



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ADOLESAN VE ERİŞKİN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR
ARASINDAKİ KLİNİK, ENDOKRİNOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
FARKLILIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru YÜCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Recai PABUÇCU

Ankara-2011

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim süresince bu noktaya gelmemede büyük emek ve katkıları olan, kendime her zaman örnek aldığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum, kendisinden birebir eğitim alma fırsatı yakalayabildiğim, sadece çalıştığım kliniğin değil, ülkemizdeki kadın hastalıkları ve doğum camiasının en önemli kazanımlarından birisi olan, tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Recai Pabuçcu'ya tezime olan, daha da önemlisi hekimlik nosyonunu edinmemdeki katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve birikimlerinden yararlanıp asistanı olma şansını yakalayabildiğim, eğitiminin her aşamasında sonsuz desteğini hissettiren, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sevim Dinçer Cengiz'e eğitimime ve hekimlik kimliğime olan kıymetli katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Adolesan polikistik over sendromu konusundaki bilgi ve birikimleri ile tezime olan büyük katkılarından ve yardımlarından dolayı Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ayça Törel Ergür'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde çok büyük emek ve katkıları olan, tezin her aşamasında hoşgörülü yaklaşım göstererek desteğini esirgemeyen, mesleki bilgi ve deneyimleri ile çok büyük katkılar sunan Sayın Yrd.Doç.Dr.Gamze Sinem Çağlar'a, asistanlığım süresince bilgi ve desteği ile her zaman yanımda olan Sayın Yrd.Doç.Dr.Efser Öztaş'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin her aşamasında büyük pay sahibi olan sevgili eşim Dr.Deniz Yüce'ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin istatistik aşamaları, yazılması, derlenmesi ve düzenlenmesinde büyük yardım aldığım tüm SeaS Grup çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

ve tabii ki... Yaşantımın yeni rengi, sevgili kızım Deniz Duru Yüce'ye bana kazandırdığı her şey için teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR:	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM VE TARİHÇE	2
2.2. ETYOLOJİ VE GENETİK.....	3
2.3. PREVALANS	4
2.4. PATOGENEZ	5
2.4.1. Nöroendokrin hipotez:	6
2.4.2. Ovaryen Hipotez:.....	9
2.4.3. Adrenal Hipotez:.....	10
2.4.4. Metabolik Hipotez:	11
İnsülin Direnç Teorisi:.....	12
Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisi:	15
Obezite:	17
2.5. TANI KRİTERLERİ	18
2.6. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ	22
2.6.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanısı	22
2.6.2. Klinik Hiperandrojenizm Tanısı	23
2.6.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm Tanısı	24
2.6.4. Menstrüel Düzensizlik Tanısı	27
2.7. İNSÜLİN DİRENCİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN TESTLER	28
2.7.1. Oral glukoz tolerans testi:	29
2.7.2. Açlıkta uygulanan testler:	30
2.7.3. İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi	30
2.8. HOMOSİSTEİN	32
2.9. C Reaktif Protein (CRP) ve yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP) :	34
2.10. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA UZUN DÖNEM RİSKLER	37
2.10.1. Glukoz intoleransı ve Tip 2 Diabet:.....	37
2.10.2. Dislipidemi:	38
2.10.3. Kardiyovasküler Hastalık:	39
2.10.4. Hipertansiyon:.....	40
2.10.5. Endometrial Kanseri:	41
2.11. ADOLESANDA POLİKİSTİK OVER SENDROMU	42
2.11.1. Adolesan PCOS'ta İnsidans ve Etiyoloji	43
2.11.2. Adolesan PCOS'ta risk faktörleri:	43
2.11.3. Adolesan PCOS'da Patogenez:	44
2.11.3.1. Hiperpulsatil gonadotropin salınımı ve Androjen artışı teorisi :	45
2.11.3.2. Hiperinsülinemi / İnsülin rezistansı teorisi:	46
2.11.4. Adolesan PCOS'ta Klinik:.....	47
2.11.5. Adolesan PKOS'ta tanı kriterleri.....	52
2.11.6. Adolesan PKOS'ta metabolik özellikler	54
3. MATERYAL ve METOD.....	56
4. BULGULAR:	60
5. TARTIŞMA:	70
6. SONUÇLAR:	95
7. ÖZET	99
8. ABSTRACT	103
9. KAYNAKLAR	106

KISALTMALAR:

µg	Mikrogram
µIU	Mikro internasyonel unite
µmol	Mikromol
µU	Mikroünite
11-β HSD	11 beta hidroksi steroid dehidrogenaz
17-OHP	17 hidroksi progesteron
A	Androstenedion
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADRB3	β-3 adrenerjik reseptör
AES	Androgen Excess Society
AG	Açlık glikozu
AHA/CDC	American Heart Association ve Centers for Disease Control
Aİ	Açlık insülini
AKŞ	Açlık kan şekeri
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BMI, VKİ	Vücut kitle indeksi
C/T	Sitozin/ Timin
cm	Santimetre
CRP, hsCRP	C-reaktif protein, yüksek sensitiviteli C-reaktif protein
CYP 11a	Cholesterol side-chain cleavage enzyme
DHEA	Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	Dihidroepiandrosteron sülfat
DHT	Dihidrottestosteron
dl	Desilitre
DM	Diabetes mellitus
E2	Estradiol
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology
FAH	Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm
FAI	Serbest androjen indeksi
FGS	Ferriman-Gallwey skorlaması
FOH	Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm
FSH	Folikül stimulan hormon
GH	Growth hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
GRB-2	Growth faktör reseptör binding protein-2
H+P	Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	Homeostatik model değerlendirme
HPLC	Yüksek performanslı likit kromatografi

HPO	Hipotalamo-pitüiter-ovaryan aks
HSD3B2	Tip 2 3 β hidroksisteroid Dehidrogenaz
HT	Hipertansiyon
IGF-1, IGF-2	İnsülin like growth faktör 1 ve 2
IGFBG-1	İnsülin like growth faktör bağlayıcı globülin-1
IL-6	İnterlökin-6
INS VNTR	Insulin Gene Variable Number of Tandem Repeats
IR,İD	İnsülin rezistansı, İnsülin direnci
IRS-1,IRS-2	İnsülin reseptör substrat-1 ve 2
ISI	İnsülin sensitivite indeksi
IV	İntravenöz
kg	Kilogram
KVH	Kardiovasküler hastalık
L	Litre
L	Litre
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Luteinizan hormon
MAPK	Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz
NDDG	Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu
ng	Nanogram
NIDDM	İnsülin bağımsız diabetes mellitus
NIH/NICHHD	National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development
O+H	Oligomenore+Hiperandrojenizm
O+H+P	Oligomenore+Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü
O+P	Oligomenore+ Polikistik over görünümü
OGTT	Oral glikoz tolerans testi
P450scc	Sitokrom p-450 yan zincir koparıcı enzim (kolesterol desmolaz)
PCO, PKO	Polikistik over
PCOS, PKOS	Polikistik over sendromu
pg	Pikogram
PI-3 kinaz	Fosfatidil inozitol 3 kinaz
PRL	Prolaktin
QUICKI	Kantitatif insulin sensitivite indeksi
Ser	Serin
SHBG	Sex hormon bağlayıcı globülin
Slt-2	Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz-1
sT	Serbest testosteron
TG	Trigliserid
tHyc	Total plazma homosistein
TSH	Tiroid stimulan hormon
TT	Total testosteron
Tyr	Tirozin
U	Ünite
USG	Ultrasonografi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHR	Waist to hip ratio (Bel/kalça oranı)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks	6
Şekil 2. Normal siklus ve kronik anovulasyondaki hormonal değişimler	7
Şekil 3. Ovaryan steroid üretimi	8
Şekil 4. Egzajere adrenarş teorisi	11
Şekil 5. İnsülin direnç teorisi	13
Şekil 6. Tirozin otoposforilasyonu	14
Şekil 7. Serin otoposforilasyonu	14
Şekil 8. Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisi	15
Şekil 9. Hiperinsülinizmin hiperandrojenizme yol açma mekanizmaları	16
Şekil 10. USG’de polikistik over görünümü	22
Şekil 11. Ferriman Gallwey Skorlama Sistemi	24
Şekil 12. 17-OHP ve testosteron taraması	27
Şekil 13. Homosistein metabolizması	34
Şekil 14. Adolesan ve Erişkin gruplarda PCO fenotiplerinin dağılımı	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Adolesan ve Erişkin grupların demografik özellikleri	60
Tablo 2. Adolesan ve Erişkin grupların başvuru şikayetlerine göre dağılımları	60
Tablo 3. Adolesan ve Erişkin grupların hiperandrojenizm oranları	61
Tablo 4. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	61
Tablo 5. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	62
Tablo 6. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 7. Adolesan ve Erişkin grupların insülin rezistans indekslerine göre kategorik karşılaştırılması	63
Tablo 8. Adolesan grupta PCO fenotiplerine göre endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması	64
Tablo 9. Adolesan grupta PCO fenotiplerine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	64
Tablo 10. Adolesan grupta PCO fenotiplerine göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması	65
Tablo 11. Erişkin grupta PCO fenotiplerine göre endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması	65
Tablo 12. Erişkin grupta PCO fenotiplerine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	66
Tablo 13. Erişkin grupta PCO fenotiplerine göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması	66
Tablo 14. Adolesan ve Erişkin grupların BMI göre endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması	67
Tablo 15. Adolesan ve Erişkin grupların BMI göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	67
Tablo 16. Adolesan ve Erişkin grupların BMI göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması	68
Tablo 17. Adolesan ve Erişkin grupların androjenemi durumlarına göre lipit profillerinin karşılaştırılması	68
Tablo 18. USG görüntüsü ile semptomlar arası ilişkiler	69

1. GİRİŞ

Anovulasyon (amenore, oligomenore, irregüler sikluslar) ve kronik hiperandrojenizmle (hirsutizm, akne, alopesi) birlikte görülen, üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 5-10'nu etkileyen bir endokrinopati olan PKOS, ilk olarak tanımlandığı yıllarda sadece bir erişkin hastalığı olarak bilinse de; günümüzde artık hastalığın peri-menarş başlangıçlı olduğu kabul edilmektedir. İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi, dislipidemi, santral obezite, androjen fazlalığı gibi kardiyovasküler riski arttıran durumlarla karakterize PKOS hayat boyu sürekli tıbbi takibe bağımlılığı sebebiyle sağlık sistemi için önemli bir yük getirmekte olup başlangıçta tanısının kesin olarak konması oldukça önem arz etmektedir. Kişilerin semptomlarla ilk karşılaşması ve tıbbi yardım araması genellikle adolesan yaşlarda başlayıp bu dönemdeki bulgularla uzun dönem sağlık riskleri öngörülebilir. Ancak polikistik over sendromunun primer klinik belirtileri pubertenin geç fazında veya hemen sonrasında ortaya çıkabileceğinden adolesan yaş grubunda tanı koymak güçleşmektedir. Erken dönemde PKOS tanısı koymak uzun vadede kardiyovasküler risklerin tanı ve tedavisi için gerekli olup bu amaçla patogeneizde yatan insülin rezistansı ve dislipidemi açısından taramak gereklidir.

Bu çalışma adolesan ve erişkin polikistik over sendromlu hastalar arasındaki klinik, endokrinolojik ve biyokimyasal farklılıkların değerlendirilip, adolesan polikistik over sendromlu olgularda erken ve doğru tanı koyarak; dislipidemi, insülin rezistansı, Tip 2 DM, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium ve meme kanseri gibi uzun dönem risklerin önlenmesi yanında bu riskleri erken dönemde öngörebilecek belirteçleri ortaya koyabilmek amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %4-7'sinde görülen oligo-anovulasyon, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi klinik bulgularla kendisini gösteren, etyolojisi ve mekanizması hala tam anlaşılamamış heterojen bir endokrin fonksiyon bozukluğudur (1, 2). Santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak; reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde sıklıkla ortaya çıkabilen kronik seyreden, gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (3).

Uzun dönemde tip 2 diabetes mellitus, endometrium ve meme kanseri ile lipid profilindeki bozukluklar nedeniyle kardiovasküler hastalıklar için risk oluşturan PKOS, günümüzde multisistem bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (3).

Reproduktif yaşamın herhangi bir diliminde ortaya çıkabilen bu heterojen sendrom ilk olarak 1935 yılında Irving F.Stein ve Michael Leventhal tarafından amenoresi, obezitesi, hirsutizmi ve polikistik overleri olan 7 kadında tanımlanmış olup (4), overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tabloya Stein-Leventhal Sendromu adı verilmiştir. Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması; semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle kabul görmüştür. 1945'de Stein aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastalığın nadir ve tamamının obez olduğu belirtilmiştir. 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar LH (Lüteinizan Hormon) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuş (5), 1976 yılında Kahn ve ark. (6), 1980 yılında Burghen ve ark. (7) ise insülin direncini göstermiştir.

1981’de ilk kez Franks ve ark. (8) tarafından ultrasonografik olarak polikistik over görünümü tariflenmiş; transvaginal ultrasonografinin kullanımı ile polikistik over yapısının daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin tanıyı güçlendirdiği ifade edilmiştir. 1985 yılında ise Adams ve ark. (9) tarafından polikistik over görünümü ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlanmıştır. 19980’li yıllarda Yen polikistik over olan hastalarda gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu ifade etmiş, serum LH ve FSH oranının LH lehine bozulmasının tanıda kullanılabileceğini ileri sürmüştür (10) .

2.2. ETYOLOJİ VE GENETİK

PKOS etyolojisi tam olarak ortaya konamamış olup genetik yatkınlık ileri sürülmüşse de bu konu hala net değildir (11, 12, 13).

Bir çalışmada otozomal dominant geçişli insülin genindeki P450scc’i (CYP 11a) kapsayan bir lokus ortaya konmuş olup bu genin insüline bağımlı olarak overlerde androjen sentezini arttırdığı ve folikül gelişimini engellediği gösterilmiştir (14). Bu genetik yatkınlık; erkeklerde alopesi olarak ortaya çıkmakta iken kadınlarda LH sekresyonu ve androjen konsantrasyonunda artış, adet düzensizliği, hirsutizm ve oligomenore gibi çok değişik fenotipik özellikler gösterebilir (15).

Urbanek M ve ark PKOS için primer aday gen olarak follistatin de odaklanmış (16), bu kondüsyonun da PKOS da görüldüğü şekilde artmış androjen düzeyleri ile birlikte seyrettiğini göstermişlerdir.

İnsülin reseptör genini kodlayan bölgeler üzerine yapılmış çeşitli çalışmalarda fazla sayıda sessiz polimorfizm ile karşılaşılması olup 2002 yılında insülin reseptör

geninin tirozin kinaz bölgesinden sorumlu kısmında C/T tek nükleotid polimorfizmi rapor edilmiştir(17).

Sonuç olarak PKOS değişik genetik varyantların ve çevresel faktörlerin bir arada etkileşimi ile ortaya çıkmış bir sendrom gibi görünmektedir. Etkilenmiş kadınların birinci derece akrabalarında PKO tablosunun ortaya çıkması ihtimali oldukça yüksek olmakta ve bu da familial kalıtımın ne kadar önemli olduğunu gözler önüne sermektedir.

2.3. PREVALANS

Reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık % 4-7'si PKOS semptomları göstermekte olup bu hastaların % 50-65'inde obezite; % 35-45'de insülin direnci mevcuttur. (18, 19, 20)

Yapılan bir çalışmada, endokrin polikliniğine başvuran 175 hasta değerlendirilmiş, oligomenoresi olan hastaların % 75'de, amenoresi olan hastaların ise % 30'da ultrasonografik olarak polikistik over görünümü saptanmıştır. Bu kadınların % 60'da hirsutizm mevcut olup, hastaların % 90'da ise yüksek LH ve/veya serum androjen değerlerinde yükselme saptanmıştır (21). Bu çalışmaya uyum gösteren bir başka çalışmada ise, ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgular ile PKOS tanısı konfirme edilmiştir. Bu çalışmada oligomenoresi olan hastaların % 90'da, amenoresi olan hastaların % 37'de, genel olarakta anovuluar infertilitesi olan hastaların % 73'de PKOS saptanmıştır. Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular, klinik ve biyokimyasal kriterlerle anlamlı bir uyumluluk göstermiştir (22). Ultrasonografik olarak polikistik overlerin adet düzensizliği olmadan görülmesi önemli bir bulgudur:

1. Düzenli olarak adet gören kadınlarda morfolojik olarak polikistik over oluşumu, PKO görüntüsünün basit bir şekilde kronik anovulasyon sonucu geliştiği düşüncesine karşı bir bulgudur.

2. Bu hastalarda biyokimyasal ve morfolojik bulguların adet düzensizliği (anovulasyon) olan hastalarda benzerlik göstermesi, adet düzensizliği olmadan hirsutizm olması, altta yatan aynı sebebe bağlı değişik klinik prezentasyonlar olabileceğini düşündürmektedir.

3. Klinik olarak sadece hirsutizmi olan kadınlarda, idiopatik hirsutizm tanısı konmasına karşı bir göstergedir.

Buna destek olarak hirsutizmi olup adet düzensizliği olmayan 350 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların %50'de ultrasonografik olarak PKO saptanmıştır (23). Bunların yanı sıra hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PKO sık görülebilmektedir.

2.4. PATOGENEZ

PKOS'un patogenezinde her geçen gün, sendromun genetik temeli olduğuna dair kuvvetli kanıtlar sunulmakta olup birçok gen kümelerinin suçlu olduğu ortaya konulmakta, çevresel faktörlerin de (ör: diet, egzersiz vs.) hastalığın klinik ve biyokimyasal prezentasyonunda etkili olduğu gerçeği vurgulanmaktadır.

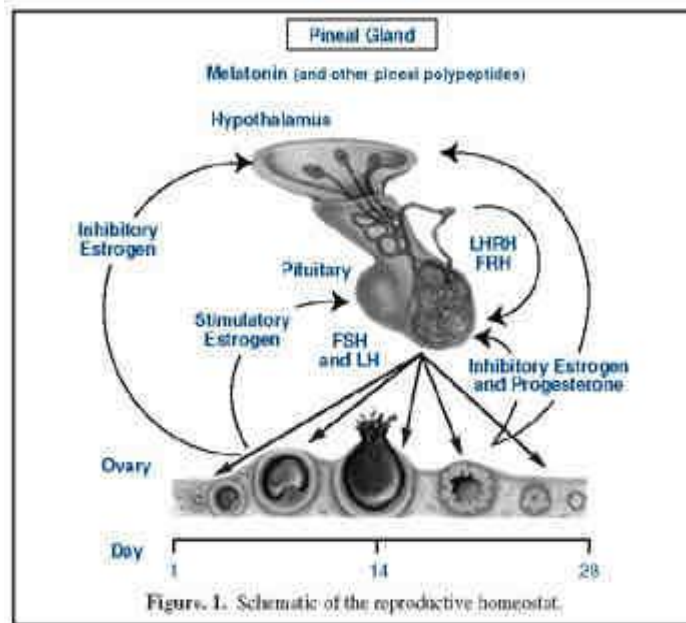
Hiperandrojenizm ve insülin rezistansı patofizyolojinin merkezindeki temel unsurlardır.

PKOS patofizyolojisinde 4 hipotez vardır:

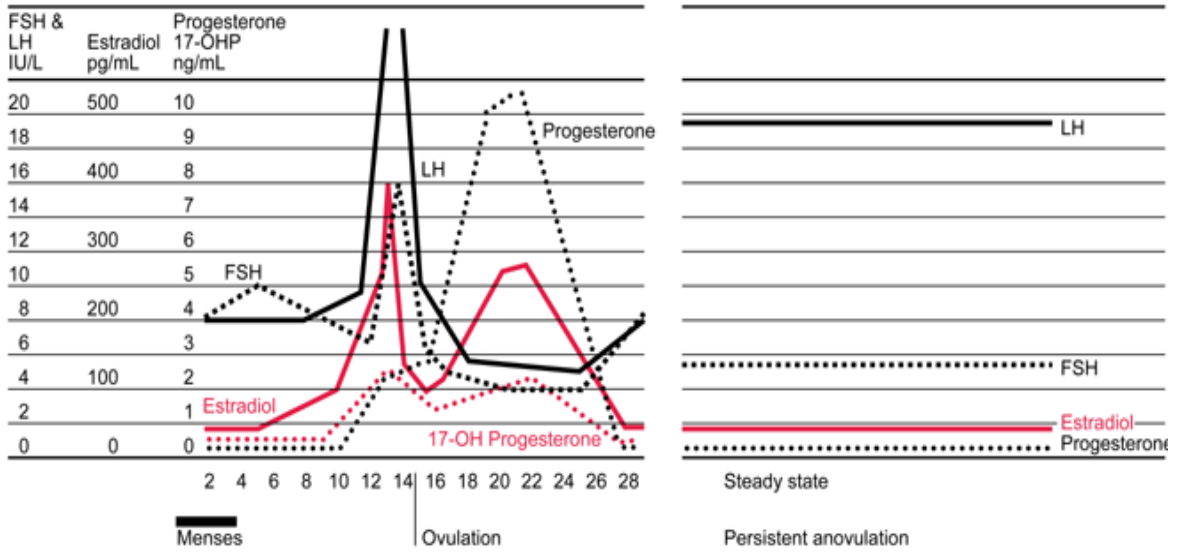
- * Santral GnRH modülasyon bozukluğu sonucu aşırı LH sekresyonu ve kronik anovulasyon
- * Ovaryan aşırı androjen sentezi
- * Egzajere adrenarş
- * Metabolik hipotez (İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi hipotezi)

2.4.1. Nöroendokrin hipotez:

Santral GnRH modülasyon bozukluğu sonucu aşırı LH sekresyonu



Şekil 1. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks

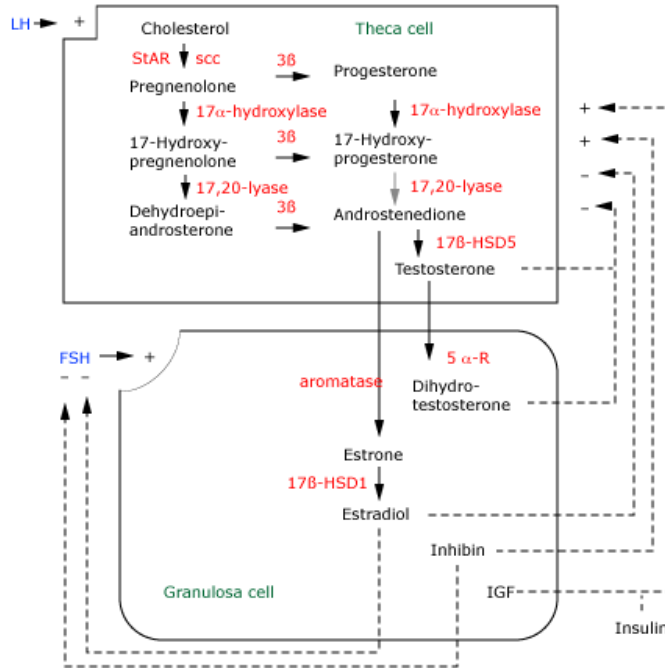


Şekil 2. Normal siklus ve kronik anovulasyondaki hormonal değişimler

Hipotalamustan salınan GnRH hipofizi uyarır. Hipofizden salınan FSH ve LH ise siklusun uygun dönemlerine göre; FSH overlerde foliküler fazı, LH ise lüteal fazı uyarır. Hipotalamo-hipofizer- ovaryan aksın görevi ovulasyon, menstruasyon ve fertilitte olup bu aks görevini yerine getiremez ise anovulasyon, menstürel bozukluk ve infertiliteye neden olur.

PKOS olgularında bu santral gonadotropin dinamiğinde sapma olup PKOS'ta bozukluğun HPO akstan kaynaklandığını iddia eden yazarlar (24), progesteron üretiminin azaldığını, progesterondaki yetersizliğin GnRH'yı baskılayan opiat azlığına sebep olduğunu ve bu hastalarda GnRH frekansında artış görüldüğünü belirtmişlerdir. GnRH pulsatilite frekansının artması FSH salgılanmasını azaltıcı yönde etki ederken LH'nın hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde artış söz konusudur. Artmış LH düzeyleri PKOS'lu hastaların yaklaşık yarısında görülür (25, 26). LH artışı teka hücrelerinden androjen üretimini artırır, bu androjenler periferde östrojene çevrilir, östrojenlerin LH üzerine pozitif feedback etkisi LH'yı artırırken, FSH'ı baskılar. Bu

olgulara kronik olarak yüksek seviyelerde karşılanmamış serbest östrojen indirekt olarak GnRH'nın kendi GnRH reseptörlerini arttırmasını uyararak hipofizer sensitiviteyi arttırabilir.



Şekil 3. Ovaryan steroid üretimi

Rosenfield, RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:265

Polikistik over sendromlu hastalarda östradiol foliküler faz düzeyindeyken östron düzeyleri androstenedionun periferik aromatzasyonu nedeniyle artmıştır (27). Yağ hücrelerinde aromataz ve 17-beta hidrosisteroid dehidrogenaz aktiviteleri artmış olup (28), vücut kütlesi arttıkça periferik aromatzasyon da artar (29).

PKOS'da bazal ve GnRH'ya cevap olarak artmış tonik LH sekresyonu karakteristik olup (30), gerek ovarian foliküler gelişim gerekse fertilitiyi olumsuz etkilemektedir.

2.4.2. Ovaryen Hipotez:

İntrensek over patolojisi: Ovaryan aşırı androjen sentezi

PKOS'ta anovulasyona neden olan hipotezlerden bir diğeri de fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmin neden olduğu intraovaryan androjen fazlalığıdır (31, 32). Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmdeki artmış intraovaryan androjen seviyeleri, foliküler maturasyon ve dominant folikül gelişimini inhibe ederek atretik folikül sayılarının artışı ile sonuçlanır. Aşırı androjen tekal ve stromal hiperplaziye neden olup sonuçta polikistik over görünümü ortaya çıkmaktadır. PKOS'lu olguların overlerinin benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında; PKOS'lu olguların overlerinin daha büyük, gelişmekte olan ve atretik folikül sayılarının daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stromalarının daha kalın ve hilar hücre sayıları da daha fazla olduğu gözlenmiştir.

İntraovaryan androjen fazlalığının sitokrom P450c17 α -enzim aktivitesindeki disregülasyon sonucunda olduğu ileri sürülmüştür (31, 33). Sitokrom P450c17 α -enzim aktivitesi over ve adrenal glandlardaki androjen üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktivitesine sahip olup bu enzimdeki disregülasyon gland spesifik aşırı aktif steroidogeneze neden olmaktadır. Ovaryan disregülasyon deksametazon ile adrenokortikal supresyon varlığında persistan ovaryan androjen artışı ile gösterilir. Olguların yaklaşık 2/3'de fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (FOH) olarak tanımlanan, ovaryan disregülasyon düşündüren, GnRH agonist veya LH analogu hCG stimülasyon testine aşırı 17-OHP cevabı görülür (34, 35).

2.4.3. Adrenal Hipotez:

Egzajere Adrenarş

PKOS'lu hastaların bir kısmında adrenal disfonksiyon görülmektedir.

Adrenarş; adrenal androjen (DHEA ve DHEA-S) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiler kıllanma ile karakterize bir evre olup; egzajere adrenarş teorisine göre PKOS gelişimine aday olan adolesanlar adrenarşı abartılı yaşarlar. Bu teoriye göre; 5 α -redüktaz aktivitesinin artışı (12, 36, 37) sonucunda, periferik olarak inaktive olmuş kortizol miktarındaki artış veya defektif 11 β -HSD (Hidroksisteroiddehidrogenaz) aktivitesi (38) sonucunda bozulmuş kortizol döngüsü ile, normal serum kortizolünü dengede tutmak için kompensatuar olarak artmış ACTH salınım izlenmekte ve adrenal androjen üretiminde artış meydana gelmektedir. PKOS'lu kadınlarda, artmış 5- α redüktaz aktivitesi ile paralel olarak, total kortizol metabolitlerinin üriner atılımında da artış izlenmekte olup; 5- α redüktaz; testosteronu, DHT haline çevirdiği gibi, kortizölü de karaciğerde dihidrokortizol haline çevirmektedir. Ancak, PKOS'lu kadınlarda bu iki enzimin defektif çalışması konusundaki açıklamalar yeterli değildir. Muhtemel etyolojiler arasında; genetik predispozisyon, ovaryan steroidogenik disfonksiyon veya kortizol metabolizmasındaki değişiklikler sayılabilir.

İnsülin direncinin, obeziteden bağımsız olduğu ancak obezitenin de insülin direncine katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur (40).

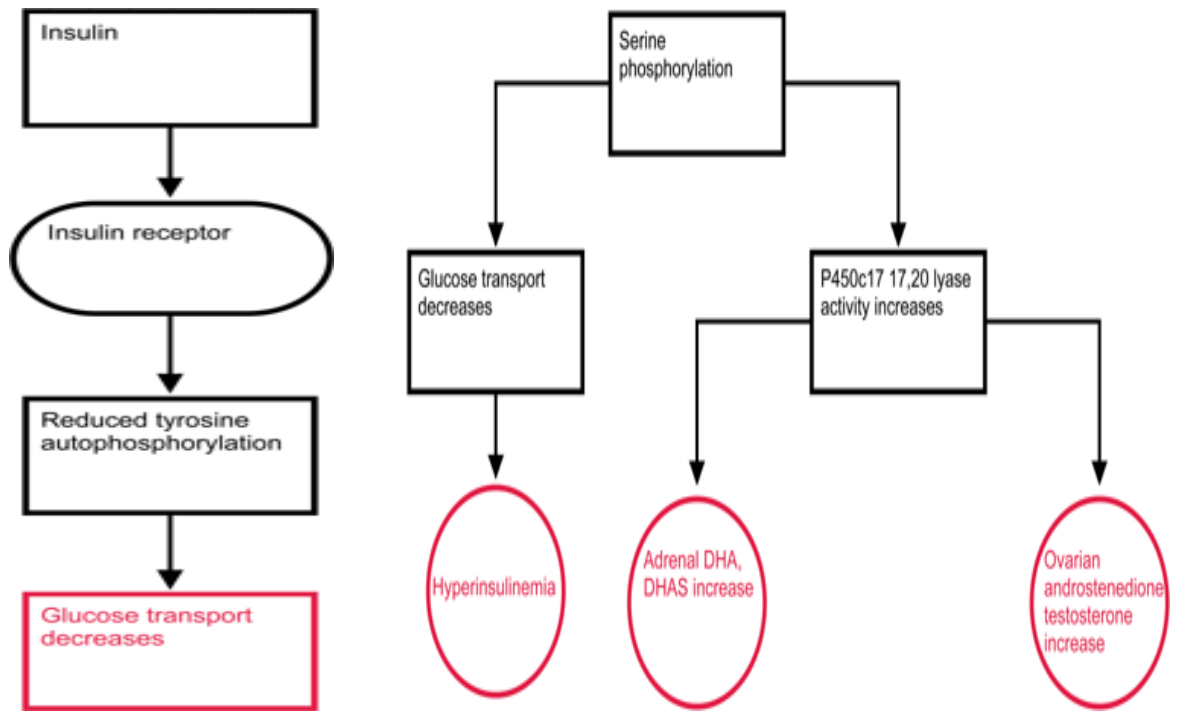
İnsülin Direnç Teorisi:

İnsülin rezistansı ve PKOS arasında iyi bilinen bir ilişki mevcut olup insülin ve IGFs; over ve adrenal glandlarda multiple steroidojenik enzimlerin aktivitesini artırır (31, 41).

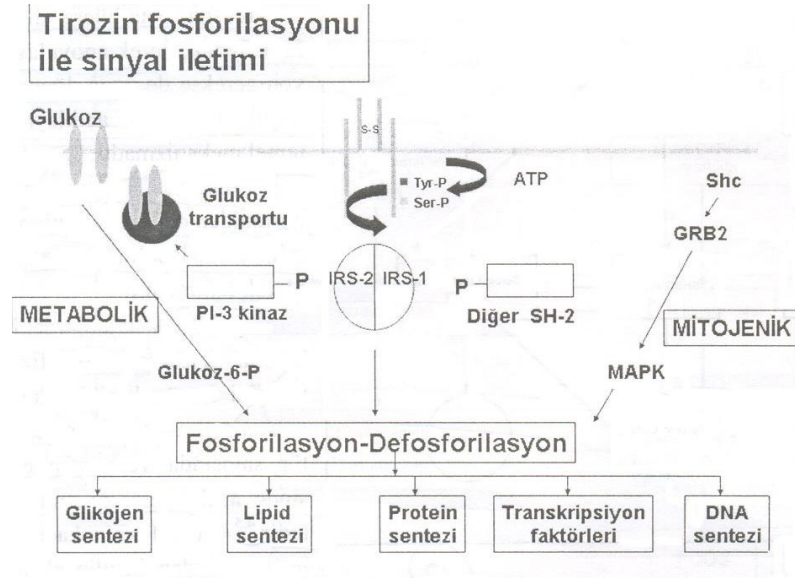
Pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin, vücuttaki tüm hücreler tarafından glikoz alımını stimüle eder. Dolaşımında yeterli konsantrasyonda insülin bulunmasına rağmen, yeterli biyolojik cevabın oluşmaması şeklinde tanımlanan insülin direnci sonucunda pankreas tarafından daha fazla insülin salgılanmakta ve hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde PKOS ile ilgili en çok kabul edilen teori; insülin direnç (İD) teorisi. İnsülin direncinin üç tipi mevcuttur (13, 42, 43):

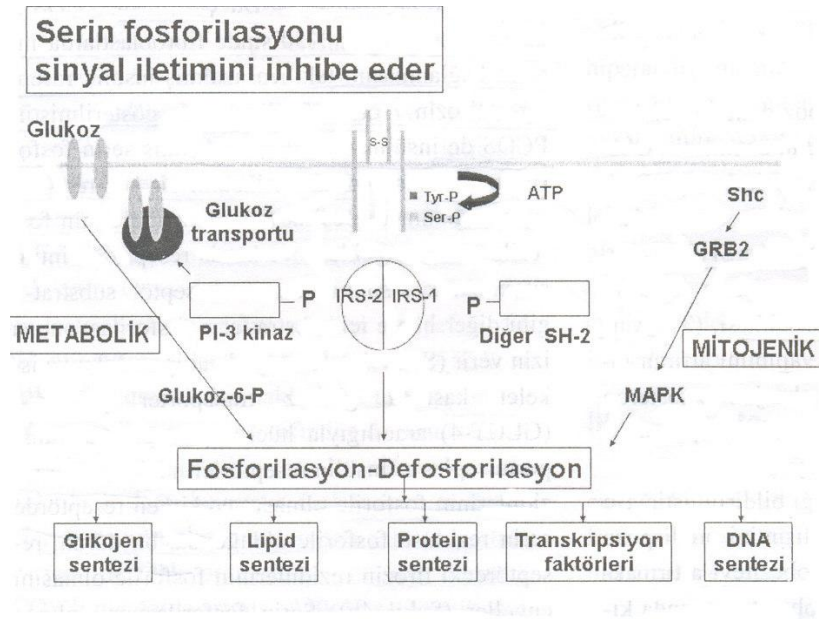
1. Tip A (Kahn Sendromu) insülin reseptörü sayısında azlık ve defekt ile seyrederek.
2. Tip B insülin reseptöründe defekt olmayıp insülin reseptörlerine karşı otoantikor vardır.
3. Tip C ise en sık görülen ve tirozin fosforilasyonunda bozuklukla seyreden tirozin kinaz defekti olup tirozin fosforilasyonu bozulmuş, serin ve treonin fosforilasyonu artmıştır. Serin fosforilasyonu hem overde hem de adrenalde sitokrom P450c17 α aktivitesini artırarak androjen sentezini uyarır.



Şekil 5. İnsülin direnç teorisi

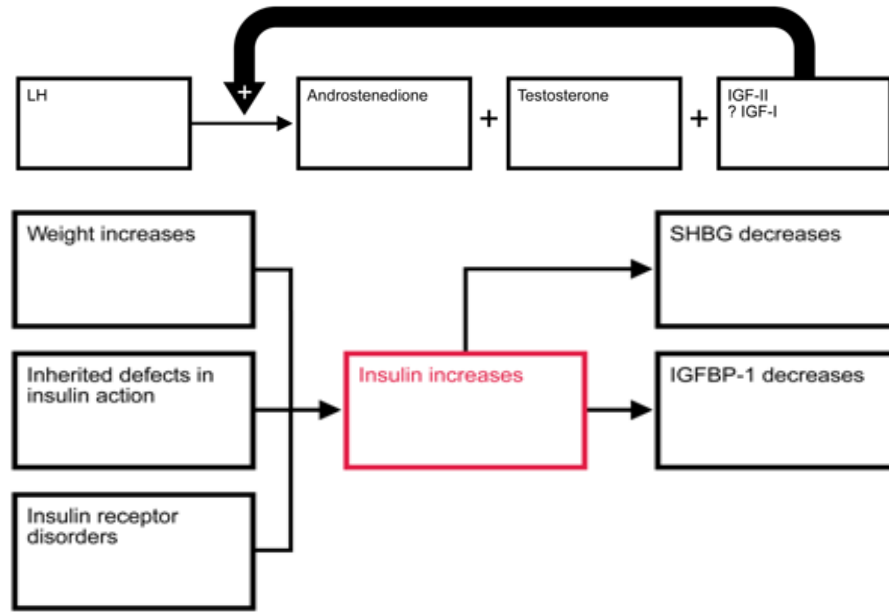


Şekil 6. Tirozin otofosforilasyonu



Şekil 7. Serin otofosforilasyonu

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisi:

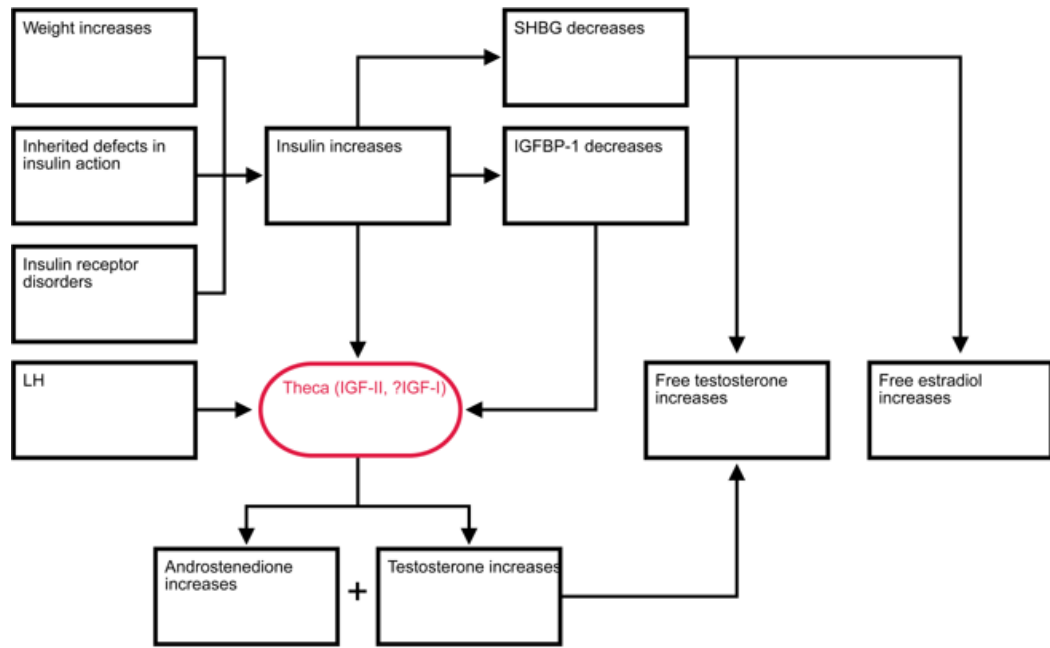


Şekil 8. Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisi

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangi olayın primer olduğu tartışma konusu olup hiperinsülineminin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşünülmektedir.

Hiperinsülinemi birkaç farklı mekanizma ile hiperandrojenizme neden olmaktadır:

1) İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya ovaryan teka hücreleri üzerindeki IGF-1 (İnsülin like growth factor) reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini stimüle eder (44, 45).



Şekil 9. Hiperinsülinizmin hiperandrojenizme yol açma mekanizmaları

2) İnsülin gonadotropinler üzerinden etki ederek (artmış LH) androjenleri arttırabilir (39).

3) İnsülin SHBG hepatic üretimini azaltarak dolaşımındaki serbest androjen düzeyinin artmasına neden olur. Adrenal ve ovaryan 17α -hidroksilaz ve 17β -HSD aktivitesini artırır (46, 47).

4) İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını arttırırken, IGFBP-1'in hepatic üretimini azaltır. IGF-1 LH'nın ovaryan androjen üretimindeki etkisini indirekt olarak amplifiye ederken kendisi de bu üretimi direk stimüle eder. (48, 49, 50).

Pubertede fizyolojik olarak insülin rezistansı gelişir. IGF-1 ve GH sekresyonlarındaki artış, SHBG ve IGFBP-I sekresyonlarında düşüş meydana gelir. Artmış adrenal androjenler periferde ekstraglandüler olarak estrojene dönüşür, bu artmış

estrogen de pubertede hipofizin endojen GnRH'ya sensitivitesini arttırır. Bu da LH bağımlı androjen yapımını arttırır. Pubertal insülin rezistansı hiperandrojenizmin adrenalenden overe taşınmasına yardım ediyor gibi yorumlanabilir. Sonuç olarak ekzajere adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansı PKOS gelişiminde rol oynamaktadır. Bir kez PKOS tablosu oluştuktan sonra olguların % 50'de adrenal androjenler yüksek olarak devam eder. PKOS'lu olguların % 50' de kombine adrenal ve ovaryan hiperandrojenizm gözlenir ki bu da zona retikularisin hiperfonksiyonuna ve 17,20-liyaz enzimi yüksekliğine işaret eder.

Obezite:

Obezite; ölçülen vücut ağırlığının ideal vücut ağırlığının % 20'nin üzerinde olmasıdır. Vücut kitle indeksinin 25 kg/m² üzerinde olması aşırı kiloluluk; 30 kg/m² üzerinde olması obezite olarak ta tanımlanabilir. PKOS'ta obezite sıklığı % 30-50 arasında değişmektedir.

Adipoz dokunun vücuttaki dağılımı önemlidir. Yağ dokusunun gluteal ve femoral bölgelerde birikimi ile jinekoid obezite oluşurken, abdomende birikimi ile androjenik (santral) obezite meydana gelir. Bu iki tip obezitenin ayrımında bel/kalça oranı kullanılır. Androjenik obezitede bu oran >0.72 iken, jinekoid obezitede < 0.72'tir. PKOS'ta seks hormon metabolizmasında etkili obezite olan androjenik obezite görülür. Androjenik obezite karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucu olup anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Bu tip obezite ile birlikte hiperinsülinemi, glikoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım

hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (51). Yine androjenik obezite varlığında; hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir (52).

Sonuç olarak vücut yağ dağılımı adipoz dokunun endokrin-metabolik etkileri bakımından önemli olup obezitenin vücutta neden olduğu değişimler şöyle sıralanabilir:

- 1) Periferik aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünün artması
- 2) Karaciğerden SHBG yapımının azalması, bu nedenle serum serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin yükselmesi
- 3) Ovaryan stromal dokuda androjen yapımını arttıran insülin rezistansı.

2.5. TANI KRİTERLERİ

PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamış, tanıda standartizasyonun sağlanması amacı ile 1990 National Institute of Health (NIH), 2003 Rotterdam ve 2006 AES (Androgen Excess Society) tanılama konsensüsleri bildirilmiştir.

1990 National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferans'ında konsensus sağlanan tanı kriterleri (53):

- 1) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

2) Oligo-anovulasyon

3) İlgili olabilecek diğer patolojilerin (cushing sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi) ekarte edilmesidir.

Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi PKOS'nun en önemli tanı kriteri olarak değerlendirilmiş ancak oligo-ovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperandrojenemi için hangi metodların kullanılacağı tanımlanmamıştır.

Mayıs 2003'te Rotterdam'da ESHRE (the European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (the American Society for Reproductive Medicine) sponsorluğunda yapılan konsensus kararlarıyla PKOS fenotipi genişletilmiştir.

Rotterdam 2003 kriterleri şöyle sıralanmaktadır (54) :

1. Oligo /anovulasyon
2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Overlerden en az birinin polikistik over kriterlerini taşıyor olması
4. Diğer etyolojilerin ekarte edilmesi

Bu revizyonla eski kriterlere göre PKOS tanısı konamayan ; ovulatuvar siklusları olan hiperandrojenemik polikistik overli kadınlar ve hiperandrojenizmi olmayan ovulatuvar disfonksiyonlu polikistik overli kadınlar da PKOS tanısı alabilmektedir. Overlerin büyüklüğü veya morfolojisi bu tanımlamada yer almakla birlikte,

anovulasyon ve hiperandrojenizm gibi endokrin anormalliklerle polikistik over görünümünün birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Polikistik over görünümü morfolojik bir tanım olup, ultrasonografik olarak iki parametreyi kapsamaktadır (9):

1) Over korteksinde inci kolyesi gibi dizili, 2-8 mm çaplı 10-15 'in üzerinde folikül varlığı

2) Artmış stroma

Ancak anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı % 75 (55, 56) olup, normal kadınlarında % 8-25'de PKO görüntüsüne rastlanabileceğinden (57, 58) tanısız olarak PKO görüntüsünün kullanılması eleştirilere neden olmuştur (54).

Son olarak tanıda en yeni geniş katılımlı konsensus 2006 yılında Androgen Excess Society PCOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır (59). Sendromun özellikleri ovulatuvar ve menstruel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Polikistik over sendromunun gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır ve raporda da bunun tersini savunan kanıta rastlanmadığı belirtilmiştir (60). Literatür derlemesi olan bu çalışmanın sonucunda PKOS'un birincil olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmıştır.

PKOS tanı kriterleri

1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri (53).

Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir

- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Kronik anovulasyon
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

2003 ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri (54)

Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması

- Oligo-anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler

2006 AES Tanı Kriterleri (59).

- Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
- Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromunda farklı fenotipler farklı tanı kriterlerini içermektedir. Komplet fenotipe Oligoanovulasyon+ Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü bir arada bulunmakta iken , ovulatuvar fenotip Hiperandrojenizm + Polikistik over; nonhiperandrojenik fenotip ise oligoanovulasyon+polikistik over görünümü olarak tanımlanmıştır. Klasik PKOS; Oligoanovulasyon+Hiperandrojenizm+Polikistik over ile Oligoanovulasyon+Hiperandrojenizm fenotiplerini içerirken; nonklasik PKOS; Hiperandrojenizm+Polikistik over (Ovulatuvar fenotip) ile Oligoanovulasyon +Polikistik over (Hiperandrojenizmsiz fenotip) fenotiplerini içermektedir (60).

2.6. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Klinik olarak aşikar PKOS menarştan hemen sonra gelişmeye başlar ve reproduktif hayatın büyük bölümünde persiste eder. PKOS'lu hastaların çoğu klinisyene adet düzensizliği, androjen fazlalığına bağlı şikayetler ve infertilite ile başvururlar. PKOS tanısı almış kadınların % 96'da irregüler menstruasyon, % 74'de hiperandrojenemi, % 59'da ise infertilite şikayeti olduğu bildirilmiştir (61).

2.6.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanısı



Şekil 10. USG'de polikistik over görünümü

PKOS'un ultrason bulguları incelendiğinde, kapsülünün kalın, kapsül altına dizilmiş atretik foliküllerin olduğu, over hacminin ve yüzeyinin arttığı, stromada artış olduğu görülebilir (57).

Bu bahsedilen ultrasonografik görünümler esas alınarak, polikistik over (PKO) tanısı için objektif tanı kriterleri getirilmiştir. Bu kriterler;

- a. Her bir overde periferik yerleşimli 2 ile 8 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya

b. Artmış over volümü ($>10 \text{ cm}^3$) olarak tanımlanmıştır.

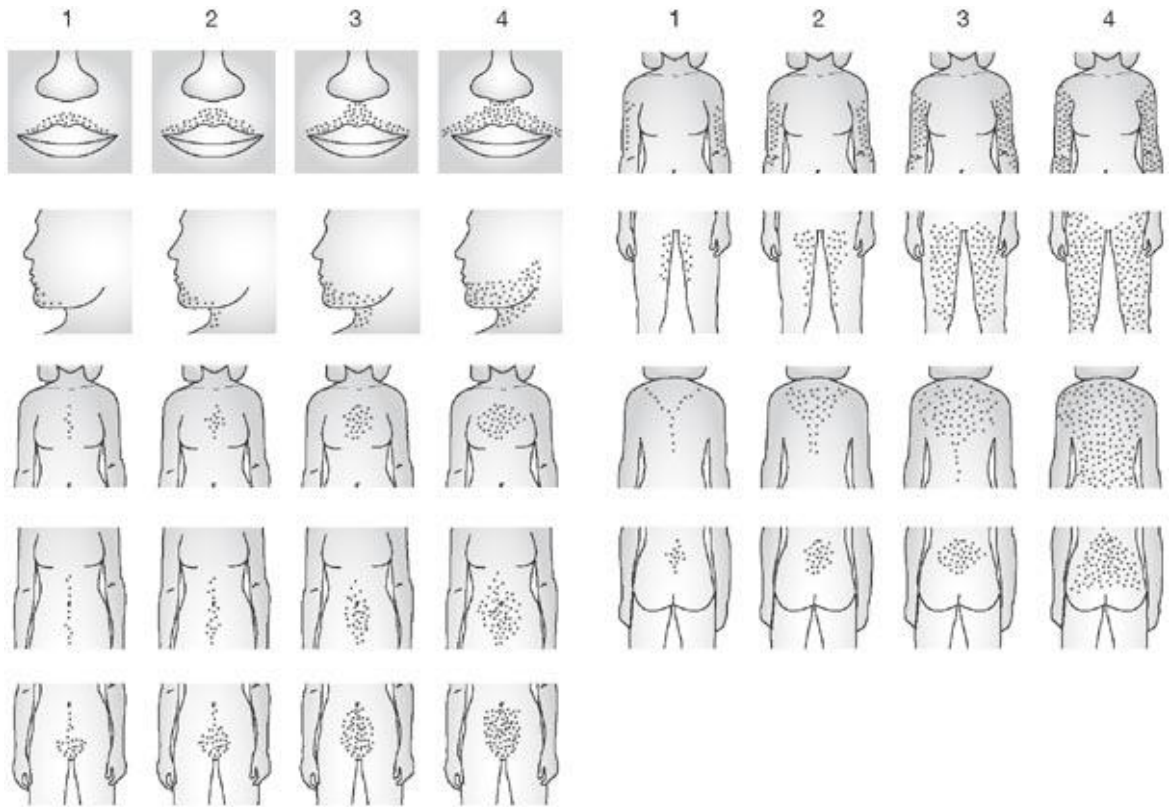
Overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görülmüş (61, 62) ve eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant follikül ($>10 \text{ mm}$) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması gerektiği belirtilmiştir (64). İncelemenin siklusun 3-5.günleri arası, vaginal prob ile deneyimli kişilerce yapılması da Rotterdam çalışma grubu tarafından önerilmiştir.

2.6.2. Klinik Hiperandrojenizm Tanısı

PKOS'taki androjen fazlalığına bağlı hirsutizm, akne, androjenik alopesi gibi klinik bulgular görülebilir. Hirsutizm en sık görülen bulgu olup kadınlarda androjene duyarlı bölgelerde erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır. Ferriman-Gallwey (FG) skorlama sistemi (65) ile değerlendirilir (Tablo 2). Bu skorlama sistemine göre vücut eskiden 11 alana ayrılırken günümüzde modifiye skorlama sistemi olarak 9 bölgeye ayrılmakta ve kıl yoğunluğuna göre 0-4 arası puan verilmektedir. Skorun ≥ 8 olması hirsutizm olarak kabul edilmektedir.

Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmesi zorunludur (64, 65).

Polistik overli kadınlarda akne sıklığı %34 olarak bildirilmiş olup (61) androjenik alopesi ve hirsutizmin tersine androjen düzeylerinde yükselme izlenmemiştir(66, 67).



Şekil 11. Ferriman Gallwey Skorlama Sistemi

2.6.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm Tanısı

Normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg testosteron(T) üretilmekte olup %50'si androstenedionun(A) periferik dönüşümünden, geri kalanı eşit miktarlarda (%25) over ve adrenal salgılanır. Dehidroepiandrostenedion sülfatın (DHEAS) neredeyse tamamı, dehidroepiandrostenedionun (DHEA) ise %90'ı adrenal kaynaklıdır. Dolaşımdaki testosteronun %80'i bir beta globulin olan seks hormonu bağlayıcı globuline (sex hormone binding globulin-SHBG) bağlı olarak bulunur .%19'u ise albumine gevşek bağlıdır. % 1'i serbest durumdadır. Androjen etkisi bu serbest kısım ve bir miktarda albumine bağlı kısma bağlıdır. DHEA, DHEAS ve androstenedion ise belirgin şekilde proteine bağlı değildir ve rutin immunassay testler biyolojik aktif

düzeylerini yansıtır. Testosteron için durum farklı olup rutin testler bağlı olan ve olmayan total testosteron düzeyini ölçer. SHBG düzeyleri artmış androjen ve hiperinsülinemi varlığında düşer, östrojen ve tiroid hormonu ise SHBG düzeylerini arttırır (68). Hirsütizmi olan kadınlarda artmış testosteron ve androstenedionun kaynağının over olduğu gösterilmiştir (69).

PKOS'lu her olguda biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin gösterilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Androjen ölçümleri arasındaki farklılık ve toplum norm değerlerinin olmaması sebebiyle kesin bir görüş birliği yoktur. Klasik olarak, klinik tablo temelinde PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron (TT), dihidroksiepiandresteron sülfat (DHEAS) ve 17alfa-hidroksiprogesterondan (17-OHP) ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme tavsiye edilir.

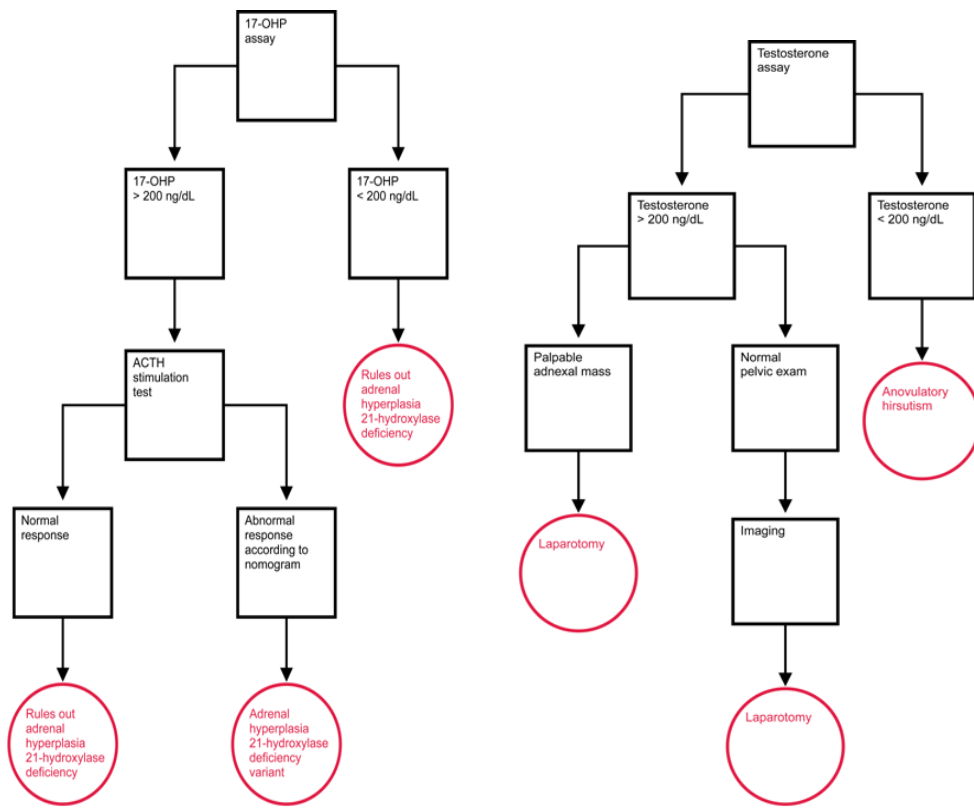
Hiperandrojenemiye değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksidir ($FAI = (\text{total test nmol / L} / \text{SHBG nmol / L}) \times 100$) formülü ile hesaplanıp 20-50 yaş arası kadınlarda normal değer aralığı 0.4-8.4). Polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık %60-80'inde artmış androjen düzeyleri ölçülür (59). Genelde serbest testosteron düzeyleri yükselmiştir. Total testosteron ölçümünün katkısı azdır (70). Androstenedion ölçümü hiperandrojenemik olarak tanımlananların sayısını %10 kadar arttırır (71). DHEAS, PKOS'lu kadınların %25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür (72). DHEA ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. Androgen Excess Society 2006 raporunda (59); serbest testosteron dahil androjenlerin kan seviyelerinin hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcı olduğu, tanı için tek kriter olmadığı ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığı belirtilmiştir.

TT ve DHEAS ölçümlerinin asıl nedeni; sırasıyla over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. TT için 200 ng/dL ve DHEAS için 700 ng/dL'den yüksek değerler tümörü düşündürür. Bu ayrımları göz önünde bulundurarak serbest testosteron ve serbest testosteron indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlanmıştır (61, 73).

Bazal foliküler faz 17 hidroksi progesteron (17-OH Progesteron) ölçümü ise polikistik over sendromunun geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için

gereklidir. 17-Hidroksiprogesteron adrenal korteks ve gonadlarda sentezlenen bir steroid hormon olup gestajenik etkileri son derece zayıftır. 21 hidroksilaz aracılığı ile 11-Dezoksikortizole dönüştürülür. Kanda 17-Hidroksiprogesteron seviyelerinin tayini, 21 hidroksilaz enzim eksikliğinin izlenmesinde faydalı olup 21 Hidroksilaz eksikliği ile giden konjenital adrenal hiperplazisi olanlarda kanda 17-Hidroksiprogesteron artmakta; 11-Hidroksilaz eksikliğinde de orta seviyede artışlar saptanmaktadır. 200 ng/dl nin altındaki değerler tanıdan uzaklaştırırken 800 ng/dL nin üzerindeki değerler ise tanı koydurucu olup bu iki durumda başka teste ihtiyaç yoktur. Bu iki değer arasındaki ölçümlerde ACTH stimülasyon testi yapılır. ACTH stimülasyon testi sabah ,menstrüel siklusun herhangi bir gününde yapılır.250 mcg sentetik ACTH iv olarak verilir. 0. ve 1. saatlerde 17 OHP ölçülür.

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide değerler genelde 1000 ng/dL nin üzerindedir (74).



Şekil 12. 17-OHP ve testosteron taraması

2.6.4. Menstrüel Düzensizlik Tanısı

PKOS'lu olguların reproduktif yaşamda en sık semptomları adet düzensizliğidir (61, 75-77). Oligo-amenoreik periodlar veya düzensiz uterin kanamalar olabilir. Normal ovuluar kadınlarda endometrium östrojenle proliferer olup, progesteron ile sekresyona girer. Progesteron düzeyleri azalınca geri çekilme kanaması (menstruasyon) meydana gelir. Amenoreik bir olgu progesteron çekilmesi ile kanıyorsa pratik tanı anovulasyondur.

Normal siklusta hormonların dalgalanma göstermesine rağmen, persiste anovulasyon durumunda gonadotropinler ve seks steroidlerinin düzeyleri sabit

seyretmektedir. Persiste anovulasyonlu kadınlarda ortalama günlük östrojen ve androjen üretimi artmış ve LH stimulasyonuna bağlıdır. Bu kadınlarda LH seviyeleri hipofizin GnRH'ya olan duyarlılığının artması ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatil salınımının sıklığının artmasına bağlı olarak artmıştır (61).

2.7. İNSÜLİN DİRENCİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN TESTLER

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insulinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumu olup iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere başlıca 3 dokuda oluşur.

Hiperinsülinemik-glisemik klemp tekniği, insülin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (42, 78). Ancak zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir. Sık damara girmeyi gerektirmeyen daha kullanışlı testler ise şu şekilde sıralanabilir:

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık insulin düzeyi
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
4. Açlık glukoz / Açlık insülin oranı
5. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

2.7.1. Oral glukoz tolerans testi:

12 saatlik açlık sonrası 0. dakikadaki kan örnekleri alındıktan sonra 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glukoz hastaya içirilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmakla birlikte; NDDG (Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu)'nin önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30., 60., 90., 120. dk) kan örneğide alınabilir. Reaktif hipoglisemi düşünülen vakalarda test süresi 5 saat kadar uzatılmaktadır. Test süresince sigara içilmemeli, fazla dolaşılmalı ve su dışında herhangi bir şey içilip yenilmemelidir.

WHO kriterlerine göre OGTT yorumu:

- Açlık glukoz seviyesi < 110 mg/dl ise normal glukoz toleransı, $110-140$ mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı, ≥ 140 mg/dl ise diabet tanısı konur
- 120. dakikadaki glukoz değerleri <140 mg/dl ise normal glukoz toleransı, $140-199$ mg/dl ise bozulmuş glikoz toleransı, ≥ 200 mg/dl ise diabet tanısı konur (46,79).

National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerine göre OGTT yorumu:

- Açlık glukoz seviyesi ≤ 115 mg/dl ise normal glukoz toleransı, < 140 mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı, ≥ 140 mg/dl ise diabet tanısı konur
- 30., 60., 90. dakikada en az bir değer < 200 mg/dl ise normal glukoz toleransı, ≥ 200 mg/dl ise diabet tanısı konur
- 120. Dakikada < 140 mg/dl ise normal glukoz toleransı, $140 -200$ mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı, ≥ 200 mg/dl ise diabet tanısı konur

2.7.2. Açlıkta uygulanan testler:

Açlık insülin:

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 μ U'nin üzerinde olan olgular, insüline dirençli olarak kabul edilir (79). Bunun yanı sıra 13 μ U'nin üzerindeki değerler İD açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (42,80).

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı: FGIR (Açlık Glukoz /İnsülin Oranı) = Açlık serum glukoz konsantrasyonu (mg /dL) / Açlık serum insülin konsantrasyonu (μ U/mL)

1998'den beri, PKOS olan hastalarda İD teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (μ U/mL) oranı, gittikçe popularitesi artan basit bir testtir (81). İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4,5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (82). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer. Adölesanlar için bu indeks AG (mg/dl) / AI (μ U/mL) < 7 olarak belirtilmiştir (83).

2.7.3. İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi

Homeostatic Model Assesment: = Açlık serum insülini (μ U/mL) X Açlık serum glukozu (mMol/L) X 0.055 /22.5

Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir.

HOMA indeksi = (açlık insülin X açlık glukoz) / konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise İD de o kadar fazladır.

HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG/Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktür. HOMA'nın diabetik olan ve olmayan kişilerde insülin direncini dolaylı olarak yansıtan yararlı bir indeks olduğu ve logaritmik dönüşüme uğratıldığında daha doğru sonuçlar verdiği belirlenmiştir (84,85).

HOMA indeksi için insülin rezistansını tanımlayan kesin bir cut off değer yoktur, literatürde farklı cut off değerler bildirilmiş olup (45,80,86), çoğu çalışmada 2.1'in üzerindeki değerler cut off olarak alınmıştır (87).

QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) = $1 / [\log(\text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/mL}) + \log(\text{açlık serum glukozu } (\text{mg/dL}))$

QUICKI indeksi hepatic insülin sensitivitesini yansıtan hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Bu indeksin değeri insülin direnci ile ters orantılı olup insülin rezistansı arttıkça indeks değeri azalır. 0.357 'nin altındaki değerler erişkinlerde insülin rezistansını gösterirken (88), çocuk ve adolesanlardaki normal değerleri net olarak tanımlanmamıştır, obez çocuk ve adolesanlarda yapılan bir

çalışmada insülin rezistansı olanlarda ortalama değer 0.313 olarak bulunmuşken, insülin rezistansı olmayanlarda ortalama değer 0.339 olarak bulunmuştur (86).

2.8. HOMOSİSTEİN

Homosistein (Hcy) ilk olarak 1932 yılında Butz ve Du Vigneaud tarafından tanımlanan sülfür içeren bir aminoasittir (89,90). Homosistein metabolizmasındaki bazı enzim defektleri sonucu ciddi biçimde artmış homosistein seviyeleri ile seyreden ve homosistinüri denilen hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda prematüre kardiyovasküler olayların yüksek oranda görülmesi yüksek homosistein düzeylerinin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği teorisini ortaya çıkarmıştır. İlk olarak 1969 yılında Mc Kully ve arkadaşları ile başlayan pek çok çalışmada yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (91,92).

Homosistein %70 oranında albumine bağlı olarak taşınırken, %30'u disülfid bağlar yapmış halde serbest olarak bulunur. En sık kullanılan tHcy ölçüm yöntemi, yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) ve floresan tanımlama yöntemidir (89,93). Yetişkinlerde normal plazma total homosistein (tHcy) düzeyi 10 $\mu\text{mol/ L}$ civarındadır.

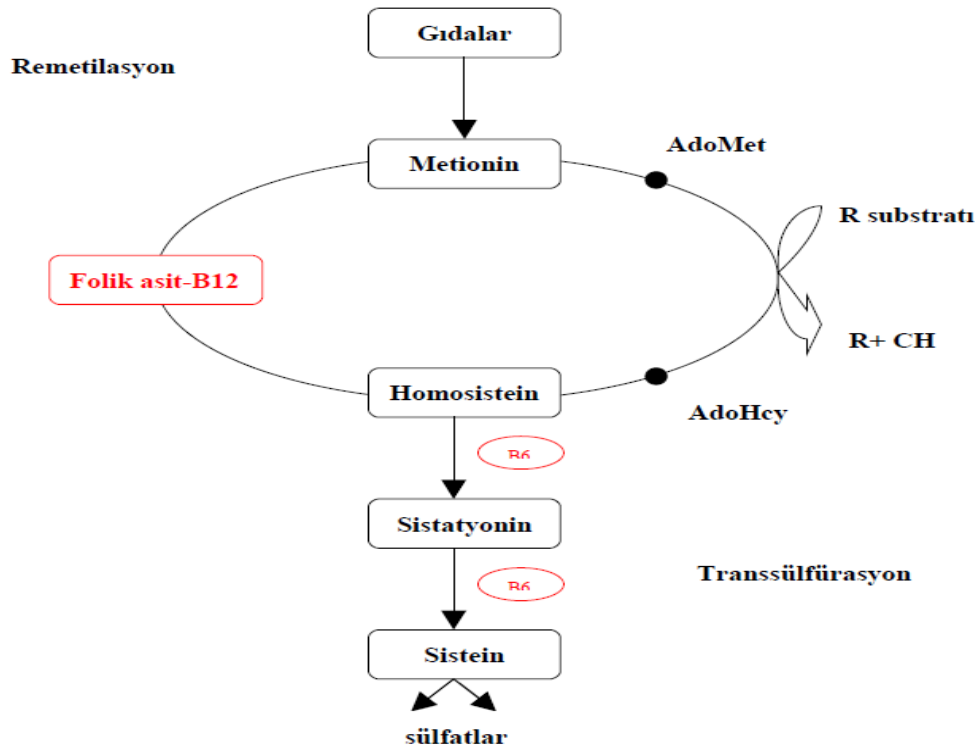
Hiperhomosistinemi kanda homosistein konsantrasyonunun artmasıdır. Hafif formda total homosistein düzeyi 15-30 $\mu\text{mol/ L}$, orta formda 30-100 $\mu\text{mol/ L}$, ağır formda ise 100 $\mu\text{mol/ L}$ ' nin üzerindedir (94).

Total homosistein düzeyi, kişilerin genetik yapısı cinsiyet, yaş, hormonal durum, diyet, vitamin eksikliği veya vitamin preparatlarının kullanımı, fiziksel aktivite, çeşitli

ilaçlar ve bazı hastalıklar gibi pek çok faktörün etkileşimi ile oluşmaktadır. Serum kolesterol düzeyleri, kan basıncı, sigara, diyabet ve renal fonksiyonlarla total homosistein düzeyleri arasında da belirlenmiş bir ilişki mevcuttur (89).

Gözlemsel çalışmalar plazma total homosistein düzeylerinin kardiovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğunu ve hafif artmış total homosistein düzeylerine yol açan genetik nedenlerin, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceğini göstermektedir (89).

İnsülin düzeylerinin hepatik sistasyon B sentetaz aktivitesini inhibe ederek total homosistein düzeylerini etkilediği bildirilmiştir (95). Bazı klinik durumlarda total homosistein düzeyleri ile insülin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. NIDDM olan veya hipertansiyona ilaveten insulin rezistansı olan hastalarda total homosistein seviyeleri artmıştır (96). Obezite ve hiperinsülineminin sıkça görüldüğü PKOS'un geç komplikasyonları, Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ve vasküler hastalıklardır. Dolayısıyla her ikisinin reproduktif kayıp, vasküler hastalıklar ve insulin rezistansı ile ilgisi düşünüldüğünde, total homosistein düzeylerinin PKOS'ta artacağı hipotezi mantıklı görünmektedir (97).



Şekil 13. Homosistein metabolizması

AdoMet: S-Adenozil Metionin; AdoHcy: S-Adenozil homosistein; B6: vitamin B6; B12: vitamin B12. Homosistein'in remetilasyonla metyonin veya transsulfürasyonla sisteine dönüşmesi Vitamin B12 ve folik asit'e bağımlı reaksiyonlardır.

2.9. C Reaktif Protein (CRP) ve yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP) :

Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan C reaktif protein (CRP); 118.000 dalton molekül ağırlığında pentraksin ailesi üyesi olan inflamasyon belirteci bir proteindir. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat)

olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek Şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (98,99). Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler.

Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/L veya altındadır. Standart yöntemlerle 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. Normal değerler bireyler arasında da farklılık gösterir.

CRP insanlarda, iltihap ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanı olup endotel hücreleri, vasküler düz kaslarda ve makrofajlarda aterojenik rolüyle de ilgili birçok kanıt vardır. Kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (100).

Subklinik kronik inflamasyon; dislipidemi, endotelial disfonksiyon, hipertansiyon, obezite ve NIDDM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin genellikle bir arada görüldüğü metabolik sendromun veya insulin rezistans sendromunun bir bileşenidir. Etiyolojisi net olarak bilinmese de prospektif çalışmalarda CRP düzeylerinin insulin rezistans sendromunun gelişiminde prediktif önemi olduğu gösterilmiştir (101). Artmış CRP düzeylerinin tip II DM ve insulin rezistansı gelişimini predikte ettiğini gösteren prospektif çalışmalar, bu teoriyi desteklemektedir (102). Tam tersine insulinin kendisinin akut faz proteinlerinin karaciğerde üretimini azaltmak gibi güçlü antiinflamatuvar etkilerinden dolayı insulin rezistansının da kronik inflamasyonu

tetikleyip CRP, fibrinojen ve diğerk akut faz proteinlerinin düzeylerinin artmasına yol açabilir olabileceği düşünölmüştür (103). Dolayısıyla antiinflamatuvar tedavilerin NIDDM veya PKOS gibi insölin rezistant durumlarda kullanımı gündeme gelmiştir (104).

İnflamasyonla ilgili patolojilerde CRP'nin rolünü araştırırken standart ve yüksek sensitiviteli CRP' nin ayırt edilmesi önemlidir. Standart CRP ölçümü akut inflamatuvar olaylarda ve CRP düzeyinin oldukça yüksek olduğu kronik inflamasyon durumlarında faydalıdır. Yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP) ölçümü standart ölçümden yaklaşık 20 kat daha hassas sonuç verebilir (sensitivite ~0,2 mg/dl , standart ölçümdede ise ~5 mg/dl). Vasköler inflamasyon ve kardiyovasköler risk değerlendirilmesinde marker olarak kullanılan hsCRP ölçümüdür (104,105). Çalışmaların çoğunda obez PKOS'lularda hs-CRP'nin 3mg/L üzerindeki değerlerinin gelecekteki kardiyovasköler hastalıklar için yüksek riski gösterdiği belirtilmiştir. hs-CRP' nin hücresele adezyondan sorumlu moleköllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırarak, ateroskleroza zemin hazırladığı ortaya konmuştur (106).

hsCRP ölçümü için standart bir referans aralığı mevcut değerildir. Ancak AHA/CDC (107) risk gruplarını şu şekilde belirlemiştir:

<1 mg/L : Düşük risk

1-3 mg/L : Orta risk

>3 mg/L : Yüksek risk

2.10. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA UZUN DÖNEM RİSKLER

PKOS multisistemik reproduktif metabolik bir sendromdur. PKOS’da hirsutizm, akne, ve anovuluar infertiliteden sorumlu reproduktif metabolik değişiklikler aynı zamanda kadınların genel sağlığı için önemli olan geç dönem risklere neden olurlar. Bu etkiler hastalığın göze çarpan önemli klinik görünümü olan kronik anovulasyon, insülin rezistansı ve obeziteye ikincil gelişmektedir. Gerek görülme sıklığı gerekse taşıdığı tip 2 diabet, kardiyovasküler hastalık ve endometrial karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri nedeniyle günümüzde bir toplum sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır.

2.10.1. Glukoz intoleransı ve Tip 2 Diabet:

PKOS’lu birçok kadında bulunan ve bu kişilerdeki yüksek obezite prevalansı nedeniyle ağırlaşan insülin rezistansı; bu kişileri beta hücre disfonksiyonu, bozulmuş glukoz toleransı ya da Tip 2 DM için yüksek riskli hale getirmektedir. Reprodüktif yaştaki obez PKOS’lu kadınların % 30-40’da bozulmuş glukoz toleransı, % 10’ da 2. saat glukoz düzeyinin 200 mg/dl’den daha yüksek olmasına dayanan aşikar tip 2 DM vardır (108,109).

PKOS’nda diabet gelişimi için risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Yaş
2. Vücut kitle indeksi
3. Artmış bel çevresi
4. Artmış bel/kalça oranı
5. Birinci derece yakınlarda diabet öyküsü

Yapılan çalışmalar PKOS 'lu kadınların anne ve babalarında bozuk glukoz intoleransı ve diabet için kombine sıklık oranlarının sırasıyla % 46 ve % 58 olduğunu ve bunun da PKOS hikayesi olmayan ailelerde görülen oranlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (110). PKOS'lu kadınların etkilenmiş kız kardeşlerinin, etkilenmemiş kız kardeşlerinden daha yüksek insülin/glukoz oranına sahip oldukları gösterilmiştir (111). Sonuç olarak, bu bulgular PKOS'lu kadınlar ve onların aile fertlerinde glukoz metabolizmasında anormalliklere eğilimi göstermektedir.

PKOS' ta glikoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metod oral glukoz tolerans testidir (112).

PKOS' ta insülin direnci, obeziteden bağımsız olarak gelişebilir ancak genel olarak obez bireylerde İD daha belirgindir (113). Özellikle santral obezitenin uzun dönemde tip 2 DM, HT ve KVH gelişimiyle ilgili olduğu iyi bilinmektedir. Santral obezite olarak tanımlanan visseral dokularda yağ birikimi kliniğe bel/kalça oranının artması (>0.72) şeklinde yansımakta olup zayıf PKOS'luların da yaklaşık %70'i android yağ birikim paternine sahiptir (113,114). Obezitenin PKOS'lu hastalarda özellikle yaş ilerledikçe, uzun dönemde HT, hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişiminde anahtar rolü vardır (115). Buna karşılık visseral yağ depolanması olan zayıf PKOS'luların uzun dönemde obez PKOS'lular gibi KVH riski taşıyıp taşımadıklarının henüz yeterince açık olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (115).

2.10.2. Dislipidemi:

PKOS 'lu kadınlarda lipid anormallikleri; normal benzer kontrollere kıyasla önemli derecede artmış total-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ile karakterizedir

(116). Aksine total HDL-kolesterol ve LDL2 serum seviyeleri PKOS'da normal kadınlardakinden önemli derecede düşüktür.

PKOS'daki lipid anormallikleri nedeniyle bu hastalar koroner damarlarda plak gelişimi için risk altındadır (117). Hepatik trigliserid lipaz etkisiyle çok düşük dansiteli lipoprotein ve orta dansiteli lipoprotein LDL kolesterole dönüşür. Bir diğer lipoprotein, lipoprotein-a da aterojeniktir ve LDL-kolesterol yükseldiği zaman en bariz etkiye sahiptir. Hepatik trigliserid lipaz aynı zamanda kolesterolden zengin HDL2'yi, kolesterolden fakir HDL3'e dönüştürür. LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük

HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren deliller mevcuttur (118,119).

PKOS'daki lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalardan biri olarak androjen fazlalığı öne sürülmüştür (118). Benzer yaştaki normal kadınlara kıyasla PKOS'daki dislipidemi verileri vücut ağırlığı için düzeltildiği zaman, daha az ayırteci olarak gözükür. Lipoprotein-a ve muhtemelen plazminojen aktivatör-inhibitör-1'in serum konsantrasyonu testesteron ile düşer, oysa DHEA insülin sensitivitesini artırır.

2.10.3. Kardiyovasküler Hastalık:

PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glikoz intoleransı, tip 2 diabet, dislipidemi, bozulmuş fibrinoliz, doku plazminojen aktivatör antijeni, endotelin-1 ve plazma homosistein düzeylerinde artış ve obezite nedeni ile bu hastaların kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek risk altında oldukları

düşünülmektedir (120). Sendromda tromboz eğiliminin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (121,122).

Son yıllarda PKOS hastalarında yapısal ve fonksiyonel olarak kardiyovasküler sistemi inceleyen çalışmalar çoğunlukla artmış kardiyovasküler hastalık riskine işaret etmektedir (120). PKOS da KVH riskini klinik olarak gösterebilmek için PKOS'lu hastalar ve onların benzer kontrollerinde karotid ultrasonografinin karşılaştırması yapılmıştır (123,124). Kardiyovasküler hastalık ile doğrudan ilişkili intima media kalınlığı PKOS'da kontrollere göre önemli derecede artmış (123), aterosklerotik plak formasyonu PKOS grubunda iki kat daha fazla olarak bulunmuştur (124). PKOS'lu veya PKOS'un en az bir belirtisini gösteren kadınların koroner damarlarında artmış arteriyel lezyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (125,126). Bir istatistiksel risk faktör modeli kullanan bir diğer analizde de PKOS kadınların kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış miyokardial enfarktüs riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (127). Çalışmalar PKOS' lu kadınların kalp hastalığı yönünden erken morbidite ve mortalite için risk faktörlerini bir araya topladığını göstermektedir (128).

2.10.4. Hipertansiyon:

Hipertansiyon genetik, fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet gibi pek çok faktörden etkilenir. İnsülin rezistansı olan ancak obez olmayan PKOS'lu kadınların daha sık hipertansiyon geliştirdiklerine ait data bugün elimizde yoktur, ancak obezitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bir çalışmada 33 PKOS'lu kadında tedavi gerektiren hipertansiyon %33 oranında bulunurken , populasyon bazlı kontrollerde bu oran %11 olarak bulunmuştur (127). Aşikar diyabeti bulunmayan bireylerde, santral obezite, glukoz intoleransı,

hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalık için artmış risk ile ilişkilidir.

2.10.5. Endometrial Kanser:

PKOS'lu kadında over, meme ve endometrial kanser gibi birçok jinekolojik kanserin daha sık olduğu bildirilmiştir (128). PKOS hastalarında obezite, kronik anovulasyon ve hiperinsülinemi gibi endometrium kanseri için birçok risk faktörü bulunmakta olup en açık ilişki PKOS ve endometrium kanseri arasındadır. Kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttırabilecek özelliklerdir. PKOS ile endometrium kanserin ilişkisini inceleyen bir vaka kontrollü çalışmada artmış androstenedion seviyelerinin premenapozal ve postmenapozal kadınlarda sırasıyla 3.6 ve 2.8 kat artmış endometrium kanseri riskiyle birlikteliği rapor edilmiştir (129). PKOS'da artmış endometrial kanser riskini öne süren bu gözlemlere rağmen direkt ilişki için deliller yetersizdir ve bazı vakalarda terstir (130).

PKOS'lu kadınlarda bulunan nispeten az sayıdaki endometrial kanser vakalarında yaşlı postmenapozal kadınlarda görülen kötü diferansiye veya indiferansiye formlarına kıyasla lezyon genellikle iyi diferansiyedir. Genç PKOS'lu hastalarda endometrial kanserin histolojik paterninin tedaviye yaklaşımda etkisi tam belli olmayıp postmenapozal kadınlara kıyasla premenapozal kadınların endometrial dokularında östrojen ve progesteron reseptörleri ekspresyonuna daha sık rastlanır (130).

PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır (131).

2.11. ADOLESANDA POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Adolesan dönem; ilk ergenlik belirtileri ile başlayıp, büyümenin durmasına kadar devam eden çocuklukla erişkinlik arasındaki geçiş dönemi olup genel olarak 12-18 yaşlarını içermektedir. Sekonder seks karakterlerinin oluşması ile ortaya çıkan ve kızlarda menarş ile sonlanan puberte dönemi; adolesan dönemin içinde başlar ve biter.

PKOS ilk olarak tanımlandığı yıllarda sadece bir erişkin hastalığı olarak bilinsede; günümüzde artık hastalığın peri-menarş başlangıçlı olduğu bilinmektedir (132).

Polikistik over sendromu, erişkin dönemde olduğu gibi adolesan dönemde de sık görülen, genetik ve ailesel temelleri olan ve muhtemelen pubertedeki değişikliklerle klinik tablonun tetiklendiği heterojen bir sendromdur. Adolesanda PKOS tanımı 1976'da Huffman tarafından yapılmıştır (133). Adolesan yaş grubunda sıklıkla oligo/amenore ile hirsütizm, akne gibi hiperandrojenizm belirtileri ile doktora başvuru söz konusudur.

Polikistik over sendromu, pubertenin erken dönemlerinden adolesan çağa ve erişkin döneme uzanabilir bir klinik tablo içinde seyir gösterebilir (3,134). PKOS'un belirti ve bulguları menarştan sonraki 2 yıl gibi erken bir zamanda başlayabilir. Adolesanlardaki klinik ve metabolik özellikler erişkinlerdeki ile benzerdir. PKOS'lu bir genç kıızı, normal adolesandan ayırt etmek zor olabilir. Prematür pubarş, obezite, ırk ve aile öyküsü gibi risk faktörlerinin irdelenmesi tanıya yardımcıdır (134).

2.11.1. Adolesan PCOS'ta İnsidans ve Etyoloji

Adolesan PKOS tanısında kesin bir görüş birliği olmadığından kabul edilen tanı kriterlerine bağlı olarak insidans % 8-26 arasında değişmekte olup (55), prevalans % 8 civarındadır.

Polikistik over sendromunda güçlü bir ailesel faktör gerçeği ile beraber multifaktöryel bir patogenezin olduğu açıktır. Genelde kabul edilen görüş; PKOS'a genetik olarak predispoze bir adolesanda, tetikleyici bir olayın sendromun kliniğinin ortaya çıkmasına neden olduğudur. Bu tetikleyici olay; pubertede görülen artmış insülin seviyesi ve IGF-I aktivitesi olabilir (15).

Bazı spesifik genlerin PKOS'a yatkınlık ile ilişkili olduğuna dair veriler olsa da PKOS'un kalıtım ile güçlü bir ilişkisini gösteren net ipuçları mevcut değildir. Bunlar arasında; v-LH geni varyasyonu, insülin reseptörü tirozin kinaz alanı (INSR) geninde C/T tek nükleotid polimorfizmi, INS VNTR ve CYP 11 alfa genler, Calpain 10, IRS-I, IRS-2 ve SHBG genleri sayılabilir (11,17,135,136).

2.11.2. Adolesan PCOS'ta risk faktörleri:

PKOS'ta aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür (137,138). PKOS'lu kadınların 1. derece akrabalarında hiperandrojenizm daha yaygın olarak görülmektedir. PKOS'lu kadınların % 46 'nın kız çocuklarında beraberinde adet düzensizliği olan ya da olmayan hiperandrojenemi mevcuttur (137). Diğer bir çalışmada etkilenen kızların annelerinde % 35, kız kardeşlerinde ise % 40 oranında PKOS mevcuttur (138). Bu çalışmalar pozitif aile öyküsü bulunan kız çocuklarının, geç adolesan dönemde oligo-anovulasyon ve

hiperandrojenizm belirti ve bulguları açısından yakın takip gereksinimini ortaya koymaktadır.

Pubik kıllanmanın 8 yaşından önce başlaması olarak adlandırılan prematür pubarş, PKOS'un öncü tablosu olabilir (139). Çoğu olguda neden; erken hiperandrojenizm veya prematür adrenarştır (140). Prematür pubarş ayrıca adolesan dönemde hiperinsülinizm ve dislipidemi için de bir risk faktörü olup puberte prekokslu kızlarda bulunan hafif hiperinsülinemi, pubertenin erken dönemleri sonrası belirgin olarak artar (140).

Artmış BMI, artmış bel/kalça oranı, artmış androjen seviyesi ve oral glikoz tolerans testinde (OGTT) daha yüksek ortalama insülin seviyesi olan kızlarda PKOS riski daha yüksektir (141). Çocukluk çağında obezitede artış eğilimi PKOS için predispozan bir faktör olabilir (142). Obezite ayrıca PKOS'un yaygın özelliklerinden olan insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir (142).

2.11.3. Adolesan PCOS'da Patogenez:

Adolesan PKOS ve pubertedeki benzer olaylar ;

- Hiperpulsatil gonadotropin salınımı
- Hiperaktif over ve adrenal androjen üretimi
- İnsülin rezistansı veya hiperinsülinemi ve akabinde IGFBP-1 ve SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) düzeylerinde düşmedir.

Normal puberte ile PKOS arasında ki bu benzerlik nedeniyle bazı otörler adolesan

PKOS'unu '*abartılı puberte*' olarak da tanımlamaktadırlar (143).

Adolesan PKOS patofizyolojisinde çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Bu teoriler hem normal puberte hem de PKOS'da gözlemlendiği için pubertenin PKOS'nu tetiklediği düşünülmektedir (15).

2.11.3.1. Hiperpulsatil gonadotropin salınımı ve Androjen artışı teorisi :

PKOS'lu olgularda androjen artışından sorumlu kaynak % 80 oranla overlerdir.

Bu hipotezde LH salınım artışı / düşük FSH nedeniyle over hormon üretim disregülasyonu söz konusudur. PKOS olgularında over dokusu içinde normal bir şekilde androjen ve östrojen sekresyonunu koordine eden işlevler hasara uğradığı için LH stimülasyonuna yanıt olarak down regülasyon yerine LH hipersensitivitesi oluşur. İntrensek teka hücre defekti özellikle 17- hidroksilaz ve 17-20 liyaz steroidojenik enzimlerinde aşırı ekspresyona neden olur. LH stimülasyonunun oluşturduğu intraovaryan yüksek androjen küçük foliküllerin büyümesine ve tekal-stromal hiperplaziye yol açar (144,145). Bilindiği gibi LH; overdeki teka hücrelerinden androstenedionun üretimini stimüle eder. FSH ise aromataz stimülasyonu ile estradiol biyosentezine yol açar. Normal menstrüel siklusta FSH foliküler büyüme ve aromataz ekspresyonu ile estradiol biyosentezini artırır. Artmış estradiol konsantrasyonları eşige ulaştığında LH piki ve ovulasyon oluşur. PKOS'lu olgularda gonadotropin sekresyonunda disregülasyon olup, özellikle LH sekresyonu artar (144). Bu durum yoğun androjen artışı ile sonuçlanır. Veldhuis JC ve ark. 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada hiperandrojenizimli adolesan kızlar ile normal pubertal kızlar karşılaştırıldığında; LH pik sayısı, LH/ FSH oranı ve serum 17 hidroksiprogesteron düzeyinde artış gözlenmiştir (146).

2.11.3.2. Hiperinsülinemi / İnsülin rezistansı teorisi:

Hiperinsülinemi sitokrom p 450 c 17- α aktivitesini stimüle etmektedir. Sitokrom p 450 c 17- α ovaryan androjenlerin biyosentezinde anahtar rolü oynayan 17- α hidroksilaz ve 17,20-liyaz aktivitesini katalizlemektedir. İnsülin normalde reseptörüne bağlandıktan sonra reseptördeki tirozin fosforilasyona uğramakta iken insülin direnci ve/veya hiperinsülinemi varlığında reseptörde tirozin yerine serin fosforilasyona uğrar ve insülin hücre içindeki etkisini gösteremez. Hiperinsülinemi IGFBP1 ve SHBG düzeylerini düşürüp serbest hormonların mevcudiyetini ve kullanılabilirliğini arttırmakta bu da hedef organa serbest IGF-1'in hormon etkisini arttırmaktadır. IGF-1 ve insülin overlerde teka hücrelerinde mitojenik etki yaratmaktadır. Ayrıca over ve adrenal bezde steroidogenezisi bozmaktadır. Böylece uygun olmayan maturasyon sonucu foliküler atrezi ve anovulasyon oluşmaktadır. Duraklayan foliküllerden östrojen salınımı bozulmakta ve yağ dokusunda aromatzasyondan kaynaklanan östron düzeyleri artmakta ve bu da hipofizden yoğun LH salınımına yol açmaktadır. 1980'de Burghen ve arkadaşlarının çalışmasında PKOS'lu obez adolesanlarda plazma insülin konsantrasyonları ve testosteron ile androstenedion konsantrasyonları arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (7).

Adolesan PKOS patogenezinde rol oynayan etmenler

- GnRH pulse jeneratörün kalıtsal anomalisi
- GnRH sekresyonunda nöroendokrin kontrolsüzlük
- Gonadotropin salınım bozukluğu (LH artışı)
- Hiperinsülinizm
- Serbest IGF-1 üretiminde artış, IGFBP1 ve SHBG düzeylerinde düşme
- P 450c-17 α aktivite artışı
- Prematür pubarş
- Paternal kaynaklı metabolik sendrom varlığı (Tip 2 diabet, obezite, dislipidemi, kardiovasküler hastalıkları)
- Genetik etkenler (VNTR klas III alleli, IRS-1 geni R972 varyantı, CYP 21, HSD3B2, ADRB3, GRL)
- Adipoz dokudan salınan sitokinler
- Gestasyonel faktörler (Düşük doğum ağırlığı)

2.11.4. Adolesan PCOS'ta Klinik:

Başlangıç:

Normal pubertenin gelişimsel olayları arasında boy uzamasının hızlanması, meme tomurcuklanması ve büyümesi, pubik kıllanmanın ortaya çıkması ve menstrüel kanama yer alır. Bu süreç aşamalı olarak meydana gelir ve tamamlanmadan önce yıllar geçebilir. Çocuklukta hipotalamik GnRH aktivitesi santral mekanizmalarla baskılanmıştır. Pubertenin başlangıcında gonadotropin sekresyonu minimaldir ve uyku esnasında nadiren LH pulsları olabilir. Puberte başlangıcı ile başlangıçta FSH artar, bunu midpubertal gelişimde LH artışı izler. Buna pubertal dönemin sonuna doğru erişkin paternde ortaya çıkan LH pulse frekansında artış eşlik eder. Özellikle ovarian steroid üretiminin ortaya çıkışı GnRH pulse jeneratörünün ve hipofizer gonadotropin

sekresyonunun aktivasyonunu sağlayarak ovaryan büyüme ve folikül maturasyonunu uyarır, menarş ve sonrasında menstrüel kanama ile sonuçlanır. Ancak menarştan düzenli ovulatuvar siklulara normal geçiş belirgin bir boşluk süresi ile kendini gösterir, bu süre zarfında folikül büyümesinin siklik stimülasyonu ovulasyon gerçekleştirmeye yetecek düzeyde değildir. Bu süre içinde menstrüel kanama paterni anovulasyona bağlı olarak düzensizdir, önceden başlangıcı tahmin edilemez ve 1 ile 3 yıl arasında sürebilir (147).

PKOS başlangıcı genellikle pubertal olaylarla birlikte anıldığından, bu bozukluğun puberte sürecini başlatan ve düzenleyen faktörlerin anormal ekspresyonu veya bunlara yanıt ile ilişkili olabileceği yönünde düşünceler de mevcuttur. Fetal yaşam boyunca olan herhangi bir nedenden kaynaklanan aşırı androjenlerin net etkisi GnRH pulse frekansının ovaryan steroidler tarafından inhibisyonunun bozulması ve buna bağlı olarak LH'nın artması ve FSH sentez ve sekresyonundaki azalmadır. Bu daha sonra artmış ovaryan androjen üretimi ve bozulmuş foliküler maturasyon ile kendini göstermekte ve bu durumlar erişkinlerdeki PCOS açısından ilk ortaya çıkan olaylar olabilmektedir.

Düzensiz Menstrüel Kanama:

Normal puberteye eşlik edebilen menstrüel düzensizliğin süresi değişken olduğundan, PKOS tanısını genç kızlarda tek başına menstrüel öyküye dayandırmak tavsiye edilmemektedir. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın maturasyonu sürecinde düzensiz kanamalar görülebilir. Kronik anovulasyon esnasında östrojen sekresyonunda bir persistans mevcuttur ve progesteron üretimi yokluğunda aşırı endometrial proliferasyona neden olabilir. Buna karşın kronik östrojen sekresyonu dolaşımda geçici artan ve azalan seviyeler ile karakterizedir. Serum östradiolünde bir azalma meydana

geldiğinde endometrial destek bozulmakta ve çekilme kanaması meydana gelmektedir. PKOS’da kronik anovulasyon en azından kısmen folikül stimulan hormonun veya folikül stimulan hormon biyoaktivitesinin eksikliği ile ilişkilidir. Postmenarşal anovulasyonun da altında benzer bir mekanizmanın yatıp yatmadığı bilinmemektedir. PKOS’lu adolesan kızlar ve postmenarşal kızlar arasında düzensiz kanama paternleri birbirinden ayırt edilememektedir.

Adolesan dönemde PKOS başlangıcı, menarştan sonra 2 yıldan fazla devam eden düzensiz menstrüel sikluslar şeklinde olabilir (148). Adolesan polikistik over sendromlu hastalar ayrıca primer amenore ile de başvurabilirler. Menarş sonrası ilk birkaç yıl anovulasyon ve menstrüel siklus düzensizliklerinin sık olması nedeniyle erken adolesan dönemde PKOS tanısı koymak zor olabilir (149,150) . Fizyolojik anovulasyon ile polikistik over sendromuna bağlı anovulasyon ayırt edilmelidir.

Hirşütizm:

PKOS’lu kadınlardaki karakteristik klinik özelliklerden biri de aşırı kıllanmadır. Genellikle artmış yüz kılları puberte esnasında veya hemen sonrasında fark edilir ve büyüme hızı ciddi kıllanmaya oranla aşamalı olarak gerçekleşir, bu durum da androjen üretimi için neoplastik bir kaynağı düşündürmektedir. Yüzün yan taraflarındaki aşırı kıllanma çene ve boyun bölgesine doğru ilerleyebilir. Bu erken dağılıma üst dudak kıllanması da eşlik edebilir ve normal adrenarştaki kıllanmadan ayırmak güç olabilir. Fasiyal hirşütizme mons pubisten umblikusa doğru uzanan ve erkek kıllanma paternini anımsatan kıllanma da eşlik edebilir. PCOS’un %4 ile %9 oranındaki nispeten sık görülme oranları düşünüldüğünde, artmış kıllanma en düşük oranla bile görülüyorsa erken adolesan dönemde tanı yönünden mutlaka değerlendirme yapmak gerekir.

Başlangıçta kıllar hafif pigmentedir ve incedir. Ancak persistan hiperandrojenemi varlığında kıllar daha da gelişir, koyu pigmente bir görünüm alır ve kalınlaşır. Aşırı androjen üretimi azalmadan devam ederse yaşı ilerleyen adolesan kızlarda pubik bölge, abdomen ve göğüste kıllanma meydana gelir. Üst dudak kıllanması veya hafif hirsütizmin hiperandrojenizm demek olmadığını hatırlatmak gerekir. Ancak kıllanmada sebat ve progresif artış aşırı androjen üretiminin ve muhtemel PKOS'un kanıtı kabul edilebilir.

Ekstremitelerde, karın yan taraflarında ve sırtta aşırı kıllanma PKOS'taki anormal derecede artmış androjen üretimine eşlik ediyor olabilir. Ancak bu bölgeler seksüel kıllanmanın spesifik bölgeleri olarak sayılmamaktadır. Dolaşımdaki yüksek androjen seviyelerine uzamış maruziyet temporal kıl dökülmesi, beden doğasında değişme ve kliteromegali gibi hafif virilizan belirtilere neden olabilir, ancak kliteromegali genellikle PKOS'ta görülmez.

Kıllanmada etnik kökenin de etkisi olabilir, artmış serum androjen konsantrasyonları olan Asyalı kadınlarda hirsütizm, dolaşımda benzer seviyede androjen bulunduran beyaz ırk kadınlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük sıklıkla izlenmektedir. PKOS olan kadın ve kızlarda aşırı kıllanmanın aşamalı olarak meydana geldiğinin altı çizilmeli, birkaç ay içerisinde meydana gelen aşırı kıllanma durumlarında altta androjen üreten bir neoplazm yatma ihtimali akılda tutulmalıdır.

Prematür pubarşı olan kızların 8 yaşından önce pubik bölgelerinde kıllanma meydana gelmesi durumunda, puberte sonrasında fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm ve PKOS gelişmesi yönünden artmış risk taşıdıkları belirtilmektedir. Prematür pubarş zona retikularisin erken maturasyonu ile ilişkili olup erken puberte

döneminde adrenal androjenlerde artış saptanmaktadır. Gerçekten de prematür pubarşi olan kızlar düzenli siklusları olanlarla karşılaştırıldıklarında anovulasyon ve oligomenore görülmektedir.

Hirsütizm ve/veya akne gibi hiperandrojenizm bulguları adolesan ve erişkin kadınlarda benzer sıklıktadır (150,151)

Akne:

Dermatoloji kliniğine başvuran akneli her 3 kızdan biri PKOS tanısı almaktadır (152). Özellikle artmış serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) olmak üzere hiperandrojenemi, yaşları 12-18 olan akneli, ancak hirsutismusu olmayan adolesan kızların % 88'de tespit edilmiştir (66).

Akne lezyonlarının oluşumunda başlatıcı faktör aşırı sebum üretimidir. Normal kızlarda puberte başlangıcında sebase glandların artan adrenal androjen üretimine sekonder olarak boyut ve aktivasyonlarını artırmasıyla sıklıkla akne görülür. Puberte ilerledikçe dolaşımdaki androjen seviyeleri ovaryen steroidogenez aktive oldukça yükselir. Androjenler sadece sebum üretimini artırmaz, aynı zamanda komedon gelişimi için gerekli olan anormal foliküler epitelyal hücre desquamasyonuna da neden olurlar.

Obezite:

Erişkin PKOS'lu kadınlardaki karakteristik bulgulardan artmış obezite ve farklı vücut yağ dağılımı , adolesan PKOS'lularda yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Rosenfield ve arkadaşları (150), obezite prevalansı da dahil adolesan ve erişkin PKOS'lularda benzer bulgular tespit etmişken , aksine Van Hoff ve arkadaşları (153) BMI'in adolesanlarda daha düşük olduğunu göstermiştir.

PKOS'lu kadınlarda postprandial termogenezin azaldığı , bunun kısmen de olsa kilo almaya katkısı olabileceği gösterilmiştir (154). Yine de PKOS'ta istirahat enerji tüketimi normal kilolu kontroller ile eş çıkmıştır ve bu durum artmış kalori alımı ile azalmış toplam enerji sarfi arasındaki eşitsizliği düşündürmektedir (155)

Sonuç olarak; adolesan dönemde klinik özellikler değişkendir ve sadece bu özelliklere dayanarak normal adolesanı, PKOS'lu genç kadından ayırt etmek zor olabilir.

2.11.5. Adolesan PKOS'ta tanı kriterleri

Adolesan PKOS'un primer klinik belirtileri pubertenin geç fazında veya hemens onrasında ortaya çıkabileceğinden adolesan yaş grubunda tanı koymak güçleşmektedir.

Adolesan yaş grubunda Rotterdam kriterlerinin tanıda kullanımını tartışmalı olup geçici fonksiyonel hiperandrojenizm ve menstrüel bozukluklar tanıyı güçleştirmektedir.

Adolesanlar için ayrı tanı kriterleri yoktur. NIH ve Rotterdam kriterlerinin ikisi de kullanılmaktadır. Ayrıca kandaki androjen düzeylerine bakılarak androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür çünkü adolesanlar için tanımlanmış normal değerler yoktur (156) . PKOS tanısı hirsutizm, akne ve/veya adet düzensizliği olan olgularda düşünülmelidir.

Adet düzensizliği ve akne gibi bazı PKOS semptomları pubertede normal karşılandığı için bu grupta tanı güçleşir. Genelde anovulasyonu değerlendirmek için menarş sonrası ikinci yıl beklenir, ilk iki yıldaki anovulasyon fizyolojik kabul edilir. Fakat oligomenoresi olan adolesanlar incelendiğinde büyük kısmının tipik PKOS biyokimyasal belirteçlerine sahip olduğu ve ileride tipik sendrom bulgularını da geliştirdikleri görülür. Örneğin 15 yaşındaki oligomenoresi olan kızların %57 sinde LH

ve testosteron düzeyleri düzenli siklusları olan kızların düzeylerinin 95. persantilinin üzerindedir. (153)

PKOS tanısında LH/FSH oranının değeri yoktur, çünkü PKOS'lu olguların % 40'dan çoğunda bu oran normaldir (157,158). Artmış LH seviyesi hiperandrojenizimli adolesanların sadece % 40-60'da mevcuttur (150).

Adolesanlarda PKOS tanısında USG'nin yeri konusunda tartışma olup PKO görünümü, "Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü" konferansında tanısıl kriterler içine konmamıştır (39). USG'de PKO görünümü; adet düzensizliği ve/veya hirsutismusu bulunan adolesanlarda yaygın olmakla beraber , normal menstrual siklusu bulunan kızlarda ve prepubertal çocuklarda da görülebilir (55,159).

Adolesanlarda normal ovaryan morfoloji ile polikistik ovaryan morfoloji sıklıkla birbirine karışmaktadır. Postmenarşial 1.25-3.8 yılda ovarian volüm maksimuma çıkmaktadır (160). Bu bilgilerin adolesanlarda PKO morfolojisi için ovarian volümün artmış folikül sayısından daha iyi bir indikatör olduğu söylenebilir (161,162). Adolesanlarda 16-23 yaş arası bir kohortta, normal populasyonun % 33'de PKO saptanmıştır (55). Bir başka çalışmada ise 16 yaşındaki oligomenoreli kızlarda , düzenli menstrüel sikluslu yaşlılarına göre PKO insidansı 5 kat daha yüksek bulunmuştur (159).

Adolesanlarda PKOS tanısı için overlerin görüntülenmesinin gerekli olmadığını, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon varlığının, androjenlerin aşırı artışına neden olan diğer durumların dışlanması halinde tedaviye başlamak için yeterli olacağının tekrar altını çizmek gerekir.

2.11.6. Adolesan PKOS'ta metabolik özellikler

PKOS'lu erişkin kadınlarda görülen tipik metabolik bozukluklar PKOS'lu adolesanlarda da mevcuttur. Bu değişikliklerin bir kısmı ayrıca normal puberte sırasında da görülebilir. Her ikisi de artmış LH ve androjen seviyesi ile karakterizedir.

PKOS'un normal pubertede görülen olayların egzejerasyonu olduğu öne sürülmüştür (15).

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi normal pubertenin bir parçası olup bu durum pubertede seks hormonları ve büyüme hormonu artışına bağlı olarak meydana gelir. Bazı genç kızlar erken pubertede büyüme hormonu artışıyla görülen bu hiperinsülinemi normale düşüremezler (163). Bu genç kızlar arasında özellikli bir grup tanımlanmıştır. Düşük doğum ağırlığı ve erken adrenarş (8 yaş öncesi pubik veya aksiler kıllanma) ilk belirtiler olurken puberteyle birlikte anovulasyon, hiperandrojenemi ve polikistik overler de tabloya eklenir. Bu kişiler fazla kilolu değildir ve insülin direnci ve dislipidemi henüz çocuklukta mevcuttur. Bu fetal hayatta başlayan hiperinsülineminin çocuklukta devam ettiğine ve puberte sonrası arttığına işaret eder. (149,164-167). İnsülin duyarlaştırıcı metformin ile tedavi sonrası metabolik parametreler ve ovulasyonda düzelme izlenmiştir (166,167).

Tip 2 DM ve insülin rezistansı, genç bayanlarda ve özellikle obezitesi, akantozis nigrikansı ve/veya prematür adrenarşı bulunan adolesanlarda giderek sık oranda tespit edilmektedir (168). PKOS'lu erişkinlerde yapılan çalışma sonuçlarının aksine, PKOS'lu obez adolesanlarda insülin rezistansı, artmış pankreatik insülin üretimi ile kompanse ediliyor görülmektedir (169).

Oligomenoreli adolesanlarda daha yüksek testosteron, androstenedion ve LH düzeyleri saptanmıştır (146,159). Yüksek androjen seviyeleri artmış LH ile ilişkilidir (159). Oligomenoreli 14-16 yaş arası kız çocukların % 60'nda PKOS düşündürülen endokrin anormallikler mevcuttur. Prematür adrenarş öyküsü bulunan çoğu adolesanda , postpubertal DHEAS, 17 hidroksipregnaolon ve androstenedion seviyeleri artmıştır (140) Erişkin PKOS'lular gibi adolesan PKOS'lularda da artmış LH pulsatilitesi, artmış LH/ FSH oranı ve ovaryan androjen üretimi vardır (144).

PKOS'nda bulunan hiperandrojenizm, insülin rezistansı, dislipidemi, obezite ve olası hipertansiyon nedeniyle bu olgular, kadında en sık ölüm nedeni olan kardiyak hastalık açısından artmış riske sahiptir (170). Sağlıklı kadınlara göre iskemik kalp hastalığı ve myokard infarktüsü riski 7,5 kat artmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

Hastalar :

Çalışmamıza, Eylül 2008 ve Nisan 2010 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniğine başvuran, 12 ile 40 yaşları arasında, 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 218 hasta dahil edildi. Hastalar 112 olgudan oluşan 12-18 yaşları arasında adolesan grup ve 106 olgudan oluşan 19-40 yaşları arasında erişkin grup olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu çalışmanın primer amacı; adolesan ve erişkin polikistik over sendromlu hastalar arasındaki klinik, endokrinolojik ve biyokimyasal farklılıkların ortaya konması olup, ayrıca adolesan ve erişkin gruplar kendi içlerinde PKOS fenotiplerine göre alt gruplara ayrılarak klinik, biyokimyasal ve endokrinolojik parametreler açısından da karşılaştırıldı. Çalışma prospektif izlem çalışması olarak planlandı. PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş Rotterdam tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru ≥ 8 veya normalin üzerinde serum serbest testesteron düzeyi) ve USG'de polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü veya en az bir over volümünün $> 10 \text{ cm}^3$ olması) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri, LH/FSH oranı, prolaktin düzeyi, DHEAS, 17 OHP, androstenedion, total ve serbest testesteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu (Gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi yapılarak tanı konmuştur), konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar (ACTH stimülasyon testi yapılarak tanı

konmuştur), androjen salgılayan tümörler ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

PKOS' lu olgular Rotterdam tanı kriterlerine göre 4 fenotipe ayrıldı:

Fenotip 1: Oligoanovülasyon+Hiperandrojenizm (klinik ve biyokimyasal)+ Polikistik over görünümü

Fenotip 2: Hiperandrogenizm (klinik veya biyokimyasal)+ Polikistik over görünümü

Fenotip 3: Oligoanovülasyon+ Hiperandrogenizm (klinik veya biyokimyasal)

Fenotip 4: Oligoanovülasyon+ Polikistik over görünümü

Bu fenotiplerin görülme sıklıkları incelendi.

Çalışmamıza katılan tüm hastaların etik kurul onamı ve detaylı açıklama yapılarak yazılı onamları alındı. Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)) formülüne göre 'Vücut kitle indeksi' (VKİ, Body mass index BMI) hesaplandı. Fazla kiloluluk sınırı 25 kg/m² ve üzeri olarak kabul edildi. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve bel / kalça oranı (WHR) 0.72 'den daha fazla olanlar santral obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krsta iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü (171). Hirsutizm skoru Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan

verildi. 8'nin altındaki skor normal kabul edilirken, 8'in üzerindeki skor patolojik olarak değerlendirildi (65).

Fizik muayeneyi takiben olgulara pelvik ultrasonografi yapıldı. Ultrasonografik inceleme menstrüel siklusun 2-5. günlerinde yapıldı. Virgin olgular dolu mesane ile transabdominal ultrasonografi ile 3.5 mHz konveks prob kullanılarak (General Electric Logiq 7, USA), virgin olgular haricindeki tüm olgular ise transvaginal ultrasonografi ile aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi. Değerlendirme için en iyi görüntülenen over seçildi. Polikistik over görünümü için adolesanlarda ovarian volüm folikül sayısının artışına göre daha sensitif olduğu için (161) ovarian volüm kullanılırken, erişkin grupta over stromasındaki foliküller sayılarak tanı konuldu. Ovaryan hacim ölçümü için en, boy ve derinlik ölçümü yapıldı ve $0.523 \times \text{en} \times \text{boy} \times \text{derinlik}$ formülü ile hacim hesaplandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans, oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ ise, % 95'lik güven aralığında, sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Laboratuvar Testleri:

Hastalardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Venöz kan ön

koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Açlık plazma homosistein ölçümü için alınan örnekler serumları ayrılarak -20 derecede saklandı. Hcy ölçümü için tüm serumlar aynı anda HPLC kromatografi yöntemi ile çalışıldı. Serum hsCRP konsantrasyonları otomatik calorimetrik yöntemle (COBAS İNTEGRA 400) ölçüldü. CRP tespit limiti 0,25 mg/L idi. OGTT: Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben bazal kan, 75 gr glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 0. ve 120. dakikada venöz glukoz düzeyleri bakıldı. Glukoz düzeyinin 140-200 mg/dl olması insülin rezistansı olarak değerlendirildi. Test süresince hastaların aktif hareket etmeleri engellendi.

Alınan kanlarda LH, FSH, E2, prolaktin, androstenedion, total testesteron, serbest testesteron, DHEAS, TSH, serbest T4 ve açlık insülin ölçümleri enzime immunoassay yöntemi ile (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) , AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid ölçümleri ise enzimatik kalorimetrik test yöntemi ile (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) yapıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ (mmol/L) / Açlık insülin oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) X 0.055/22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI) indeksi $1/[\log(AI)+\log(AG)]$ olarak hesaplandı. AKŞ (mg/dl)/İnsülin açlık (μ U/mL) için erişkinlerde 4.5, adolesanlarda 7'nin altındaki değerler; HOMA indeksi için her iki grupta 2.1'in üstündeki değerler ve QUICKI indeksi için her iki grupta 0.357 'nin altındaki değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya 112 adolesan ve 106 erişkin PKOS'lu hasta dahil edildi.

PKOS'lu adolesan ve erişkinlerin demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Adolesan ve Erişkin grupların demografik özellikleri				
	Adolesan (n=112)		Erişkin (n=106)	
	Ort	SS	Ort	SS
Yaş (Yıl)	17	1	27	4
Boy (cm)	1,6	0,07	1,62	0,06
Kilo (kg)	61,3	13,2	65,4	13,4
BMI (kg/m ²)	22,9	4,68	24,88	5,04
Bel / Kalça	0,73	0,06	0,75	0,06
Menarş Yaşı (Yıl)	12	1	12	1
Jinekolojik Yaş (Yıl)	4	1	14	4

(SS: Standart sapma)

Adolesan ve erişkin grupların başvuru şikayetlerine göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Adolesan ve Erişkin grupların başvuru şikayetlerine göre dağılımları						
		Adolesan (n=112)		Erişkin (n=106)		P
		n	%	n	%	
akne	Yok	53	47,3	60	56,6	0,17
	Var	59	52,7	46	43,4	
oligomenore	Yok	11	9,8	7	6,6	0,38
	Var	101	90,2	99	93,4	
hirsütizm	Yok	37	33	53	50	0,01
	Var	75	67	53	50	

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanılmıştır

Adolesan ve Erişkin gruptaki biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm oranları

Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3. Adolesan ve Erişkin grupların hiperandrojenizm oranları						
		Adolesan (n=112)		Erişkin (n=106)		P
		n	%	N	%	
Biyokimyasal Hiperandrojenizm	Yok	67	69,1%	79	84,9%	0,01*
	Var	30	30,9%	14	15,1%	
Klinik Hiperandrojenizm	Yok	36	32,1%	54	50,9%	<0,01*
	Var	76	67,9%	52	49,1%	
Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanılmıştır						

Adolesan ve Erişkin gruplar arasındaki endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmektedir. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında endokrinolojik parametreler karşılaştırıldığında sadece serbest testosteron ($p < 0,001$) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Serbest testosteron değeri adolesanlarda daha yüksekti.

Tablo 4. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması					
	Adolesan (n=112)		Erişkin (n=106)		P
	Ort	SS	Ort	SS	
FSH (mIU/mL)	5,59	1,62	5,63	1,93	0,87
LH (mIU/mL)	9,49	5,95	9,38	5,84	0,90
Prolaktin (ng/mL)	16,47	7,69	16,71	21,14	0,17
LH/FSH	1,74	1,05	1,75	1,09	0,92
Total Testosteron (ng/mL)	0,51	0,67	0,38	0,24	0,39
Serbest Testosteron (ng/mL)	2,91	1,02	2,41	0,85	<0,01*
ACTH (U/L)	42,57	24,75	47,23	31,12	0,48
DHEAS (µg/dL)	273,64	136,19	257,94	111,69	0,50
Serbest T4 (ng/dL)	1,26	0,17	1,28	0,22	0,33
TSH (µIU/mL)	2,34	1,13	2,34	1,52	0,66
Açlık İnsülin (µU/mL)	13,69	10,07	11,07	6,35	0,08
Normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.					

Adolesan ve Erişkin gruplar arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmektedir. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında total kolesterol ($p<0.001$), LDL ($p=<0.001$) ve HDL ($p=0.03$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, bu değerlerin tümü erişkinlerde daha yüksekti.

Tablo 5. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması						
		Adolesan (n=112)		Erişkin (n=106)		
		Ort	SS	Ort	SS	P
AKŞ (mg/dL)		86,54	7,42	87,78	7,56	0,44
Total Kolesterol	(mg/dL)	163,82	33,36	182,93	34,65	<0,01*
LDL (mg/dL)		95,79	25,61	108,69	27,83	<0,01*
HDL (mg/dL)		52,43	12,91	56,52	13,85	0,03*
Trigliserit (mg/dL)		86,79	48,23	105,53	71,23	0,23
Trigliserit/HDL		1,81	1,22	2,11	2,25	0,44
Vit B12 (pg/mL)		342,71	142,53	335,42	147,15	0,33
Folik Asit		11,24	23,05	11,04	16,47	0,67
CRP (mg/L)		2,76	5,13	3,64	6,28	0,10
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)		10,03	3,72	9,56	3,19	0,27
Normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.						

Adolesan ve Erişkin gruplar arasında insülin rezistans indeksleri karşılaştırılması Tablo 6’de gösterilmektedir.

Tablo 6. Adolesan ve Erişkin gruplar arasında insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması						
		Adolesan (n=112)		Erişkin (n=106)		
		Ort	SS	Ort	SS	P
HOMA		2,67	2,07	2,17	1,33	0,12
QUICKI		0,34	0,03	0,35	0,03	0,14
AKŞ / Açlık İnsülin		9,33	5,87	10,72	6,10	0,06
Normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.						

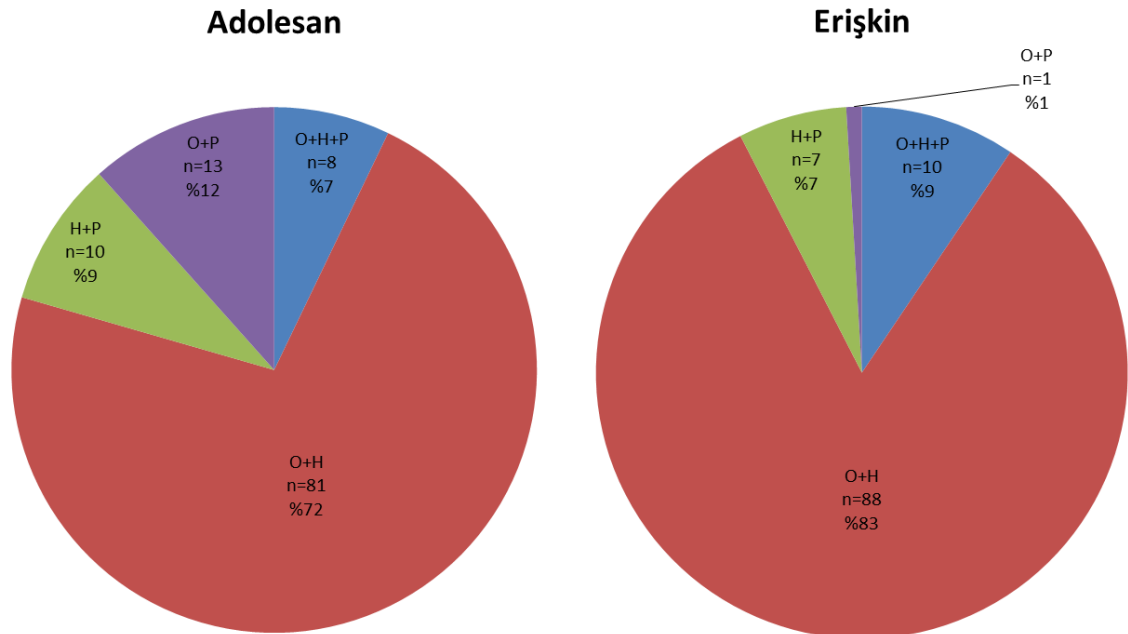
Adolesan ve Erişkin gruplar insülin rezistans indekslerine göre normal ve rezistan kategorilerine ayrılarak karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Adolesan ve Erişkin grupların insülin rezistans indekslerine göre kategorik karşılaştırılması						
		Adolesan (n=112)		Erişkin (n=106)		P
		n	%	n	%	
HOMA	Normal	49	48,0	57	60,0	0,09
	rezistan	53	52,0	38	40,0	
QUICKI	Normal	30	29,4	29	30,5	0,86
	rezistan	72	70,6	66	69,5	
AKŞ / Açlık İnsülin	Normal	59	57,8	84	88,4	0,86
	rezistan	43	42,2	11	11,6	

Normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Adolesan ve Erişkin gruplarda PCO fenotiplerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 14. Adolesan ve Erişkin gruplarda PCO fenotiplerinin dağılımı



Adolesan grubunun PCO fenotiplerine göre endokrinolojik parametrelerinin karşılaştırması tablo 8’de görülmektedir. Serbest T4 değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir.

Tablo 8. Adolesan grupta PCO fenotiplerine göre endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması									
	O+H+P (n=8)		O+H (n=81)		H+P (n=10)		O+P (n=13)		p
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
FSH (mIU/mL)	4,42	2,06	5,71	1,63	5,28	0,73	5,76	1,67	0,34
LH (mIU/mL)	11,31	7,31	9,51	6,15	7,34	4,95	9,90	4,47	0,32
LH/FSH	2,47	1,37	1,71	1,07	1,34	0,77	1,76	0,70	0,13
Prolaktin (ng/mL)	17,06	10,27	16,07	6,79	19,66	11,12	16,13	9,03	0,94
Total Testosteron (ng/mL)	,94	1,28	0,48	0,66	0,56	0,44	0,38	0,28	0,54
Serbest Testosteron (ng/mL)	3,62	1,33	2,85	0,85	3,56	1,91	2,31	0,46	0,27
ACTH (U/L)	44,53	13,47	42,03	27,02	48,75	37,12	42,03	15,51	0,76
DHEAS (µg/dL)	297,22	178,15	261,35	107,32	318,40	114,35	297,05	245,59	0,49
Serbest T4 (ng/dL)	1,29	0,20	1,29	0,17	1,16	0,15	1,18	0,11	0,05*
TSH (µIU/mL)	2,21	1,17	2,38	1,15	2,14	1,01	2,35	1,18	0,87
Açlık İnsülin (µU/mL)	20,67	13,98	11,98	6,85	22,36	21,55	12,98	6,76	0,19

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Adolesan grupta PCO fenotiplerine göre lipid ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında folat değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Adolesan grupta PCO fenotiplerine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması									
	O+H+P (n=8)		O+H (n=81)		H+P (n=10)		O+P (n=13)		p
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
AKŞ (mg/dL)	85.73	8.25	85.73	7.46	89.53	6.49	89.91	6.52	0,12
Total Kolesterol (mg/dL)	172.95	46.00	163.69	29.79	159.95	38.58	161.79	44.01	0,84
LDL (mg/dL)	107.65	35.06	95.95	23.23	89.55	32.68	91.67	29.18	0,35
HDL (mg/dL)	44.84	8.81	52.91	12.79	48.24	15.32	56.71	13.11	0,12
Trigliserit (mg/dL)	102.75	40.81	79.17	34.79	100.81	57.08	111.22	90.11	0,28
Trigliserit/HDL	2.40	.98	1.65	1.12	2.32	1.51	1.98	1.56	0,14
Vit B12 (pg/mL)	336.75	168.36	348.55	144.47	281.53	85.28	358.40	158.31	0,68
Folik Asit	9.58	2.36	12.59	27.04	6.99	2.44	7.30	2.47	0,04*
CRP (mg/L)	9.55	15.24	2.21	2.98	3.52	3.27	1.50	1.88	0,12
Homosistein (µmol/L)	11.32	4.90	10.26	3.67	8.11	4.88	9.32	2.33	0,76

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Adolesan grubunun PCO fenotiplerine göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırması tablo 10’de görülmektedir.

Tablo 10. Adolesan grupta PCO fenotiplerine göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması

	O+H+P (n=8)		O+H (n=81)		H+P (n=10)		O+P (n=13)		P
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
HOMA	3.92	2.65	2.30	1.38	4.55	4.57	2.62	1.51	0,18
QUICKI	.323	.040	.343	.031	.324	.043	.333	.025	0,18
AKŞ / Açlık İnsülin	7.46	7.68	9.75	5.67	8.26	7.30	8.75	5.00	0,23

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Erişkin grubunun PCO fenotiplerine göre endokrinolojik parametrelerinin karşılaştırması tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11. Erişkin grupta PCO fenotiplerine göre endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması

	O+H+P (n=10)		O+H (n=88)		H+P (n=7)		O+P (n=1)		P
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
FSH (mIU/mL)	5,55	2,69	5,66	1,87	5,33	1,76	5,80	.	0,99
LH (mIU/mL)	8,71	5,57	9,74	5,98	6,57	3,25	17,05	.	0,27
LH/FSH	1,77	1,41	1,78	1,08	1,27	,49	2,94	.	0,52
Prolaktin (ng/mL)	16,85	6,81	16,82	23,29	15,18	5,31	16,60	.	0,61
Total Testosteron (ng/mL)	,39	,28	,37	,23	,34	,20	,89	.	0,47
Serbest Testosteron (ng/mL)	2,73	,75	2,37	,89	2,24	,28	3,17	.	0,27
ACTH (U/L)	39,70	19,10	50,55	34,12	31,80	10,81	.	.	0,40
DHEAS (µg/dL)	258,44	107,38	259,94	116,95	229,33	50,33	272,00	.	0,91
Serbest T4 (ng/dL)	1,40	,32	1,26	,18	1,44	,36	1,20	.	0,12
TSH (µIU/mL)	2,02	,78	2,40	1,61	2,08	1,37	3,09	.	0,77
Açlık İnsülin (µU/mL)	11,91	5,41	11,14	6,53	9,12	5,89	.	.	0,49

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Erişkin grubunun PCO fenotiplerine göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 12. Erişkin grupta PCO fenotiplerine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması									
	O+H+P (n=10)		O+H (n=88)		H+P (n=7)		O+P (n=1)		p
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
AKŞ (mg/dL)	85.48	7.87	88.16	7.86	86.86	2.62	87.00	.	0,74
Total Kolesterol (mg/dL)	175.03	36.93	185.18	34.79	166.35	29.23	207.00	.	0,31
LDL (mg/dL)	101.30	27.53	110.69	27.96	95.55	26.26	129.00	.	0,24
HDL (mg/dL)	57.94	15.77	56.38	14.14	57.12	9.40	48.00	.	0,84
Trigliserit (mg/dL)	98.86	42.49	108.51	76.99	81.97	31.63	111.00	.	0,77
Trigliserit/HDL	1.84	.97	2.20	2.47	1.51	.79	2.31	.	0,63
Vit B12 (pg/mL)	363.75	130.20	330.06	149.40	307.29	103.38	662.00	.	0,25
Folik Asit	8.18	1.92	11.69	18.25	8.19	2.63	10.04	.	0,73
CRP (mg/L)	4.42	4.61	3.71	6.77	1.87	1.59	.	.	0,62
Homosistein (µmol/L)	9.06	1.97	9.58	3.47	9.79	1.54	11.20	.	0,59

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Erişkin grubunun PCO fenotiplerine göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırması tablo 13’de görülmektedir.

Tablo 13. Erişkin grupta PCO fenotiplerine göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması									
	O+H+P (n=10)		O+H (n=88)		H+P (n=7)		O+P (n=1)		P
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
HOMA	2.30	1.24	2.19	1.36	1.76	1.14	.	.	0,60
QUICKI	0.339	0.025	0.345	0.030	0.357	0.036	.	.	0,60
AKŞ / Açlık İnsülin	8.57	4.06	10.75	6.03	13.44	8.65	.	.	0,45

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Adolesan ve Erişkin grubunun BMI göre endokrinolojik parametrelerinin karşılaştırması tablo 14’de görülmektedir.

Tablo 14. Adolesan ve Erişkin grupların BMI göre endokrinolojik parametrelerin karşılaştırılması										
	Adolesan					Erişkin				
	BMI < 25 (n=73)		BMI > 25 (n=29)		p	BMI < 25 (n=48)		BMI > 25 (n=35)		p
	Ort	SS	Ort	SS		Ort	SS	Ort	SS	
FSH (mIU/mL)	5,76	1,74	5,34	1,42	0,25	5,70	1,84	5,71	1,93	0,98
LH (mIU/mL)	9,92	6,70	9,76	4,08	0,45	9,36	4,93	9,78	7,08	0,69
LH/FSH	1,76	1,13	1,91	,92	0,19	1,69	,80	1,86	1,44	0,51
Prolaktin (ng/mL)	15,23	6,72	17,33	8,21	0,32	18,81	29,98	15,44	6,13	0,40
Total Testosteron (ng/mL)	,57	,78	,35	,21	0,11	,38	,24	,39	,25	0,75
Serbest Testosteron (ng/mL)	2,81	,85	3,11	,92	0,22	2,25	,82	2,72	,95	0,30
ACTH (U/L)	36,00	13,56	50,69	33,97	0,09	54,76	40,49	41,59	18,54	0,37
DHEAS (µg/dL)	272,90	147,33	272,83	99,79	0,69	247,03	94,34	291,39	139,83	0,29
Serbest T4 (ng/dL)	1,28	,15	1,24	,17	0,18	1,31	,21	1,21	,20	0,13
TSH (µIU/mL)	2,29	1,06	2,52	1,37	0,48	2,52	1,94	2,28	,94	0,94
Açlık İnsülin (µU/mL)	10,64	6,51	20,05	8,53	<0,01	9,73	6,07	13,65	6,68	<0,01*

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Adolesan ve Erişkin grubunun BMI göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması tablo 15’de görülmektedir.

Tablo 15. Adolesan ve Erişkin grupların BMI göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması										
	Adolesan					Erişkin				
	BMI < 25 (n=73)		BMI > 25 (n=29)		p	BMI < 25 (n=48)		BMI > 25 (n=35)		P
	Ort	SS	Ort	SS		Ort	SS	Ort	SS	
AKŞ (mg/dL)	85,79	6,99	88,88	8,65	0,13	87,23	7,05	88,16	7,70	0,53
Total Kolesterol (mg/dL)	160,36	33,35	170,30	32,04	0,22	181,11	35,79	182,88	30,48	0,82
LDL (mg/dL)	89,26	22,51	110,02	25,87	<0,01*	103,02	29,18	111,65	23,69	0,18
HDL (mg/dL)	55,33	13,88	46,77	8,50	<0,01*	62,21	14,23	51,49	11,31	<0,01*
Trigliserit (mg/dL)	76,18	36,98	108,27	64,62	0,01*	89,04	33,71	123,22	101,43	0,13
Trigliserit/HDL	1,51	1,03	2,37	1,41	<0,01*	1,48	,71	2,77	3,39	<0,01*
Vit B12 (pg/mL)	342,47	145,86	365,10	142,70	0,47	349,61	139,64	323,56	137,10	0,57
Folik Asit	12,36	28,25	9,48	3,00	0,21	8,72	3,30	14,69	27,23	0,34
CRP (mg/L)	2,62	5,86	3,19	3,24	0,04*	3,17	8,04	4,36	4,51	0,01*
Homosistein (µmol/L)	10,52	3,99	9,53	2,39	0,42	9,84	2,88	9,52	3,88	0,28

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Adolesan ve Erişkin grubunun BMI göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırması tablo 16’da görülmektedir.

Tablo 16. Adolesan ve Erişkin grupların BMI göre insülin rezistans indekslerinin karşılaştırılması										
		Adolesan				Erişkin				
		BMI < 25		BMI > 25		BMI < 25		BMI > 25		
		n	%	n	%	N	%	n	%	
HOMA	Normal	40	59,7%	3	12,0%	32	74,4%	12	35,3%	
	Yüksek	27	40,3%	22	88,0%	11	25,6%	22	64,7%	
QUICKI	Normal	40	59,7%	24	96,0%	25	58,1%	28	82,4%	
	Yüksek	27	40,3%	1	4,0%	18	41,9%	6	17,6%	
AKŞ/AÇLIK İNS	Yüksek	4	6,0%	10	40,0%	5	11,6%	5	14,7%	
	Normal	63	94,0%	15	60,0%	38	88,4%	29	85,3%	

Adolesan ve Erişkin gruplarının androjenemi durumlarına göre lipit profillerinin karşılaştırması tablo 17’da görülmektedir.

Tablo 17. Adolesan ve Erişkin grupların androjenemi durumlarına göre lipit profillerinin karşılaştırılması											
		Adolesan				Erişkin					
		Normoandrojenemik (n=16)		Hiperandrojenemik (n=96)		Normoandrojenemik (n=3)		Hiperandrojenemik (n=103)			
		Ort	SS	Ort	SS	p	Ort	SS	Ort	SS	p
Total Kolesterol (mg/dL)		157,23	40,17	165,05	32,07	0,13	204,17	4,00	182,46	34,88	0,26
LDL (mg/dL)		88,16	28,03	97,28	25,04	0,10	136,03	9,94	108,08	27,81	0,12
HDL (mg/dL)		56,17	14,75	51,68	12,48	0,27	49,80	2,55	56,67	13,97	0,38
Trigliserit (mg/dL)		107,61	81,35	82,74	38,26	0,33	91,21	27,99	105,84	71,92	0,99
Trigliserit/HDL		1,98	1,47	1,77	1,17	0,59	1,85	,66	2,11	2,28	0,71

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için ANOVA, normal dağılmayan sayısal veriler için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, normal dağılan verilerde Independent Samples Student T Testi Kullanıldı.

Ultrasonda over morfolojisinin normal veya polikistik görünümde olması ile oligomenore, hirsutizm görülmesi arasındaki ilişkiler Tablo18’de görülmektedir.

Tablo 18. USG görüntüsü ile semptomlar arası ilişkiler							
		Adolesan			Erişkin		
		USG = N (n=81)	USG = PCO (n=31)	p	USG = N (n=88)	USG = PCO (n=18)	P
hirsutizm	yok	24	13	0,22	50	3	0,02*
	var	57	18		38	15	
oligomenore	yok	0	10	<0,001*	0	7	<0,001*
	var	81	21		88	11	

Non-parametrik korelasyon analizinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı.

5. TARTIŞMA:

Anovulasyon (amenore, oligomenore, irregüler sikluslar) ve kronik hiperandrojenizmle (hirsutizm, akne, alopesi) giden, üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 5-10'nu etkileyen bir endokrinopati olan PKOS ilk olarak tanımlandığı yıllarda sadece bir erişkin hastalığı olarak bilinsede; günümüzde artık hastalığın perimenarş başlangıçlı olduğu bilinmektedir (132). Adolesan yaş grubunda da hiperandrojenizmin en sık nedeni olarak bilinen polikistik over sendromunun primer klinik belirtileri pubertenin geç fazında veya hemen sonrasında ortaya çıkabileceğinden adolesan yaş grubunda tanı koymak güçleşmektedir. Ayrıca PKOS tanısı alan kadın yaşam boyu sürekli tıbbi takibe bağımlılığı nedeniyle sağlık sistemi için önemli bir yük getirmektedir. Bu problemle baş etmede kesin tanıya ulaşmak oldukça önemlidir.

Günümüzde PKOS halen tartışılan, etyopatogenezi, tanısı ve tedavisi açısından tam olarak açıklanamamış, birden fazla alt grubu olabilecek geniş yelpazede değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Tarif edildiği 1935 yılından beri hastalık için değişik tanısal kriterler geliştirilse de çeşitli alt grupları bünyesinde barındırması nedeniyle hiçbirisi PKOS ve çerçevesini tam olarak belirleyememiştir. Ancak bugün kabul edilen ve kullanılan tanı kriterleri kronik anovulasyon ile hiperandrojenizmin klinik ya da biyokimyasal olarak gösterilmesi ve buna sebep olması muhtemel özellikli endokrin hastalıkların dışlanması ile 2003 Rotterdam da tarif edilen kriterler doğrultusunda konmaktadır (172). Çalışmamızda hem erişkin hem de adolesan grupta bu kriterler kullanılarak PKOS tanısı konulmuştur. Ancak adolesan yaş grubunda Rotterdam kriterlerinin tanıda kullanımı tartışmalı olup geçici fonksiyonel hiperandrojenizm ve menstrüel bozukluklar tanıyı güçleştirmektedir. Ancak bizim

adolesan grubumuzdaki hastaların ortalama jinekolojik yaşlarının 4 olmasından dolayı Rotterdam kriterleri adolesan yaş grubunda da kullanılmıştır.

Adolesan ve erişkin gruplar başvuru şikayetlerine göre karşılaştırıldığında her 2 grupta da en sık başvuru şikayeti oligomenore, 2. sıklıkta hirsütizm, 3. sıklıkta akne idi (Tablo 2). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışma grubumuzdaki PKOS olgularında oligomenore sıklıkla görülmektedir. Balen ve ark. 1741 PKOS olgusunda % 59.9, Carmina ve ark. 332 PKOS olgusunda % 87.3, Haddad ve ark. 146 PKOS olgusunda % 82.2, Glueck ve ark. 138 PKOS olgusunda % 100 oranında oligoanovulasyon rapor etmişlerdir (61,75-77). 18 çalışma ve 5659 olgunun incelendiği bir metaanalizde oligomenore % 78 oranında görülmüştür (173).

Rotterdam kriterleri içindeki hiperandrojenizm komponenti hem biyokimyasal hem de klinik hiperandrojenizmi kapsamaktadır. Androjen fazlalığının ilk klinik bulgusu hirsütizmdir. Ancak hirsütizmin saptanması subjektiftir. Genelde klinik pratikte standardize edilmiş skorlama metotları kullanılır. Hirsütizm prevalansı etnik farklılıklar göstermektedir. Endokrinolojik değerlendirme yapılmadan hirsütizmin tedavi edilmesi tanıyı güçleştirmektedir. (Örn; lazer epilasyon ve diğer epilasyon yöntemleri) (55). Literatürdeki çalışmalarda Ferriman Gallwey Skorlaması hirsütizmin değerlendirilmesinde kabul gören bir skorlama metodu olduğundan bizim çalışmamızda da aynı skorlama sistemi kullanılmış ve adolesan grupta % 67; erişkin yaş grubunda % 50 hasta Ferriman Gallwey skorlaması ile hirsütizm tanısı almıştır (Tablo 2). PKOS olgularında hirsütizm görülme sıklığı bir metaanalizde 14-50 yaş grubu arasında % 17-100 arasında geniş bir aralıkta belirtilmektedir (61). Diğer bir 16 çalışmayı ve 5647 PCOS' lu olguyu kapsayan bir metaanalizde, Ferriman-Gallwey sistemine göre

hirsütizm oranı % 57 olarak bulunmuştur. (173). Bizim çalışmamızda da erişkin yaş grubunda hirsütizm oranı % 50 olup Azziz R. ve arkadaşlarının metaanalizi ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Adolesan yaş grubunda polikistik over sendromu ile ilgili çalışmalar erişkin yaş grubuna göre daha sınırlı sayıda olup Orsino A. ve arkadaşlarının yaptıkları bir adolesan PCOS çalışmasında hirsütizm yüzdesi bizim çalışmamıza benzer olarak (%67 vs %68) olarak bildirilmiştir (174). Hirsütizm adolesan yaş grubunda akne ve alopesiye nazaran klinik hiperandrojenizm açısından daha güvenilir bir bulgu olup progresif hirsütizm adolesan yaş grubunda polikistik over sendromunun önemli bir işaretidir (175). Akne adolesan yaş grubunda sıklıkla izlenir ancak geçici bir fenomen olarak kabul edilebilir (176). Bu nedenle bizim hasta popülasyonumuzda başvurudaki akne mevcudiyeti tespit edilmiş ancak hiperandrojenizm tanısı içinde değerlendirilmemiştir.

Polikistik over sendromunun bugün kabul edilen tanı kriterleri hem klinik hem de biyokimyasal hiperandrojenizmi içermektedir. Biyokimyasal hiperandrojenizm tanısında kullanılan laboratuvar metotları için kesin bir görüş birliği yoktur. Tanı için pek çok androjene bakılabilirse de normal popülasyonda bunlar geniş bir variabilite göstermektedir. Örneğin adolesan ve ileri yaş grubunda normative datalar çok azdır (177). Bu kısıtlılıklara rağmen serbest testosteron veya serbest androjen indeksi (FAİ) tanıda kullanılan en sensitif parametrelerdir. Ancak literatürde PKOS'ta androjen fazlalığını tanımlayan farklı makalelerde testosteronun 2SD'un üzerinde olması veya > 55-58 ng/dL ve/veya serbest testosteronun 15 ng/dL'nin üzerinde olması ve /veya Delta 4 –androstenedion ve dehidroepiandrostenedion değerlerinin sırasıyla > 244 ng/dL ve > 248µg/dL olması kullanılmıştır(162,178).Bizim çalışmamızda konjenital adrenal

hiperplazi ekartasyonu için 17 OH progesteron, adrenal patolojilerin ekartasyonu açısından DHEA bakıldı. Hiperandrojenemi tanısı için serbest testosteronun normalin 2 SD üzerinde olması tanı kriteri olarak alındı. Çalışmamızın verilerine göre hem adolesan hem de erişkin gruplar hiperandrojenizm açısından karşılaştırıldığında hem klinik hem de biyokimyasal hiperandrojenizm adolesan grupta daha yüksek saptandı (Tablo 3). Adrenarş ile başlayan adrenal androjen üretimi (DHEA ve DHEA-S) daha potent androjenlere (Androstenedion ve testosteron) substrat görevi yapar (179,180). Çocukluk çağında artmış adrenal androjen üretiminin ileri yaşlarda hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve menarş sonrası artmış ovaryan hiperandrojenizm riski ile ilişkisi olduğuna dair yayınlar vardır (181). Çalışmamızın adolesan grubundaki hastaların çocukluk yaş çağındaki androjen düzeylerinin bilinmemesine rağmen menarş takiben artmış ovaryan hiperandrojenizmin tespit edilmesi bu olguları kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli gruba sokmakta ve takip gerektirmektedir.

Ayrıca fetal yaşam boyunca olan herhangi bir nedenden kaynaklanan aşırı androjenlerin net etkisi GnRH pulse frekansının ovaryan steroidler tarafından inhibisyonunun bozulması ve buna bağlı olarak LH'nın artması ve FSH sentez ve sekresyonundaki azalmadır. Bu daha sonra artmış ovaryan androjen üretimi ve bozulmuş foliküler maturasyon ile kendini göstermekte ve bu durumlar erişkinlerdeki PKOS açısından ilk ortaya çıkan olaylar olabilmektedir. Araştırmacıların çoğu pre ve erken pubertal hiperandrojenizmin ; GnRH pulse frekansının normal ovaryan hipotalamik regülasyonu ile interfere olduğunu ve bunun sonucunda sabit olarak hızlı GnRH pulse sekresyon frekansı ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Buna bağlı olarak LH sentez ve sekresyonu meydana gelmekte sonrasında ovaryan testosteron sekresyonu stimüle olmakta ve ovulatuar fonksiyonun normal regülasyonun bozulması gibi

mekanizmalarla hirsutizm olabilmektedir. Sonuçta erken dönemde PCOS tanısı koymak uzun vadede kardiyovasküler risklerin tanı ve tedavisi için gerekli olduğundan hirsutizm ile başvuran adolesanlarda da ayırıcı tanıda PKOS mutlaka düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda da hirsutizmle başvuran adolesanlarda menarştan sonra ortalama 4. yılda başvuru olması fizyolojik hiperandrojenizm durumundan öte kardiyovasküler riski işaret eden ve üzerinde durulması gereken hiperandrojenizmdir.

PKOS'ta hormonal profiller içinde dikkat çekici bir başka bulgu da LH/FSH oranlarıdır. PKOS tanısında artmış LH seviyesi ve LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması yüksek duyarlılığa sahip iken tanı için şart değildir. LH/FSH ortalama değerinin adolesan grupta $1,74 \pm 1,05$; erişkin grupta $1,75 \pm 1,09$ oluşu bu oranın herhangi bir tanısız değeri olmadığını hatırlatmak açısından önemlidir. Bu bulgular PKOS patofizyolojisinde gonadotropinlerin primer rol oynamadığı, tekal androjen artışının ön planda olduğu teorisini de desteklemektedir.

Rotterdam kriterlerinin en sonucusu ve çalışmada da kullandığımız polikistik over görünümü literatürde her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 8 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya artmış over volümü ($>10 \text{ cm}^3$) olarak tanımlanmıştır. Overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görülmüştür (62,63). Rotterdam kriterlerinde folikül distrübisyonu ve artmış stromal androjenite PKO görünümü tanımlamasından çıkarılmıştır (55). PKO görünümü tanımlanırken bu konuda deneyimli bir kişi tarafından, tercihen transvajinal yolla, düzenli adet gören hastalarda erken foliküler fazda; oligomenoreik hastalarda ise herhangi bir dönemde veya progesteron çekilme kanamasını takiben ultrasonografinin yapılması gerekmektedir (55). Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant

follikül (>10 mm) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması gerektiği belirtilmiştir (64). Ovaryan volüm hesaplanırken $0.523 \times \text{en} \times \text{X boy} \times \text{X derinlik}$ formülü kullanılır. Literatürde PKO görülme sıklığı geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Orio ve ark. 100 PKOS olgusunda % 33, Amer ve ark. 161 PKOS olgusunda % 57.8, Rajkhowa ve ark. 153 PKOS olgusunda % 92.2, Williamson ve ark. 162 PKOS olgusunda % 99.2 oranında PKO görüntüsü rapor etmişlerdir. (182-185). 12 çalışmayı ve 2727 PKOS olgusunu içeren bir metaanalizde PKO görüntüsü % 76.9 oranında bildirilmiştir (173). Bizim çalışmamızda ise USG’de PKO görüntüsü adolesanların % 27,6’da, erişkinlerin ise % 16,9’da saptandı. Adolesanlarda PKOS tanısında USG’nin yeri konusunda tartışma mevcuttur. PKO görünümü , ‘’ Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü’’ konferansında tanısal kriterler içine konmamıştır (179). Çünkü bu yaş grubunda ovaryan gelişimin bir aşaması olarak multifoliküler görünüm mevcut olup bu da PKO ile sıklıkla karıştırılabilmektedir. Daha öncede bahsedildiği gibi abdominal USG’nin rezolüsyonunun daha düşük olması değerlendirmeyi subjektif kılabilir. Bu nedenle adolesanlarda PKO morfolojisi değerlendirilirken folikül sayımına nazaran ovaryan volüm daha güvenilir bir parametredir. Ancak ovaryan volüm değerlendirilirken menarştan sonra yaklaşık 2-4 yıllar arasında ovaryan volümün maksimuma eriştiği unutulmamalıdır (162). Michelmore KF ve ark. 16-23 yaş arası bir kohortta, normal populasyonun % 33’de PKO saptamıştır (55). Literatürde PKOS olgularının %10-30’da PKO görülmediği ve ayrıca normal populasyonda da %23’e varan oranlarda PKO görüntüsünün saptandığı bildirilmektedir (57,186).

Adolesan ve erişkin grupların USG görünümü ile semptomlar arası ilişkiler değerlendirildiğinde adolesan grupta USG görüntüsü normal olan grubun tamamında

oligomenore varken hirsutizm ile USG görüntüsü arasında ilişki saptanmadı. Erişkin grupta ise PKO morfolojisi olan grupta daha fazla oranda hirsutizm görülürken, oligomenore oranları USG görüntüsü normal olan grupta daha fazla idi. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak literatürde hirsutizmi olup adet düzensizliği olmayan 350 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların % 50'de ultrasonografik olarak PKO saptanmıştır (23). Bunun tersine Van Hoff MHA ve ark. yaptıkları çalışmada 16 yaşındaki oligomenoreli kızlarda , düzenli menstrüel sikluslu yaşlılarına göre PCO insidansı 5 kat daha yüksek bulunmuştur (159). Yine Homburg ve arkadaşlarının çalışmasında menstrüel düzensizliği olan adolesanların ilk muayenesinde PKO görünümü % 41 oranında görülürken, 2-7 yıl sonra bu oranın % 70'lere ulaştığı rapor edilmiştir (187).

Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromunda farklı fenotipler farklı tanı kriterlerini içermektedir. Komplet fenotipte Oligoanovulasyon+ Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü bir arada bulunmakta iken , ovulatuvar fenotip Hiperandrojenizm + Polikistik over; nonhiperandrojenik fenotip ise oligoanovulasyon+polikistik over görünümü olarak tanımlanmıştır. Klasik PKOS Oligoanovulasyon+Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü ile Oligoanovulasyon+Hiperandrojenizm fenotiplerini içerirken; nonklasik PKOS Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü ile Oligoanovulasyon+Polikistik over görünümü fenotiplerini içermektedir. Bizim çalışmamızda en sık görülen fenotip her 2 grupta Oligoanovulasyon+ Hiperandrojenizm fenotipi idi. Adolesan grupta bu fenotipin oranı % 72,3 iken; erişkinde % 83,1 idi (Şekil 14). Bunun nedeni; PKO morfolojisi değerlendirmesinde yapılan USG abdominal yoldan yapılmış olup abdominal USG'de elde edilen görünümün rezolüsyonun vajinal yöntemle göre

değerlendirmeyi daha subjektif kılmasıdır. Bu problemin yanında adolesanlarda normal ovaryan morfoloji ile polikistik ovaryan morfoloji sıklıkla birbirine karışmaktadır. Postmenarşial 1.25-3.8 yılda ovarian volüm maksimuma çıkmaktadır (160). Chen Y ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada adolesanlarda TV USG ile yapılan değerlendirmede maksimum ovaryan volüm beklenin aksine 7.8 ml olarak bildirilmiştir (188). Bu bilgilerin adolesanlarda PKO morfolojisi için ovarian volümün artmış folikül sayısından daha iyi bir indikatör olduğu söylenebilir (161,162). Bizim çalışmamızda adolesan grupta yapılan TA USG'de ovarian volüm 8.2 ml olarak bulunmuş yani bu tanımlamaya göre PKO morfolojisi gözlenmemiş olduğundan grubun çoğunu % 72,3 oranıyla oligoanovulasyon + hiperandrojenizm fenotipi oluşturmaktadır. Çalışmamızda erişkin grupta en çok görülen fenotip yine oligoanovulasyon + hiperandrojenizm fenotipidir. Bunun nedeni erişkin grupta % 42 oranında obezite saptanmış olup obez olan hastaların çoğunun da virjin olması nedeniyle TA USG ile değerlendirmenin sık kullanılması nedeniyle değerlendirmeyi subjektif kılması olabilir.

Adolesan yaş grubunda 2. sıklıkta görülen fenotip Oligoanovulasyon+Polikistik over görünümü; erişkinde ise Oligoanovulasyon+Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü'dür. Bu fenotiplerle ilgili adolesanlarda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Erişkinlerde yapılmış çalışmalarda ise Shroff R. ve arkadaşlarının yaptığı 258 vakadan oluşan bir çalışmada fenotip 3 (hiperandrojenizm + oligoanovulasyon) % 14, fenotip 4 (PKO + Oligoanovulasyon) % 13 oranında görülürken en sık görülen fenotip % 58 oranıyla fenotip 1 (oligoanovulasyon + hiperandrojenizm + PKO) olarak tespit edilmiştir (60). Literatürde farklı veriler olmasına rağmen en sık görülen Oligoanovulasyon+Hiperandrojenizm+Polikistik over görünümü fenotipi çalışmamızda erişkin grubun % 9,4'nü oluşturmaktadır. Böylece daha önce NIH kriterlerinde PKO

morfolojisi yokken Rotterdam kriterleri ile PKO morfolojisinin tekrar gündeme gelmesi PKOS tanısının spesivitesini düşürmektedir. Bu nedenle bizim çalışma sonuçlarımız tanı açısından daha seçilmiş bir hasta grubunu yansıtmaktadır. Revize dilmiş Rotterdam kriterleri sıklıkla kullanılmakla beraber hala çelişkili yönleri olup sendromun heterojenik prezentasyonunu yansıtmaktadır.

Aşırı kiloluluk ve vücut üst kısmındaki yağlanma artışı PKOS ile ilişkilidir. Vücut kitlesine göre tanımlanmış kilo bozukluklarını değerlendiren farklı klasifikasyonlar vardır (189). BMI'in 25 kg/m² üzerinde olması aşırı kilolu tanımına girerken, 30 kg/m² üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır. Pek çok prospektif çalışmada BMI'daki artıştan öte bölgesel yağlanmanın metabolik komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vücut üst kısmındaki fazla yağlanma kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Bel çevresi visseral yağlanmanın güvenilir bir indikatörü olduğundan santral obezite için belirleyici bir markerdir (190). Bugüne kadarki PKOS tanımlamalarından hiçbiri PKOS için diagnostik bir kriter olarak düşünülebilecek aşırı kiloluluk ya da abdominal yağ artışından söz etmemiştir. Farklı bir takım çalışmalar göstermiştir ki yağ artışı her iki cinsiyette de reproduktif fonksiyonları negatif yönde etkilemektedir. Kadınlardaki abdominal yağ artışı genellikle fonksiyonel hiperandrojenizm ile ilişkilidir (191).

Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir (192). Özellikle santral obezite metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilmektedir (193). Önceden yapılmış birçok çalışmada olduğu gibi Shroff R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BMI'in 30'dan düşük olduğu durumlarda metabolik sendrom tespit edilmemiştir (60).

Ancak Legro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise metabolik sendromun BMI'dan bağımsız olarak PKOS'lu hastalarda arttığı gösterilmiştir (81). Bizde çalışmamızda adolesan ve erişkin grupların demografik özelliklerini karşılaştırdığımızda BMI ve bel/kalça oranının erişkin grupta daha yüksek olduğunu saptadık. Erişkin grupta obezite oranı % 42 iken adolesan grupta % 28 idi. Literatürde de PKOS'lu olgularda obezite erişkin yaş grubunda % 40 oranında görülürken adolesan yaş grubunda daha az sıklıkta rapor edilmiştir (187). A.B.D kaynaklı çalışmaların çoğunda çalışmaya alınan PCOS'lu hastaların BMI'nin oldukça yüksek olması dikkat çekicidir. Obezite oranının çalışmamızda erişkin grupta % 42 oluşu bu tip hastaların önemli bir kısmında kilo problemi olduğunu ortaya koysa da A.B.D kaynaklarında belirtilen oranların altında olduğu söylenebilir.

Klinik açıdan değerlendirildiğinde PKOS'lu kadınların % 30-75'nin obez olduğu ifade edilmiştir (194). Obezitenin polikistik over sendromundaki rolü hala açıklanamamıştır. PKOS gelişimindeki obezite ile ilişkili metabolik anomaliler hakkında pek çok teori öne sürülmüştür. Adipoz doku pek çok steroid hormon salan endokrin bir organ gibidir (195) ve adipokinlerdeki değişiklikler polikistik over gelişimine neden olabilir. Adipoz dokudaki aromataz aktivitesi ile androjenlerin östrojenlere dönüşümü ve 17 β OH steroid dehidrogenaz aktivitesi ile estradiolün estrona ve DHEA'un androstenediona dönüşümü gerçekleşmektedir. PKOS'lu kadınlarda özellikle android tipte obezite görülmektedir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık riski ile direkt bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. İnsülin rezistansı ve hiperandrojenizm ile ilişkili olan polikistik over sendromunda sıklıkla saptanan obezite metabolik komplikasyonlar açısından önem taşımaktadır. Bizim çalışma grubumuzda

adolesanların BMI ortalaması 22,9 kg/m² iken erişkinlerin BMI ortalaması 24,88 kg/m²'dir. Obezitenin metabolik problemler ile ilişkili olduğu kesin olarak bilinmesine rağmen BMI'den bağımsız olarak metabolik problemlerin normal popülasyona göre polikistik over sendromlulara artmış olduğu bilinmektedir. Çünkü bunların bel/kalça oranları visseral yağlanma ile ilişkili olup (190) bu da metabolik sendrom ile ilişkilidir.

Literatürde PKOS hastalığının etyopatogenezine yönelik yapılan çalışmaların birçoğunda özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde durulmaktadır (196-198). Bugüne kadar yapılan PKOS tanımlamalarında insülin rezistansı bir tanı kriteri olarak belirtilmemesine rağmen PKOS'lu hastaların % 50-70'de insülin rezistansı mevcuttur (199,200) . Yine PKOS'lu hastalarda insülin resistansı için altın standart olan euglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve sık kan alınarak yapılan IVGTT (IV glikoz tolerans testi) kullanılarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda (çoğunda denek sayısı 50'nin altındadır) IR oranının % 25-60 arasında olduğu gösterilmiştir (78,81). DeUgarte CM ve arkadaşlarının HOMA kullanarak yaptıkları çalışmada ise IR oranı % 64,4 olarak bulunmuştur (201). PKOS'lu olguların ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes riski taşıdığı iddia edilmiş, reproduktif dönemdeki PKOS'lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı prevalansının %31-35; tip2 diabetes prevalansının da %7,5-10 gösterilmiştir (198). İnsülin rezistansı ve buna bağlı kompensatuar hiperinsülineminin metabolik sendromun patofizyolojisinde önemli rol aldığı görülmektedir (202). İnsülin rezistansı normal miktarda insülin olmasına rağmen kas, karaciğer ve yağ hücrelerinde normal insülin cevabı oluşturmak için insülinin yetersiz kalması durumudur. Bunu kompanse etmek ve hiperglisemiden kaçınmak için pankreas daha fazla miktarda insülin salgılayarak ve hiperinsülinemi ortaya çıkar.

PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı taramasında çeşitli derneklerin önerileri mevcuttur. American Association of Clinical Endocrinologists obez PKOS'lular ve Tip 2 DM aile hikayesi olanlarda OGTT yapılmasını ve diğer tüm PKOS'luların glikoz seviyelerinin ölçülmesini önermiştir (203). American Collage of Obstetrics and Gynecology tüm PKOS'lulara açlık glikoz seviyesi ve 75 gr'lık glikoz yüklemesi sonrası 2. Saatteki glikoz seviyesinin ölçülmesini önermiştir (204). American Diabetes Association (ADA) 45 yaş altında asemptomatik olan kişilerin BMI 25 kg/m² ise ve PKOS gibi ek risk faktörü de mevcutsa diabet taraması (OGTT) önermiştir (205). American Society of Reproductive Medicine and The European Society of Human Reproduction and Endocrinology PCOS consensus Workshop Group PKOS'lu obez kadınların metabolik sendrom açısından glikoz toleransı için OGTT ile taranmasını önermiş, obez olmayan PKOS'lularda ailede insülin rezistansı gibi ek bir risk faktörü durumunda taranması gerektiğini bildirmişlerdir (54).

Güncel WHO(206) ve ADA (205) kriterlerine göre hiperglisemi tanımlaması şu şekildedir:

	WHO (2006)	ADA (2007)
2.saat KŞ / OGTT		
NGT	<140 mg/dl (7.8mmol/l)	<140 mg/dl (7.8mmol/l)
IGT	AKŞ<126 mg/dl (7.0mmol/l) ve 2. saat KŞ ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ve < 200 mg/dl (11.1 mmol/l)	140 mg/dl (7.8mmol/l) ile 199 mg/dl (11.0 mmol/l) arası
Diabet	≥200 mg/dl (11.1mmol/l)	≥200 mg (11.1mmol/l)
AKŞ		
Normal	<110 mg/dl (6.1mmol/l)	<100 mg/dl (5.6mmol/l)
AKŞ		
IFG	110 mg/dl (6.1mmol/l) ile 125 mg/dl (6.9 mmol/l) arası	100 mg/dl (5.6mmol/l) ile 125 mg/dl (6.9 mmol/l) arası
Diabet	≥126 mg/dl (7.0mmol/l)	≥126 mg/dl (7.0mmol/l)

Bu nedenle bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastalarda insülin direncinin varlığı araştırıldı. PKOS'ta insülin direncinin değerlendirilmesinde; çalışılan populasyonun özellikleri, etnik köken ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. PCOS'lu hastalarda insülin resistansı için altın standart olan tekniğin euglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve sık kan alınarak yapılan IVGTT olmasına rağmen bizim çalışmamızda kullanım kolaylığı ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle insülin direnci ölçüm metotları olarak HOMA, QUICKI ve AKŞ/İnsülin açlık indeksleri kullanıldı. OGTT özellikle adolesan yaş grubunda kolay tolere edilebilen bir yöntem olmadığından tüm gruba uygulanamadı, bu nedenle literatürde sıklıkla kullanılan diğer yöntemler ile insülin rezistansı değerlendirildi. Çalışmamızda HOMA kullanılarak yapılan IR oranları literatürle uyumlu olarak erişkin grupta % 42, adolesan grupta % 52 olarak bulunmuştur.

Obezite çocukluk yaş grubunda insülin rezistansı ve dislipideminin en sık nedeni olarak bilinmektedir (207,208). PKOS'lu adolesanlarda glikoz intoleransını gösteren datalar oldukça kısıtlıdır ve çalışmalardaki hasta sayılarının çok az olması nedeniyle değerlendirmesi güçtür. Yetişkinler gibi adolesanlarda da PKOS'lularda glikoz intoleransı ve DM gelişimi açısından PKOS olmayan yaşlılarına göre risk altındadırlar.

Adolesan PKOS'ta insülin rezistansının klinik tanımı ve hangi metotla cost-effektif olarak tespit edilebileceği görüşü kesin değildir (209). İnsülin rezistansı tespitinde euglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve OGTT gold standart olarak belirlenmiştir. Ancak bu testlerin pratik uygulaması zor olup rutin kullanımı güçtür. Bu nedenle daha az invaziv ve kolay olan yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. İnsülin rezistansının en basit tarama yöntemi açlık insülin seviyesidir. Ancak bu test periferik insülin

rezistansına beta hücrelerinin akomodasyon kabiliyetine dayanır. Ancak beta hücre disfonksiyonu ilerleyen yaşla gelişebileceği için mevcut olan hiperinsülinemi kaybolup yerine hiperglisemi ortaya çıkabilir (210). DM gelişiminde bu aşama (glikoz intoleransı ve ötesi) insülin seviyeleri normalizasyonu ile sonuçlanır. İnsülin taramasının diğer bir dezavantajı standardizasyonun olmamasıdır. Bir diğer tarama yöntemi AKŞ/İnsülin açlık oranıdır. Bu yöntem basit, kolay ve ucuz olmasından dolayı pratik kullanıma uygundur. Belirgin beta hücre disfonksiyonu ortaya çıkmadan insülin rezistansı pozitif olan populasyonun tespitine yarar. Diğer basit ölçüm yöntemleri olan HOMA ve QUICKI yine rutin pratikte kullanılabilen testlerdir (88,211, 212). Pekçok araştırmacı adolesan kızlarda bu yöntemlerle ilgili çalışma yapmış olmasına rağmen adolesanlarda insülin direncini belirlemede en uygun olan yöntem henüz belirlenememiştir. Silfen ve arkadaşları insülin rezistansı açısından riski olan çocukların erken tespitinde AKŞ/İnsülin açlık <7 oranının yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (213). Vuguin ve arkadaşları tarafından bu bilgiler doğrulanmıştır (214). AKŞ/İnsülin açlık oranı erişkinlerde < 4,5; adolesanlarda <7 olarak belirlenmiştir (215). American Diabetes Association ise PKOS'lu adolesanların 2 saatlik 75 gr'lık OGTT ile taranmasını önermiştir (216). PKOS'lu obez adolesanlarda ABD'de yapılan iki farklı çalışmada IGT %33-52 olarak rapor edilmiştir(217,218). Bunun aksine 22 obez adolesanı içeren bir başka obez adolesan çalışmasında ise IGT % 4.5 olarak rapor edilmiştir (219).Bizim çalışmamızda adolesan grup OGTT'yi tolere edemediğinden IGT oranı verilememektedir. Ancak insülin rezistansını taramak için yapılan HOMA, AKŞ/İnsülin açlık oranı indekslerinde IR oranı sırasıyla obezlerde grupta sırasıyla % 88, % 60, non-obez grupta ise sırasıyla % 40.3, % 6 idi.

İnsülin sensitivitesi çocukluk çağında pubertal gelişim sürecinde görülebilen fizyolojik bir durumdur. Puberte insülin sensitivitesini azaltıp insülin seviyelerini arttırarak karbonhidrat metabolizmasını etkilemektedir (220). Ancak bizim çalışmamızda jinekolojik yaşın 4 ve üzerinde olması puberteye bağlı bu değişikliklerin geçtiği bir dönemi kapsadığından muhtemelen bu dönemi yansıtacak insülin seviyeleri yetişkinlerle benzerdir. Adolesan yaş grubunda insülin rezistansı beklenenden fazla olduğu için kardiovasküler hastalıkların öngörümü açısından mutlak taranmalıdırlar.

PKOS hastalarında üzerinde durulan konulardan biri de hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkidir (196, 197,198). Ovarian ve adrenal androjenlerin modülasyonunda ve SHBG sentezinde insülinin etkili role sahip olduğu bilinmektedir (221). Biyokimyasal hiperandrojenizme karşı özellikle klinik hiperandrojenizm varlığının, insülin rezistansını arttırdığı öne sürülmektedir (70). Ancak literatürde nonobez adolesanlardaki insülin rezistansının ovaryan hiperandrojenizmle ilişkisi ile ilgili datalar kısıtlıdır. Çalışmamızda adolesan hasta popülasyonunda % 85,7 oranında hiperandrojenizm (klinik/biyokimyasal) tespit edilmiş olup bu hasta grubunda AKŞ/İnsülin açlık indeksi göz önüne alındığında % 42, HOMA indeksi göz önüne alındığında % 52'nin insülin rezistant olduğu saptandı. Hiperandrojenizmin yüksek oranda görüldüğü bu hasta grubunda hiperandrojenizm ile insülin rezistansı arasında bir korelasyon saptanmadı ($p < 0,62$). Literatürde hiperandrojenizmin pankreastaki β hücrelerini stimüle ederek hiperinsülinemiye neden olduğu bildirilse de adolesan yaş grubunda daha geniş hasta popülasyonunu içeren çalışmalarla bu ilişkinin ileri araştırması gerekmektedir. Bu yaş grubunda fizyolojik gelişimin bir parçası olarak başlayan GnRH pulse aktivitesinin egzajere olması ve daha sonra persistan kalması yüksek LH düzeylerine neden olmaktadır. Yüksek LH ile beraber hiperinsülinemi ve

insülin rezistansı ovaryan teka hücreleri ve adrenallerden artmış androjen salınımına neden olup PKOS semptomlarına neden olabileceği gösterilmiştir (222).

Unutulmaması gerekir ki artmış androjen ve artmış insülin sekresyonu gibi biyokimyasal özellikler normal adolesanlarda fizyolojik gelişimin bir parçası olarak görülebileceğinden, bu nedenle adolesanlardaki biyokimyasal markerlar daha dikkatli değerlendirilmelidir (223).

Çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenemi kriteri olarak serbest testosteron alınmıştır ancak serbest testosteron dışındaki diğer androjenlerde insülin salınımının hücresel mekanizmasında rol oynayarak hiperinsülinemiye neden olabilir. Bu nedenle çalışmamızda insülin rezistansı ile hiperandrojenizm arasında korelasyon tespit edilememiş olabilir.

PCOS'lu hastalarda < 20 yaş, 20-29 yaş, 30-39 yaşları arasında insülin rezistansı sıklığı sırasıyla % 22, % 45 ve % 50 olduğu bildirilmektedir (224). İlerleyen yaş ile artan insülin rezistansı erişkin yaş grubundaki PKOS'ta yüksek orandaki insülin rezistansına dikkat çekmektedir. Bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olup 2010 yılında yapılan bir metaanaliz sonuçlarına göre PKOS'lu kadınlarda IGT riskinin 2.48 kat, tip 2 DM riskinin 4.4 kat, metabolik sendrom riskinin ise 2.8 kat artmış olduğu gösterilmiştir (225). Bu metaanalizde bu konu ile ilgili yapılmış olan 35 tane vaka kontrol çalışması olup bu çalışmalarda IGT tanımlaması farklı kriterlere göre konmuştur. IGT için 13 çalışmada PKOS olan ve olmayanlar karşılaştırılmış ve PKOS'ta IGT'nin daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu metaanalizdeki subgrup analizine göre PKOS olanlarda olmayanlara nazaran daha fazla IGT bulunmuştur. Tüm bu çalışmalara dayanarak PKOS'taki artmış IGT ve Tip 2 DM riski periferik insülin

rezistansı, insülin hipersekresyonu ve artmış β hücre fonksiyonuna bağlanmıştır. PKOS'taki IGT ayrıca ilerleyen yaş, adipozite, testosteron, gestasyonel diabetes mellitus hikayesi veya ailede DM hikayesi ile ilişkilendirilmiştir (108). Bu nedenle Androjen Excess PCOS Society (AEPCOS) PKOS'lu tüm kadınların 2 saatlik OGTT ile taranmasını önermiştir (226).

Bizim çalışmamızda da erişkin grubun HOMA ile bakıldığında % 40'ı, QUICKI ile bakıldığında %69.5'u insülin rezistant olup obez erişkin grupta tüm insülin rezistans parametreleri yüksek bulunmuştur ve obezlerde açlık insülin düzeyi anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Literatürde birçok çalışmada, insülin direncinin obeziteden ve vücut kompozisyonundaki değişkenlerden bağımsız olduğu iddia edilse de (43) bizim çalışmamızın sonuçları literatürde metabolik sendrom, insülin direnci ilişkisini inceleyen pek çok çalışma ile aynı yönde ve uyumludur (227-229). Ayrıca daha öncede bahsedildiği gibi IR'nın artmış testosteron düzeyleri ile ilişkisi farklı çalışmalarda bildirilmiş olup Diamanti –Kandarakis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obezite derecesi aynı olan ovulatuar ve anovulatuar PKOS'lu kadınlar değerlendirildiğinde; anovulatuar grupta insülin direncinin daha fazla olduğu gösterilmiş, insülin direnci indeksi ile androjen düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (230). Ancak Legro ve arkadaşlarının yaptığı 88 PKOS'lu kadın üzerindeki çalışmada; androjen seviyesi ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır (64).

Rotterdam kriterlerine göre oluşturulan PKOS fenotiplerinde ise klasik form PKOS(O+H+P ve O+H) ile O+P ve H+P gruplarının karşılaştırıldığı 70 PKOS'lu hastayla yapılan başka bir çalışmada klasik formda daha fazla hiperandrojenemi ve daha fazla insülin direnci tespit edilmiştir (231). Chae ve arkadaşlarının Koreli kadınlarda

yaptığı çalışmada HOMA-IR değerinin PKOS alt gruplarında farklılık göstermediği ancak kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (232). Shroff R ve arkadaşlarının bir çalışmasında AKŞ/İnsülin açlık oranı en düşük O+H+P fenotipinde bulunmuştur (60). HOMA-IR değerini karşılaştıran bir çalışmada en yüksek değerler O+H+P ve O+H fenotiplerinde bulunmuştur (233). Ancak HOMA-IR eşik değeri için ülkemiz standartlarını gösterecek geniş kapsamlı bir çalışma olmayıp sözü geçen diğer yayınların da her birinde alınan cut-off değerlerin farklı oluşu sonuçlar arasındaki farklılığın nedeni olabilir, ayrıca etnik farklılıklarda bu durumu açıklayabilir.

Hiperandrojenizimli PKOS fenotiplerinde bozuk glikoz toleransı daha önceden yapılan bir çalışmada raporlanmıştır (109).Yine bu konuda Rotterdam kriterlerine göre ortaya çıkan tüm fenotipleri karşılaştıran ilk çalışma olan Chae ve arkadaşlarının çalışmasında, hiperandrojenizmsiz fenotipin metabolik özellikler bakımından orta derecede risk altında olduğu ve normal popülasyona yakın değerler bulunduğu tespit edilmiştir (234).Genel olarak çalışmalarda hiperandrojenizm içeren fenotiplerde , artmış bir insülin rezistansı görülmekle beraber konu ile ilgili çelişkili bilgilerin varlığı ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Bizim çalışmamızdaki erişkin grubun % 97'si hiperandrojenemik olup O+H fenotipi en sık gözlenen fenotiptir. Çalışma grubumuzda Rotterdam kriterlerine göre oluşturulan PKOS fenotiplerinde insülin rezistansı ile hiperandrojenemi arasında korelasyon analizinde ilişki tespit edilememiş olup subgruplarda hasta sayılarının düşük olması buna neden olmuş olabilir. Bugüne kadar yapılmış daha geniş vaka sayılı çalışmalar göstermiştir ki insülin rezistansı PKOS patofizyolojisinde anahtar rol oynar. İnsülin artışının LH artışı ve SHBG'yi azaltarak ovaryan androjen üretimini arttırması

insülin rezistansının hiperandrojenemiye arttırmasına neden olur (235). Bizim çalışmamızda hastanemiz şartlarında SHBG bakılmadığından bu konudaki değerlendirmeler optimal olamamıştır. Çalışmamızdaki adolesan ve erişkin gruplar insülin rezistans indeksleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Buradan çıkarılacak sonuç insülin rezistansının polikistik over sendromunun erken yaştaki prezentasyonunda bile mevcut olduğudur.

Polikistik over sendromunda kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm gibi reproduktif anormalliklerin yanı sıra İR ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan hipertansiyon ve dislipidemi oranı da artmıştır (236). PKOS'lu kadınlarda anormal lipit profili yaş ve kiloya göre eşleştirilmiş kontrollere göre artmış sıklıkta görülmektedir. En sık rastlanan lipit anomalileri hipertrigliseridemi ve HDL'de azalmadır bu da insülin rezistansı ile yakından ilişkisi olduğu için myokard infarktüsü ve kardiyovasküler hastalık riski için bağımsız bir prediktördür (237). Artmış TG/HDL oranı small dense LDL'yi arttırdığından dolayı diğer bir aterojenik belirteçdir (238). İR olan aşırı kilolu bireylerde TG/HDL oranının bir metabolik belirteç olabileceği öne sürülmüştür (239, 240). Daha önce yapılan bir çalışmada TG/HDL ile QUICKI arasındaki negatif korelasyon bunu doğrulamaktadır(241). Bu çalışma aynı zamanda TG/HDL>3.2 olmasının metabolik sendrom özellikle de kardiyovasküler sistem hastalıkları ve Tip 2 DM için prediktif olduğunu göstermiştir.

PKOS'lu hastaların yaklaşık % 70'de anormal serum lipit profili izlenir. Literatürde bir takım çalışmalarda PKOS'lu hastaların lipit profili araştırıldığında kontrol grubuna kıyasla LDL-kolesterol ve trigliserid seviyelerinin daha yüksek, HDL-kolesterol seviyelerinin ise daha düşük olduğu bulunmuş(242,243) bir takım

çalışmalarda ise HDL- kolesterol seviyelerinin düşük, LDL- kolesterolün ise kontrol grubundan anlamlı yükseklikte olmadığını belirtmişlerdir (244). Hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm adipozitlerde katekolaminlerin indüklediği lipolize neden olur ve bu da dolaşıma serbest yağ asitlerinin salınımını sağlar. Artmış serbest yağ asitleri karaciğerde VLDL üretimini indükleyip hipertrigliseridemiye neden olur. İR olan PKOS'lu hastaların % 81'de lipit anormallikleri vardır. PKOS olup İR olmayanlarda ise bu oran % 65'tir. İnsülin hormonu mikrozomal trigliserid proteininin ekspresyonunu inhibe ederek apoprotein B ve VLDL'nin hepatik salınımını artırıp hipertrigliseridemi ile sonuçlanır.

PKOS'lu kızlarda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı gibi metabolik anomaliler genellikle lipit metabolizma bozuklukları ile beraberdir. PKOS'lu kızlarda kontrol grubuna göre TG, VLDL, LDL artmış iken HDL azalmıştır (245).

Çalışmamızdaki hasta grubumuzda adolesanların % 13,4'ü erişkinlerin % 29,2'si hiperlipidemikti ($p=0,007$). Adolesan ve erişkin gruplar karşılaştırıldığında erişkin grupta total kolesterol, LDL, HDL değerleri daha yüksek saptandı. Bunun nedeni erişkin grupta BMI ve bel/kalça oranının daha yüksek olması ile açıklanabilir. Ayrıca adolesan ve erişkin grupta saptanan İR oranının benzer olduğu göz önüne alınırsa insülin rezistansına bağlı ortaya çıkan dislipideminin ileri yaşıta ortaya çıkan bir bulgu olduğu düşünülebilir. Obezitenin bu konuyla olan yakın ilişkisi göz önüne alındığında her 2 grupta da obez olan hastalarda lipid anormallikleri daha yüksek saptandı. Bu oranlar adolesan grupta % 30,4 iken erişkin grupta % 34,4 idi. Hiperandrojenizmin insülin rezistansına katkısı ve lipid anomalilerinin etyopatogenezindeki rolü düşünülürse 2 grup arasında bu parametreler açısından fark yoktur. Yine Rotterdam

kriterlerine göre oluşturulan PKOS fenotipleri arasında adolesan ve erişkin grupta herhangi bir farklılık saptanmadı.

Adolesanlardaki metabolik problemler ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda olup 2009 yılında yapılan bir adolesan PKOS çalışmasında (246) kontrol grubuna göre lipitler anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu ilişkide HDL'nin testosteron düzeyleri ile ters orantılı; trigliseridin ise doğru orantılı olması adolesanlardaki dislipideminin hiperandrojenizm ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hiperandrojenizm ile dislipidemi arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

ABD'de kadın morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır (247). Yüksek prevalansı nedeniyle PKOS kadınlarda gözlenen aterosklerotik kalp hastalıklarının lehine sayılabilir. Henüz PKOS'lu kadınlardaki kardiyovasküler risk tam olarak bilinmemektedir çünkü kardiyovasküler olay ve/veya mortaliteyi takip eden bir çalışma bulunmamaktadır.

Düşük gradeli kronik inflamasyon belirteçleri kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki high sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar ve/veya inme için güçlü bağımsız bir risk faktörüdür (248). Bazı çalışmacılar PKOS'un kronik düşük gradeli inflamasyon durumu olabileceğini düşünmüşlerdir (249). Trunkal obezitesi olan hastalarda adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonunun inflamatuvar profilde katkısı olduğu düşünülmüştür (250).

Ciddi sistemik rahatsızlıklara predispozisyon oluşturan PKOS hasta grubunda, yüksek risk altındaki genç hastalarda ateroskleroz gelişimini erken dönemde ortaya koyup, önleyebilmek için bu gelişimi erken dönemde gösterebilen belirteçlerin bulunmasının faydalı olabileceği düşünülmüş ve erken dönem belirteçlerin araştırılması

önemli hale gelmiştir. Bu belirteçlerden bir tanesi hs-CRP'dir. Çalışmaların çoğunda obez PKOS'lularda hs-CRP'nin 3mg/L üzerindeki değerlerinin gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riski gösterdiği belirtilmiştir. hs-CRP'nin hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırarak, ateroskleroza zemin hazırladığı ortaya konmuştur (106). Ayrıca hs-CRP'nin BMI'dan bağımsız olarak artmış karotid intima media kalınlığını öngörebileceği rapor edilmiştir (251). Kelly CC ve ark (249) ile Boulman N ve ark yaptıkları çalışmalarda PKOS'lu kadınlardaki hs-CRP düzeyleri yaş ve kilo eşleştirmiş kontrollerle karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuştur. Yine yakın zamanlı bir çalışmada yükselmiş hs-CRP değerlerinin insülin direnci ve metabolik sendrom bulguları bulunmayan PKOS hastalarında KVH gelişimiyle ilgili olduğu gösterilmiş (252) ve bu hastaların yaşam kalitelerinin düzeltilmesine dikkat çekilmiştir. Samy ve ark. inflamatuvar belirteçlerin PKOS hastalarında klinik önemleri adlı çalışmalarında inflamatuvar belirteçlerin aynı kilodaki kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini ancak obez hastaların belirteçlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (253). Shroff R (254) ve Mohlig M ve arkadaşlarının (255) yaptıkları çalışmalarda PKOS'lu obez kadınlarla obez kontroller karşılaştırıldığında benzer seviyeler bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hem adolesan hem de erişkin grupta obez olanlarda hs-CRP değerlerinin daha yüksek olduğu ve hs-CRP seviyesi ile BMI arasında ciddi pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Anormal homosistein metabolizması genel popülasyondaki aterosklerotik kalp hastalığı gelişimi riskini arttırmaktadır (256-258). İlk olarak 1969 yılında Mc Kully ve arkadaşları ile başlayan pek çok çalışmada yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu pek çok çalışmada daha

sonra teyid edilmiştir (91,92). Boushey ve arkadaşları toplumdaki koroner arter hastalıkları riskinin % 10'nun homosisteine bağlanabileceğini bildirmişlerdir. Homosisteindeki 5µmol/L lik artışın koroner arter hastalığı riskini kadınlarda % 80 arttırdığına işaret etmişlerdir (259). İnsülin sensitivitesinin araştırıldığı pekçok çalışmadan bazılarında insülin konsantrasyonları ile homosistein düzeyi ilişkili olarak bulunmuş, bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir. Sağlıklı obez olmayan vakalarda artmış homosistein seviyeleri insülin rezistansı ve artmış insülin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (260,261). Ancak Rosolova ve arkadaşları sağlıklı kişilerde beklenmedik biçimde homosistein düzeyleri ve insülin rezistansı arasında ters bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (262).

PKOS'lu hastalarda homosistein seviyelerini araştıran çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmaların çoğu göstermiştir ki yaş ve BMI eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda homosistein seviyeleri artmıştır (263). Başka bir çalışmada insülin rezistant PKOS'lu hastalar insülin rezistant olmayan PKOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında insülin rezistant olanlarda plazma homosistein seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır . Yine bu çalışmada yükselmiş homosistein seviyeleri BMI'dan bağımsızdır (264). Loverro ve arkadaşlarının çalışmasında PKOS'lu genç kadınlarda normal sınırlarda olmakla birlikte artmış homosistein düzeyleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada yüksek homosistein seviyelerinin, her ikisi de kardiyovasküler risk prediktörleri olan hiperinsülinemi ve bozulmuş lipid profili ile birliktelik gösterdiği ve insülin rezistansının daha yüksek BMI ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmadaki artmış homosistein seviyeleri BMI'den bağımsız gözükmektedir. Bu çalışmada homosistein, insülin, kolesterol, trigliserit seviyeleri ve BMI arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. BMI'ye göre kıyaslandığında da obez olan ve

olmayan PKOS'lular arasında homosistein düzeyleri arasında fark bulunmazken, obez olmayan PKOS'lularla obez olmayan kontroller kıyaslandığında PKOS'lularda homosistein düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır (265). Ancak bu yayınların aksine Morgante ve arkadaşları ise küçük bir grupta yaptıkları çalışmada hey düzeylerinin PKOS'ta yüksek olmadığını bildirmiştir (266). 2010 yılında Fulghesu A. ve arkadaşlarının adolesanlarda yaptıkları bir çalışmada homosistein seviyeleri açısından PKOS'lu adolesanlarla kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (267). Bizim çalışmamızda adolesan ve erişkin gruplar arasında homosistein düzeyleri açısından bir farklılık saptanmadı ($p=0.267$). Yine gruplar içinde subgruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında homosistein düzeyleri arasında farklılık saptanmadı.

Homosisteinin artmış kardiyovasküler riski predikte edebilmesi için polikistik over sendromlu hastalardaki düzeylerin kontrol grubu ile karşılaştırılması kesin sonuca varılabilmesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda primer amaç; adolesan ve erişkin polikistik over sendromlu grupları karşılaştırmak olup her iki gruptaki benzer homosistein düzeyleri (10.03 ± 3.72 vs 9.56 ± 3.19 , $p=0.27$) benzer kardiyovasküler riski işaret etmektedir. Homosisteindeki $5 \mu\text{mol/L}$ lik artışın koroner arter hastalığı riskini kadınlarda % 80 arttırdığı daha önce bildirilmesine rağmen (259) polikistik over sendromu için kardiyovasküler hastalık açısından riskli grubu öngörmede belirlenmiş bir cut-off değer yoktur.

PKOS insülin rezistansı, hiperinsülinemi, santral obezite, androjen fazlalığı gibi kardiyovasküler riski arttıran durumlarla karakterizedir. Bu sendromda artmış sıklıkta görülen hipertansiyon, glikoz intoleransı ve dislipidemi erken aterosklerotik değişiklikleri de genç yaşta beraberinde getirir.

PKOS'lu hastaların ileri dönem kardiyovasküler hastalıklardan korumak amacıyla patogeneizde yatan IR ve dislipidemi açısından taramak gereklidir. Bu metabolik bozukluklardan IR çalışmanın sonuçlarına göre adolesanlarda da erişkinlere benzer oranda mevcuttur. Ancak dislipidemi erişkin grup PKOS'ta daha fazla saptanmıştır.

Erken dönemde bu bozuklukların saptanıp uygun tedavi verilmesi bu sendroma bağlı gelişebilecek morbiditeleri önleyecektir.

6. SONUÇLAR:

Adolesan ve erişkin polikistik over sendromlu olgular arasındaki klinik, biyokimyasal ve endokrinolojik farklılıkları değerlendirdiğimiz bu çalışmanın sonucunda;

Adolesan ve erişkin gruplar başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde; her 2 grupta da başvuru şikayetlerinin benzer olduğu görülmüştür. En sık başvuru şikayeti her iki grupta da oligomenore iken (Adolesan grupta % 90,2; erişkin grupta % 93,4), 2. sıklıktaki başvuru şikayeti hirsütizmdir (adolesan grupta % 67, erişkin grupta % 50).

Adolesan ve erişkin gruplar başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde; hirsütizm adolesan yaş grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup ($p<0.01$), bu yaş grubunda hirsütizmin akne ve alopesiye nazaran klinik hiperandrojenizm açısından daha güvenilir bir bulgu olduğunu, özellikle de progresif hirsütizmin adolesan yaş grubunda polikistik over sendromunun önemli bir işareti olduğunu düşünmekteyiz.

Adolesan ve erişkin gruplar klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm varlığı açısından karşılaştırıldığında; hem klinik hiperandrojenizm ($p< 0.01$) hem de biyokimyasal hiperandrojenizm ($p=0.01$) oranlarının adolesan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Adolesan gruptaki artmış ovaryan hiperandrojenizm PKOS açısından ilk ortaya çıkan belirti olabileceğinden erken dönemde PKOS tanısı koymak uzun vadede kardiovasküler risklerin tanı ve tedavisi için gereklidir. Özellikle hiperandrojenizmin klinik yansıması olan hirsütizm ile başvuran adolesanlarda ayırıcı tanıda PKOS mutlaka düşünülmesi ve bu olgular kardiovasküler hastalıklar açısından riskli grupta olduklarından yakın takip edilmelidir.

Adolesan ve erişkin gruplar hormonal parametreler açısından karşılaştırıldığında; serbest testosteron ($p < 0.01$) adolesan grupta daha yüksek saptanmıştır, ancak biyokimyasal hiperandrojenizm tanısında kullanılan en sensitif test serbest androjen indeksi (FAI) olup çalışmamızda SHBG bakılmadığından bu indeks değerlendirilememiştir.

Adolesan ve erişkin gruplar LH/FSH oranı açısından değerlendirildiğinde adolesan grupta bu oranın ortalama değerinin 1.74 ± 1.05 ; erişkin grupta 1.75 ± 1.09 olarak bulunması bu oranının herhangi bir tanısal değeri olmadığı görüşünü desteklemektedir. PKOS tanısında LH/FSH > 2 oluşu yüksek duyarlılığa sahip iken tanı için şart değildir, yine bu bulgular PKOS patofizyolojisinde gonadotropinlerin primer rol oynamadığı, tekal androjen artışının ön planda olduğu teorisini de desteklemektedir.

Rotterdam kriterlerinden biri olan PKO görünümü adolesan grupta % 27,6; erişkin grupta % 16,9 oranında bulunmuştur. PKO görünümünün normal popülasyonda da saptanabilen bir bulgu olması, adolesan yaş grubunda ovarian gelişimin bir aşaması olan multifoliküler görünüm ile benzerliği, abdominal USG'nin rezolüsyon düşüklüğü ve obezite gibi değerlendirmeyi subjektif kılan faktörlerin mevcudiyeti özellikle adolesan yaş grubunda bu kriterin tanıda kullanımını sınırlandırabilir.

Rotterdam kriterlerindeki 3 kriterin herhangi 2'nin bir arada bulunması farklı fenotipleri oluşturmaktadır. Çalışmamız adolesan grupta Türk popülasyonunda yapılmış ilk çalışma olup literatürün aksine adolesan ve erişkin gruplardaki en sık PKOS fenotipi adolesan grupta % 72,3, erişkin grupta % 83,1 oranı ile oligoanovulasyon + hiperandrojenizm fenotipi idi. Bizim sonuçlarımızın daha seçilmiş bir hasta grubunu yansıttığını, daha önce NIH kriterlerinde PKO morfolojisi yokken

Rotterdam ile tekrar gündeme gelmesinin PKOS tanısının spesifitesini düşürdüğünü düşünmekteyiz.

Adolesan ve erişkin grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında BMI ve bel/kalça oranı erişkin grupta daha yüksek saptanmıştır.

Adolesan ve erişkin gruplardaki insülin rezistansını değerlendirdiğimizde; HOMA indeksi kullanıldığında adolesan grubun % 52'de erişkin grubun % 40'de ($p=0.09$), QUICKI indeksi kullanıldığında adolesan grubun % 70.6, erişkin grubun % 69.5'de ($p=0.86$), AKŞ/İnsülin açlık oranı kullanıldığında adolesan grubun % 42.2, erişkin grubun %11.6'da ($p=0.86$) insülin rezistansı saptanmıştır. Bu bulguların doğrultusunda insülin rezistansının polikistik over sendromunun erken yaştaki prezentasyonunda bile mevcut olduğunu düşünmekteyiz.

Adolesan ve erişkin gruplar hiperlipidemi açısından karşılaştırıldığında adolesanların % 13.4'ü , erişkinlerin % 29.2'de hiperlipidemi tespit edilmiş olup ($p=0.007$) her 2 grupta da obez olanlarda lipid anormallikleri daha yüksek saptanmıştır (Adolesanlarda % 30.4, erişkinlerde % 34.4). Erişkin grupta total kolesterol, LDL ve HDL değerlerinin daha yüksek saptanması erişkin grupta BMI ve bel/kalça oranının daha yüksek olması ile açıklanabilir, ayrıca adolesan ve erişkin gruplar arasındaki insülin rezistans oranlarının benzer olduğu göz önüne alınırsa insülin rezistansına bağlı olan dislipideminin ileri yaşta ortaya çıkan bir bulgu olduğunu söyleyebiliriz.

İleri dönemlerdeki aterosklerotik kalp hastalığı gelişim riskini artıran hs CRP ve homosistein açısından adolesan ve erişkin grupları karşılaştırdığımızda hem adolesan hem de erişkin gruplarda obezlerdeki hs CRP değerleri non obezlere göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca hs CRP ile BMI arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür

($r=0.42$, $p=0.02$). Artmış hs CRP değerlerinin gelecekteki kardiovasküler hastalıklar için yüksek riski gösterdiği bilinmekte olup yüksek risk altındaki genç hastalarda ateroskleroz gelişimini erken dönemde ortaya koyup önleyebilmek için bu gelişimi erken dönemde gösterebilen belirteçlerin araştırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; adolesan polikistik over sendromu tanısındaki tartışmalar devam etmekte olup bu yaş grubunun özelliklerinden dolayı tanı koymadaki güçlük ve tanı sonrası takip protokolleri ileri randomize kontrollü çalışmaları gerektirmektedir.

7. ÖZET

Adolesan ve erişkin polikistik over sendromlu hastalar arasındaki klinik, endokrinolojik ve biyokimyasal farklılıkların değerlendirilmesi

Bu prospektif çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Eylül 2008 ve Nisan 2010 tarihleri arasında yapılmak üzere planlanmıştır.

Anovulasyon (amenore, oligomenore, irregüler sikluslar) ve kronik hiperandrojenizmle (hirsutizm, akne, alopesi) birlikte görülen, üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 5-10'nu etkileyen bir endokrinopati olan PKOS, ilk olarak tanımlandığı yıllarda sadece bir erişkin hastalığı olarak bilinse de; günümüzde artık hastalığın peri-menarş başlangıçlı olduğu kabul edilmektedir. İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi, dislipidemi, santral obezite, androjen fazlalığı gibi kardiyovasküler riski arttıran durumlarla karakterize PKOS hayat boyu sürekli tıbbi takibe bağımlılığı sebebiyle sağlık sistemi için önemli bir yük getirmekte olup başlangıçta tanısının kesin olarak konması oldukça önem arz etmektedir. Kişilerin semptomlarla ilk karşılaşması ve tıbbi yardım araması genellikle adolesan yaşlarda başlayıp bu dönemdeki bulgularla uzun dönem sağlık riskleri öngörülebilir. Ancak polikistik over sendromunun primer klinik belirtileri pubertenin geç fazında veya hemen sonrasında ortaya çıkabileceğinden adolesan yaş grubunda tanı koymak güçleşmektedir. Adolesan polikistik over sendromlu olgularda erken ve doğru tanı koyarak; dislipidemi, insülin rezistansı, Tip 2 DM, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium ve meme kanseri gibi uzun dönem risklerin önlenmesi yanında bu riskleri erken dönemde öngörebilecek belirteçleri ortaya koyabilmek son derece önemlidir.

Bu çalışmaya yaşları 12 ile 40 arasında, 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 218 hasta dahil edildi. Hastalar 12-18 yaşlar arası adolesan (n=112) ve 19-40 yaşlar arası erişkin (n=106) grup olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca adolesan ve erişkin gruplar kendi içlerinde PKOS fenotiplerine göre alt gruplara ayrılıp karşılaştırmalar yapıldı. Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri, prolaktin düzeyi, DHEAS, 17 OHP, androstenedion, total ve serbest testesteron düzeylerine bakıldı. Tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu (Gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi yapılmıştır), konjenital adrenal hiperplazi (ACTH stimülasyon testi yapılmıştır), androjen salgılayan tümörler ekarte edildi. Hikayesinde geçmiş 6 ay içinde hormonal preparatları, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların vücut kitle indeksi (kg/m²) ve bel/kalça oranları hesaplandı. Hirsutizm skoru Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre hesaplandı, skorun ≥ 8 olması hirsutizm olarak kabul edildi. Ultrasonografik inceleme menstrüel siklusun 2-5. günlerinde yapıldı. Virgin olgular dolu mesane ile transabdominal ultrasonografi ile 3.5 mHz konveks prob kullanılarak (General Electric Logiq 7, USA), virgin olgular haricindeki tüm olgular ise transvaginal ultrasonografi ile aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi. Değerlendirme için en iyi görüntülenen over seçildi. Adolesanlarda artmış over volümü ($>10 \text{ cm}^3$), erişkin grupta ise her bir overde periferik yerleşimli 2 ile 8 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması polikistik over görünümü olarak kabul edildi. Tüm hastalardan 8 saatlik açlığı takiben erken foliküler fazda ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında venöz kan örnekleri alınarak LH, FSH, E2, prolaktin, androstenedion, total testosteron, serbest testosteron, DHEAS, TSH, serbest T4, insülin, AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserit, Hcy ve hs-CRP

ölçümleri yapıldı. AKŞ/İnsülin açlık, HOMA ve QUICKI indeksleri hesaplandı. AKŞ (mg/dl) / İnsülin açlık (μ U/mL) için erişkinlerde 4.5, adolesanlarda 7'nin altındaki değerler; HOMA indeksi için her iki grupta 2.1'in üstündeki değerler ve QUICKI indeksi için her iki grupta 0.357 'nin altındaki değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

Bu çalışmada adolesan ve erişkin grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında BMI ve bel/kalça oranının erişkin grupta daha yüksek olduğu saptandı (BMI 22.9 vs 24.88 kg/m^2 ; bel/kalça 0.73 vs 0.75). Klinik bulgular karşılaştırıldığında her iki grupta da en sık başvuru şikayeti oligomenore (adolesan % 90.2, erişkin % 93.4) iken 2. sıklıktaki başvuru şikayeti hirsütizm idi (adolesan % 67, erişkin % 50). Hem klinik hem de biyokimyasal hiperandrojenizm adolesan grupta daha yüksek olup, PKO görünümünün de adolesan grupta daha yüksek olduğu görüldü (% 27.6 vs % 16.9). İnsülin rezistans oranları her iki grupta benzer olarak saptandı. Erişkinlerdeki hiperlipidemi oranı daha yüksek saptandı. Homosistein ve hs-CRP değerleri her iki grupta da benzer olup hs-CRP her iki grupta da obez olanlarda daha yüksek saptandı. hs-CRP ile BMI arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Her iki grupta da en sık görülen fenotip oligoanovulasyon + hiperandrojenizm fenotipi idi (adolesan % 72, erişkin % 83).

Bu çalışmanın sonucunda; adolesan gruptaki artmış ovaryan hiperandrojenizmin PKOS açısından ilk ortaya çıkan belirti olabileceği, özellikle de progresif hirsütizmin adolesan yaş grubunda polikistik over sendromunun önemli bir işareti olabileceği bulunmuştur. Normal popülasyonda da görülebilen bir bulgu olan PKO görünümünün özellikle adolesan yaş grubunda ovaryan gelişimin bir aşaması olan multifoliküler

görünüm ile benzerliği bu kriterin tanıda kullanımını sınırlayabilir. İnsülin rezistansı polikistik over sendromunun erken yaştaki prezentasyonunda bile mevcut iken dislipidemi ileri yaşıta ortaya çıkan bir bulgudur. Erken dönemde PKOS tanısı koymak uzun vadede gelişebilecek kardiovasküler riskleri önleyebileceğinden olgular patogeneizde yatan insülin rezistansı ve dislipidemi açısından taranmalıdır.

Anahtar kelimeler: polikistik over sendromu, adolesan, erişkin

8. ABSTRACT

Evaluating the clinical, endocrinological, and biochemical differences between adolescents and adults with polycystic ovary syndrome

This prospective study was conducted in Gynecology and Obstetrics Department of Ufuk University between September 2008 and April 2010.

PCOS is an endocrinopathy which goes along with anovulation (amenorrhea, oligomenorrhea, and irregular cycles) and chronic hyperandrogenism (hirsutismus, acne, alopecia) and affects about 5-10% of women at reproductive ages. It was thought to be a disease of adults when first described, but now it is known to be start at perimenarchal ages. PCOS is characterized by insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, central obesity, and increased cardiovascular risk due to conditions such as androgen excess. It has a life-long dependence on continuous medical follow-up and it constitutes a substantial burden for health systems, so the precise diagnosis is of considerable importance at the beginning. First meeting with findings and seeking for medical assistance are seen in adolescence and long-term health risks may be predicted from these findings. However, adolescent age group is difficult to diagnose because the primary clinical manifestations of polycystic ovary syndrome can occur at late phase or soon after the puberty. An early and accurate diagnosis in adolescent patients with polycystic ovarian syndrome is extremely important in the early period for prevention of dyslipidemia, insulin resistance, Type 2 diabetes, obesity, cardiovascular diseases, and the long-term risks such as endometrial and breast cancer, in addition to determining markers that can predict these risks.

218 patients between 12 to 40 years of age and diagnosed as having PCOS according to Rotterdam ASRM/ESHRE diagnostic criteria were included in this study. Patients were divided into two groups as 112 adolescents between 12 to 18 years of age, and 106 adolescents between 19 to 40 years of age. Patients were compared according to their age groups and also according to their PCOS phenotypes. Thyroid function tests and levels of prolactin, DHEAS, 17-OHP, androstenedion, total and free testosterone were measured for all patients. Patients with thyroid disorder, hyperprolactinemia, Cushing's syndrome (overnight 1 mg dexamethasone suppression test was performed), congenital adrenal hyperplasia (ACTH stimulation test was performed), and androgen secreting tumors were excluded from the study. Patients with a history of using hormonal drugs, ovulation induction agents, glucocorticoids, anti-androgens, and anti-hypertensives during the last six months were also excluded. Body mass indexes and Ferriman-Gallwey scores (scores ≥ 8 were considered as hirsutism) were calculated for all patients. Ultrasonographic evaluations were applied between the 2nd and 5th days of menstrual cycle with transabdominal 3.5 MHz convex probe (General Electric Logiq 7, USA) in virgin cases, and transvaginal probe in others. Increased ovary volume in adolescents, and presence of 2-8 mm dimensioned periferically localised follicles more than 12 in number in each ovary of adolescents were considered as polycystic ovary syndrome. Venous blood samples were taken between 08:00 and 10:00 in the morning in early follicular phase for LH, FSH, E2, prolactin, androstenedion, total testosterone, free testosterone, DHEAS, TSH, free T4, insulin, fasting blood glucose, HDL, LDL, VLDL, cholesterole, triglyceride, Hcy, and hs-CRP measurements. Fasting blood glucose/fasting insulin, HOMA, and QUICKI indexes were calculated. Scores lower than 4.5 in adults and lower than 7 in adolescents for fasting blood glucose (mg/dl) /

fasting insulin ($\mu\text{U}/\text{mL}$), scores higher than 2.1 for HOMA in both groups, and scores lower than 0.357 for QUICKI in both groups were considered as insulin resistance.

In this study, BMI and waist/hip ratio were higher in adults (BMI 22.9 vs 24.88 kg/m^2 ; waist/hip ratio 0.73 vs 0.75). Most frequent symptoms were oligomenorrhea (adolescents 90.2%, adults 93.4%) and hirsutism (adolescents 67%, adults 50%) in both groups. Both the clinical and the biochemical hyperandrogenism were higher in adolescent group. PCO morphology was higher in adolescents (27.6% vs 16.9%). Insulin resistance was similar in both groups. Hyperlipidemia was higher in adults. Homocystein and hs-CRP levels were similar between groups and hs-CRP levels were higher in obese cases in both groups. There was a positive correlation between hs-CRP and BMI. Most frequent phenotype was oligoanovulation+hyperandrogenism phenotype (adolescents 72%, adults 83%) in both cases.

As a conclusion, increased ovarian hyperandrogenism, so hirsutism, can be the first and important sign of PCOS in adolescents. The similarity between PCO morphology and multifollicular presentation of normal ovarian development in adolescents may prevent using these criteria for the diagnosis. Insulin resistance is present in early presentation of PCOS, but dyslipidemia occurs in older ages. Diagnosing the PCOS in early ages may prevent the further progression of cardiovascular risks.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, adolescents, adults

9. KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1223-1236,
2. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2004; 16(6):481-486
3. Pabuçcu R, Polikistik ovaryan sendrom "Hiperandrojenizm ve Hirsutizm", 2001
4. Stein IF, Leventhal M . Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J obstet Gynecol 1935; 28:181-91
5. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system J Clin Endocrinol Metab. 1958; 18(11):1202-15
6. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. N Engl J Med 1976;294:739-42
7. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. J Clin Endocrinol Metab 1980;50: 113-16
8. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1989; 31:87-120
9. Adams J, Poison D, Frank S. Prevalance of polycsytic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. BMJ,1986;293:355-359

10. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1980 Feb (Oxf) ; 12(2) 177-207
11. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome . *Eur J Endocrinol* 2002;147:717-25,
12. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004;115:125-33
13. Silfen E.M, Denburg R.M, Manibo M.A, Lobo A.R, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between obese and nonobese adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-88.
14. Gharani N,Waterworth BM,Batty S,White D,Gilling-Smith C,Conway GS,McCarthy M,Frank S,Williamson R.Association of the steroid synthesis gene cyp11A with PCOS and hyperandrogenism.*Hum Mol Genet* 1997;6(3):397-402
15. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovary syndrome : the insulin/insulin like growth factor hypothesis. *Fertility and Sterility* , 1992;58: 655-663
16. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman JR, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 20,96(15):8573-8
17. Siegel S, Futterweit W, Davies TF, Concepcion ES, Greenberg DA, et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of

- the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:1240-3,
18. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94: 190-196.
 19. Ahles BL. Toward a new approach : primary and preventive care of the women with polycystic ovarian syndrome. *Prim care update Ob/Gyn .* 2000;7: 275-278.
 20. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998;169: 537-540
 21. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a hanging perspective. *Clin Endocrinol* 1998;31: 87-120
 22. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:235-245
 23. Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollack A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 231-236
 24. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarcho and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:10619-623
 25. Mortensen, M, Ehrmann, DA, Littlejohn, E, Rosenfield, RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally

- distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1579,
26. Taylor, AE, McCourt, B, Martin, KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248
 27. Schneider J, Bradlow HL, Strain G, et al. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:973-978
 28. Lobo RA. The role of adrenal in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1984;251-264
 29. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:564-570
 30. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of FSH and LH in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:435-442
 31. Rosenfield, RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:265
 32. Jonard, S, Dewailly, D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004; 10:107
 33. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome p45017 a as the cause of PCOS *Fertil Steril* 1990;53:785-791,

34. Ehrmann, DA, Rosenfield, RL, Barnes, RB, et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327:157,
35. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, et al. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1587
36. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 α -reductase activity in PCOS *Lancet* 1990;335:431-33
37. Chin D, Shackleton C, Prasad VK, Kohn B, David R, Imperato-Mcginley J et al. Increased 5 α -reductase and normal 11 β HSD metabolism of C19 and C21 Steroids in a young population with PCOS. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(3):253-59
38. Rodin DA, Bano G, Bland JM, Taylor K, Nussey SS. Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:91-99
39. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800
40. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin somatotropic and LH axes in lean and obese women with PCOS: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854-64
41. Du, X, Rosenfield, RL, Qin, K. KLF15 Is a transcriptional regulator of the human 17 β hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene. A potential link between regulation of testosterone production and fat stores in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2594

42. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, et al. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2942-45
43. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10
44. Cara JF, Fun J, Azzarello J, Rosenfield RL. IGF-1 enhances LH binding to rat ovarian theca-interstitial cells. *J Clin Invest* 1990;86:560-65,
45. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-35
46. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31,
47. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 39:151-55
48. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type 1 IGF receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3788-90
49. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Frank S. Modulation by insulin of FSH and LH actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:302-309

50. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984;64:73-80, Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity serum free testosterone after reduction of insulin secretion in PCOS. *N Engl J Med*. 1996;335:617-23
51. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:473
52. Oslund Jr RE, Staten M, Kurht W, Schultz J, Malley M, The ratio of waist to hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL-2 cholesterol level in older adults. *New Eng J Med*, 1990; 322:229
53. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377-384
54. 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; 81:19-25
55. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1999;51:779-86

56. Loucks TL, Talbott EO, Mc Hugh KP, Keelan M, Berga SL. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*, 2000; 74:547
57. Polson DW, Watsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet*, 1988; 1:870-872
58. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Hubtaniemi I, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999; 78:137
59. Azziz 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. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:4237-4245
60. Shroff R, Syrop C, William D, Bradley J. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* Vol.88 No.5,2007
61. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11
62. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;354: 966-967
63. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:263-72

64. Legro RS, Chiu P, Kunesman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2571-9
65. Ferrimann D, Gallway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440
66. Slayden SM, Moran C, Sams JrWM, etal. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and Sterility* 2001;75:889-892,
67. 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
68. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490
69. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1984;2:244
70. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Aziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the tree major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1343-6
71. Knochenhauer 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
72. 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
73. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18(5):737-754,
74. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. Fourteenth Edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p.1076-1094
75. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998;139:421- 23,
76. Haddad L, Evans JC, Gharani N et al. Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2606-10,
77. Glueck CJ, Papanna R, Wang P et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52:908-15
78. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*;1989;38:1165-74
79. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60

80. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-59
81. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8
82. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470
83. Kent SC and Legro RS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Adolesc Med* 2000 13,73-88
84. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggianni F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. 2000 Homeostasis model assesment closely mirrors the glucose clamp technique in the assesment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57-63
85. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H. 1999 Homeostasis model assesment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999; 22:818-822
86. Keskin, M, Kurtoglu, S, Kendirci, M, et al. Homeostasis model assesment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;

- 115:e500, Reinehr, T, Andler, W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89:419
87. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* . 1985; 28: 412-419
88. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000,85:2402-10
89. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM, Brattström L. Total homocystein and cardiovascular disease. *J Int Med* 1999; 246: 425-454,
90. Butz LW, Du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the composition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932;99:135-142
91. Mc Kully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Development and current status. *Atherosclerosis Rev* 1983;11:157-246
92. D'Angelo A, Mazzola G, Crippa L, Fermo I, D'Angelo SV. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1997;82: 211-219
93. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum. Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-1779.

94. Kang S-S, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.
95. House JD, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME, Brosnan JT. Regulation of Hcy metabolism. *Adv. Enzyme regulation*. 1999; 39:69-91
96. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma Hcy concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am. J Hypertens*. 2000; 13:14-20
97. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril*. 2002; 78:487-490
98. Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT. Direct pro-inflammatory effect of C reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168,
99. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999; 99:855-860
100. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-197
101. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25: 2016-2021
102. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the

- development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51:1131-1137
103. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47
104. Nesto R, CRP; it's role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetic Medicine*. 2004; 21:810-817
105. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103: 1813-1818
106. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283-94
107. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, and Vinicor F: Markers of inflammation and cardiovascular disease, Application to clinical and public health practice, A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003;107:499-511
108. Legro RS, Kusanman AR, Dudson 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.

109. Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalance and predictors of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6
110. Yıldız BO, Yaralı H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin esistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2031-2036,2003
111. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscol D, et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2128-2133,2002
112. Yildiz BO, Gedik O. Assesment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8(6):649-56
113. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Polendne R, et al. Increased risk of non-insülin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a hystory of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-89
114. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-39
115. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women:

- a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1362-1369
116. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk women polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 61:946-951,1985
117. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting and the arterial wall. In Fliccory M, Flamigni C, (eds). *The ovary: regulation dysfunction, and treatment.* New York: Elsevier Science,1996, pp201-209
118. Wild RA. Androgens, lipids, insulin resistance and cardiovascular risk. In Chang RJ(ed). *Polycystic ovary syndrome.* New York. Springer -Verlag, 1996,pp201-209
119. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome . *Semin Report Endocrinol* 14:445-49,1996
120. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24(3): 302-12
121. Kelly JC, Lyall H, Petrie JR, et al. Aspecific elevation in tissue plasminogen activator antigenin women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3287-90,
122. Orio F,Jr. Palomba S,Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor -1a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004;9(5)505-10

123. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian MA. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004;175:353-59,
124. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2000;20:2414-21
125. Dahlgren E, Janson PO , Johansson S, et al. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 61:455-460,1994.
126. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization . *ann Intern Med* 126:32-35,1997
127. 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.
128. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS . *hum Reprod Update* 8:231-241,2002.
129. 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.

130. Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep* 7:89-93, 2000
131. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow up. *J Clin Epidemiol* 1998;51(7):581-6
132. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19: 389-397
133. Huffman JW. Polycystic ovaries in young girls. Proceedings of the III International Symposium on Pediatric and Adolescent Gynecology. Lausanne, Switzerland 1976;193-206
134. *Pediatric ve Adolesan Jinekoloji*, Berrin Acar. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009
135. Tapanaine JS, Koivunen R, Fauser BC, Taylor AE, Clayton RN, et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome : the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1711-5,
136. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:569-76
137. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-60,
138. Kahsar Miller MD, Nixon C, Boots LR, Aziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in first degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-8

139. Ibanez L, Potau N, Virdis R, et al. Post-pubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased incidence of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1599-603
140. Ibanez L, DiMartino- Nardi J, PotauN, Saenger P. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease. *Endocrine Rev* 2000;21:671-96
141. DiMartino-Nardi J. Pre and postpubertal findings in premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1265-9
142. Slyper AH. Childhood obesity , adipose tissue distribution, and the pediatric practitioner. *Pediatrics* 1998;102:1-9
143. Nestler JE. Role of Hyperinsulinemia in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome, and it's Clinical Implications *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15:111-122
144. Taylor AE. The gonadotrophic axis in hyperandrogenic adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1281-4
145. Marshall JC, Eagleson CA: Neuroendocrine Aspects of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:295-324
146. Veldhuis JC, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, et al: Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:72-79
147. Apter D, Vihko R. Premenarcheal endocrine changes in relation to age at menarche. *Clin Endocrinol (Oxf.)*1985;22:753-60

148. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordalo MA, Breitenbach MM. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:170-7
149. Ibanez L, DeZegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2691,
150. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1285-9
151. Gulekli B, Turhan NO, Senoz S, Kukner S, Oral H, Gokmen O. Endocrinological, ultrasonographic and clinical findings in adolescent and adult polycystic ovary patients: a comparative study. *Gynecol Endocrinol.* 1993;7:273-7
152. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol* 1997;24:223-9
153. Van Hoff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, et al. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year-old adolescents. *Hum Reprod* 1999;14:2223-2229
154. Robinson S, Chan SP, Spacey S, et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1992;36: 537-543

155. Segal KR, Dunaif A. Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in polycystic ovarian syndrome. *Int J Obes*. 1990;14:559-567
156. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:101-104
157. Azziz R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. *Fertil Steril* 2000;74:870-2,
158. Aziz R. Demystifying fallacies surrounding nonclassic adrenal hyperplasia. *Contemp Ob/Gyn* 1996;5:109-13
159. Van Hoff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppeaal C, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns , luteinizing hormone, androgens and insulin. *Fertil Steril* 2000 ;74:49-58
160. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycytic size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3786-90
161. Herter LD, Magalhaes JA, Spritzer PM. Relevance of the evaluation of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996;24:243-8
162. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:201. e1-5
163. Apter D, Butzow T, Laughlin Ga, Yen SSC. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2966

164. Ibanez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinye M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin like growth factor-1 axis, and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. *Fertil Steril*. 1995;64:1113,
165. Vuguin P, Linder B, Rosenfeld RG, Saenger P, DiMartino-Nardi J . The roles of insulin sensitivity , insulin like growth factor-1, and IGF binding protein-1 and 3 in the hyperandrogenism of African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche . *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2037,
166. Ibanez L, Vals C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalise hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3526,
167. Ibanez L, Vals C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, deZegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3595
168. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1385-94
169. Lewy WD, Danadian K, Witychel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001; 138:38-44
170. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3389-94

171. WHO. 1988. Measuring obesity-classification and description of anthropometric data. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; Eur/ICP/ NUT 125-0612v.
172. 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;81:19-25
173. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45
174. Orsino A, N Van Eyk, J Hamilton. Clinic features , investigations and management of adolescents with polycystic ovary syndrome. *Pediatr Child Health* 2005;10(10):602-608
175. Chang JR, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome: early detection in adolescence. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:178-87
176. Olutunmbi Y, Paley K, English JC III. Adolescent female acne : etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:171-6
177. Harwood K, Vuguin P, DiMartino- Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in youth. *Horm Res* 2007;68(5):209-17
178. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS) :

- comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-8,
179. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3147-3151,
180. Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goodyer IM, et al. Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate in cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3951-3960
181. Mirjam M et al. Premature adrenarche, polycystic ovary syndrome and intrauterine growth retardation: does a relationship exist? *Current opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2007;14:35-40
182. Orio Jr F, Matarese G, Di Biase S et al. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5887-92
183. Amer SA, Li TC, Bygrave C et al. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002;17:1616-22
184. Rajkhowa M, Talbot JA, Jones PW et al. Prevalence of an immunological LH betasubunit variant in a UK population of healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;43:297-303
185. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2001;41:202-6

186. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992;37:127-34
187. Roy Homburg, Cornelius Lambalk. Polycystic ovary syndrome in adolescence- a therapeutic conundrum. *Hum Reprod* 2004 Vol 19, No 5, pp.1039-1042
188. Chen Y, Yang D, Li L, et al. The role of ovarian volume as a diagnostic criterion for Chinese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:347-50
189. US Department of Health and Human Service, 2000
190. Pouliot MKC, Depres JP, Lemieux S et al. 1994. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology* 73. 460-468
191. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85,1319-1340
192. Must A, Jacques PF, Dallal GE et al. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935 *New Engl J Med* 1992;327: 1350-8
193. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Bart JH. Plasma homocysteine in PCOS. Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinology*, 2004;60:560-567

194. Hassan Kahal, Stephen L. Atkin, Thozhukat Sathyapalan. Pharmacological Treatment of Obesity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of obesity*. Volume 2011, Article ID 402052
195. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993, 39:1-16
196. Hoeger KM 2006 Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:293-310
197. Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2009 Jul;27(4):316-21. Epub 2009 Jun 15
198. Kazerooni T, Dehghan Kooshkgazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2003 Feb;17(1):51-6
199. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. 2005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90,1929-1935
200. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertility and Sterility* 2005;83,1343-1346
201. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assesment. 2005;83(5): 1454-60

202. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Pranzky M, Widimsky J, Cibula D, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamp with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:135-41
203. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary syndrome Writing Committee 2005 American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome, *Endocr Pract* 11:126-134
204. American Collage of Obstetrics and Gynecologists 2002 ACOG Practice Bulletin. Clinical management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: number 41, December 2002. *Obstet Gynecol* 100:1389-1402
205. American Diabetes Association 2007. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care* 30 (Suppl 1):s4-s41
206. World Health Organization 2006 Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization
207. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 (Suppl 1):487-92
208. Goram MI, Gower BA. Abdominal obesity and cardiovascular risk in children. *Coron Artery Dis* 1998;9:483-7
209. Kent S, Legro R. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Adolescent Medicine* Feb 2002;13,1 pg73

210. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance : A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-194,1991
211. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C: A Prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 19:1138-1141,1996
212. Ibanez L, Zegher F, Potau N: Anovulation after precocious pubarche: Early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2691-2695,1999
213. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ et al: Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: The fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2863-2868,2001
214. Vuguin P, Saenger P, Dimartino - Nardi J: Fasting glucose insulin ratio:A useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4618-4621,2001
215. Legro DS, Finegood D, Dunaif A: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome . *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694-2698,1998
216. American Diabetes Association 2000. Type 2 Diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 105:671-680

217. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A 2002. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1017-1023
218. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K 2001. Glucose tolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome : roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86:66-71
219. Bridger T, Mac Donald S, Baltzer F, Rodd C 2006 Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:241-246
220. Potau N, Ibanez L, Rique S, Carrascosa A: Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res* 48:219-226,1997
221. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R: Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:883-96
222. MF Yii et al. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Gynecological endocrinology* , October 2009;25(10):634-639
223. Homburg R, Lambalk BC: Polycystic ovary syndrome in adolescence-a therapeutic conundrum. *Hum Reprod* 2004;19:1039
224. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the insulin resistance syndrome mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome and malignancy. *Diabetes Care*, 2005;28 (7)
225. Moran L, Misso M, Wild R, Norman R. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a

- systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* Vol.16 No.4 pp.347-363,2010
226. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome -a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546-4556
227. Tak YR, Yun EH, An JY, Lee BS. Prevalence of cardiovascular risk factors in school-aged children. *J Prev Med Public Health* 2005 Aug;38(3):366-72
228. Kalofoutis C, Piperi C, Zisaki A, Singh J, Harris F, Phoenix D, Alaveras A, Kalofoutis A: Differences in expression of cardiovascular risk factors among type 2 diabetes mellitus patients of different age. *Ann NY Acad Sci* 2006;1084:166-177
229. Lechleitner M: Obesity and the metabolic syndrome in the elderly - a mini-review. *Gerontology* 2008;54:253-259
230. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007;67:735-42
231. Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgaria population. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:604-9
232. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean Women. *Hum Reprod* 2008;23:1924-31

233. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Pasdottir H, Gudlaugsdottir G, Ingadottir G, Crowley WF. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4842-4848
234. Soo Jin Chae, Jin Ju Kim, Young Min Choi, Kyu Ri Hwang, Byung Chul Jee, Seung Yup Ku et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Human Reproduction* 2008;23:1924-31
235. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:904-910
236. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology* 90(10):5711-5716
237. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-2525
238. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:186-191

239. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers identify overweight individuals who are insulin-resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-809
240. Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, Vierhapper H, Roden M. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity. *Clin Chem* 2004;50:2316-2322
241. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131-137
242. Venn AJ, Thomson RJ, Schmidt MD, Cleland VJ, Curry BA, Gennat HC, Dwyer T 2007 Overweight and obesity from childhood to adulthood: a follow-up of participants in the 1985 Australian Schools Health and Fitness Survey. *Med J Aust* 186:458-460
243. Çalışkan E, Kılıç T, Bodur H, Zeteroğlu Ş. The frequency of Metabolic Syndrome in Women with Polycytic Ovaries at Reproductive Age and Comparison of Different Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2007;8:402-407
244. Kathleen Hoeger, Kristen Davidson, Lynda Kochman, Tracy Cherry, Laurie Kopin and David S. Guzick The Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* doi:10.1210/jc.2008-0461

245. Ibanez L, Potau N, Chacon P, et al: Hyperinsulinaemia, dyslipidemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 41:1057-1063,1998
246. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*, Vol 92, No 2, August 2009
247. Heron MP, Smith BL. Deaths: leading causes for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2007;55:1-92
248. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C19-C31
249. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connel JM, Sattar N. Low Grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2453-2455
250. Weisberg SP, mCCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808
251. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6061-6067

252. Verit F. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009 Sep 22
253. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 2009;26(4):163-70
254. Shroff R, Kirschner A, Maifeld M, Van Beek E, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Sep 11
255. Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J endocrinol* 2004;150:525-532
256. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasmahomocystine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992,268(7):877-881
257. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24(4):704-709
258. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998,338(15):1042-1050
259. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulky AG. A quantitative assesment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057

260. McCarty MF. Insulin secretion as a potential determinant of homocysteine levels. *Med Hypotheses* 2000;55(5):454-455
261. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Aacheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, nonobese subjects. *Atherosclerosis* 1998;139(1):197-198
262. Rosolova H, Simon J, Mayer O, Racek J, Dierze T, Jacobsen DW. Unexpected inverse relationship between insulin resistance and serum homocystein in healthy subjects. *Physiol Res* 2002; 51: 93-98
263. Badawy A, State O, El Gawad SSh, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131(1):68-72
264. Schacter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003;18(4):721-727
265. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R.,Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(3); 157-62
266. Morgante G, La Marca A, Setacci F, Setacci C, Petraglia F, De Leo V. The cardiovascular risk factor homocystein is not elevated in young women with hyperandrogenism or hypoestrogenism. *Gynecologic and obstetric investigation*,2002;53:200-203
267. Annamaria Fulghesu, Roberta Magnini, Elaine Portoghese, Stefano Angioni, Luigi Minerba. Obesity -Related lipid profile and altered insulin

incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Adolescent Health* 46(2010) 474-481