini arttırır.
7. LH'a teka hücre duyarlılığını arttırır.
8. Ovaryen büyüme ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjik etki gösterir.
9. Adrenal ve ovaryen 17 β hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini arttırır.

Sonuç olarak insülin direncinin, PKOS tanı kriterlerinden biri olmamasına rağmen, PKOS patogenezinde önemli bir rolü vardır.

İnsülin direncinin ölçümünde pratikte kullanılan bazı parametreler ve hesaplanma yöntemleri aşağıda sıralanmıştır:

Oral glukoz tolerans testi:

Bozulmuş glikoz toleransını göstermede etkili bir yöntemdir. Bu yöntem de 75 gram glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testi yapılır.

2. saat glukoz yanıtının yorumu (11):

Normal <140 mg/dL

Bozulmuş glukoz toleransı : 140-199 mg/dL

Diabetes mellitus \geq 200 mg/dL

FGIR (Açlık Glukoz / İnsülin Oranı) : PKOS'lu hastalarda 1998' yılından beri insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. Açlık serum glukoz konsantrasyonu [mg /dL] /açlık serum insülin konsantrasyonu [μ U/mL] ile hesaplanır. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Yapılan bazı çalışmalarda

4.5'in altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymada % 95 sensitivite ve % 84 spesifite gösterdiği saptanmıştır (49). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. FGIR değerinin sensitivitesi hiperglisemik hastalarda düşüktür.

HOMA-IR [Homeostasis model assessment for insulin resistance]: Açlık serum insülini [$\mu\text{U/mL}$] X açlık serum glukozu [mMol/L] /konstant ile hesaplanır.

Glukoz mmol/L olarak alınmışsa konstant 22.5, glukoz mg/dL olarak alınmışsa konstant 450 olarak alınmalıdır. HOMA-IR indeks değerinin 3.8'in üzerinde olması insulin direncini gösterir. Bazı yayınlarda Türk toplumunda HOMA-IR indeksinin 2,4-2,7'nin üzerindeki değerleri insulin direncini gösterdiği bildirilmiştir (49).

HOMA-IR indeksinin değeri insulin direnciyle doğru orantılıdır. İndeks değeri ne kadar fazla ise insulin direncide o kadar fazladır. HOMA-IR indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, FGIR (açlık glukoz / insülin oranı) değerine göre önemli bir üstünlüktür (50, 51).

2.3.2. OVARYEN PATOLOJİ

Fizyolojik olarak normalde overian teka hücreleri testosteron (T) ve androstenedion (A) sentezler ve bu hormonlar overian granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiol (E2) ve östrona (E1) dönüşmektedir. Folikül gelişimi ve östrojen sentezi için belli miktarda intraovaryen androjene ihtiyaç vardır. İki hücre iki gonadotropin teorisine göre teka hücreleri LH'a yanıt olarak androjen sentezler ve üretilen androstenedion aromataz enzimi ile granuloza hücrelerinde östrojene çevrilmektedir. Aromatazın aktivitesini ise FSH tarafından belirlenir (39). Androjen ve östrojen LH etkisini negatif feedback yönünde etkisi varken, İnsülin like growth faktor (IGF)'ler pozitif feedback yönünde etkiler. İnhibin androjen sentezini artırır, androjenlerde inhibin üretimini arttırarak bir kısır döngü oluşturmaktadır. Activin ise inhibinle ters etki gösterir. İnhibinin artışı aynı zamanda FSH'ı düşürerek göreceli olarak LH artışına yol açar. PKOS'lu hastalarda gonadotropinlere aşırı yanıt sonucu hem androjen hem östrojen düzeyi artmıştır (39).

PKOS'lu kadınlarda artmış androjen salınımına temel katkı çoğunlukla overlerdendir. PKOS'lu olgularda sitokrom P450c17 ve 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (3 β HSD) enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı,

ancak 17-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (17 β HSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (33). Ayrıca, PKOS'lu kadınlarda hem 17 β hidroksilaz, hem de 17-20 liyaz aktiviteleri teka hücrelerinde artmıştır (43, 48). Ovaryen androjen salınımının artmasının sebebi, sitokrom P450c17'nin anormal regülasyonuna bağlanmıştır. PKOS'lu kadınların her bir teka hücresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem bazal durumda, hem de LH ile uyarılmış durumda androstenedion üretiminin önemli bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (53, 54).

2.3.3. ADRENAL ANDROJEN ÜRETİM ARTIŞI

Adrenal androjen üretimi, adrenal bezin zona fasciculatasında ilk ürün olan kolesterolden meydana gelmektedir. Androjen üretiminde hız kısıtlayıcı basamak sitokrom p-450 geninin ekspresyonudur. Adrenalde androjen üretimi adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağımlıdır. Bu hormona yanıtı insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) gibi bazı peptidler etkilemektedir. (39, 33).

PKOS hastalarının %20-50'sinde artmış DHEAS ve 11 β (OH) androstenedion seviyeleri, adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir (54). Fakat ACTH seviyeleri normal kadınlara benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ye yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dış faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir (54, 56). PKOS'da DHEA-S düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyonu yanıtında genetik faktörlerde önemlidir (56). Adrenal bezi deksametazon ile suprese edildikten sonra gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogu verilen ovulatuvar ve anovulatuvar PKOS hastalarında androstenedion ve 17-OH progesteron düzeylerinin arttığı görülmüştür (43). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

2.3.4. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-OVER AKS DEĞİŞİKLİKLERİ

Normal menstrüel siklusta Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), folikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salınımına neden olur. GnRH hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil (dalgalı) olarak salgılanır. FSH ve LH ön hipofizden pulsatil olarak salınır. PKOS'da hipotalamus-pitüiter-over aksının fonksiyonunda anomaliler saptanmıştır. LH'nin hem pulse miktarında hem de pulse sıklığında artış söz konusudur (57,58). PKOS'da anovulatuvar sikluslarda kronik

karşılanmamış yüksek düzeydeki serbest östrojenin direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH'ın kendi GnRH reseptörlerini arttırarak LH'ın pulsatil salınımının artmasına neden olur. PKOS' lu hastalarda LH'ın aksine, pitüiter FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin olarak düşük olarak tespit edilmiştir. Düşük FSH düzeyinin kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ile artmış GnRH pulsalitesinin LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen mekanizmadır (59, 60). LH teka hücrelerinden androjen sentezini, FSH (Folikül stimulan hormon) ise granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler. PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir (61). Özellikle persistan, hızlı LH pulse sıklığındaki artış PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur (47). LH hipersekresyonu PKOS için karakteristik bir özelliktir. Bu artış GnRH'ın yüksek hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır (62). Artmış GnRH pulse sıklığı selektif olarak LH salınımını arttırır ve artmış LH seviyesi tekal androjen sentezini uyarır. Bu androjenler granüloza hücrelerinde, düşük sıklık salınımının sonucu olarak foliküler gelişim duraksadığı için, östrojenlere inkomplet olarak aromatize edilir (47, 33).

Pitüiter LH hipersekresyonuna neden olarak öne sürülen diğer bir durum PKOS'lu olgularda var olan hiperinsülinemi ve/veya artmış serbest insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) varlığıdır (47, 61). Patofizyolojide de çok önemli olan bu durumun direkt LH hipersekresyonuna yol açtığı kesinlik kazanmamıştır.

2.3.5. GENETİK

PKOS hastalarının aile bireylerinde de PKOS görülmesi araştırmacılara PKOS' un kalıtsal olabileceğini düşündürmüştür. PKOS hastalarının anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyonun arttığı ve yanı sıra baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin arttığı saptanmıştır (63). Yapılan çalışmalarda PKOS vakalarında kromozom anomalisi gösterilememiştir (9).

PKOS'la ilgili genetik araştırmalarda bugüne kadar yapılan çalışmaların hepsinde hastalıkla patofizyolojisi ile ilişkili olarak steroid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Gonadotropin sekresyonu bakımından

PKOS için aday gen çalışmasıyla ilişkili çok fazla çalışma yapılmamıştır. Dopamin GnRH sekresyonunu inhibe ettiğinden dopamin reseptör gen değişiklikleri PKOS'daki artmış LH sekresyonuna katkıda bulunabilir (126)

PKOS hastalarında insülin direncine eğilim olması nedeni ile karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler incelenmiştir (64). Yapılan iki çalışmada insülin reseptör gen lokusunda bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Olası genetik defektlerin incelenmesi; PKOS'un kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermiştir (10, 65).

2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanamalar), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (66). (Tablo 1)

Tablo 1. PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı

| Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları | Görülme sıklığı |
|--|-----------------|
| Hirsutizm | % 60- 90 |
| Oligomenore | % 50- 90 |
| Polikistik over morfolojisi | % 50- 75 |
| İnfertilite | % 55- 75 |
| Obezite | % 40- 60 |
| Amenore | % 25- 50 |
| Disfonksiyonel uterus kanaması | % 30 |
| Akne | % 25 |
| Normal menstrüel siklus | % 22 |

PKOS'da sıklıkla görülen semptom oligo/amenore şeklinde menstruel düzensizliktir. Oligo/amenore kronik anovülasyonun bir bulgusudur. Oligomenore 45 günden uzun sürede veya yıldan 8'den az adet görme olarak tanımlanır ve %80 oranında görülmektedir. Bu hastaların %30-40'ında amenore gelişmektedir. Buna karşın yaklaşık PKOS'lu %20 olgu düzenli adet görebilmektedir, %30 olguda ise ciddi disfonksiyonel uterin kanamalar gözlenmektedir (67, 68).

PKOS'da disfonksiyonel uterin kanamanın nedeni kronik anovulasyona bağlı östrojen miktarının artması ve östrojenin progesteron ile karşılanamamasıdır. Yüksek ve sabit östrojen düzeyleri endometriumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına neden olur, progesteron olmadığı için de endometrium stromal desteği sağlanamaz, kanamaya meyilli bir endometrium tabakası meydana gelmektedir (68).

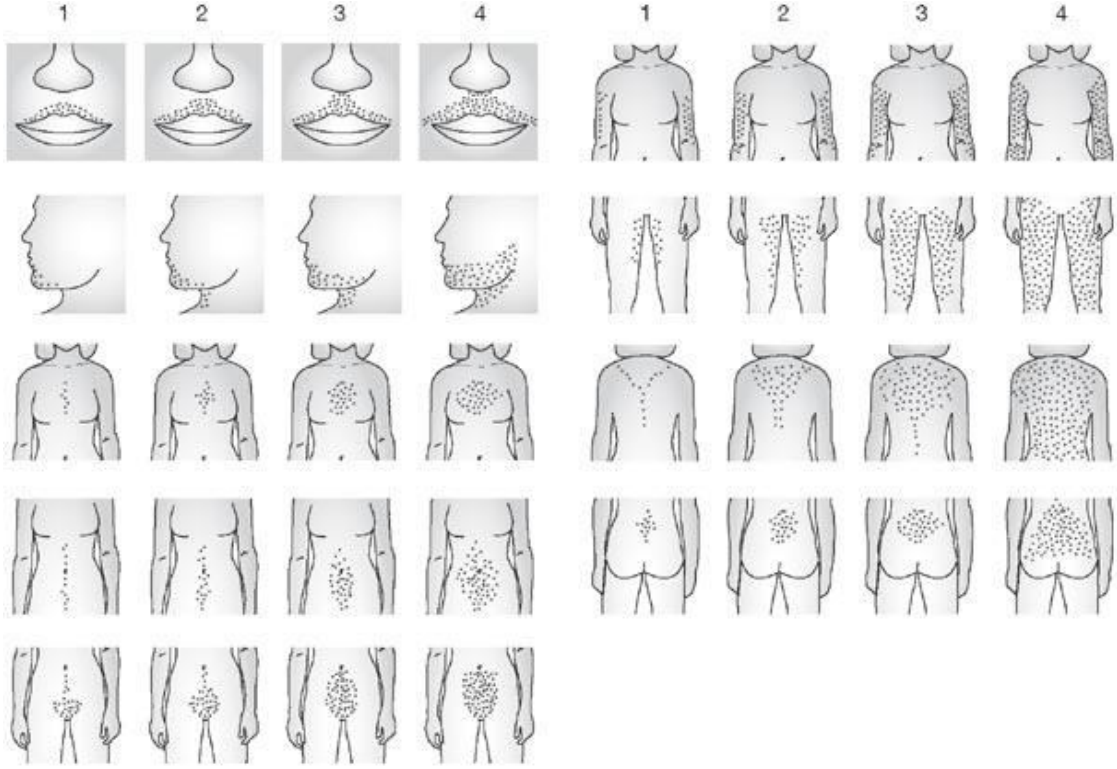
İnsan plazma veya serum androjen konsantrasyonunun artmasına hiperandrojenizm denir. PKOS'da en sık görölen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm ise yüz, göğüs, sırt, alt karın ve uylukların üst kısımlarında erkek tipi kıllanmanın olduğu bölgelerde koyu terminal kılların gelişimi olarak tanımlanır ve biyolojik aktivite gösteren artmış serum androjen hormon seviyelerine işaret eder (69).

Doğumda tüm kıl folikülleri lanugo kılları olarak bilinen ince, pigmentless kıllardan oluşur. Yüz, alt karın, üst bacak iç yüzleri, göğüs, meme uçları, pubik bölge ve aksilla bölgelerindeki kıllar seks hormonlarına duyarlıdır. Yaş ilerledikçe androjenler kılların büyümesini hızlandırır, çapını ve pigmentasyonu artırır. Kalın ve koyu kıllara terminal kıl adı verilir. Kalan kıl folikülleri terminal kıllardan daha ince ve açık pigmentli villus kıllarına dönüşür (70).

Testosteronun 5-alfa redüktaz tarafından DHT'a çevrilmesiyle kıl folikülü etkilenir. Bu nedenle 5-alfa redüktaz düzeyini etkileyen ailesel ve ırksal faktörler hirsutizm görülme sıklığı üzerinde etkilidir. IGF-I, 5-alfa redüktaz aktivitesini artırır.

Bu durum insülin direnci olan anovulatuvar PKOS'lu hastalarda hirsutizmi artırır (71). PKOS'da artmış kıl gelişimi genellikle yüzün yanlarında, üst dudak ve boyun bölgesine yayılacak şekilde çenededir. Daha şiddetli olgularda göğüste de kıl artışı görülebilir. Gittikçe artan hiperandrojenizmde, temporal saç dökülmesi ve erkek tipi kellik olabilir. Ekstremitelerde, karın ve belde yoğun bir şekilde kıl görülebilse de bu bölgeler seksüel kıl gelişimi için spesifik yerler değildir. PKOS'da hirsutizmin derecesi serum androjen konsantrasyonu ile korele bulunmuştur. Kılların büyümesinde kişisel varyasyonlar etnik farklılıklarla ilgili olabilir, bu durum dünyanın farklı yerlerinde PKOS sıklığının değişkenliğini de yansıtabilir (72).

Hirsutizm modifiye Ferriman Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanarak toplam >8 ise hirsutizm olarak tanımlanır (73).



Şekil 1. Ferriman Gallwey Skoruması (72)

Serum total testosteron (TT) düzeyi overian hiperandrojenizm ve DHEA-S ise, adrenal hiperandrojenizm için bir belirteçdir. Kadınlardaki hirsutizmin nedeni %70 oranında PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenler (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu ve tiroid disfonksiyonu) ekarte edilmelidir (74).

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi hiperandrojenizmin diğer bulgularıdır. Polikistik over sendromlu kadınlarda androjenik alopesi sıklığı %6 ve akne sıklığı %34 olarak bildirilmiştir (75).

PKOS hastalarında %40-60 oranında obezite görülmektedir. Ancak hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. Obezite bel/kalça oranının arttığı santral ya da android tiptedir ve tanısız değildir. Obezite, periferik östrojen üretiminin ve pankreatik insülin üretiminin artması sonucunda LH düzeylerini arttırarak folikül maturasyonunun bozulması yoluyla anovulasyonu arttırır (76). PKOS hastalarında ağırlıklarının %10-15'ini verdiklerinde menstural düzenlerinin normale döndüğü görülmüştür (77).

Obezitedeki en önemli endokrin değişikliklerden biri hiperinsülinemidir. Vücut yağ kitlesindeki artış, vücudun insülin sekresyonunun ve insüline karşı direncinin artmasına neden olmaktadır. Polikistik over sendromundaki hiperinsülinemi ve insülin

direncinin sebebi sadece obezite değildir. İnsülinle uyarılan reseptör otofosforilasyonunun hem zayıf hem obez hastalarda azaldığı saptanmıştır. İnsülin direnci hem zayıf hem obez PKOS'da görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon göstermektedir (76). PKOS hastalarının başlangıç kilosunun % 5'inden daha fazla kilo vermesi hiperandrojenizm ve hiperinsulinemiye azaltmaktadır (71).

PKOS hastalarında akantozis nigrikans denilen cilt lezyonları görülebilir. Bunlar ense, meme altı, aksilla, dirsek ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz koyu, kadifemsi plaklardır. Patolojisinde epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu vardır. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur. Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır (79).

PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. İnfertilite nedeni ile başvuran anovulatuvar kadınların % 75-80'i PKOS'dur (80). PKOS'da infertiliteye neden olan anovulasyon; FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam ve folikül sıvısındaki birçok mediatör dengesinin bozulması ile meydana gelmektedir. Bununla beraber, PKOS hastalarında oosit gelişiminde veya implantasyonda sorun oluşabilmektedir (81). Anovulasyon dışında erken gebelik kaybı da infertilite nedeni olabilmektedir (82).

2.5. LABORATUAR DEĞERLENDİRME

PKOS'da tanı koyduracak tek başına bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Laboratuvar bulgularından özellikle androjen düzeylerinin tanıda önemi vardır.

Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur. Çünkü hirsutizme neden olan testosteron değil onun daha potent bir metaboliti olan dihidrotestosterondur. Normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg testosteron üretilir; %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden ve geri kalanı eşit miktarlarda (%25) over ve adrenal salgılanır. Dolaşımdaki testosteronun %80'i bir beta globulin olan SHBG bağlı olarak bulunur. %19'u ise albumine gevşek bağlıdır ve % 1'i serbest durumdadır. Androjen etkisi bu serbest kısım ve bir miktarda albumine bağlı kısma bağlıdır. Testosteron rutin testlerde bağlı olan ve olmayan total testosteron düzeyini ölçer. SHBG düzeyleri artmış androjen ve hiperinsulinemi varlığında düşer (11). Hiperandrojenemiye değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi

ve serbest androjen indeksidir (FAI= [total testosteron (nmol / L) / SHBG (nmol / L)]x100). Polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık %60-80'inde artmış androjen düzeyleri ölçülür (82). Genelde serbest testosteron düzeyleri yükselmiştir. Yüksek serbest testosteron düzeyleri (80 ng/dL'den fazla) anovulasyonlu ve hirsutizmi kadınlarda bulunur. Total testosteron ölçümünün katkısı azdır (83). Total testosteron düzeylerinin 200 ng/dL nin üzerinde saptanırsa over ve adrenal tümör araştırılmalıdır (14). Androjen üreten over tümörlerinin %20'sinde, adrenal tümörlerinin ise % 10'unda testosteron düzeylerinin bu seviyenin altında olduğu da unutulmamalıdır.

Androstenedion adrenal bezlerden veya overlerden üretilir ve hiperandrojenizmi hastalarda genellikle düzeyleri yüksektir. Androstenedionun periferik aromatisasyonu nedeniyle östradiol foliküler faz düzeyindeyken östron düzeyleri artmıştır (84).

DHEA-S'in neredeyse tamamı ve DHEA'nın ise %90'ı adrenal kaynaklıdır. Serum DHEA-S tayinleri adrenal kaynaklı androjen üretimini belirlemek için kullanılır. Orta dereceli yükselmelerde hirsutizm için adrenal bir neden düşünülür. DHEA-S düzeylerinin 700ug/dL'den (postmenozopale kadınlarda 400 ug/dL) fazla olduğu olguların çoğunda tümör araştırması yapmak gerekir. DHEA, DHEA-S ve androstenedion ise belirgin şekilde proteine bağlı değildir ve rutin immunoassay testler biyolojik aktif düzeylerini yansıtır. DHEA-S PKOS'lu kadınların %25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür (85). DHEA ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. DHEA-S düzeylerinin normalin iki katından yüksek olması adrenal tümör araştırılmasını gerektirir (14). DHEA-S için 800 ng/dL'den yüksek değerler tümörü düşündürür. T ve DHEA-S ölçümlerinin primer nedeni androjen üreten ovaryen veya adrenal bez kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (86).

Polikistik over sendromlu hastaların %25 kadarında hafif artmış prolaktin (PRL) düzeyleri görülebilir. Bu durumun hipofizde anormal östrojen feedback mekanizması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bromokriptin tedavisinin LH düzeylerini ve ovulasyonu düzelttiği gözlenmiştir (15).

Dislipidemi PKOS hastalarının yaygın görülen metabolik anomalidir. İnsülin rezistansının dislipideminin oluşmasında anahtar rolü bulunmaktadır (87). Polikistik over sendromlu hastalarda total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyleri artmış; HDL ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır (16).

PKOS'lu kadınlarda sıklıkla serum LH düzeyleri yükselmiş ve FSH düzeyleri ise baskılanmıştır. Böylece LH/FSH >2 olması tanıda yardımcı bir parametredir.

Homosisteinin insulin rezistansı ve PKOS ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88). Artmış insulin düzeyi hepatik sistasyon B sentetaz aktivitesini baskılayarak homosistein düzeylerini etkiler. Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) olan veya hipertansiyona ilaveten insülin direnci olan hastalarda homosistein seviyeleri artmıştır (88). Obezite ve hiperinsulineminin sıkça görüldüğü PKOS'un geç komplikasyonları, dislipidemi, Tip 2 DM, hipertansiyon, ateroskleroz ve vasküler hastalıklardır. Dolayısıyla vasküler hastalıklar ve insulin rezistansı ile ilgisi düşünüldüğünde yapılan çalışmalarda homosistein düzeylerinin PKOS'ta arttığı gösterilmiştir (88).

İnsülin direnci ile hs-CRP konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunmaktadır. İnsülin sensitivitesindeki azalma, insülinin karaciğerde akut faz proteinleri sentezindeki fizyolojik rolünü engeller. Bu nedenle insülin direnci, hs-CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezini arttırır (89).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Tip 2 DM ve PKOS gibi insulin direnci ile birlikte görülen hastalıklarda normal aralıkta olmakla birlikte hafif artmış hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler riski arttırdığı gösterilmiştir (90).

2.6. PKOS'UN UZUN DÖNEM SAĞLIK SONUÇLARI

2.6.1 Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu kadınlarda artmış total-kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) ile karakterizedir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) serum seviyesi PKOS'da normal kadınlardakinden önemli derecede azalmıştır (91). LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceği gösterilmiştir (92). İnsülin direncinin tipik lipit bulgusu olan yüksek serum trigliserid seviyeleri ve LDL/HDL oranında artış gözlenmektedir. PKOS'da lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakılmaksızın, bu hastalar koroner damarlarda plak gelişmesi için risk altındadırlar (93). Kalp hastalıklarına neden olabilecek birkaç risk faktörünün varlığına dayanarak, PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için genellikle artmış risk altında olduklarına inanılır. Bu faktörler, bozuk glukoz toleransı, android obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyondur. PKOS'lu uzun dönem sağlıklı ilgili sonuçları araştıran iki çalışmada, karotid arter intima kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz kanıtları

araştırıldığında, yaşlarına göre daha erken ateroskleroz geliştirdikleri düşünülerek koroner kalp hastalığı için artmış risk bulunmuş, fakat mortalite ve morbidite benzer yaştaki kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir (94).

2.6.2 Hipertansiyon

PKOS'lu obez kadınların obezitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadında tedavi gerektiren hipertansiyon %33 bulunurken, popülasyon bazlı kontrollerde bu oran %11 bulunmuştur (95).

2.6.3 Obezite

PKOS'da obezitenin görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir. Bu obezite tipik olarak bel/kalça oranının 0.85'ten fazla olduğu android tip obezitedir (127). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezitenin tanısında ve sınıflandırmasında VKİ değerinin kullanılmasını önermektedir (96). (Tablo 2)

Tablo 2: WHO'nun obezite sınıflandırması

| Vücut Kitle İndeksi | kg/m ² |
|---------------------|-------------------|
| Normal | 18,5 – 24,9 |
| Kilo fazlalığı | 25 – 29,9 |
| Obezite | 30 – 39,9 |
| Morbid Obezite | > 40 |

Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış.
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma.
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

PKOS'lu hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. İnsülin direnci hem zayıf hem obez PKOS'lu hastalarda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. PKOS'lu hastaların kilolarının %10-15'ini verdiklerinde adetlerinin başladığı görülmüştür (97).

2.6.4 Diabetes Mellitus

PKOS'lu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. PKOS patofizyolojisinde insülin rezistansı temel rol oynamaktadır. Bazal insülin direncine obezitenin etkileri de eklenince PKOS'lu olgular ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet riski taşırlar. Reprodüktif dönemdeki PKOS'lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı sıklığı %31-35; tip 2 diyabet prevalansı da %7,5-10 bulunmuştur (98). PKOS 'lu hastaların anne ve babalarında bozuk glukoz intoleransı ve diyabet görülme sıklık oranları sırasıyla %46 ve %58 dir. Bunun da PKOS hikayesi olmayan ailelerde görülen oranlardan daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (99).

2.6.5 Kanser

PKOS 'da kronik anovulasyona ve karşılanmamış östrojene maruziyete bağlı endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseri görülebilir. PKOS'un multifaktöryel oluşu, hiperinsülinemi, growth faktörlerin kan düzeylerinin artışı, obezite, genetik yatkınlık gibi, kanser gelişiminde risk oluşturan mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. PKOS'da progesteronla karşılanmamış östrojen, hiperinsülinemi, serbest IGF-1 ve androjenlerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri endometriyal disfonksiyona yol açmakta, bu durum da; infertilite, habitüel abort, hiperplazi ve endometrium kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır (100).

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda genellikle risk artışı saptanmamıştır (101).

Uzun süreli takipli çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda artmış bir ovarian kanser riski doğrulanmamıştır. Bu nedenle bu ilişki henüz açıklık kazanmış değildir (102).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Nisan 2011 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğine PKOS ön tanısıyla başvuran 1299 hasta retrospektif olarak incelendi. Tanıda öykü, jinekolojik muayene ve laboratuvar incelemeleri hastane veri tabanı taranarak elde edildi.

Taranan 140 hasta eksik veri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılanlar;

1. Menstrual siklusu kayıtlı olmayan (n:26)
2. Ultrasonografi bulgusu kayıtlı olmayan (n:34)
3. Prolaktin değeri bakılmayan (n:30)
4. TSH değeri bakılmayan (n:50)

İncelenen 207 hasta mevcut hastalıkları nedeniyle çalışmaya alınmadı. Bunlar;

1. Prematür Ovaryan Yetmezlik (n:30)
2. Tiroid Hastalığı (n:35)
3. Karaciğer Hastalığı (n:35)
4. Renal Hastalık (n:25)
5. Diabetes Mellitus (n:37)
6. Kronik hastalık (n:45)

Sadece oligomenoresi (n:151), sadece polikistik over morfolojisi (n:138) ve sadece hirsutizmi (n:101) olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 562 hasta Rotterdam, AES, NIH tanı kriterlerine göre 3 gruba ayrılarak çalışmaya alındı.

Grup1: 2003 yılında Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology [ESHRE] ve American Society for Reproductive Medicine [ASRM] tarafından yapılmış tanı kriterleri;

1. Oligo ve/veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Diğer hiperandrojenizm nedenleri, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi dışlanması sonrasında pelvik ultrasonografi ile polikistik ovaryen morfoloji (POM).

Üç kriterden en az ikisine sahip PKOS tanısı alan 200 hasta çalışmaya dahil edildi.

Grup2: Androjen Excess Society (AES) 2009 tanı kriterleri;

1. Hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)
3. Androjen fazlalığı ile giden (adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm) ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi diğer tanıların ekarte edilmesi.

Üç kriterden en az ikisine sahip PKOS tanısı alan 182 hasta çalışmaya dahil edildi.

Grup3: 1990 yılında U.S. National Institutes of Health [NIH] 'e bağlı National Institute of Child Health and Human Disease [NICHD] konsensusunda kararlaştırılmıştır. Buna göre polikistik over sendromunun majör kriterleri (önem sırasına göre):

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Oligo-anovulasyon
3. Diğer bilinen hastalıkların (Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi) ekarte edilmesi ile PKOS tanısı alan 180 hasta çalışmaya dahil edildi.

PKOS fenotiplerinin prevalansı Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Aynı popülasyondaki PKOS fenotipinin prevalansı

| Fenotipler | N | % |
|--------------------|-----|-------|
| Rotterdam kriteri | 200 | 21,20 |
| AES kriteri | 182 | 19,11 |
| NIH kriteri | 180 | 18,90 |
| Sadece oligomenore | 151 | 15,80 |
| Sadece POM | 138 | 14,49 |
| Sadece hirsutizm | 101 | 10,50 |
| Taranan popülasyon | 952 | 100,0 |

Hastanemiz veri tabanında Rotterdam (grup1), AES (grup2), NIH (grup3) kriterleri ile PKOS tanısı alan hastaların yaş, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, FG skoru, menstural düzeni ve ultrasonografi bulguları tarandı.

Rotterdam (grup1), AES (grup2) ve NIH (grup3) kriterleri ile PKOS tanısı alan hastaların erken foliküler dönemde bakılan folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), total testosteron (TT), serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, açlık insülin gibi endokrin değerleri ve açlık glikoz, BUN, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), CRP, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, TG, Total kolesterol, oral glikoz tolerans testi değerleri tarandı.

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg) / boy (m²) formülüne göre hesaplandı. VKİ 25 kg/m² ve 29 kg/m² arası fazla kilolu, VKİ 30 kg/m² üstü obez olarak kabul edildi.

Bel/kalça oranı: bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi olarak hesaplandı. Bel / kalça oranı (WHR) 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi.

$$FAI (\text{Serbest Androjen İndeksi}) = TT \times 100 / SHBG.$$

Çalışmada PKOS tanısı için gerekli kriterler ;

1. Klinik hiperandrojenizm; modifiye Ferriman-Gallewey skoru ≥ 8 ile tanımlandı.(73).
2. Biyokimyasal hiperandrojenizm;

- Serum total testosteron düzeyi (TT)> 65.82 ng /dL
- Serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyesi> 374.9 mg/dL
- Serbest androjen indeksi (FAI)>4.94'den en az birinin saptanması ile tanımlandı.

3. Oligomenore; yılda <8 menstural döngü/yıl veya 35 günden uzun süren mens döngüsü olarak tanımlandı.

4. Polikistik ovaryan morfoloji; ultrasonografide en az bir overdeki antral folikül (2-9 mm) sayısının 12'den fazla olması ile tanımlandı.

İnsülin direnci, insülin direnci homeostatik modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanılarak hesaplandı (103).

HOMA-IR [Homeostasis model assessment for insulin resistance] = (Açlık serum insülini [μ U/mL] X Açlık serum glukozu [mg/dL]) /450 .HOMA-IR indeks değerinin 3.8'in üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edildi.

75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 120. dakika plazma glukoz değeri 140-199 mg/dL arası bozulmuş glukoz tolerans (IGT) olarak tanımlandı (104).

Metabolik sendrom (MetS) tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) tarafından aşağıdaki özelliklerin en az üçünün varlığı ile tanımlandı (105). NCEP ATP III' e göre :

1. Bel çevresi \geq 88 cm
2. Serum trigliserid (TG) düzeyi \geq 150 mg/dL
3. Serum yüksek dansiteli-lipoapoprotein (HDL-kolesterol) seviyesi <50 mg/dL veya lipid düşürücü ilaç kullanımı
4. Kan basıncı \geq 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
5. Açlık plazma glukozu \geq 100 mg/dL olması

Dislipidemi tanısı Framingham/ATP III kriterlerine göre tanımlandı (106).

Framingham / ATP III 'e göre:

1. LDL-kolesterol \geq 130 mg/dL,
2. HDL-kolesterol <50 mg/dL
3. Trigliserid \geq 150 mg/dL
4. Total kolesterol \geq 200 mg/dL
5. Total kolesterol / HDL \geq 5.6

Laboratuvar analizleri

Plazma açlık insülin, FSH, LH, SHBG, DHEA-S ve TSH düzeyleri “chemiluminescence” yöntemi ile analiz edildi(Immolute 2000, Siemens Tıp Teşhis Çözümleri, 5210 Pasifik Concourse Drive, Los Angeles, CA, 90045-6900, ABD).

Plazma glukoz, total kolesterol, HDL-kolesterol ve TG spektrofotometrik yöntemle test edildi(Abbott Ticaret C16000, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, 60064, ABD).

LDL ve VLDL Friedewald formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) nephrolometric yöntemi ile analiz edilmiştir (Siemens Dade-Behring Bnii, Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, BE, 19714, ABD).

BUN, kreatinin, AST, ALT fotometrik yöntemle test edildi (C16000 Archipecc,ABD).

İstatistiksel analizler

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde “SPSS for windows” istatistiksel yazılım programı kullanıldı (sürüm 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). Sürekli değişkenlere ilişkin veriler ortalama (ort) \pm standart sapma (sd), median (IQR) ve kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Nicel değişken verilerinin normal dağılım gösterip göstermediği “Kolmogorov- Smirnov” testi ile test edildi.

Tüm gruplarda nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), “Kruskal Wallis” varyans analizi, grupların ikili karşılaştırılmasında en küçük fark yöntemi (LSD) ve Bonferroni’li Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tüm gruplara göre PKOS fenotiplerinin demografik, antropometrik, metabolik, endokrin ve biyokimyasal değişkenler karşılaştırıldı (Tablo4).

Tablo 4 incelendiğinde gruplara göre hastaların yaş, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, FSH, LH, TSH, prolaktin, total testosteron, serbest testosteron, BUN, kreatinin, ALT, SHBG, açlık insülin, açlık glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak hastaların bel/kalça ($p= 0,0001$), LH/FSH ($p= 0,041$), AST ($p= 0,035$), DHEA-S ($p= 0,010$), FG skorlamsı ($p= 0,007$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Farklılığın hangi grup ya da gruplardan meydana geldiği araştırıldığında LH/FSH oranında grup1-grup3 ($p_2=0,017$), AST değerinde grup2-grup3 ($p_3=0,012$), DHEA-S değerinde, FG skorlamasında grup1-grup2 ($p_1=0,041$) ve grup1-grup3 ($p_2=0,04$) bel/kalça oranında tüm gruplar ikişerli olarak anlamlı fark bulundu. Tablo4

Tablo4. Hastaların PKOS fenotiplerinin demografik, antropometrik, metabolik, endokrin ve biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması

| Değişkenler | Grup1 ort±sd (n) | Grup2 ort±sd (n) | Grup3 ort±sd (n) | p | p ₁ | p ₂ | p ₃ |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|----------------|----------------|----------------|
| Yaş | 25,41±6,36 (200) | 24,59±6,05 (182) | 24,18±5,38 (182) | 0,124 | - | - | - |
| VKİ(kg/m ²) | 24,82±5,09 (200) | 24,33±5,20 (182) | 23,57±4,72 (179) | 0,054 | - | - | - |
| Bel/Kalça oranı | 0,67±0,13 (200) | 0,72±0,12 (182) | 0,80±0,22 (180) | 0,0001* | 0,002 | 0,0001 | 0,0001 |
| SKB (mmHg) | 115,98±12,99 (200) | 116,29±11,62 (182) | 114,31±12,37 (176) | 0,265 | - | - | - |
| DKB (mmHg) | 73,79±10,23 (200) | 72,64±9,67 (182) | 74,77±11,09 (176) | 0,151 | - | - | - |
| FSH (mIU/mL) | 5,77±1,93 (200) | 5,71±2,02 (182) | 5,67±2,04 (180) | 0,890 | - | - | - |
| LH (mIU/mL) | 6,42±3,59 (200) | 6,54±4,01 (182) | 7,33±4,42 (180) | 0,060 | - | - | - |
| LH/FSH | 1,20±0,70 (200) | 1,23±0,78 (182) | 1,40±0,92 (180) | 0,041* | 0,688 | 0,017 | 0,052 |
| TSH(mIU/mL) | 1,55±0,88 (200) | 1,62±0,87 (182) | 1,58±0,90 (180) | 0,708 | - | - | - |
| Prolaktin (ng/dL) | 13,30±7,78 (200) | 13,12±7,81 (182) | 13,46±8,30 (180) | 0,919 | - | - | - |
| Total testosteron (ng/dL) | 43,74±25,27 (200) | 48,84±38,80 (182) | 45,96±37,44 (180) | 0,345 | - | - | - |
| Serbest testosteron (ng/dL) | 4,99±7,63 (200) | 5,26±7,82 (181) | 6,26±7,34 (178) | 0,339 | - | - | - |
| BUN (mg/dL) | 10,29±2,61 (200) | 10,34±2,52 (182) | 10,21±2,43 (180) | 0,883 | - | - | - |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,73±0,63 (200) | 0,73±0,63 (182) | 0,73±0,67 (180) | 0,992 | - | - | - |
| AST (U/L) | 18,79±5,92 (200) | 18,35±5,36 (182) | 19,88±6,04 (180) | 0,035* | 0,460 | 0,067 | 0,012 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------|-------|-------|-------|
| ALT (U/L) | 18,08±9,31 (200) | 17,35±8,64 (182) | 19,45±9,09 (180) | 0,083 | - | - | - |
| FAI | 5,66±5,06 (200) | 6,39±5,94 (182) | 6,20±6,19 (179) | 0,453 | - | - | - |
| SHBG (nmol/mL) | 44,84±36,01 (200) | 40,10±32,18 (182) | 39,06±28,46 (180) | 0,178 | - | - | - |
| DHEA-S (µg/dL) | 206,12±96,06 (200) | 228,72±111,6 7 (182) | 238,93±115,0 6 (180) | 0,010* | 0,041 | 0,003 | 0,367 |
| FG Skorlaması median (IQR) | 12,0 (8) | 12,0 (6,25) | 13,0 (6) | 0,007* | 0.013 | 0.004 | 0.749 |
| Açlık İnsülin (µIU/mL) | 13,61±12,39 (200) | 14,72±16,89 (182) | 13,63±16,45 (179) | 0,728 | - | - | - |
| Açlık glukoz (mg/dL) | 92,29±13,76 (200) | 92,17±13,39 (182) | 91,83±13,91 (180) | 0,947 | - | - | - |
| OGTT 1.saat (mg/dL) | 128,93±37,26 (200) | 128,81±35,43 (181) | 121,64±35,14 (181) | 0,086 | - | - | - |
| OGTT 2.saat (mg/dL) | 108,00±32,06 (200) | 105,18±30,19 (181) | 102,51±31,34 (180) | 0,231 | - | - | - |
| HOMA-IR | 3,76±3,69 (199) | 4,20±5,54 (182) | 4,38±6,96 (180) | 0,533 | - | - | - |
| Total Kolesterol (mg/dL) | 165,97±36,87 (200) | 165,26±35,68 (182) | 164,27±35,46 (180) | 0,900 | - | - | - |
| Trigliserid (mg/dL) | 107,27±60,37 (200) | 106,24±60,97 (182) | 107,42±48,67 (180) | 0,977 | - | - | - |
| HDL-Kolesterol (mg/dL) | 47,98±13,54 (200) | 46,80±11,58 (182) | 48,28±12,20 (180) | 0,487 | - | - | - |
| LDL-Kolesterol (mg/dL) | 98,14±30,17 (200) | 98,69±30,17 (182) | 98,57±26,64 (180) | 0,981 | - | - | - |
| VLDL-Kolesterol (mg/dL) | 20,89±12,18 (200) | 21,24±12,41 (181) | 20,77±9,99 (178) | 0,923 | - | - | - |
| CRP (mg/dL) | 5,94±6,22 (200) | 5,69±6,38 (181) | 6,40±5,48 (180) | 0,531 | - | - | - |

*İstatistiksel olarak anlamlı (p değeri <0.05)

p:gruplar arası genel karşılaştırma olasılığı, p₁:grup1 ve grup2, p₂:grup1 ve grup3, p₃:grup2 ve grup3 arasındaki karşılaştırılma olasılığı

İnsülin direnci sıklığı

Rotterdam-PKOS (grup1), AES-PKOS (grup2) ve NIH-PKOS (grup3) grupları arasında insülin direnci sıklığı değerlendirildi. İnsülin direnci (HOMA-IR \geq 3.8) prevalansı sırasıyla grup1: %35, grup2: %33,0 ve grup3: %37,2 bulundu. Gruplar arasında insülin direncinin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptandı (Tablo 5).

İGT prevalansı grup1: %19, grup2: %14,9, grup3: %16,7 bulundu. Gruplar arasında İGT'nin istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 5).

VKİ gruplar arasında karşılaştırıldığında VKİ \geq 30 (kg/m²)'de istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen (p=0,339), VKİ \geq 25 (kg/m²) de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,023). Gruplar ikili karşılaştırıldığında VKİ \geq 25 (kg/m²)'de grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006).

Tablo 5. Hastaların gruplara göre obezite ve insulin direncinin karşılaştırılması

| Değişkenler | Grup1 | Grup2 | Grup3 | p |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| VKİ \geq 25 (kg/m ²) | %39,5 (79/200) | %32,4 (59/182) | %26,3 (47/179) | 0,023* |
| VKİ \geq 30 (kg/m ²) | %15,0 (30/200) | %13,7 (25/182) | %10,1 (18/179) | 0,339 |
| IR(HOMA-IR \geq 3.8) | % 35,7 (71/199) | % 33,0 (60/182) | % 37,2 (67/180) | 0,698 |
| İGT | %19,5 (39/200) | %14,9 (27/181) | %16,7 (30/180) | 0,470 |

*İstatistiksel olarak anlamlı (p değeri <0.05)

Metabolik sendrom ve Dislipidemi prevalansı

Metabolik sendrom komponentlerinin dağılımı gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo6). Gruplar arasında Açlık glukoz \geq 100 mg/dL, kan basıncı \geq 130/85 mmHg, TG \geq 150 mg/dL ve HDL-kolesterol < 50mg/dL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla p=0,799, p=0,330, p=0,983, p=0,486; Tablo6), bel çevresi \geq 88 cm'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,002; Tablo6). Bel çevresi \geq 88 cm'de, ikili gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (grup1 ve grup2 (p₁=0,0001), grup1 ve grup3 (p₂=0,0012), grup2 ve grup3 (p₃=0,004)).

Rotterdam-PKOS(grup1), AES-PKOS(grup2), NIH-PKOS(grup3) grupları arasında metabolik sendrom sıklığı sırasıyla grup1: %22,0, grup2: %20,3, grup3: %18,3 idi. Gruplar arasında metabolik sendrom açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p= 0,619 ; tablo6).

Dislipidemi bileşenlerinin gruplar arasındaki sıklığı karşılaştırıldı (Tablo6). Gruplar arasında LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dL, HDL-kolesterol < 50 mg/dL, Triglicerid ≥ 150 mg/dL, Total kolesterol (TK) ≥ 200 mg/dL, TK/HDL ≥ 5.6 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bulundu (sırasıyla p= 0,643, p= 0,486, p= 0,983, p= 0,867, p= 0,145; Tablo6).

Tablo 6. Hastaların gruplara göre IDF tanı kriterinin metabolik sendrom komponentleri, ATP III NICP kriterlerine göre dislipidemi bileşenlerinin prevalansının karşılaştırılması

| Değişkenler | Grup1 | Grup2 | Grup3 | p |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Açlık glukoz ≥ 100 mg/dL | %21,0 (42/200) | %20,3 (37/182) | %18,3 (33/180) | 0.799 |
| Bel Çevresi ≥ 88 cm | %40,0 (80/200) | %38,5 (70/182) | %24,4 (44/180) | 0,002* |
| Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg | %10,5 (21/200) | %6,0 (11/182) | %7,8 (14/179) | 0,330 |
| HDL-Kolesterol < 50 mg/dL | %60,0 (120/200) | %64,3 (117/182) | %58,3 (105/180) | 0,486 |
| TG ≥ 150 mg/dL | %19,5 (39/200) | %9,2 (35/182) | %20,0 (36/200) | 0,983 |
| Total kolesterol TK ≥ 200 mg/dL | %20,0 (40/200) | %21,4 (39/182) | %20,0 (36/180) | 0,867 |
| TK/HDL-kolesterol ≥ 5.6 | %16,0 (32/200) | %16,4 (30/182) | %16,29 (29/178) | 0,145 |
| LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dL | %22,0 (44/200) | %20,87 (38/182) | %21,78 (39/179) | 0,643 |
| MetS (ikiden fazla komponent içeren) | %22,0 (44/200) | %20,3 (37/182) | %18,3 (33/180) | 0,619 |

*İstatistiksel olarak anlamlı (p değeri < 0.05)

5. TARTIŞMA

Reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan polikistik over sendromu, kronik anovulasyonla birlikte insulin direncinin olduğu ve androjen düzeylerinin belirgin artışıyla seyreden bir klinik tablodur. PKOS obezite, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklarla beraber artmış kardiyovasküler hastalık riski taşımaktadır (107).

Çalışmamızda Rotterdam, AES, NIH tanı kriterlerine uyan hastaların biyokimyasal değerleri ve insülin direnci gruplar arasında karşılaştırıldı.

Ettore Guastella ve arkadaşları Rotterdam tanı kriterleri esas alınarak PKOS fenotiplerini kontrol grupları ile karşılaştırdığında Ferriman Gallwey skorlaması, bel çevresi ≥ 88 cm, $VKİ \geq 25$ (kg/m^2), DHEA-S, testosteron düzeyi, FAI değerinde anlamlı fark saptadılar ($p < .01$) (128). Biz de Rotterdam, AES, NIH tanı kriterleri esas alınarak hastaları karşılaştırdığımızda gruplar arasında Ferriman Gallwey skorlaması, bel çevresi ≥ 88 cm, $VKİ \geq 25$ (kg/m^2) ve DHEA-S düzeyi arasında anlamlı fark saptadık ($p < .05$). Ancak FAI, testosteron düzeyi arasında gruplar arasında anlamlı fark saptamadık ($p > .05$). Bu farklı sonucun nedeni bizim popülasyonumuzun az sayıda olması olabilir.

Literatürde artan sayıda PKOS'un farklı fenotiplerinin metabolik incelenmesine yönelik yayınlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda AES tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan kadınlarda daha fazla metabolik sendrom görüldüğü gösterilmiştir (108, 109). Çalışmamızda ise metabolik sendrom görülme sıklığında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,619$). Metabolik sendrom (IDF tanı kriterlerine göre) ile ilgili olarak çalışmamızda, Rotterdam tanı kriterlerine göre genel PKOS popülasyonu içinde %22.0'lik oran daha önceden Akdeniz popülasyonunda yapılan kohort çalışmasıyla uyumluluk göstermiştir (6). Ayrıca, AES tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan kadınların, NIH tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan kadınlara göre daha yüksek

oranda metabolik sendrom görüldü (sırasıyla %20.3 ve %18.3). Bu fark daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (113, 114). NIH tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan kadınlarda metabolik sendromun komponentleri olan abdominal obezite, insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransının daha az görülmesi açıklayabilir (115). Yapılan son meta-analiz çalışması artmış serum androjen seviyesi ve metabolik sendrom sıklığı arasındaki doğru orantıyı göstermiştir (116). Farklı PKOS fenotiplerinde benzer sıklıkta metabolik sendromun olması Rotterdam kriterleri ile PKOS tanısının konulması uzun süreli PKOS etkilerini önlemede yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

İnsülin direncinin metabolik etkilerinden biri de lipid profili üzerinedir (122). El-Mazyn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS tanısı alan kadınları insülin direncine göre ayırmışlar ve gruplar arası lipid düzeyi, obezite ve metabolik sendrom yönünden değerlendirmişlerdir. İnsülin rezistansı olan grupta hipertrigliseridemi, düşük HDL, yüksek total kolesterol, yüksek LDL düzeyi saptanmış, hipertansiyon, hiperglisemi, obezite ve metabolik sendromun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (122). Birçok çalışmada PKOS'lu tanısı alan hastalarda artmış trigliserid ve LDL, azalmış HDL ile karakterize anormal lipid profili saptanmıştır (123). Kardiyovasküler hastalıklarda dislipidemi risk parametrelerinden biridir ve LDL kolesterol yüksekliği kardiyovasküler hastalık riskini 3-7 kat artırır (124). Çalışmamızda dislipidemi (ATP III NICP kriterlerine göre) HDL- kolesterol < 50 mg/dL (% 64,3) , total kolesterol \geq 200 mg/dL (%21,4) ve TK/HDL kolesterol \geq 5,6 (%16,4) oranının AES tanı kriterleri ile PKOS tanısı alan kadınlarda diğer gruplara göre görülme yüzdesi daha yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi. Bununla beraber NIH-PKOS grubunda TG \geq 150 mg/dL (%20,0) ve Rotterdam-PKOS grubunda LDL-kolesterol \geq 130 mg/dL (%22,0) düzeyleri diğer gruplara göre görülme sıklığı daha yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Tüm bu veriler incelendiğinde AES tanı kriterleri ile tanı konulan hastalarda dislipidemi yakalama şansımız diğer gruplara göre daha fazla diyebiliriz. Ancak halen bazı dislipidemisi olan PKOS grubunu kaçırmaktayız.

Ayrıca, son çalışmalar CRP'nin direkt olarak aterosklerotik oluşumda endotel hücre inflamasyonuna yol açarak aterotromboza yol açtığını göstermektedir (117). İnsülin direnci ile hs-CRP konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunmaktadır (118). İnsülin sensitivitesindeki azalma, insülinin karaciğerde akut faz proteinleri sentezindeki fizyolojik rolünü engeller. Bu nedenle, insülin direnci CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezini artırır (119). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda CRP

konsatrasyonu kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM için risk faktörü olabildiğini göstermiştir(120,121). Ayrıca, obeziteden bağımsız olarak dolaşımdaki CRP düzeyindeki artış özellikle hiperandrojenemik PKOS fenotiplerinin patogenizinde önemli rol oynamaktadır (120). Çalışmamızda ise gruplar arasında CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonucun sebebi bizim gruplarımızda hasta sayısının yeterli olmaması olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda, metabolik sendrom görülme sıklığı Rotterdam tanı kriterleri ile PKOS tanısı alan kadınlarda daha yüksek çıkmış olsada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bununla beraber Rotterdam tanı kriterleri ile PKOS tanısı alan hastalarda metabolik sendromu daha fazla yakalayabileceğimizi düşünebilmekteyiz.

NIH tanı kriterleri ile PKOS tanısı alan hastalarda insülin direnci diğer gruplara göre daha yüksek olması ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaması nedeniyle İnsülin direncini yakalamada NIH tanı kriterleri daha anlamlıdır diyebiliriz.

İnsülin direncinin lipid profili üzerinde metabolik etkileri mevcuttur. Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri arasındadır. Çalışmamızda AES tanı kriterleri esas alınarak PKOS tanısı alan kadınlarda dislipidemi, diğer tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalardan daha yüksek oranda saptayabiliriz. Ancak, maliyet hesabı düşünüldüğünde PKOS grubunun AES tanı kriterlerine göre aynı oranda komplike PKOS hastasına ulaşabileceklerini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

AES, ROTTERDAM, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH KRİTERLERİNE UYAN PKOS'LU HASTALARIN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİ VE İNSÜLİN DİRENCİNİ KARŞILAŞTIRMAK

Polikistik over sendromu (PKOS), amenore, polikistik overler, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. PKOS üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-%10'inde görülmektedir. Patogenezinde, hiperinsülinemiyle beraber olan insülin direnci ve overlerde luteinizan hormona (LH) bağımlı androjen yapımının artışı anahtar rol oynamaktadır. PKOS tanı kriterleri günümüze kadar; National Institutes of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androgen Excess Society (AES) ve PKOS society 2009 göre sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızda Nisan 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniğine PKOS ön tanısıyla başvuran Androgen Excess Society (AES), Rotterdam, National Institutes of Health [NIH] kriterlerine uyan hastaların biyokimyasal değerlerini ve insülin direncini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı olan kadınların (n=200), Androgen Excess Society (AES) tanı kriterlerine göre PKOS tanısı olan kadınların (n=182), National Institutes of Health (NIH) tanı kriterlerine göre PKOS tanısı olan kadınların (n=180); antropometri, lipid profili, glukoz, insülin, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve hormon düzeyleri değerlendirildi. İnsülin direnci homeostatik modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanılarak hesaplandı.

Gruplar arasında bel/kalça (p= 0,0001), LH/FSH (p= 0,041), AST (p= 0,035), DHEA-S (p= 0,010), FG skorlamsı (p= 0,007) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu. İnsülin direnci (HOMA-IR \geq 3.8) sıklığı sırasıyla grup1: %35, grup2: %33,0 ve grup3; %37,2 bulundu. Gruplar arasında insülin direncinin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak; bu çalışmada Rotterdam-PKOS metabolik sendromunda, NIH-PKOS insülin direncinde ve AES-PKOS dislipidemide ön plana çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Tanı kriterleri, İnsülin direnci, Biyokimyasal değerler, Hormon paneli, Dislipidemi, Metabolik sendrom

7. SUMMARY

COMPARING BIOCHEMICAL VALUES AND INSULIN RESISTANCE OF PATIENTS WITH PCOS WHICH CORRENSPONDS WITH AES, ROTTERDAM AND NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CRITERIA

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is referred as the association of amenorrhea, polycystic ovaries, hirsutism and obesity. The prevalence of PCOS is 5-10% in women of reproductive age. Insulin resistance with hyperinsulinemia and increase in luteinizing hormone (LH) dependent production of androgens in ovaries play a key role in its pathogenesis. PCOS diagnosis criteria have been classified according to National Institutes of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androgen Excess Society and PCOS society 2009. In our study, we aimed to compare biochemical values, metabolic syndrome and insulin resistance of the patients with PCOS who diagnosed according Androgen Excess Society (AES), Rotterdam and National Institutes of Health (NIH) criteria.

Our study was a retrospective study. Anthropometry, lipid profile, glucose, fasting insulin, oral glucose tolerance test (OGTT) and hormone levels of women diagnosed as PCOS according to Rotterdam diagnosis criteria (group 1 (n=200)), women diagnosed as PCOS according to Androgen Excess Society (AES) diagnosis criteria (group 2 (n= 182)), women diagnosed with PCOS according to National Institutes of Health (NIH) diagnosis criteria (group 3 (n = 180)) were evaluated in the study. Insulin resistance was estimated using Homeostasis Model of Assignment – Insulin Resistance (HOMA-IR).

Significant waist/hip ratio (p=0,0001), LH/FSH (p= 0,041), AST (p=0,035), DHEA-S (p= 0,010), FG scoring (p= 0,007) were statistically significantly different between groups. Insulin resistance (HOMA-IR \geq 3.8) prevalence was 35% for group 1,

33,0% for group 2, 37,2% for group 3. No statistically significant difference in insulin resistance was observed between groups.

In conclusion; Rotterdam-PCOS stood out in metabolic syndrome; NIH-PCOS stood out in insulin resistance; AES-PCOS stood out in dyslipidemia in this study.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Diagnosis criteria, Insulin resistance, Biochemical values, Hormone panel, Dyslipidemia, Metabolic syndrome

8. KAYNAKLAR

1. Pikee Saxena, Anupam Prakash, Aruna Nigam, Archana. Polycystic ovary syndrome: Is obesity a sine qua non? A clinical, hormonal, and metabolic assessment in relation to body mass Indian Journal of Endocrinology and Metabolism /Nov-Dec 2012/Vol / Issue 6.
2. Lisa Moran, and Helena Teede. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Update, Vol.15, No.4 pp. 477–488, 2009.
3. Zawadzki, JK, Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Polycystic Ovary Syndrome, Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM), Current Issues in Endocrinology and Metabolism, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992. p.377.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81(1): 19-25
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91(2): 456-88.
6. Amato MC, Galluzzo A, Finocchiaro S, Criscimanna A, Giordano C. The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2008;69(1):52-60. Epub 2007/11/24.
7. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488.
8. Nigel K.Stepto, Samantha Cassar, Anju E.Joham, Samantha K.Hutchison, Cheryce L.Harrison, Rebecca F. Goldstein and Helena J.Teede. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic- hyperinsulaemic clamp.Hum.Reprod.Advance Access published January 12, 2013 vol.0, No.0 pp 1-8, 2013.

9. Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 13:1315-1317,2000.
10. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update*. 2005;11(6):631-43.
11. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490
12. 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: 1717-1723.
13. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:644-649.
14. Berek JS. *Berek and Novak's Gynecology*. Fourteenth Edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p.1076-1094.
15. Hall JE, Whitcomb RV, Rivier JE et al . Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone : evidence from the use of two GnRH antagonists. *J Clin Endocrin Metab* 1990;70:328-335.
16. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 : A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones . *Fertil Steril* 57:505-513,1992.
17. Ettore Guastella, M.D. Rosa Alba Longo, M.D.,b and Enrico Carmina, M.D. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes *Fertility and Sterility_ Vol. 94, No. 6, November*.
18. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis G, Obesity-Related Lipid profile and altered insulin secretion in adolescents with polycystic ovary syndrome.*Journal of Adolescent Health* 2010 Oct.;474-481.
19. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20(2): 193-205.
20. Koivunen R, Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries. University of Oulu, Finland 2001;15:27-36.
21. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod*. 1996 ;11(1):29-39.

22. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-861.
23. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome- diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-.
24. The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PKOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19: 1-7.
25. Aziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006;91:4237-4245.
26. Yii MF, Lim CE, Luo X, Wong WS, Cheng NC, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(10): 634-.
27. Nam Menke M, Strauss JF 3rd. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 188–204.
28. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
29. Steiner DF, Cunningham DD, Spiegelman S, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science.* 157; 697-700, 1967.
30. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosin kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:5822-5824, 1986.
31. Karasik A, Rothenberg P, Yamada K, et al. Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats. *J Biol Chem* 265:10226-10231, 1990.
32. Chin JE, Liu Roth RA. Activation of protein kinase C alpha inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol* 8:51-58, 1994.
33. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism* 2004;53:358-71.
34. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359
 , Shaup D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;147:588-592.

35. O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS, Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1241.
36. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11): 2414-21.
37. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4088-93.
38. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(5): 1047-54.
39. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004;18(5):685-706.
40. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology Reviews* 1995;16:143-.
41. De Leo V, la Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor I and IGF-binding protein 1 in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrin and Metab.* 2000;85:1598-1600.
42. 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;59:323-331.
43. White DW, Leigh A, Wilson C, et al. Gonadotrophin and gonadal steroid response a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1995;42:475-481.
44. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 α as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53(5):785-791.

45. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 10619-623.
46. Acien P, Queredo F, Matallin P, et al. Insulin, androgens and obesity in women without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72: 32-40.
47. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1-28.
48. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-91.
49. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003;7(2): 023-26.
50. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47:177-18440.
51. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*.2001;86:5457-5464.
52. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:144-47.
53. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5925-33.
54. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens [review] *Hum Reprod*;12 Suppl 1997; 1: 53-62
55. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
56. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.29.

57. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 72-9.
58. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome *Arch Med Res.* 2001; 32(6): 544-52.
59. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 76-84.
60. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-3.
61. Knobil E. On the control of gonadotrophin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 1974; 30: 1-46.
62. Sevinç FC, Bayram M, Soyer C. Polikistik over sendromu gelişiminde rolü olan etyopatogenetik faktörler. *Türk Fertil Der* 2005; 13: 229-37.
63. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031-6.
64. Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krepuła K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol* 2011; 62(2): 129-33.
65. Unluturk U, Harmanci A, Kocafe C, Yildiz BO. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPARgamma. *PPAR Res.* 2007 Feb 21;2007:49109
66. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4.
67. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2745-9.
68. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4.

69. Hart R, Hickey M, Franks S, Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin.Obstet. Gynaecol* 2004;18:671-683.
70. Azziz R, Sanchez LA, Kochenhauer ES, Morance, Lazenby J, Spephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients, *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453.
71. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
72. Yildiz B. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism *Nat Clin Pract End Met* 2008; 4: 294-300.
73. Ferriman D GJ. Clinical assessment of body hair growth in women. . *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1961;21:1440–7.
74. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol* 2004;18:737-754.
75. Fasletti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecological Endocrinology* 2002;16:275-284.
76. Norman RJ, Clark AM. Lifestyle factors in aetiology and management. In Kovacs (ed) *Polycystic Ovarian Syndrome.* Cambridge: Cambridge University Pres,2000.
77. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007; 18(7): 266-72.
78. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
79. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal* 2006; 6: 116-21.
80. Balen AH, Jacobs HS. *Infertility in Practice.* Second edition Churchill Livingstone Press 2003.p.155,211-216.
81. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1): 17-33.

82. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4237-45.
83. Chang WY, Knochelhauer 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: 1717-1723.
84. Knochelhauer ES, Key TJ, Kashar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
85. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:644-649.
86. Norman RJ, Clark AM. Lifestyle factors in aetiology and management. In Kovacs (ed) *Polycystic Ovarian Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
87. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7): 280-5.
88. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-el R. Insulin Resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated homocysteine. *Human Reproduction*, 2003;18: 721-727.
89. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffei C, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M, Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(5): 737-45.
90. Moradi S, Mollabashi M, Jafarian Kerman SR. Relation between C-reactive protein and body mass index in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(7): 480-5.
91. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine* 2006; 30(1): 45-53.

92. Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Mar;53(2):227-37.
93. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Report Endocrinol* 14:445-49,1996.
94. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 8:231-241,2002.
95. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. *J Clin Epidemiol* 51:581-586,1998.
96. Alp B. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri Ltd. Şti,2002.
97. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007; 18(7): 266-72.
98. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif 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; 84:165-9.
99. Yıldız BO, Yaralı H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2031-2036,2003.
100. Potischman N, Hoover RN, Brinton RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1127- 1135,1996.
101. Gammon MD . Polycystic ovaries and the risk of breast cancer *Am J Epidemiol.*1991;134:818.
102. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61:403-407,1983.
103. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma-Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
104. Assoc AD. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care.* 2010;33:S11-S61.
105. A worldwide consensus definition for the metabolic syndrome. *Rev Panam Salud Publ.* 2005;18(6):451-4.

106. Talbert RL. Role of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines in managing dyslipidemia. *Am J Health-Syst Ph.* 2003;60(13):S3-S8.
107. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010; 30; 8: 41.
108. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility.* 2009;91(2):456-88. Epub 2008/10/28.
109. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):477-88.
110. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine.* 2001;111(8):607-13. Epub 2002/01/05.
111. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis.* 2006;185(2):227-39. Epub 2005/11/30.
112. Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(1):61-70. Epub 2004/01/13.
113. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2005;90(4):1929-35. Epub 2004/12/30.
114. Tziomalos K, Katsikis I, Papadakis E, Kandarakis EA, Macut D, Panidis D. Comparison of markers of insulin resistance and circulating androgens between women with polycystic ovary syndrome and women with metabolic syndrome. *Hum Reprod.* 2013;28(3):785-93. Epub 2013/01/15.
115. A worldwide consensus definition for the metabolic syndrome. *Rev Panam Salud Publ.* 2005;18(6):451-4.

116. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International journal of epidemiology*. 2011;40(1):189-207. Epub 2010/09/28.
117. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005; 365(9459): 610-2.
118. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffei C, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M, Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(5): 737-45.
119. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5592-6.
120. Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis*. 2008;200(1):1-12. Epub 2008/04/19.
121. Turkuoglu I, Kafkasli A, Meydanli MM, Ozyalin F, Taskapan C. Independent predictors of cardiovascular risk in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2011;27(11):915-9. Epub 2011/02/08.
122. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109(3): 239-41.
123. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7): 280-5.
124. Austin MA, Breslaw JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Krauss RM, Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1998; 260: 1917-21.
125. www.jinekolognet.com
126. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, et al. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4174,1996.

127. Bjontrop P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-43, 1991.
128. Ettore Guastella M.D, Rosa alba Longo MD, Enrico Cormina MD. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility* 2010; 2199:2201