

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SİPROTERON ASETAT  
VE ETİNİL ESTRADİOL İÇEREN ORAL KONTRASEPTİF TEDAVİSİNİN  
SERUM REZİSTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Tuncer KUMCULAR

**TEZ DANIŞMANI**

Yrd. Doç. Dr. Servet Özden HACİVELİOĞLU

Çanakkale 2013

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SİPROTERON ASETAT  
VE ETİNİL ESTRADİOL İÇEREN ORAL KONTRASEPTİF TEDAVİSİNİN  
SERUM REZİSTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Tuncer KUMCULAR

**TEZ DANIŞMANI**

Yrd. Doç. Dr. Servet Özden HACİVELİOĞLU

Çanakkale 2013

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/05/2013

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SİPROTERON ASETAT VE  
ETİNİL ESTRADİOL İÇEREN ORAL KONTRASEPTİF TEDAVİSİNİN SERUM  
REZİSTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Servet Özden HACİVELİOĞLU

**Tez Jürisi Üyeleri:**

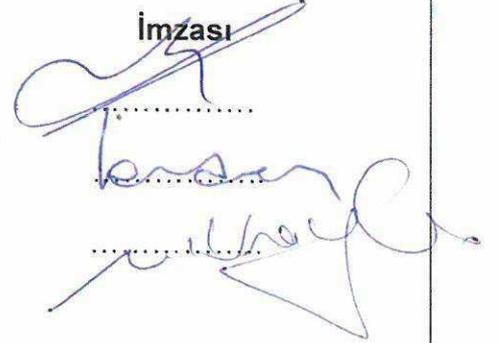
**Adı Soyadı**

Doç. Dr. Emine COŞAR

Yrd. Doç. Dr. Servet Özden HACİVELİOĞLU

Yrd. Doç. Dr. Meryem GENCER

İmzası



**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri  
üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 05/06/2013  
tarih ve 12.013.2.1 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR  
Dekan



## ÖZET

**Kumcular, T. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Siproteron Asetat ve Etilin Estradiol İçeren Oral Kontraseptif Tedavisinin Serum Rezistin Düzeyleri Üzerine Etkileri. Çanakkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. Uzmanlık Tezi, Çanakkale, 2013.**

Polikistik over sendromunda (PKOS) insülin direncinin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Ancak, insülin direnci ile PKOS arasındaki ilişkide rezistin rolü tartışmalıdır. Bu çalışmanın amaçları, PKOS'u olan kadınlarda, 35 µg etinil estradiol (EE) + 2 mg siproteron asetatın (SA) serum rezistin düzeyleri üzerine etkisini ve rezistin düzeylerinin hormonal ve metabolik parametrelerle ilişkisi olup olmadığını belirlemektir.

Çalışmaya, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konan, normal kilolu, fazla kilolu veya obez 30 PKOS'lu kadın dahil edildi. Çalışma başlangıcında, antropometrik parametreler, serum rezistin düzeyleri, açlık kan şekeri (AKŞ), oral glikoz tolerans testi 2. saat glikoz değeri (OGTT<sub>2. SAAT</sub>), açlık serum insülini (APİ), lipidler, folikül stimule edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), androjenler, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve prolaktin (PRL) düzeyleri ölçüldü. AKŞ/APİ oranı, serbest androjen indeksi (FAI), vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel/ kalça oranı hesaplandı. Üç ay boyunca, 35 µg EE + 2 mg SA tedavi rejimi uygulandı. Tedaviden sonra, serum rezistin düzeyleri ve antropometrik parametreler tekrar ölçüldü ve VKİ ve bel/ kalça oranı hesaplandı.

Başlangıçta, rezistin düzeyleri ile karbonhidrat ve lipid metabolizması parametreleri arasında korelasyon yoktu. Serum rezistin düzeyleri ile DHEAS ( $r=0.514$ ;  $p=0.004$ ) dışındaki androjenler arasında korelasyon yoktu. Serum rezistin düzeyleri, VKİ ( $r=0.940$ ;  $p<0.001$ ) ve bel/ kalça oranı ( $r=0.797$ ;  $p<0.001$ ) ile pozitif korelasyon gösterdi. Üç ayın sonunda, örneklemin rezistin düzeyleri ve antropometrik karakteristiklerinde anlamlı değişim saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları dikkate alındığında, biz üç aylık 35 µg EE + 2 mg SA tedavisi ile rezistin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamadık. PKOS hastalarında EE + SA tedavisi, kilo alımı (insülin direncini artıran) ve anti-androjenik (insülin direncini düşüren) etkileri nedeniyle, en

azından bu tedavi süresinde insülin direnci üzerine nötral etkiye sahip olabilir. Bu bağlamda, daha güçlü verilere ulaşmak amacıyla, hiperandrojenemisi veya öandrojenemisi olan PKOS hastalarının ayrı ayrı değerlendirildiği, büyük ölçekli, uzun izlem süresine sahip, prospektif ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, rezistin.

## ABSTRACT

**Kumcular, T. Effects of Oral Contraceptive Treatment Containing Cyproterone Acetate and Ethinil Estardiol on Serum Levels of Resistin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Çanakkale University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Thesis of Speciality, Çanakkale, 2013.**

The important role of insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOS) has been established. However, the role of resistin in the relationship between insulin resistance and PCOS is still controversial. The aims of the study were to determine the influence of the 35 µg ethinyl estradiol (EE) + 2 mg cyproterone acetate (CA) on serum levels of resistin and whether if there were any correlations of resistin levels with hormonal and metabolic parameters in women with PCOS.

The study included 30 lean, overweight or obese women with PCOS according to 2003 Rotterdam criteria. At the baseline, anthropometric parameters, serum resistin levels, fasting serum glucose (FSG), serum glucose levels at second hour of two hour oral glucose tolerance test (OGTT<sub>2. HOUR</sub>), fasting serum insulin (FSI), lipids, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), androgens, sex hormone binding globulin (SHBG) and prolactin levels were measured. FSG/FSI ratio, free androgen index (FAI), body mass index (BMI) and waist to hip (W/H) ratio were calculated. The 35 µg EE + 2 mg CA treatment regimen were administered for three months. After the treatment, serum resistin levels and anthropometric parameters were measured and BMI and W/H ratio were calculated again.

There was no correlation between resistin levels and parameters of carbohydrate and lipid metabolism at baseline. There was no correlation between resistin levels and levels of androgens except DHEAS ( $r=0.514$ ;  $p=0.004$ ). Serum resistin levels correlated positively with BMI ( $r=0.940$ ;  $p<0.001$ ) and W/H ratio ( $r=0.797$ ;  $p<0.001$ ). At the end of three months, no significant changes in resistin levels and anthropometric characteristics of the sample were detected.

In conclusion, in deference to findings from our study, we couldn't detect any significant change in resistin levels after the the 35 µg EE + 2 mg CA treatment for three months. EE + CA treatment may have neutral effects on insulin resistance at least for this treatment duration, because of its weight gain (increasing insulin resistance) and anti-androgenic effects (decreasing insulin resistance) in patients with PCOS. In this context, there is a need for large-scale and long-term follow-up, prospective, randomized and controlled studies which separately assess PCOS patients with hyperandrogenemia or euandrogenemia, to gain powerful data.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, resistin.

## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
KABUL ONAY SAYFASI	
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TEŞEKKÜR.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar .....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polikistik Over Sendromu.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Etiyopatogenez .....	5
2.1.3.1. PKOS'un Gelişimsel Temelleri .....	5
2.1.3.2. Gonadotropin Salınımı ve Kontrol Bozuklukları .....	6
2.1.3.3. İnsülin Direnci.....	6
2.1.3.4. Steroid sentezi ve Defektleri.....	9
2.1.3.5. Genetik Etkenler.....	12
2.1.3.6. Obezite.....	13
2.1.4. PKOS'da Tanı .....	14
2.1.5. PKOS'da Klinik Belirti ve Bulgular .....	15
2.1.5.1. Ultrasonografi.....	15
2.1.5.2. Klinik ve Biyokimyasal Hiperandrojenizm .....	16
2.1.5.3. Menstrüel Düzensizlik .....	18
2.1.5.4. İnsülin Direnci.....	18
2.1.6. PKOS'un Uzun Dönem Sağlık Riskleri.....	19
2.1.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Dislipidemi.....	19
2.1.6.2. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 DM .....	20
2.1.6.3. PKOS'da Malignite Gelişimi .....	21

2.1.7. PKOS'da Tedavi.....	21
2.1.7.1. Kilo Verme.....	22
2.1.7.2. İnsülin Direncinin Tedavisi.....	22
2.1.7.3. Anovülasyon ve Hirsütizm Tedavisi.....	22
2.2. PKOS ve Etilin Estradiol.....	23
2.2.1. PKOS, Etilin Estradiol ve İnsülin Duyarlılığı .....	24
2.2.2. PKOS, Etilin Estradiol ve Lipid Metabolizması .....	25
2.2.3. PKOS, Etilin Estradiol ve Hiperandrojenizm.....	25
2.2.4. PKOS. Etilin Estradiol ve Beden Ağırlığı .....	26
2.3. Adipositokinler ve PKOS. ....	26
2.3.1. Rezistin .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü .....	28
3.2. Laboratuvar Ölçümleri.....	31
3.3. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	43
SONUÇ VE ÖNERİLER .....	52
KAYNAKLAR.....	54

## TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığım süresince deneyim ve fikirlerinden yararlandığım, mesleki bilgi ve becerimin gelişmesinde büyük emeği olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Servet Özden HACIVELİOĞLU'na, eğitimime katkıları bulunan Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Emine COŞAR'a, Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. Meryem GENCER'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur ÇAKIR GÜNGÖR'e, Yrd. Doç. Dr. Ahmet UYSAL'a, tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Dilek ÇAKIR ÜLKER'e, dört yıl boyunca çalışma ortamını paylaştığım kadın doğum ve çocuk hastalıkları asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve tüm klinik personeline, bugüne kadar bana destek veren ve yanımda olan öğreten babam, annem ve kardeşlerime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

**Dr. Tuncer KUMCULAR**

**ÇANAKKALE-2013**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

17-OHP	: 17 $\alpha$ hidroksiprogesteron
17 $\beta$ -HSD	: 17 beta hidrosisteroiddehidrogenaz
3 $\beta$ HSD	: 3beta hidrosisteroid dehidrogenaz
$\alpha$	: Alfa
ACTH	: Adreno kortiko tropik hormon
AES	: Androgen Excess Society
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AS	: Androstenedion
API	: Açlık plazma insülini
ASRM	: Amerikan Üreme Sağlığı Derneği
$\beta$	: Beta
BÇ	: Bel çevresi
BKO	: Bel kalça oranı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA	: Cyproterone acetate
cm	: Santimetre
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHT	: Dihidrottestesteron
DKB	: Diyastolik kan basıncı
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes mellitus
E <sub>1</sub>	: Estron
E <sub>2</sub>	: Estradiol
EE	: Etinil estradiol
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ESHRE	: Avrupa İnsan Üreme ve Embryoloji Derneği
FG	: Ferriman-Gallwey
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon

HbA1c	: Hemoglobin A1c (Glikolize)
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HHOA	: Hipotalamus-hipofiz-over aksı
HOMA-IR	: Homeostasis Model of Assesment – Insulin Resistance
HT	: Hipertansiyon
IgG	: İmmunglobulin G
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
IU	: İnternational ünite
KÇ	: Kalça çevresi
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
m <sup>2</sup>	: Metre-kare
µg	: Mikrogram
Maks	: Maksimum
ml	: Mililitre
Min	: Minimum
mIU	: Miliünite
ng	: Nanogram
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
NKAH	: Non-klasik adrenal hiperplazi
nmol	: nanomol
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OKS	: Oral kontraseptif (kombine)
Ort	: Ortalama
PCOS	: Polycystic ovary syndrome
pg	: Pikogram
PKO	: Polikistik over
PKOS	: Polikistik over sendromu

PRL	: Prolaktin
SA	: Siproteron asetat
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPSS	: Statistical Packages for the Social Science
SS	: Standart sapma
SSS	: Santral sinir sistemi
sT	: Serbest testosteron
StAR	: Steriodojenik akut düzenleyici
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T	: Testosteron
tT	: Total testosteron
TG	: Trigliserid
TÖ	: Tedavi öncesi
TNF- $\alpha$	: Tümör nekroz faktör alfa
TS	: Tedavi sonrası
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
tT	: Total testosteron
TZD	: Thiazolidinedion
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'daki rolü.
- Şekil 2.2.** Teka hücrelerinde androjen sentezi üzerinde insülinin ve LH'nin etkileri.
- Şekil 2.3.** Overlerde steroid hormon sentezi.
- Şekil 2.4.** Modifiye FG skorumlama sistemi.

## TABLolar

- Tablo 2.1.** Dolaşımdaki androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları.
- Tablo 2.2.** ESHRE tarafından düzenlenen Rotterdam konsensus toplantısı (2003) ve AES (2006) PKOS tanı kriterleri.
- Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan olguların yaş ve boy ortalamaları.
- Tablo 4.2.** Olguların medeni durumlarına ait dağılım.
- Tablo 4.3.** Olguların ilk başvuru yakınması dağılımı.
- Tablo 4.4.** Olguların ilk başvuruda saptanan bulguları.
- Tablo 4.5.** Olguların FG skoru, hirsütizm, akne ve alopesi şiddetlerine göre dağılımları.
- Tablo 4.6.** Olguların siklus uzunluğu ve siklus şekli dağılımları.
- Tablo 4.7.** Olguların sağ ve sol overlerindeki antral folikül sayıları ve PKO gözlenme sıklığı.
- Tablo 4.8.** Olguların SKB ve DKB değerleri.
- Tablo 4.9.** Olguların tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) ölçülen antropometrik parametrelere ait değerleri
- Tablo 4.10.** Olguların AKŞ, FSI, AKŞ/API oranı, HOMA-IR ve OGTT değerleri
- Tablo 4.11.** Olguların AKŞ, AKŞ/API oranı, HOMA-IR ve OGTT sonuçlarına göre dağılımları.
- Tablo 4.12.** Olguların lipid profili değerleri.
- Tablo 4.13.** Olguların hormon profili değerleri.
- Tablo 4.14.** Olguların PRL, TSH, sT, tT, 17-OHP ve DHEAS kesme noktalarına göre dağılımları.

- Tablo 4.15.** Olguların tedavi öncesi (TÖ) ve tedavis sonrası (TS) ölçülen rezistin düzeyi değerleri.
- Tablo 4.16.** Olguların rezistin değerleri ile antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkiler.
- Tablo 4.17.** Olguların rezistin değerleri ile LH, FSH, LH/FSH oranı, E2 ve PRL değerleri arasındaki ilişkiler.
- Tablo 4.18.** Olguların rezistin değerleri ile sT, tT, SHBG, FAI, 17-OHP ve DHEAS değerleri arasındaki ilişkiler.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık karşılaşılan reproduktif endokrinopatidir. Prevelansı kullanılan tanı ölçütlerine göre farklılık göstermekle birlikte, doğurganlık çağındaki kadınlarda görülme sıklığı % 5-10 dur (1). PKOS, ultrasonografi (USG) incelemesinde overlerin polikistik görünümü, infertilite, obezite ve hiperandrojenemiye bağlı belirti ve bulgularla kendini gösteren klinik bir tablodur (2-4).

PKOS'lu hastalarda en dikkat çekici bulgulardan biri viseral ve abdominal subkutan yağ dokusu birikimi ile karakterize olan android tipte yağ dağılımıdır (5). Yağ dokusu, çeşitli biyoaktif peptitler ve adipokinler (adipositokinler) salgılayarak vücut metabolizmasında lokal ve sistemik düzeyde etkiler oluşturan aktif endokrin bir organdır (6). Adipokinlerin insülin üzerinden karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri vardır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 ve rezistin; insülinin duyarlılığını azaltmaktayken, leptin ve adiponektin ise arttırmaktadır (7).

Rezistin, adipositlerde üretilen ve insülin rezistansının gelişmesinde rolü olduğu düşünülen protein yapısında bir adipokindir (8). Obez bireylerde serumdaki rezistin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (9, 10). Bununla birlikte yapılan diğer bazı çalışmalarda rezistinin obezite veya insülin rezistansı ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur (11). Diğer yandan, Munir ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada, serum rezistin düzeyinin PKOS'lu hastalarda % 40 oranında yüksek olduğu ve vücut kitle indeksindeki (VKİ) artışa paralel bir artış gösterdiğini bulmuşlardır (12). Rezistin; insülin direnci, Tip-2 diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendromla ilişkili olduğu belirtilmiştir (13, 14).

PKOS'un tedavisinde farklı tedavi seçenekleri önerilmiştir. Antiandrojenik etkili siproteron asetat (SA) içeren oral kontraseptif (OKS) ilaçlar PKOS tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. Düşük doz etinilestradiol (EE) ile SA kombinasyonunun hiperandrojeneminin klinik belirtilerini düzelttiği ve PKOS'daki hormonal bozukluklar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (15). Hiperandrojenemi ile insülin direnci arasında ilişki olduğu, hiperandrojenizmin insülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açtığı ileri

sür÷lmektedir (16). PKOS ve rezistin düzeylerinin ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmış olup bu çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (12, 17, 18).

PKOS olgularında, EE + SA kombinasyonunun ins÷lin duyarlılığı üzerine etkisini araştıran çalışmalar vardır. Bir çalışmada, 35 µg EE ve 2 mg SA kombinasyonunun ins÷lin duyarlılığını azalttığı gözlenmiştir (19). Diğer üç çalışmada, bu tedavi rejiminin ins÷lin direnci üzerine etkisi olmadığını gösterilmiştir (20, 21).

Bilgilerimize göre, PKOS'da, 35 µg EE ve 2 mg SA tedavisinin rezistin düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda uyguladığımız, hiperandrojenemiye azalttığı düşün÷len tedavi rejiminin, ins÷lin direnci üzerine olumlu etkilerinin olması ve bu durumun rezistin düzeylerine de yansımaları beklenebilir.

OKS'ler PKOS tedavisinde rutin olarak kullanılan ajanların başında gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, üç aylık 35 µg EE ve 2 mg SA tedavisinin, PKOS olgularının rezistin düzeyi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır. Bu tedavi rejiminin, PKOS olgularının rezistin düzeylerini azaltacağı hipotez edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polikistik Over Sendromu

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

PKOS, 1935 yılında ilk kez Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsütizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakterize belirtiler kompleksi şeklinde tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar, hirsütizm ve büyük polikistik overlere sahip 7 hastanın her iki overinin 1/2 – 3/4'ünü çıkarmışlar ve eksizyon sonrasında bu hastaların tamamında menstrual siklusların normale döndüğünü, 2 hastada ise gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir. Hastalığın nedeninin kalınlaşmış olan over yüzeyi (tunica albuginea) olduğu kanısına varan araştırmacılar, overin 1/2-3/4'ü kadarlık kısmına kama şeklinde rezeksiyon yaptıkları "kama (wedge) rezeksiyon" operasyonunu geliştirmişler (22). Bu nedenle, bu sendrom "Stein-Leventhal sendromu" adıyla da anılmaktadır. Stein, 1948 yılında 75 kadının her iki overine kama rezeksiyonu uyguladığı çalışmasında, bu kadınların yaklaşık % 90'ında menstrual döngülerinin başladığını ya da düzene girdiğini bildirmiştir (23).

PKOS olguları 1721 yılına ait bir İtalyan kaynağında şöyle tanımlanmaktadır: "Genç yaşta evlenmiş köy kökenli, oldukça kilolu ve infertil, her iki overi normalden büyük kadınlar." (24). On dokuzuncu yüzyıla ait bir Fransız kaynağı, overlerde sklerokistik değişiklikler olan kadınlardan söz etmektedir (25). 1958'de Mc Arthur ve arkadaşları ise; menstrüal düzensizlikten yakınan, kilolu ve infertil olan hasta grubunda idrarda yüksek lüteinize edici hormon (LH) düzeyleri olduğunu göstermişler. Kahn ve arkadaşları 1976 yılında, Burghen ve arkadaşları 1980 yılında insülin direnci ve PKOS arasında ilişki olduğunu; Adams ve arkadaşları 1985 yılında ultrasonografik olarak gözlenen polikistik overlerin (PKO) varlığının bir tanı kriteri olabileceğini ileri sürmüşlerdir (26, 27).

PKOS; patofizyoloji halen tam olarak anlaşılammış olan, anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize olan kronik seyirli, semptomları bakımından çeşitlilik gösteren, insülin direncinin eşlik ettiği, santral sinir sistemi (SSS), hipofiz bezi, overler, adrenal glandlar ve periferik dokular arasındaki

etkileşimlerin bozulduğu kompleks metabolik bir hastalıktır. Uzun dönemde; infertilite, tekrarlayan spontan abortus, hiperlipidemi, Tip-2 DM, hipertansiyon (HT), koroner ateroskleroz, endometriyal hiperplazi ve endometrial kanser gelişimi açısından risk oluşturması ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi göz önünde bulundurulduğunda; PKOS'da erken tanının ve tedavinin ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Ne yazık ki kliniğindeki heterojenite bu sendromun patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasını güçleştirmektedir. PKOS ve polikistik over hastalığı gibi terimlerin birbiriyle karıştırılmaması klinik açıdan yararlı olacaktır. Polikistik over hastalığı üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 25 kadarında görülmekte olup, üreme çağındaki bir kadında sadece PKO olması PKOS tanısı için yeterli değildir (22).

Gelişen teknoloji sayesinde yüksek çözünürlüklü USG cihazlarının kullanılmasıyla overlerin görüntülenmesi kolaylaşmış olup, PKOS'un bir spektrum içinde değerlendirilmesi gereken klinik ve biyokimyasal özelliklere sahip heterojen bir durum olduğu ortaya koyulmuştur (28). Anovulatuvar siklusları olan fakat hirsütizm ya da aknesi olmayan olgular yanında; hirsütizmle birlikte siklusları ovulatuvar seyreden kadınlar da vardır (29). Bu bilgiler doğrultusunda PKOS, polikistik overler ile anovulasyon belirtileri (düzensiz menstrual sikluslar, amenore) ve/veya hiperandrojenizm belirtileri (akne, hirsütizm, erkek tipi saç dökülmesi) gözlenen; klinik özellikleri açısından bir spektrum içinde değerlendirilmesi gereken tablodur (29).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup kronik anovulasyonun ve hirsütizmin en sık nedenidir (30). Genel olarak PKOS; üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak % 5-10 kadarını etkilemektedir (31). Toplumdaki prevalansı değerlendirilirken sık olarak kullanılan tanımlamalar açısından dikkatli olunmalıdır. Ultrasonografik PKO bulgusunun PKOS ile karıştırılmaması önemlidir (32). PKO saptanan kadınların % 10'nunda PKOS tanısı koyduracak diğer belirti ve bulgular vardır (33). PKOS'un, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tahmin edilen prevalansı %

6.6'dır (34). Prevalansı, Yunanistanda % 6.8 (35), İspanyada % 6.5 (36) olarak tahmin edilmektedir.

### **2.1.3. Etiyopatogenez**

1935 yılından beri süregelen araştırmalara karşın, etiyolojisi tam olarak ortaya koyulamayan PKOS; genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkileşimi sonucu gelişen kompleks bir hastalık olup patofizyolojisi hakkında çeşitli kuramlar üretilmiştir (37). Fizyopatolojisinde; gonadotropin salınımı ve kontrol bozuklukları, insülin direnci, genetik defektler, steroid sentezi ve bozuklukları, overyan defektler ve obezite rol oynamaktadır. Aile bireylerinde PKOS konkordansının yüksek olması genetik nedenleri düşündürmektedir. Ancak, sayılan bu nedenlerin PKOS'a nasıl yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir (38).

#### **2.1.3.1. PKOS'un Gelişimsel Temelleri**

Polikistik overlerin pubertenin başlangıcından önce de gözlenmesi, bu sendromun over morfolojisinin programlanması ve gelişiminin oldukça erken dönemlerdeki işlev bozukluğuna bağlı olduğunu, hatta over gelişimi ve oogenezin gerçekleştiği in utero dönemde geliştiğini düşündürmektedir (39). Rhesus maymunları ile yapılan çalışmalarda; eksojen androjenlerin maternal dolaşımdaki yüksek düzeylerinin adolesan dönemde PKOS'un birçok özelliğini taşıyan bir tabloya neden olduğu gösterilmiştir (40). Bu gözlemler; fetal hipotalamus-hipofiz-over aksının (HHOA) yüksek düzeylerde androjenle karşı karşıya kalmasının PKOS'da gözlenen fertilizasyon ve metabolizma ile ilgili sorunları başlattığını düşündürmektedir (29). Fetüsün karşı karşıya kaldığı yüksek androjen düzeylerinin kaynağının anne olması pek olası görünmemektedir. Plazmada yüksek konsantrasyonda bulunan bağlayıcı proteinler ve plasentanın yüksek aromataz aktivitesi fetusu maternal kaynaklı androjenlerden korumaktadır. Gebelik sırasında androjen salgılayan tümör varlığında bile virilizasyon çok nadir gözlenen bir durumdur (41). Bu bağlamda, aşırı androjen fetal over kaynaklı gibi görünmektedir. İlginç bir şekilde, lüteinize edici hormon hipersekresyonu ve polikistik overler 21 hidroksilaz eksikliği öyküsü olan kadınlarda sık olarak gözlenmektedir (42). Bu bulgu, prenatal veya postnatal androjen aşırı salınımı (adrenal kaynaklı) ile karşı karşıya kalmanın

hipotalamus, hipofiz, over akslarındaki karakteristik değişiklikleri ortaya çıkardığı varsayımını desteklemektedir. Çoğu PKOS olgusunda adrenal androjenlerin katkısı nispeten küçüktür (en azından erişkinlerde). Bu açıdan bakıldığında sürecin overlerde başladığını düşünmek gerekmektedir. Fetal overlerin steroid üretimi açısından aktif olmadığı düşünülmektedir. Ancak, overler polikistik over gelişimini ve belirgin miktarda androjen salgısını sağlayacak şekilde genetik olarak programlanmış olabilirler. Polikistik overlerin morfojik özelliklerinin prepubertal çocuklarda da gözlenmesi PKOS'un doğal öyküsünün gerçekten de çocuklukta veya in utero dönemde başladığını düşündürmektedir (43).

### **2.1.3.2. Gonadotropin Salınımı ve Kontrol Bozuklukları**

PKOS'da HHOA fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. Düzenli bir menstrual siklusa hipotalamustaki nükleus arkuatustan pulsatil olarak salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) etkisi ile hipofizden pulsatil olarak follikül stimulan hormon (FSH) ve LH salınımı olur.

PKOS'da ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak saptanır. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (44).

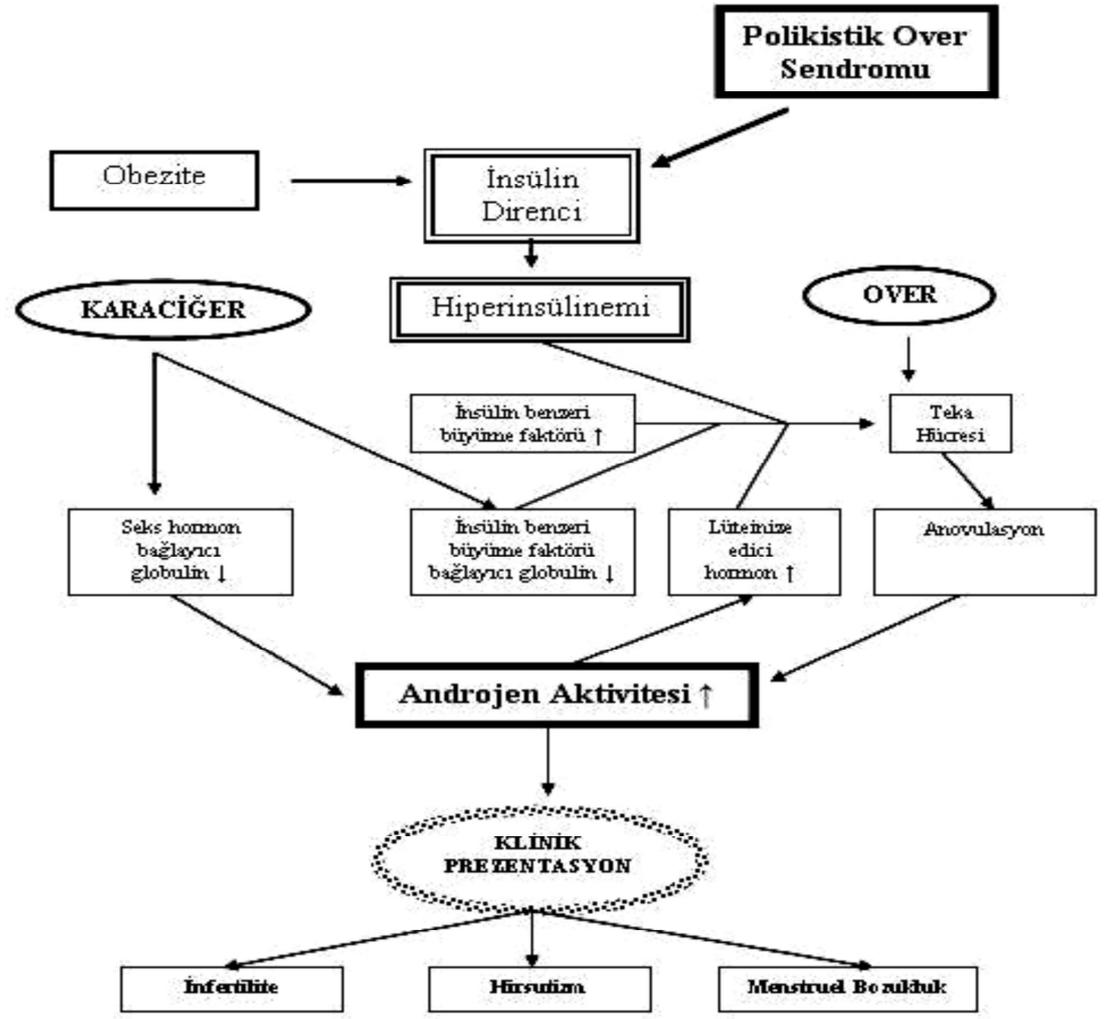
PKOS'lu hastalarda, folliküler erken fazda serum FSH konsantrasyonu belirgin olarak düşüktür (45). Düşük FSH düzeyinin nedeni, henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yüksek östrojen düzeylerinin negatif feedback etkisi ile artmış olan GnRH pulsatilitesinin; LH- $\beta$  gen ekspresyonunu FSH- $\beta$  gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırmasının patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (46, 47).

### **2.1.3.3. İnsülin direnci**

Burghen ve arkadaşlarının (1980), obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin arasında pozitif doğrusal ilişki olduğunu belirlemelerinin ardından yapılan birçok çalışmada; PKOS'lu olan hem zayıf hem de obez hastalarda insülin direnci gösterilmiştir. Ancak, ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'da görülen insülin direncini açıklamamaktadır (48).

Tüm PKOS'lu olgularda insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci de zaten PKOS tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. İnsülin direnci ve sonucunda oluşan hiperinsülinemi, hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur. PKOS'da insülin etki bozukluklarının mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (49). İnsülin direnci; hücrelerin insülinin etkilerine yanıtızsız olmalarının sonucunda hem hiperglisemi hem de kompensatuar hiperinsülinizm oluşmasıdır. Sonuçta gelişen kronik hiperinsülinizm bu olgularda uzun dönem olumsuz etkilere neden olur. Bu durum; PKOS'da ovarian teka hücreleri tarafından androjen salgılanması, derinin bazal hücrelerinde aşırı büyüme, vasküler ve endotelial yanıtta artış ve anormal lipid metabolizması gibi durumları açıklamaktadır (50). İnsülin direnci olan PKOS'lu olgularda insülinin reseptörle etkileşimi normalden, tirozin yerine serin fosforilasyonuna bağlı olarak postreseptör sinyal defekti olduğu saptanmıştır (51). Ayrıca, tirozinin yerine serinin fosforile olduğu postreseptör sinyal defektinde glukoz transportunda rol alan reseptörün disfonksiyonu sonucunda glukoz transport defekti de gösterilmiştir (52). PKOS'lu obez olgularda yapılan çalışmalarda tirozin yerine serin fosforilasyonuna artmış tümör nekroz faktör alfanın (TNF- $\alpha$ ) neden olduğu gösterilmiştir (53).

Şekil 2.1'de insülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'daki etkileri gösterilmiştir.



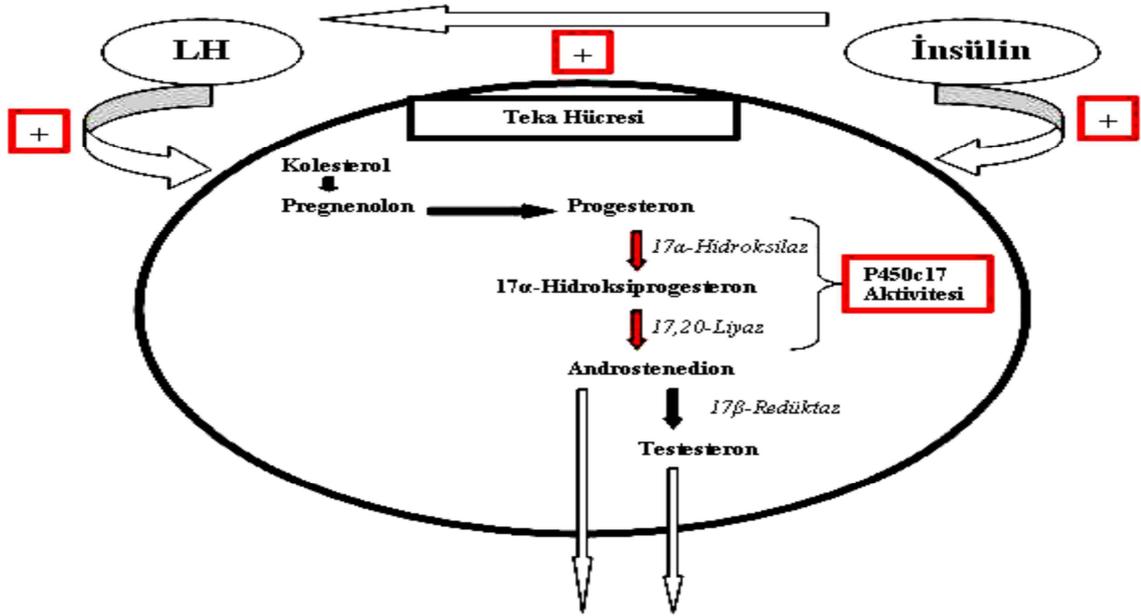
**Şekil 2.1.** İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'daki rolü (54).

Şekil 2.1'de gösterildiği gibi kronik hiperinsülinemi insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sentezini arttırarak anormal lokal steroidogeneze yol açmaktadır. Hiperinsülinizmin hem doğrudan LH'yi arttırıp hem de over üzerine direkt etki ederek kanda serbest androjen düzeylerini yükseltmesi, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmaya yol açmaktadır (54).

PKOS'lu olan obez ve normal VKİ'ye sahip hastalarda yapılan bir çalışmada; obez olanlarda insülin direncinin daha belirgin olduğunun saptanmış olması, aslında obezitenin PKOS'da primer olarak insülin direncine yol açmadığı, insülin direncini potansiyelize ettiğini düşündürmektedir (55).

Kompansatuar hiperinsülinizmin; LH'nin etkisini arttırdığı ve artmış LH etkisinin de teka hücrelerinde steroidojenik enzim upregülasyonu yoluyla androjen biyosentezini arttırdığı düşünülmektedir (54, 56).

Şekil 2.2'de insülinin ve LH'nin teka hücresinde androjen sentezi üzerindeki etkileri gösterilmektedir.



**Şekil 2.2.** Teka hücresinde androjen sentezi üzerinde insülinin ve LH'nin etkileri (56).

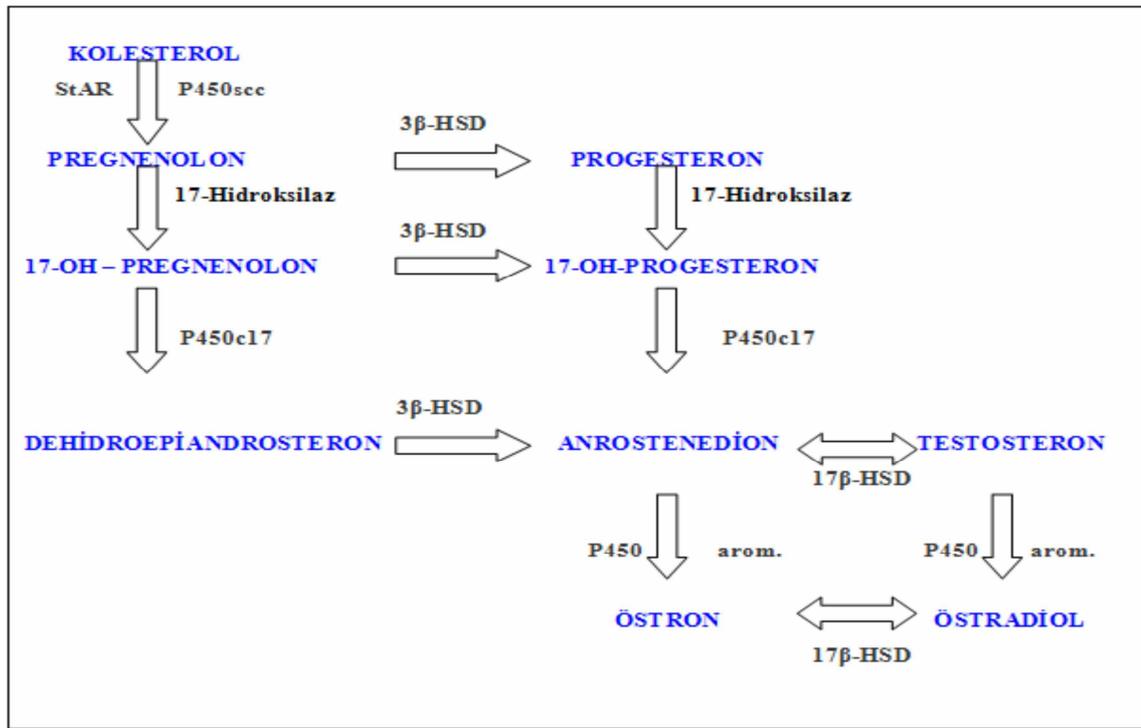
Sonuç olarak hiperinsülinemi, androjen yüksekliğine yol açmakta; hiperandrojenizm, foliküler gelişmeyi bozmakta ve apoptozisi engellemektedir (57).

#### 2.1.3.4. Steroid Sentezi ve Defektleri

Steroid yapıları hormonlar kolesterolden sentezlenir ve bu kolesterolün yaklaşık % 80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'den sağlanır. Steroidojenik dokulardaki spesifik LDL reseptörleri sayesinde kolesterol hücre içine alınır ve esterifiye edilerek depolanır. Steroid biyosentezinden önce mitokondride 20–22 desmolaz enzimi tarafından serbest kolesterole hidrolize edilir ve kolesterol hücre içerisinde metabolize edilerek steroid hormonlar

sentezlenir. Adrenal bezlerde olan 21 hidroksilaz ve 11 $\beta$ -hidroksilaz sayesinde kortizol ve aldosteron sentezi olmasına karşın overlerde bu enzimlerin olmaması nedeniyle sadece seks steroidleri (östrojenler, androjenler ve progestinler) sentezlenebilmektedir. Sitokrom p450c17, andojen sentezinin hız kısıtlayıcı basamağındaki enzimdir (58).

Overlerde steroid hormon biyosentezi Şekil 2.3'de şematik olarak özetlenmiştir.



**Sekil 2.3.** Overlerde steroid hormon sentezi (58).

**p450scc:** kolesterol yan zincir kırma; **StAR:** Steriodojenik akut düzenleyici protein; **3βHSD:** 3beta hidroksisteroid dehidrogenaz; **P450 c17:** 17,20 liyaz; **17β-HSD:** 17 beta hidroksisteroiddehidrogenaz; **P450arom:** Aromataz

Periferik kanda bulunan androjenlerin 3 kaynağı vardır. Bunlar; overler, adrenal korteks ve periferik dönüşümdür (59). Overlerde steroid hormon olarak estradiol (E2) ve progesteron; androjen olarak ise androstenedion (AS) ve testosteron (T) üretilir. Ovaryan steroid yapımı FSH ve LH'nin kontrolü

altındadır. Progesteron sekresyonu hem LH hemde FSH ile stimüle olurken, androjen sentezi sadece LH stimülasyonu ile olur. LH etkisiyle sentezlenen androjenler FSH'nin aromataz enzim aktivasyonu ile östrojene dönüşür. Estron (E1) ise büyük oranda E2 veya AS'nin periferik dönüşümü ile oluşur.

Dolaşımdaki androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Bu androjenlerden dihidrotestosteron (DHT) ve testosteron (T) güçlü androjenler; AS, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) ise zayıf androjenler olarak bilinmektedir. DHEAS'nin % 95'i adrenal bezden salgılanır. Bu nedenle DHEAS adrenal bez kaynaklı hiperandrojenizmin saptanmasında kullanılır. Testosteron kıl follikül hücrelerinde 5 alfa redüktaz enziminin etkisiyle DHT'ye dönüşmektedir. DHT en güçlü androjendir. Dolaşımdaki androjenlerin % 80'ni SHBG'ye, % 19'u albümine ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunur. Geriye kalan % 1'lik bölümü ise serbest haldedir ve biyolojik olarak aktif kısmı oluşturur. SHBG düzeylerindeki artış ve azalışlar androjen düzeylerini etkiler. Obezite, hiperandrojenemi, hiperinsülinemi gibi SHBG'yi azaltan durumlar, serbest testosteronu artırarak dokularda androjenik etkiyi artırır. Tam tersine gebelik, dışardan östrojen kullanımı gibi durumlar ise SHBG'yi arttırmaları ve androjenik etkiyi azaltırlar (60).

**Tablo 2.1.** Dolaşımdaki androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları.

Androjenler	Adrenal bez %	Overler %	Periferik dönüşüm %
T	5-25	5-25	50-70
DHT	-	-	100
AS	30-45	5-60	10
DHEA	80	20	-
DHEAS	95	5	-

Yapılan çalışmalarda, PKOS'lu olgulardaki histolojik incelemelerde overlerde; yüzey alanı, hacim ve atrezik follikül sayısı ve tunika albuginea

kalınlığının arttığı izlenmiştir. Bu değişikliklerin primer mi sekonder mi olduğu bilinmemekle birlikte belli bir süre anovulasyon şikayeti olan kadınlarda da benzer bulgularla karşılaşılmıştır. Foliküler mikroçevredeki androjen hakimiyeti granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesi normal sınırlarda olmasına karşın aromatazın olmaması; bu konuda çeşitli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Teka hücrelerinde sentezlenen androjenlerin granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile E2 ve E1'e dönüştürülememesi oositlerde yeterli olgunlaşmanın gerçekleşmesini engellemektedir (61).

Overlerde sentezlenen androjen miktarı folikülogenez için çok önemlidir. PKOS'da bu regülasyon bozulmakta ve fazla olan androjenler gelişmekte olan folikülleri atreziye uğratmaktadır (54, 56).

Bir GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapılırsa artmış ovaryen 17-hidroksiprogesteron (17OHP) yanıtı oluşur. Bu da PKOS'lu olgularda artmış sitokrom p450c17 enzim aktivitesinin göstergesidir (62). Yapılan çalışmalarda ovulatuar veya anovulatuar PKOS'lu kadınların ovarian teka hücrelerinde p450c17 aktivite artışına bağlı olarak androjen sentezinin ve 17OHP sentezinin arttığı görülmüştür. Bu enzimin regülasyonu serin fosforilasyonu ile düzenlenmektedir. Bunun sonucunda; 17,20-liyaz aktivitesinde artış yoluyla androjen üretiminde artışa yol açmaktadır (62, 63).

#### **2.1.3.5. Genetik etkenler**

PKOS'un etiolojisinde genetik bileşenin önemiyle ilişkili güçlü kanıtlar vardır. PKOS olgularında ailesel kümelenme gözlenmektedir. Ek olarak, etkilenen kardeşlerde hem hiperandrojenemi, hem de hiperinsülineminin varlığına dair kanıtlar vardır. PKOS'un kalıtım biçimi tam olarak aydınlatılamamıştır. Otozomal dominant bir mekanizmayla kalıtılıyor olabilir. Ancak oligogenik veya poligenik bir geçiş olması mümkündür (29, 64). Yine de tek bir genin majör etkisinin herhangi bir ailede fenotipi etkileyebileceği akla uygun görünmektedir. Androjen biyosentezinde rol alan insülinin salgılanması ve etkisine aracılık eden ve gonadotropinden bağımsız olarak overyan folikül

gelişiminin aşamalarında etkili olan genler aday genler olarak düşünülmektedir (29).

Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve artmış anovulatuvar siklusların bulunmasının yanı sıra baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (65).

### **2.1.3.6. Obezite**

Anovulatuvar PKOS'lu olan kadınlarda obezite sıklığı % 50'nin üzerindedir. PKOS'lu kadınlarda sık görülen obezite genetik faktörler, yetersiz fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlığıyla da ilişkilidir (66).

PKOS'da gözlenen obezite, genellikle artan bel kalça oranıyla ortaya çıkan android tip obezitedir (67). Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucu olup, bel/kalça oranı 0.85'ten fazladır ve anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda daha sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu şekilde dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glikoz toleransında bozukluk, DM ve androjen üretim hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron (sT) ve E2 düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (68). Android tip obezite, VKİ'den bağımsız olarak DM ve kardiovasküler hastalık (KVH) riskini artırmaktadır (69).

Sonuç olarak obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmaktadır;

1. Perifer dokularda androjenlerin aromatisasyonu sonucunda östrojen miktarında artış
2. SHBG düzeylerinde azalma sonucunda serbest E2 ve T düzeylerinde artış
3. İnsülin düzeyinde artış sonucunda ovarian androjen sentezinde artış

Vücut alt bölgelerinde obezitesi olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan önemliyken, merkezi bölgelerde obezitesi olanlarda kilo kaybı

KVH riskinin azaltılması bakımından önem taşımaktadır. Başlangıç kilosunun % 5'inden daha fazla miktarda kilo verilmesi hiperandrojenizmi ve hiperinsülinemi azaltmaktadır (22).

#### **2.1.4. PKOS'da Tanı**

PKOS'un etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmadığı ve semptomatik açıdan bir spektrum oluşturduğu için PKOS'lu olguların klinik değerlendirilmesi karmaşık bir konu olmaya devam etmektedir.

Yaklaşık 30 yıl kadar önce PKOS, yüksek serum androjen düzeyine işaret olabilecek klinik ve/veya biyokimyasal kanıtların varlığı ve kronik anovulasyon (altta yatan hipofizer veya adrenal bozuklukların dışlanması gerekir) ile karakterize klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır (70). PKOS'da tanı kriterlerinin değerlendirildiği ilk uluslararası kongre 1990 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından Amerika'da gerçekleştirilmiştir.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) (1990) konsensus kriterlerine göre, hiperandrojenemi ve menstrual düzensizlik yapan nedenler ekarte edildikten sonra aşağıda sıralanan 1. ve 2. kriterler sağlanmalıdır:

1- Oligo- anovulasyon ile ilişkili menstrual düzensizlik

2- Klinik (hirsütizm, akne ya da erkek tip saç dökülmesi) ve/veya biyokimyasal (yüksek serum androjen konsantrasyonları) hiperandrojenizm

3- Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH), androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi gibi hiperandrojenizm ve menstrual düzensizliğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi.

PKOS tanımını gözden geçirmek amacıyla Rotterdam'da 2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embryoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (ASRM) grupları tarafından yapılan konsensus toplantısında, Tablo 2.2'de sıralanan üç kriterden en az ikisinin saptanmasının PKOS tanısı için yeterli olduğu kabul edilmiştir (71). "Androgen Excess Society" (AES) tarafından 2006 yılında kanıta dayalı üç tanı kriteri belirlenmiştir. PKOS tanısı

koymak için bu üç tanı kriterinin de karşılanması gerekmektedir (72) (**Tablo 2.2**).

**Tablo 2.2.** ESHRE tarafından düzenlenen Rotterdam konsensus toplantısı (2003) ve AES (2006) PKOS tanı kriterleri.

<b>Rotterdam Kriterleri (2003)</b>	<b>AES Kriterleri (2006)</b>
1-Oligo- veya anovulasyon*	1-Hirşutizm ve/ veya hiperandrojenemi
2-Androjen fazlalığını gösteren klinik veya biyokimyasal kanıtlar*	2-Oligo-, anovulasyon ve/ veya polikistik overler
3-Polikistik overler <i>*Diğer nedenler dışlanmalıdır.</i>	3-Diğer hiperandrojenemi yapan durumların dışlanması

Hiperandrojenemi yapan ve dışlanması gereken diğer nedenler aşağıda sıralanmıştır (73):

- NKAH
- Cushing sendromu
- Androjen salgılayan tümörler
- Hiperprolaktinemi
- Tiroid fonksiyon bozukluğu
- Androjenik/anabolik ilaç kullanımı

### **2.1.5. PKOS'da Klinik Belirti ve Bulgular**

#### **2.1.5.1. Ultrasonografi**

Overlerde periferik yerleşimli antral folliküllerin inci kolyesi benzeri dizilimleri polikistik over görünümünü oluşturmaktadır. Bu foliküllerin çevrelediği stroma ise kalın ve ekojen görünümdedir. PKO tanısı için nesnel tanı kriterleri getirilmiştir. Bu kriterler, en az bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış overyan volüm (>10 ml.) olarak tanımlanmıştır ve sadece bir overin bu kriterleri karşılaması PKO tanısı için yeterlidir (74, 75).

Araştırmacılar, PKO tanısının daha sağlıklı bir şekilde koyulması için; obez kadınlarda transvaginal ultrasonun kullanılması, USG değerlendirmesinin

menstrual siklusları düzenli kadınlarda siklusun 3.-5. günlerinde yapılması oligomenoreik ve amenoreik kadınlarda ise progesterinle indüklenmiş çekilme kanamasının 3.- 5. günlerinde yapılması, over volümünün ölçülmesi için kullanılan  $0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$  formülüyle hesaplanması, overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde folikül sayılması, folikül boyutunun her iki kesitten alınan ölçümün ortalaması ile belirlenmesi şeklinde önerilerde bulunmuşlardır (74, 75). PKO tanısında USG'nin kullanılması; bu olgularda endometrial proliferasyon/hiperplazi açısından da değerlendirmeye olanak sağlamaktadır (76). PKOS'lu olgularda overlerinin USG bulguları; overlerin histolojik incelenmesinde follikül sayısındaki artışla, teka hücre katmanında hipertrofiyle ve tunika albuginea kalınlığındaki artışla korele bulunmuştur (4).

#### **2.1.5.2. Klinik ve Biyokimyasal Hiperandrojenizm**

Hirsütizm, android alopesi ve akne klinik hiperandrojenizm belirtileridir. PKOS'da hirsütizm % 70 oranında görülür (34). PKOS'lu hastaların % 30'unda kistik akne, % 10'unda ise alopesi görülmektedir (77, 78).

Akne; hiperandrojenizmi olan olguların yüzünde, boynunda, göğüs ve sırtında oluşabilir. Fakat, yapılan çalışmalarda akneli olgularda androjen düzeyi yüksekliğinin sıklığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (74, 75). Akne ile AS, DHEA ve DHEAS düzeyleri arasında yakın bir ilişki saptanmışken, hirsütizm oluşmasında çok önemli bir role sahip olan DHT ile akne arasında ilişki gösterilememiştir (79).

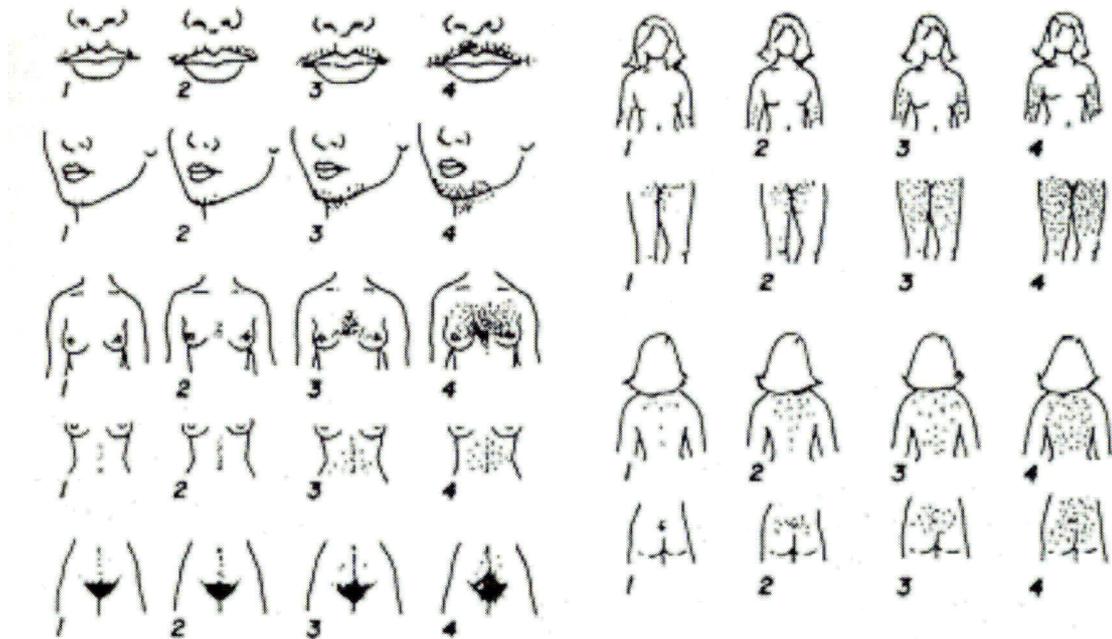
Android tip alopesi, klinik hiperandrojenizmin bir bulgusudur ve oligoovulatar kadınlar dışında yüksek androjen düzeyi ile zayıf ilişki göstermektedir (74, 75, 79, 80). Yapılan çalışmalarda, android alopesili olguların büyük kısmında PKO saptanmıştır (81).

Gelişimsel açıdan bakıldığında lanugo, vellus ve terminal kıl olmak üzere 3 tip kıl vardır. Lanugo, erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. Vellus, yumuşak, kısa ve non-pigmente; terminal kıl, vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. T ve DHT vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümünde rol almaktadırlar.

Hirşutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur. Üreme çağındaki kadınlarda hirşutizmin % 70'inin nedeni PKOS'dur. Hirşutizme yol açabilen NKAH, Cushing Sendromu, hipertekozis, tiroid disfonksiyonu, androjen sekrete eden ovaryan ve/veya adrenal tümörler akılda bulundurulmalıdır. Hirşutizmi olan kadınlarda, androjen sekrete eden tümörler oldukça nadir olup % 0.5 oranında rastlanır (80).

Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi, vücudun 11 bölgeye ayrıldığı ve her bölgede terminal saç yoğunluğuna göre 0-4 arasında puan (maksimum 44 puan) verilen; hirşutizm derecesini öznel değerlendirilmek yerine niteleyici değerlendirilmeye olanak sağlayan bir sistemdir (80, 82). Günümüzde ise vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi kullanılmaktadır ve 8 puan ve üzeri hirşutizm olarak kabul edilmektedir (79).

Şekil 2.4'de Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sisteminde uygulanan vücut bölgesine göre skorlama görsellerle sunulmuştur.



Şekil 2.4. Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi (83).

Hirşutizmi olgularda yapılan çalışmalarda, 5 $\alpha$ -redüktaz enzim aktivitesinde artış saptanmış olup hiperandrojenizm, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü bu enzimin aktivitesini arttırmaktadır (84). Başlangıç testi olarak; adet ilk 4-10. günler arasındaki sabah açlık total testosteronu (tT) ölçülür. Risk faktörleri varlığında T miktarının normal ölçülmesi ya da antiandrojen tedaviye rağmen hirşutizmin progresyonu özel laboratuvarlarda SHBG ve sT ölçmeyi gerektirir. Ek testler DHEAS ve AS'dir. Ayırıcı tanıda, androjen salgılayan ovaryan ve adrenal tümörler düşünülmelidir. Hızlı gelişen hirşutizm ve virilizan bulgular, neoplastik bir etiyoloji için uyarıcı olmalıdır. T >300ng/dl, DHEAS > 800 $\mu$ g/dl olması adrenal tümörü ve over tümörünü akla getirmelidir. NKAH ise, 17-OHP düzeyinin erken folliküler fazda <2ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerler üzerindeki olgularda adreno kortiko tropik hormon (ACTH) uyarısı ile ölçülen 17-OHP düzeyinin >10ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliği tanısını koydurur (85).

#### **2.1.5.3. Menstrual Düzensizlik**

Menstrual düzensizlik PKOS'lu kadınlarda en sık başvuru nedenidir ve genellikle oligo-amenore şeklinde görülmektedir (76). PKOS'lu olguların % 50'sinde oligomenore ve % 20'sinde amenore izlenirken, ancak % 30 kadarında düzenli menstruasyon görülür (86). Çoğu çalışmada yılda 6 veya 8 gibi eşik değerlerin altındaki adet sayısı veya 45 günden daha uzun intermenstrual intervaller kronik oligo-anovulasyon olarak kabul edilmiştir (87, 89). Bu olgularda karşılanmamış östrojen nedeniyle bazen çok ağır kanamalar olabilmektedir. Bu olgularda, karşılanmamış östrojen nedeniyle oluşabilecek endometrial hiperplazi riskini göz ardı etmemek gerekir. Oligomenore bulgusu olan kadınların yaklaşık % 90'ında ve amenore bulgusu olanların % 30'unda ultrasonografik değerlendirme sırasında PKO saptanmaktadır (33, 90).

#### **2.1.5.4. İnsülin Direnci**

Daha önce söz edildiği gibi, insülin direnci ve hiperinsülinizm teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmakta ve karaciğerden SHBG üretimini azaltmaktadır. Hiperinsülinizmi azaltacak tedaviler, hem insülin direncinin hem de bunun neden olduğu hiperandrojenizmin uzun dönem etkilerini

önleyeceğinden, insülin direnci klinik açıdan önemli bir antite olarak kabul edilmektedir (54). İnsülin direncini ve düzeyini azaltan konservatif yöntemlerle ve ilaçlarla, PKOS'lu olguların androjen düzeylerinde azalma ve ovulatuvar fonksiyonlarında düzelme sağlanmıştır (88).

Çok sayıda test, PKOS'lu olgularda insülin direncini saptamak amacıyla kullanılsa da hangi testin daha iyi ve pratik olduğu konusunda henüz uzlaşmaya varılamamıştır. Öglisemik klemp tekniği sıklıkla altın standart olarak bilinse de pratik bir test olmadığından yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır (80). PKOS'lu olgularda yapılan çalışmalarda insülin duyarlılığını saptamada açlık glikoz/insülin oranının yararlı ve pratik olduğu belirtilmiştir (85).

PKOS'lu olguların tetkiklerinde, açlık kan şekeri (AKŞ) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri normal düzeylerde saptanırken, bu olguların bir kısmında oral glikoz tolerans testinde (OGTT) bozukluk saptanmaktadır. 75 gr glikoz verilerek yapılan 2 saatlik OGTT sonrası olguların yaklaşık % 40 kadarında bozulmuş glikoz toleransı saptanmıştır. Zayıf veya genç PKOS'lu olgularda, bozulmuş glikoz toleransı yüksek sıklıkta bulunmuştur. Ailede DM öyküsü, ileri yaş, obezite ve özellikle android tipte yağlanma bozulmuş glikoz toleransı açısından önemli risk faktörleridir (91).

8 - 12 saatlik açlık sonrasında oral olarak 75 gr glikoz yüklemeyi takiben 2. saat glikoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olması normal sayılmaktadır. AKŞ düzeyi 126 mg/dl'nin altında ve 2. saat glikoz düzeyleri 140-199 mg/dl ise bozulmuş glikoz toleransı tanısı konur. AKŞ değeri 126 mg/dl'nin üzerinde ya da 2. saat değeri 200 mg/dl'nin üzerinde ise DM tanısı konmaktadır. Bozulmuş glikoz toleransı DM için majör risk faktörüdür. Bu bireylerde bir diyetisyen yardımıyla kişiye uygun diyet önerileri ve farmakolojik yöntemlerle bozulmuş glikoz toleransının DM'ye ilerlemesinin önlenmesi PKOS'lu olgularda yaşam kalitesini önemli ölçüde artıracak bir yaklaşımdır.

## **2.1.6. PKOS'un Uzun Dönem Sağlık Riskleri**

### **2.1.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Dislipidemi**

PKOS'da hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle dislipidemi riski artar ve insülin direncinin de dislipidemiye katkıda bulunması sonucu yüksek serum

trigliserid (TG) düzeyleri ve LDL düzeylerinde artış gözlenir (92, 93). Postmenopozal kadınlardaki histopatolojik kanıtlar, PKOS hastalarının KVH gelişimi açısından 7 kat yüksek risk taşıdığını göstermiştir (93). PKOS'lu kadınlarda karotis arter intima kalınlığına ve koroner arter kalsifikasyonuna yönelik incelemeler, bu olgularda ateroseklozun normal populasyona göre daha erken yaşlarda gözlenebildiğini göstermiştir. İnsülin direnci ve obezite, KVH için bağımsız risk faktörleridir. İnsülin direnci olup non-obez PKOS'lu kadınlarda, HT sıklığında artış izlenmiştir. Obezite; HT ve koroner ateroskleroz için de bir risk faktörüdür (92, 94). PKOS'da endotel disfonksiyonunun ve tromboz eğiliminin arttığı gösterilmiştir (95, 96).

Ek olarak, PKOS hastalarında olduğu gibi PKOS'lu olan kadınların birinci derece akrabalarında da KVH risk artışı olduğu saptanmıştır (97). Ancak, bu bulgulara karşın, iki retrospektif kohort çalışmanın sonuçları, PKOS ve birkaç KVH risk faktörü öyküsü olan kadınların, yaş açısından eşleştirilmiş kontrollere göre koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite açısından farklı olmadığını göstermiştir (98, 99).

#### **2.1.6.2. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 DM**

Glikoz toleransı bozulmuş olan PKOS'lu hastalarda DM gelişim riski normal populasyondan 5-10 kat daha yüksektir (100, 101). Yapılan bir çalışmada, PKOS'u olan kadınlarda, normal glikoz toleransından bozulmuş glikoz toleransına dönüşümün yıllık hızı % 16 olarak bildirilmiştir (102). İnsülin direnci üzerine eklenen obezite, Tip-2 DM riskini önemli ölçüde arttırmaktadır.

Yaş, VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranının artması ve birinci dereceden akrabalarda DM öyküsünün varlığı, PKOS'da DM gelişme riskini arttıran faktörlerdir. Araştırmalarda, PKOS tanısı konan hastalarda glikoz intoleransının sıklığı % 30-35; Tip-2 DM'nin sıklığı % 7-10 olarak bulunmuştur (91, 101, 103). PKOS'u olmayan üreme çağındaki kadınlarda beklenen Tip-2 DM prevalansının % 0.7 olduğu düşünüldüğünde glikoz toleransı bozulmuş olan PKOS hastalarında DM görülme sıklığının yüksek olması daha anlaşılır hale gelmektedir (100, 104). PKOS hastalarının yanısıra, tüm birinci derece

akrabalarının da glikoz tolerans bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (105).

### **2.1.6.3. PKOS'da Malignite Gelişimi**

PKOS olgularında karşılaşılan anovulasyon süreci progesteronun yetersiz salınımına yol açar ve bu da endometriumun kronik olarak karşılanmamış östrojene maruz kalmasına neden olur. Böylece, endometrium devamlı olarak östrojenik uyarıyla karşı karşıya kalır ve bu hastalarda aralıklı ya da kesintisiz kırılma ve disfonksiyonel uterus kanamaları görülür. PKOS olgularında kronik karşılanmamış östrojen maruziyeti endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri sıklığında artışa yol açabilir. Ancak, kronik karşılanmamış östrojen PKOS'da endometrial patoloji gelişiminde suçlanan tek faktör değildir. Buna ek olarak; kronik hiperinsulinemi, serum IGF-1 düzeylerinde artış, hiperandrojenemi ve obesite de endometrial patolojinin oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir (106).

Endometrial kalınlık ile endometrial hiperplazi riski arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda, endometrial kalınlığı normal sınırlarda (5-12 mm) olan PKOS'lu olgularda bile uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti durumunda endometrial örnekleme gerektiği, diğer taraftan endometrial kalınlık >12 mm saptanması halinde klinik olarak hastalık riskinin az olduğu düşünülse bile endometrial örneklemenin yine yapılması gerektiği savunulmaktadır. Ancak, PKOS hastalarında endometrial kanser sıklığının ya da endometrial kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (30). Benzer şekilde, PKOS'lu hastalarda meme ve over kanseri sıklığında artış saptanmamıştır (98).

### **2.1.7. PKOS'da Tedavi**

PKOS'lu hastada tedavi bireye özgü olmalıdır. Hastanın yakınması infertilite ise, öncelikle bu yakınmaya yönelik tedavi planlanır ve ovulasyon için uygun tedavi rejimlerine başlanır. PKOS'lu olgularda tedavinin amaçları; hiperandrojenizmin ve/veya insülin direncinin neden olduğu hirsütizmi, akneyi, glikoz intoleransını, menstrual düzensizlikleri, dislipidemiye düzeltmek

karşılanmamış östrojen maruziyetine karşı endometriumu korumak ve hastanın kilo vermesini sağlamaktır.

#### **2.1.7.1. Kilo verme**

Diyette kısıtlama yaparak toplam beden ağırlığının % 5'i oranında kilo vermek bile menstrual işlevleri, androjen ve lipid düzeylerini düzeltmektedir (107). Ek olarak, kilo kaybıyla insülin direnci ve hiperinsülinemi de gerilemektedir. SHBG serum konsantrasyonlarında iki kat artışa, serbest testosteron düzeyinde, serum insülin ve IGF-1 konsantrasyonlarında düşüşe neden olmaktadır. PKOS'u olan obez kadınlarda kilo kaybı hiperandrojenizmin belirgin şekilde gerilemesine ve kadınların % 30'unda düzenli menstrual siklusun geri dönmesini sağlamaktadır (107, 108). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde; PKOS'u olan kadınlarda obezite tedavisinin koruyucu sağlık hizmetleri açısından önemli bir odak olduğu anlaşılabilir. Egzersiz, serum insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeylerini yükseltmekte ve IGF-1'in serum konsantrasyonlarında düşüşe neden olmaktadır (109).

#### **2.1.7.2. İnsülin Direncinin Tedavisi**

Bu amaçla antidiyabetikler olarak bilinen biguanidler ve thiazolidinedionlar kullanılır. Bu ilaçlar insülin sekresyonunu arttırmazlar, periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır ve dolaşımdaki insülin düzeyini azaltırlar ve nadiren hipoglisemiye yol açarlar. Metformin 3-6 ay kullanıldığında, hastaların yarısında ovulasyon sağlanır. Uzun dönem verilen tedavilerde androjen düzeylerini de azaltmaktadırlar. Ayrıca klomifen sitrata dirençli PKOS olgularında; % 37 oranında spontan ovulasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ovulasyon eşliğini düşürerek ve klomifen sitrat tedavisinde adjuvan ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (110).

#### **2.1.7.3. Anovülasyon ve Hirşutizm Tedavisi**

Bir antiöstrojen olan klomifen sitratın ovülasyon indüksiyonu üzerine etkili olduğu bilinmektedir. PKOS'lu olgularda ovulasyondaki başarı oranı % 75-80'dir (111, 112). Klomifan sitrat ile görülen çoğul gebelik oranı ise yaklaşık % 10'dur

(112). Klomifen sitrat tedavisine dirençli kadınların tedavisinde bir sonraki aşama gonadotropin stimülasyonudur (113). Gonadotropin stimülasyonu ile elde edilen gebelik % 50'dir (114).

Cerrahi over kama rezeksiyonu PKOS'u olan anovulatuvar kadınlarda ilk kullanılan tedavi yöntemidir. Ancak, bu yöntem cerrahi sonrası adezyonlara neden olduğu için sık olarak kullanılmamıştır. Günümüzde, daha az travmatik bir cerrahi tedavi yöntemi olarak "laparoskopik ovaryan drilling yöntemi" kullanılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen spontan ovülasyon ve konsepsiyon oranları oldukça yüksektir (115).

PKOS'u olan adolesanlardaki menstrual düzensizliklerin tedavisinde düşük doz OKS'lerin veya oral progestinlerin siklik uygulanmasının başarılı olduğu gösterilmiştir. Progestin tedavisi düzensiz menstrual kanamayı iyileştirir ve endometrial kanser riskini azaltır. Ancak, over kaynaklı androjen üretimini baskılamamaktadır (116). OKS'ler, menstrual döngüleri normalleştirir ve endometrial hiperplaziyi önler. OKS'ler hirsütizmi orta şiddette baskırlar (androjen düzeylerini % 50 oranında azaltırlar) (117). Hirsütizm kozmetik bir sorun olmasına karşın, kadınları psikolojik olarak da etkilemektedir. Kılların mekanik olarak ortadan kaldırılması, kozmetik görünümü iyileştirmekle birlikte altta yatan sorunlara engel olmamaktadır. EE + SA içeren OKS'ler ılımlı hirsütizm olgularında düzelme sağlayabilir. (SA antiandrojenik bir progestindir). Hirsütizmde düzelme, genellikle tedavinin 6. ayından sonra olur (118). Diğer yandan, OKS'ler, insülin duyarlılığı ve glikoz toleransını kötüleştirirler (119). Spinoralakton (25/100 mg x 2/gün) (120), non-steroidal antiandrojen flutamid (125-250 mg x 2/gün) (121), 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü finasterid (5 mg x 1/gün) (122) ve antifungal ajan ketakonazol (400 mg x 1/gün) (123) hirsütizm tedavisinde etkilidir. Söz edilen tüm tedavi yöntemlerinin teratojenik etkileri olabilir. Bu nedenle, uygun doğum kontrol yöntemi ile birlikte kullanılmalıdır.

## **2.2. PKOS ve Etinil Estradiol**

OKS'lerin PKOS'daki kullanımı, hirsütizm, akne ve menstrüal düzensizlik gibi belirtilere yöneliktir (124). OKS'ler , östrojen ve progesteron bileşenlerine ve diğer steroid hormonların reseptörlerine bağlanma profillerine göre sınıflanırlar

(125). PKOS'taki metabolik etkileri ile ilgili bulgular çelişkili olmakla birlikte, OKS'ler yaygın olarak kullanılmaktadır (126).

EE, diğer steroid yapıları hormonlar gibi gen ekspresyonunun regülasyonu yoluyla etki gösterir. Lipofilik bir hormon olarak, hücre çekirdeğindeki östrojen reseptörlerine bağlanır. Östrojen reseptörleri, kadın üreme sistemi, meme, hipofiz, hipotalamus, kemik, karaciğer ve diğer dokularda bulunur. Bu reseptörler, özgül nükleotid sekansları ile etkileşime girer ve hormon regülasyonuna katılan genlerin transkripsiyonunda değişiklikler olur. EE; kadın üreme sisteminde, fallop tüplerinde proliferasyona ve farklılaşmaya neden olurken, tubal kas aktivitesini de artırır. Ayrıca EE, servikal mukus su içeriğini ve miyometriyum kasılmalarını artırır. EE'nin kemik rezorpsiyonunu bloke ettiği de bilinmektedir.

### **2.2.1. PKOS, Etilin Estradiol ve İnsülin Duyarlılığı**

OKS'lerin glukoz metabolizması üzerine etkilerini sağlıklı kadınlarda değerlendiren ilk çalışmalar, bu ilaç grubunun glikoz toleransı üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalar, OKS tedavisinin yüksek doz rejimleri ile uygulandığı 1960'lı yıllarda yürütülmüştür (örneğin, 50 µg veya daha yüksek dozlarda EE içeren OKS'ler) (127, 128).

OKS tedavisi uygulanan PKOS'lu kadınlarda Tip 2 DM gelişme riskini değerlendiren özgül kohort çalışması ya da randomize klinik çalışma yoktur. "Nurse's Health Study (NHS)" tarafından yapılan iki kohort çalışmasında, OKS kullanan sağlıklı kadınlarda Tip-2 DM gelişme riski değerlendirilmiştir. On iki yıllık izlem yapılan ilk çalışmada, OKS kullanım öyküsü varlığında Tip-2 DM riskinin arttığı saptanmıştır (129). Ancak, bu çalışmanın yapıldığı yıllarda da OKS'ler yüksek dozlarda kullanılmaktadır. İkinci kohort çalışmasının sonuçları ise, daha önce düşük doz OKS kullanan sağlıklı kadınlarda Tip-2 DM gelişme riskinin kullanmayanlardan farklı olmadığı bulunmuştur (130). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde Tip 2 DM'si olmayan kadınlarda hormonal kontraseptif kullanımının, karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (131).

PKOS'u olan kadınlarda OKS'lerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Altı ay boyunca 35 µg EE ve 250 µg norgestimate içeren OKS kullanan PKOS'lu 25 hasta ile yapılan bir çalışmada, OKS kullanımının insülin duyarlılığını değiştirmeksizin, açlık serum insülininde (ASI) artışa neden olduğu bulunmuştur (132). PKOS'u olan adolesanlarla yapılan bir çalışmada, 35 µg EE ve 2 mg SA içeren on iki aylık OKS tedavisinin insülin duyarlılığını azalttığı gözlenmiştir (19). PKOS'da OKS ve metformin kullanımını değerlendiren bir meta-analizde, metforminin açlık serum insülin düzeyini OKS'lerden daha iyi bir şekilde düşürdüğü, ancak açlık kan şekeri veya Tip 2 DM gelişimi açısından iki ilaç arasında fark olmadığı saptanmıştır (133). Bu bağlamda, PKOS'u olan kadınlarda düşük EE içeren (< 50 µg) OKS'lerin kullanılması akla uygun gibi görünmektedir.

### **2.2.2. PKOS, Etinil Estradiol ve Lipid Metabolizması**

Dislipidemi, PKOS'u olan kadınların beden ağırlığından bağımsız olarak gözlenen bir durumdur (134). PKOS'da, TG, LDL kolesterol ve total kolesterol (TOT-K) düzeyleri artarken, HDL kolesterol düzeyi azalmaktadır (135).

İdeal bir OKS'nin, arteriyel hastalıklar için risk oluşturabilecek metabolik parametrelerle etkileşmemesi gerekir. PKOS'u olan 15 kadının katıldığı bir çalışmada, 35 µg EE + 2 mg SA içeren OKS tedavisinin lipid profillerinde herhangi bir olumsuz değişime neden olmadığı bulunmuştur. HDL düzeylerinde ise yükselme gözlenmiştir (136). Bir yıllık izlem boyunca 35 µg EE + 2mg SA kullanan adolesanlarda, TOT-K, LDL ve HDL düzeylerinde yükselme gözlenmiştir (134). Ek olarak, OKS kullanımının genç veya adolesan PKOS olgularında adiponektin düzeylerini yükselttiği bulunmuştur (137).

### **2.2.3. PKOS, Etinil Estradiol ve Hiperandrojenizm**

OKS'lerin, androjen sentezi ve metabolizması üzerine farklı düzeylerde etkisi olduğunu dair kanıtlar vardır. Bazı çalışmalar, OKS kullanımı sırasında over kaynaklı androjen üretiminde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir. OKS'lerin östrojen bileşeni, LH salgısının baskılanmasına ve over kaynaklı androjen üretiminin azaltılmasına yardımcı olur. Ek olarak, östrojen, SHBG'nin

hepatik üretimini artırarak androjen reseptörlerine bağlanan sT fraksiyonunu azaltmaktadır (30). PKOS'u olan 14 adolesan katıldığı bir çalışmada, on iki ay boyunca uygulanan 35 µg EE + 2 mg SA kombinasyonunun hirşutizm skorlarında düşüş, serum androjen düzeylerinde azalma ve SHBG düzeylerinde artışa neden olduğu bulunmuştur (134).

#### **2.2.4. PKOS, Etinil Estradiol ve Beden Ağırlığı**

OKS kullanan hastalarda ağırlık artışını açıklamak amacıyla çok çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, artan sıvı retansiyonu, karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler veya sıvı alımının artmasına neden olan beyin metabolizması değişiklikleridir. Ek olarak, tokluk hissini uyarıcı bir hormon olan kolesitokinin OKS kullananlarda baskılandığı bildirilmiştir. Böylece, iştah artışı ve sonrasında kilo alımı ortaya çıkıyor olabilir (138). PKOS'u olan 19 kadınla yapılan bir çalışmada yedi ay boyunca sürdürülen 35 µg EE + 2 mg SA içeren OKS tedavisinin kilo alımına neden olduğu saptanmıştır (139). PKOS'u olan on dört olgunun, yukarıda söz edilen tedavi rejimi ile değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, on iki aylık tedavi sonunda VKİ ve bel-kalça oranı (BKO) değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (134).

#### **2.3. Adipositokinler ve PKOS**

Yağ dokusu çeşitli biyoaktif peptitler ve adipokinler salgılayarak vücut metabolizmasında lokal ve sistemik düzeyde etkiler oluşturan aktif endokrin bir organdır (6). Bu dokudan, adipokin veya adipositokin adını verdiğimiz biyoaktif peptitler salgılanmaktadır (140). Rezistin, IL-6, TNF-α, IGF-1, CRP, seks hormonları, adiponektin ve apelin insülin direnci ile ilişkili adipositokinlerdir.

##### **2.3.1. Rezistin**

Rezistin, 2001 yılında, bir antidiyabetik ilaç olan thiazolidinedionların (TZD) etkileri araştırılırken, adiposit farklılaşması sırasında artan ve TZD ile in vitro olarak down regülasyona uğrayan yeni bir mRNA'nın keşfedilmesi sonrasında tanımlanmış olan 12- kDa ağırlığında yağ hücresinden salgılanan bir polipeptiddir. Sisteinden zengin C-terminal bölgesi nedeniyle, rezistin benzeri moleküller adı verilen bir protein ailesi içinde yer alır (8).

Rezistin in vivo ve in vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur. Obezite ve Tip-2 DM ile bağlantılı bir hormon olup periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olarak tanınmaktadır (142, 143). Obezite ve insülin rezistansı oluşturulan sıçanlarda artmış serum rezistin düzeyi, obezite, bozulmuş insülin duyarlılığı ve bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkili olarak bulunmuştur (8). Sıçanlarla yapılan çalışmalarda rezistinin esas etkisini karaciğer üzerine gösterdiği ve hepatik insülin rezistansı oluşturduğu bildirilmiştir (143, 144). Farelerde yapılan başka bir çalışmada rezistin ekspresyonu, viseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 15 kat fazla bulunmuştur (145).

Yağ hücresi kültürlerine sentetik rekombinant rezistin uygulanması sonucu, insülinle uyarılan glikoz alımında bozulma olduğu, antirezistin antikörlerinin ise bu bozulmayı engellediği görülmüştür. Benzer şekilde farelerde rekombinant rezistin ile in vivo tedavi sonucu, insülin direncinin arttığı, rezistinin immunonötralizasyonu sonucunda ise tam tersi etkiler olduğu gözlenmiştir (8). Ayrıca, öglisemik hiperinsülinemik koşullarda, rezistin infüzyonunun, hepatik insülin direncine yol açtığı tespit edilmiştir (143).

Rezistin insanlarda, yüksek oranda kemik iliği ve periferik mononükleer hücreler tarafından eksprese edildiği, az bir oranda da akciğer, plasental doku ve pankreasın  $\beta$  hücrelerinden eksprese edildiği ileri sürülmüştür (146).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, rezistin geninden yoksun hayvanlarda, yağdan zengin diyet uygulayarak oluşturulan obezite ve insülin direnci modelinde, kilo eşleştirilmiş kontrollere göre, açlık glikozunda azalma tespit edilmiştir ve rezistinin hiperglisemi ve obezite ile ilişkili insülin direncinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (145).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif klinik çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve yazılı olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya üreme çağındaki PKOS tanısı konulan 38 hasta ile başlandı ancak 8 hasta tedaviye devam etmedikleri için çalışma dışında bırakıldı ve çalışma 30 hasta ile tamamlandı.

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Hasta grubunu oluşturan PKOS'lu olgulara daha önceden PKOS tanısı konmamış ve hastalara mevcut şikayetleri için daha önceden herhangi bir tedavi verilmemişti. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (KVH, tiroid hastalığı, HT, DM, malignite, kronik böbrek hastalığı, vb.), son 3 ay içerisinde OKS veya antidiyabetik, antihipertansif, antiobezite, antihiperlipidemik, glukokortikoid ve ovulasyon indüksiyonu gibi tedavi ajanlarından herhangi birini kullanan olgular çalışma dışında tutuldu. PKOS'lu olgularda NKAH, androjen sekrete eden tümörler, hiperprolaktinemi şüphesi olanlar ekarte edildi. 38 yaş üzeri ve/veya hipoestrojenizm belirtileri olan olguların menstrual düzensizlikleri menopoza bağlı olarak oluşabileceğinden bu olgular çalışma dışı bırakıldı.

Polikliniğimize hirsütizm, infertilite ve adet düzensizliği, akne yakınması ile başvuran bu olgular PKOS yönünden prospektif olarak değerlendirildi ve PKOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı (75).

- 1- Oligo ve/veya anovulasyon
- 2- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3- Polikistik overler (ultrasonografi eşliğinde)

Buna göre oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over görüntüsü olarak kabul edilen 3 kriterden ikisinin bulunması ile PKOS tanısı konuldu.

Bu tanı kriterlerindeki oligo-anovulasyon yılda 8'den az veya 45 günden daha uzun aralıklarla adet görme şekli; adet düzensizliği (oligo-amenore) olarak kabul edildi. Menstruasyonun erken foliküler fazında (menstruasyonun 2-5. günleri arasında) virjin olmayan olgular transvaginal USG (Logic P5, GE Medical Systems, 5 MHz transvaginal probe) ile virjin olgular transabdominal USG (Logic P5, GE Medical Systems, 3–5 MHz transabdominal probe) ile değerlendirildi. En az bir overde 2- 9 mm arası 12 adet ve üzerinde antral follikülün görülmesi PKO görüntüsü olarak kabul edildi. PKOS düşünülen fakat USG incelemesi sırasında dominant folikül (>10 mm.) veya korpus luteum saptanan olgular bir sonraki siklusta değerlendirildi.

İlk başvuru esnasında hastaların boyları ayakta dik duracak şekilde ayakkabılar çıkartılarak santimetre (cm) cinsinden ölçüldü ve kiloları ise üzerinde ekstradan ağırlığa neden olacak kıyafetler, ayakkabı ve botlar çıkartılarak kilogram (kg) cinsinden ölçüldü. Tüm bu ölçümler vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m<sup>2</sup>) olarak kg/m<sup>2</sup> cinsinden VKİ hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre VKİ< 25 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlar normal; 25 ile 30 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar fazla kilolu; ≥30 kg/m<sup>2</sup> olanlar obez kabul edildi.

Hastaların bel çevreleri ve kalça çevreleri hastalar ayakta ve kollar yanda olacak şekilde, bel çevresi için umbilikus noktası esas alınarak cm cinsinden, kalça çevresi için ise büyük torakanter düzeyi esas alınarak en geniş yerinden cm cinsinden ölçüldü. Bu değerlerle BKO hesaplandı. Ölçüm sırasında sabit gerilim destekli mezura kullanıldı. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP III) belirlediği bel çevresi için ≥88 cm olan kadınlar santral obez; <88 cm olanlar ise normal olarak kabul edildi.

Diyastolik kan basıncı (DKB) ve sistolik kan basıncı (SKB) ölçümü için hastalarımız oturur pozisyonda civalı manometre ile brakial arter üzerinden gerçekleştirildi. Steteskop yardımı ile ilk duyulan Korotkoff I sesi sistolik, Korotkoff V sesi diastolik kan basıncı ile uyumlu kabul edilerek mmHg cinsinden kaydedildi.

Tüm olgulardan, erken foliküler fazda (adetin 2-5. günlerinde) 8-12 saat açlık sonrasında, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, total kolesterol (TOT-K),

LDL Kolesterol (LDL), HDL Kolesterol (HDL), Trigliserid (TG), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), prolaktin (PRL), kortizol, lüteinize edici hormon (LH), follikül stümulan hormon (FSH), total testosteron (tT), serbest testosteron (sT), sex hormone binding globulin (SHBG) , estradiol (E2), dehidro epianderson sülfat (DHEAS) ,17 hidroksiprogesteron (17-OHP), androstenedion (AS) ve rezistin serum düzeylerini değerlendirmek için antekubital venöz kan örnekleri alınarak rezistin dışındaki parametreler hemen çalışıldı. Rezistin için alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip, serumları ayrılarak – 80 °C' de saklandı.

75 gram OGTT'de oral olarak 75 gram glikoz verilmesinin ardından 60. ve 120. dakikalarda alınan kan şekeri ölçümleri yapıldı. 120. dakika kan şekeri <140mg/dl = normal, 140–199 mg/dl= bozulmuş glikoz toleransı, >200 mg/dl = Tip 2 DM olarak kabul edildi (147).

Homeostasis Model of Assesment – Insulin Resistance (HOMA-IR) ve ve açlık plazma glikoz/açlık plazma insülin oranı (AKŞ/API), olguların insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanıldı. HOMA-IR, [Açlık plazma glikozu (mg/dL) x açlık plazma insülin ( $\mu$ IU/mL)] /405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR'in 2.77 üzerindeki değerleri insülin direnci olarak kabul edildi (148). Olguların biyokimyasal hiperandrojenizm açısından değerlendirilmesinde kullanılan metotlardan biri, serbest androjen indeksi (FAI)'nin belirlenmesi idi. Serbest androjen indeksi : ( tT (nmol/L) / SHBG(nmol/L) ) x100 formülü ile hesaplandı. Menstruasyonun 2.-5. günlerinde hiperandrojenemi laboratuvar tanısı için serum tT ve DHEAS düzeylerine bakıldı ve tT> 80 ng/dl ve DHEAS> 330 ng/dl degerler yüksek olarak kabul edildi. Klinik hiperandrojeneminin tespiti için üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk hirsütizm yönünden değerlendirildi. Hirsütizm değerlendirilmesinde modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanıldı (Sekil 4). Bu sisteme göre her bölgeye 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. Bu skorlama sisteminde 8 ve üzeri değerler hirsütizm olarak kabul edildi (<8 hafif hirsütizm, 8-15 orta hirsütizm,  $\geq$ 15 şiddetli hirsütizm) ve serum sabah tT, DHEAS, PRL, sT3, sT4, TSH, FSH, LH, E2 düzeyleri çalışıldı.

Çalışmamıza katılan PKOS olgularının antropometrik ölçümleri ve rezistin düzeyi ölçümleri, üç ay boyunca sıklık EE 35 µg+ 2 mg SA kombinasyonu uygulandıktan sonra tekrarlandı. Seçilen hasta grubuna bu ilaç kombinasyonunu; menstrüel siklusun ilk beş günü içerisinde günde bir tablet olarak her gün aynı saatte olacak şekilde 21 gün süresince düzenli olarak kullanmaları ve son haptan sonra 7 gün ara verilip ertesi gün aynı düzende yeni kutuya tekrar başlamaları önerildi.

### **3.2. Laboratuvar Ölçümleri**

Serum glikoz düzeyi fotometrik yöntem ile TOT-K, TG, HDL ve LDL ise enzimatik kolorimetrik yöntemle Cobas 6000 C501/C 601 Roche Hitachi biyokimya analiz cihazında ölçüldü.

TSH, FSH, LH, E2, PRL, DHEAS, tT ve insülin elektrokemilüminesans yöntemi ile Roche Hitachi Cobas 6000 cihazında ile çalışıldı.

sT (Kit: Active free testosteron, Immunotech) radio immuno assay yöntemiyle, SHGB (Kit: SHBG, Roche) elektrokemilüminesans yöntemiyle 17αOHP (Kit:17 –alfa OH progesteron, MP Biomedicals, LLC) radio immuno assay yöntemiyle çalışıldı.

Rezistin (Kit: Human Rezistin, Millipor) marka ticari kitler kullanılarak enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) metoduyla EL\*808 BioTek cihazında çalışıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 20 kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama (ort) ± standart sapma (SS) ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde; ve nominal ve ordinal değişkenler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilks Testi* ile değerlendirildi. Parametrelerin tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası (TS) düzeyleri *Wilcoxon Signed Rank Test* ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin

ilişkileri *Spearman Korelasyon Testi* ile değerlendirildi.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmayı toplam 30 hasta tamamlamıştır ve çalışmaya katılan olguların yaş ve boy ortalaması Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan olguların yaş ve boy ortalamaları.

	Ort	SS	Ortanca	Min	Maks
Yaş (yıl)	22.70	3.57	22.00	17.00	30.00
Boy (cm)	161.10	5.14	163.00	150.00	168.00

Olguların medeni durumları Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Olguların medeni durumlarına ait dağılım.

	n	%
Medeni durum		
Bekar	22	73.3
Evli	8	26.7

Olguların ilk başvuru sırasındaki yakınmaları Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Olguların ilk başvuru sırasında yakınması dağılımı.

İlk başvuru yakınması	n	%
Oligomenore	8	26.7
İnfertilite	0	0
Hirşutizm	0	0
Akne	0	0
Oligomenore ve hirşutizm	4	13.3
Oligomenore, hirşutizm ve akne	5	16.7
Oligomenore ve infertilite	4	13.3
Hirşutizm ve infertilite	0	.0
Oligomenore ve akne	7	23.3
Oligomenore, hirşutizm ve infertilite	1	3.3
Akne ve hirşutizm	0	.0
Oligomenore, hirşutizm, akne ve infertilite	1	3.3

Olguların İlk başvuru sırasında saptanan bulguları Tablo 4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Olguların ilk başvuruda saptanan bulguları.

		n	%
Galaktore	Yok	30	100.0
	Var	0	0
Hirşutizm	Yok	18	60.0
	Var	12	40.0
Akne	Yok	16	53.3
	Var	14	46.7
Oligomenore	Yok	0	0
	Var	30	100.0
İnfertilite	Yok	24	80.0
	Var	6	20.0
Alopesi	Yok	21	70.0
	Var	9	30.0

Olguların Ferriman Gallwey skoru, hirşutizm, akne ve alopesi şiddetlerine göre dağılımları Tablo 4.5'de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Olguların Ferriman Gallwey (FG) skoru, hirsütizm, akne ve alopesi şiddetlerine göre dağılımları.

		Ort	SS	Ortanca	Min	Maks
Ferriman Gallwey Skoru		7.70	5.21	7.00	0	27.00
		n		%		
Hirsütizm derecesi	Yok	0		0		
	Hafif hirsütizm (<8)	15		50		
	Orta hirsütizm(8-15 arası)	14		46.7		
	Şiddetli hirsütizm (≥15)	1		3.3		
Akne derecesi	Yok	2		6.7		
	Hafif	19		63.3		
	Orta	8		26.7		
	Şiddetli	1		3.3		
Ludwig alopesi sınıflaması	Yok	22		73.3		
	Hafif	8		26.7		
	Orta	0		0		
	Şiddetli	0		0		

Olguların siklus uzunluğu ve siklus şekillerine ait ortalamalar Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Olguların siklus uzunluğu ve siklus şekli dağılımları.

		Ort	SS	Ortanca	Min	Maks
Siklus uzunluğu (gün)		55.83	7.78	55.00	30.00	80.00
		n		%		
Siklus şekli	Ömenore	0		0		
	Oligomenore	30		100		
	Polimenore	0		0		
	Amenore	0		0		

Olguların sağ ve sol over antral folikül sayılarına ait ortalamalar ve PKO gözlenme sıklığı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Olguların sağ ve sol overlerindeki antral folikül sayıları ve PKO gözlenme sıklığı.

		Ort	SS	Ortanca	Min	Maks
Sağ over antral folikül sayısı		18.60	5.78	19.00	5.00	32.00
Sol over antral folikül sayısı		18.16	5.78	17.00	8.00	34.00
		n			%	
Sağ over	PKO (-)	2			6.7	
	PKO (+)	28			93.3	
Sol over	PKO (-)	1			3.3	
	PKO (+)	29			96.7	

Olguların sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerlerine ait ortalamalar Tablo 4.8'de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Olguların sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değerleri.

		Ort	SS	Ortanca	Min	Maks
SKB (mmHg)		117.67	6.79	120.00	100.00	130.00
DKB (mmHg)		74.83	5.94	75.00	60.00	85.00

Olguların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen antropometrik parametrelere ait değerler Tablo 4.9'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Olguların tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) ölçülen antropometrik parametrelere ait değerler.

	Zaman noktası										p		
	TÖ					TS							
	Ort	SS	Ortanca	Min	Maks	Ort	SS	Ortanca	Min	Maks			
Vücut Ağırlığı (kg)	64.12	12.07	60.00	49.00	92.50	64.28	11.79	60.50	50.00	91.50	0.140		
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24.68	4.62	24.30	17.90	34.70	25.20	4.72	25.23	18.20	34.35	0.063		
Bel çevresi (cm)	77.07	11.18	76.00	62.00	103.00	77.07	11.18	76.00	62.00	103.00	1.000		
Kalça Çevresi (cm)	94.03	9.34	92.00	83.00	119.00	94.03	9.34	92.00	83.00	119.00	1.000		
Bel/ Kalça oranı	0.81	0.05	0.83	0.73	0.88	0.81	0.05	0.83	0.73	0.88	1.000		
		n			%			n			%		
VKİ	≤25 kg/m <sup>2</sup>	15			50			15			50		
	25-30 kg/m <sup>2</sup>	11			36.7			11			36.7		
	≥30 kg/m <sup>2</sup>	4			13.3			4			13.3		
BÇ	Normal	24			80			24			80		
	Yüksek	6			20			6			20		
Bel/ Kalça oranı	Normal	12			40			12			40		
	Yüksek	18			60			18			60		

Wilcoxon Singned Ranks Test

Olguların AKŞ, FSI, AKŞ/API oranı, HOMA-IR ve OGTT ortalamaları Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Olguların AKŞ, AKŞ/API oranı, HOMA-IR ve OGTT değerleri.

	Ort	SS	Ortanca	Min	Maks
AKŞ (mg/dl)	83.90	6.98	84.50	70.00	95.00
AKŞ/API oranı	24.18	16.87	23.53	2.78	46.00
HOMA-IR	1.67	1.73	0.69	0.37	6.01
75 gr OGTT (mg/dl olarak 2. saat değeri)	104.43	20.76	102.00	66.00	152.00

Açlık kan şekeri (AKŞ); Açlık plasma insülini (API); Oral glukoz tolerans testi (OGTT); Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance (HOMA-IR)

Olguların AKŞ, AKŞ/API oranı, HOMA-IR ve OGTT sonuçlarına göre dağılımları Tablo 4.11'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Olguların AKŞ, AKŞ/API oranı, HOMA-IR ve OGTT sonuçlarına göre dağılımları.

		n	%
AKŞ	Normal (<110)	30	100.0
	BGT (110-126 arası)	0	0
	DM (>126)	0	0
AKŞ/API oranı	Normal (>6)	24	80.0
	Anormal (<6)	6	20.0
HOMA-IR	Normal HOMA-IR ( $\leq 2.77$ )	24	80.0
	Yüksek HOMA-IR (>2.77)	6	20.0
OGTT	Normal (<140)	29	96.7
	BGT (140-199 arası)	1	3.3
	DM (>200)	0	0

Açlık kan şekeri (AKŞ); Açlık plasma insülini (API); Oral glukoz tolerans Testi (OGTT); Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance (HOMA-IR)

Olguların lipid profili değerleri Tablo 4.12'de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Olguların lipid profili değerleri.

		Ort	SS	Ortanca	Min	Maks
HDL (mg/dl)		49.17	15.04	42.00	27.00	95.00
LDL (mg/dl)		94.07	29.52	92.50	27.00	193.00
TOT-K (mg/dl)		172.63	32.60	165.50	118.00	269.00
TG (mg/dl)		86.27	41.73	76.50	32.00	234.00
		n		%		
HDL (mg/dl)	Normal ( $\geq 50$ )	2		6.7		
	Düşük (<50)	28		93.3		
LDL (mg/dl)	Normal ( $\leq 100$ )	22		73.3		
	Yüksek (>100)	8		26.7		
TOT-K (mg/dl)	Normal ( $\leq 200$ )	24		80		
	Yüksek (>200)	6		20		
TG (mg/dl)	Normal ( $\leq 150$ )	28		93.3		
	Yüksek (>150)	2		6.7		

Olguların hormon profili değerleri Tablo 4.13’de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Olguların hormon profili değerleri.

	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>
FSH (mIU/ml)	4.89	1.12	4.84	2.90	7.84
LH (mIU/ml)	8.15	4.86	7.59	2.50	21.60
LH/FSH oranı	1.66	0.87	1.75	0.50	4.00
E2	44.06	19.18	38.75	20.00	94.90
Prolaktin (ng/ml)	16.55	7.49	16.35	5.49	32.80
TSH (uIU/ml)	2.13	0.88	2.17	0.44	3.97
sT (pg/ml)	1.88	0.51	1.80	0.90	3.00
tT (ng/dl)	42.25	13.65	41.90	20.00	70.40
SHBG (nmol/l)	24.48	8.97	22.04	14.07	42.20
FAI	6.24	1.77	5.68	4.22	11.71
17-OHP (ng/ml)	1.34	0.39	1.34	0.43	1.99
DHEAS (ug/dl)	261.28	67.30	245.50	107.00	392.00

Folikül stimüle edici hormon (FSH); Lüteinize edici hormon (LH); Estradiol (E2); Prolaktin (PRL); Tiroid stimulan hormon (TSH); Serbest testosteron (sT); Total testosteron (tT); Sex hormone binding globulin (SHBG); Serbest androjen indeksi (FAI) ; Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) , 17-OH Progesteron (17-OHP)

Olguların prolaktin, TSH, sT, tT, 17-OHP ve DHEAS kesme noktalarına göre dağılımları Tablo 4.14’de verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Olguların prolaktin, TSH, sT, tT, 17-OHP ve DHEAS kesme noktalarına göre dağılımları.

		n	%
PRL (ng/ml)	Normal (1.9-25 arası)	26	86.7
	Yüksek (>25)	4	13.3
TSH (uIU/ml)	Düşük (<0.4)	0	0
	Normal (0.4-4 arası)	30	100
	Yüksek (>4)	0	0
sT (pg/ml)	Normal (≤3.1)	30	100.0
	Yüksek (>3.1)	0	.0
tT (ng/dl)	Normal (≤80)	29	96.7
	Yüksek (>80)	1	3.3
17-OHP	Normal (0.2-2 arası)	30	100
	Yüksek (>2)	0	0
DHEAS (ug/dl)	Normal (35-430 arası)	30	100
	Yüksek (>430)	0	0

Prolaktin (PRL); Tiroid stimulan hormon (TSH); Serbest testosteron (sT); Total testosteron (tT); 17-OH Progesteron (17-OHP); Dehidroepianderson sülfat (DHEAS)

Olguların tedavi öncesi rezistin değerleri ile tedavi sonrası rezistin düzeyleri Tablo 4.15'de verilmiştir.

**Tablo 4.15.** Olguların tedavi öncesi (TÖ) ve tedavis sonrası (TS) ölçülen rezistin düzeyi değerleri.

	Zaman noktası										p
	TÖ					TS					
	Ort	SS	Ortanca	Min	Maks	Ort	SS	Ortanca	Min	Maks	
Rezistin (ng/ml)	1.06	0.29	1.02	0.63	1.71	1.06	0.29	1.02	0.63	1.70	0.195

Wilcoxon Singned Ranks Test

Tedavi öncesinde olguların rezistin değerleri ile antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.16'da verilmiştir.

**Tablo 4.16.** Tedavi öncesinde olguların rezistin değerleri ile antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkiler.

		VA (kg)	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	BÇ (cm)	KÇ (cm)	Bel/kalça oranı
Rezistin (ng/ml)	r	0.939	0.940	0.955	0.901	0.797
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Spearman's rank correlation

Tedavi öncesinde, olguların rezistin değerleri ile AKŞ, API, AKŞ/API HOMA-IR, OGTT, HDL, LDL, TG değerleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.005$ ).

Tedavi öncesinde olguların rezistin değerleri ile LH, FSH, LH/FSH oranı, E2 ve PRL değerleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.17'de verilmiştir.

**Tablo 4.17.** Tedavi öncesinde olguların rezistin değerleri ile LH, FSH, LH/FSH oranı, E2 ve PRL değerleri arasındaki ilişkiler.

		LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	LH/FSH oranı	E <sub>2</sub> (pg/ml)	PRL (ng/dl)
Rezistin (ng/ml)	r	-0.374	-0.181	-0.385	0.173	0.028
	p	0.041	0.337	0.036	0.359	0.882

Spearman's rank correlation

Lüteinize edici hormon (LH); Follikül stimüle edici hormon (FSH); Estradiol (E2); Prolaktin (PRL)

Tedavi öncesinde, olguların rezistin değerleri ile sT, tT, SHBG, FAI, 17-OHP ve DHEAS değerleri arasında ilişki Tablo 4.18'de verilmiştir.

**Tablo 4.18.** Olguların rezistin değerleri ile sT, tT, SHBG, FAI, 17-OHP ve DHEAS değerleri arasındaki ilişkiler.

		sT (pg/ml)	tT (ng/ml)	SHBG nmol/l	FAI	17-OHP (ng/ml)	DHEAS (ug/dl)
Rezistin (ng/ml)	r	-0.130	0.165	-0.135	0.327	0.124	0.514
	p	0.494	0.384	0.477	0.078	0.513	0.004

Spearman's rank correlation

Serbest testosteron (sT); Total testosteron (tT); Sex hormone binding globulin (SHBG); Serbest androjen indeksi (FAI) ; Dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) , 17-OH Progesteron (17-OHP)

## 5. TARTIŞMA

Sonuçlarımız, PKOS olgularında üç aylık siklik 35 µg EE + 2 mg SA içeren OKS tedavisinin rezistin düzeyleri üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Bu tedavi rejimi, VKİ ve BKO'yu kapsayan antropometrik ölçümlerde anlamlı değişiklik yapmadı. Rezistin düzeyleri ile VKİ ve BKO arasında güçlü pozitif ilişki saptadık. Karbonhidrat ve lipid parametreleri ile rezistin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki yoktu. Rezistin ile DHEAS arasında pozitif ilişki vardı.

Bazı çalışmalarda, PKOS olgularının rezistin düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı bildirilmişken (149-151); diğer çalışmalarda, PKOS olgularının rezistin düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (152-156). PKOS hastaları ile sağlıklı ve yaş açısından eşleştirilmiş PKOS'u olmayan ve invitro fertilizasyon uygulanan kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grubun rezistin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (149). Bir çalışmada, fazla kilolu ve obez PKOS olgularının rezistin düzeylerinin, normal kilodaki PKOS olguları ve PKOS'u olmayan normal kilodaki olguların rezistin düzeylerinden yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, normal kilodaki PKOS'u olan ve olmayan olguların rezistin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (150). Diğer bir çalışmada, obez ve normal kilolu PKOS olguların serum rezistin düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir (151). İnsülin direnci olan ve olmayan PKOS hastaları ve insülin direnci olan ve olmayan kontrollerin değerlendirildiği bir çalışmada, bu dört grubun rezistin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. İnsülin direnci olan ve olmayan PKOS hastalarının rezistin mRNA ekspresyonları arasında da fark olmadığı saptanmıştır (157). İnsülin direnci olan ve olmayan PKOS hastalarının değerlendirildiği diğer bir çalışmada, bu iki grubun serum rezistin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (158). Yirmi dört PKOS olgusunun değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçları, bu olguların hiçbirinde hiperrezistinemi saptanmadığını göstermiştir (159). Aşağıda sözü edilen çalışmalarda ise farklı sonuçlar gözlenmiştir. Bu çalışmalardan birinde, normal ve obez PKOS hastalarının rezistin düzeylerinin kontrollerden yüksek olduğu gözlenmiştir (152). İkinci çalışmada, PKOS olgularının rezistin mRNA ekspresyon düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmuştur (156). Üçüncü

çalışmada, PKOS tanısı konmuş kadınların rezistin düzeylerinin kontrollerden yüksek olduğu belirlenmiştir. Sözü edilen son çalışmada, menstrual döngüsü düzensiz olan PKOS olgularının rezistin düzeyleri, döngüleri düzenli olan kadınlardan yüksek bulunmuştur (160). PKOS olgularında rezistin düzeyinin artıp artmadığını değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. PKOS olgularında, rezistin düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları da tutarsızlık göstermektedir. Bir çalışmada, PKOS olgularında, insülin direnci ile rezistin düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (158). Diğer bir çalışmada da, obez ve obez olmayan PKOS olgularının serum rezistin düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (155). Bazı çalışmaların sonuçları ise, böyle bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. PKOS olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, rezistin düzeyi ile insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (151). Diğer bir çalışmada, PKOS hastalarında serum rezistin düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (18). PKOS olgularının değerlendirildiği iki çalışmada, rezistin düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (159, 161). Normal ve obez PKOS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, rezistin düzeyleri ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlenmiştir (152). Bizim çalışmamızın sonuçları, PKOS olgularının rezistin düzeyleri ile insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR düzeyleri arasında ilişki olmadığını gösterdi. PKOS olgularında, rezistin düzeyi ile insülin direncinin ilişkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Literatürdeki sonuçların farklılığı, çalışma desenlerinin örneklem özellikleri ve biyokimyasal belirteçlerin ölçüm yöntemleri açısından farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmalara dahil edilen PKOS olgularının yaşları ve VKİ'leri heterojenite (çalışmalara normal kilolu ve/veya fazla kilolu ve/veya obez PKOS olguları dahil edilmiştir) göstermektedir. Kullanılan ölçüm teknikleri bağlamında ise, örneğin, "serum rezistin düzeylerinin -40 °C'de uygulanan santrifüj sonrasında ölçülen düzeylerinin, -80 °C'de uygulanan santrifüj sonrasında ölçülen düzeylerinden farklı olduğu" akılda tutulması gereken bir konudur (162).

PKOS olgularının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada, serum rezistin düzeyi ile AKŞ ve OGTT<sub>2. saat</sub> glikoz düzeyi ve serum insülin düzeyi arasında herhangi bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (150). PKOS olgularında, serum rezistin düzeyleri ile açlık ve OGTT<sub>2. saat</sub> glikoz düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (163). Biz, rezistin düzeyi ile ölçtüğümüz karbonhidrat metabolizması parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Yukarıda sözü edile çalışmaların sonuçlarına dayanarak, karbonhidrat metabolizması ile ilgili parametreler açısından elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu görünmektedir.

İnsülin direnci ile ilişkilendirilen rezistin ekspresyonunun obezite ile modüle edildiği ileri sürülmekle birlikte (164), PKOS'u olan kadınlarda hiperinsülinemi ve insülin direncinin ortaya çıkışının obeziteden bağımsız olabileceği düşünülmektedir (165, 166). Gerçekten de, PKOS olgularının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada, serum rezistin düzeyi ile VKİ düzeyi arasında herhangi bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (149). PKOS olgularının değerlendirildiği diğer iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (159, 161, 163). BKO ve VKİ'nin PKOS'da da insülin direncini olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (167, 168, 169). PKOS'u olan kadınların yaklaşık % 50'si obezdir (90) ve bu kadınların çoğunda viseral yağ miktarı artmıştır (68). Viseral yağ yüksek lipotilik aktiviteye sahiptir (170) ve viseral yağdan serbest yağ asidi serbestleşmesindeki artışın karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır (171). Bizim çalışmamıza dahil edilen PKOS olgularının rezistin düzeylerinin VKİ ve BKO düzeyleri ile güçlü ilişki göstermesi de PKOS'da da obezitenin ve özellikle viseral yağ kitlesinin rezistin düzeyleri üzerine belirleyici etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Rezistin, glikoz toleransını ve insülin etkisini modüle ettiği düşünülen protein yapısında bir hormondur. Yüksek rezistin düzeyleri, obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmekte; rezistin, obezite ile insülin direnci arasındaki bağlantıda rol oynadığı düşünülmektedir (9, 172, 173). Farelerle yapılan bir çalışmada, rezistin glikoz toleransını bozduğu ve rezistin, anti-rezistin immünoglobulin G (IgG) ile nötralize edildiğinde insülin duyarlılığının düzeldiği

gösterilmiştir. Tersine, farelere rezistin uygulandığında, insülinle stimüle edilen glikoz geri alımının azaldığı gözlenmiştir. İnsülin direnci olan veya; genetik veya diyetle indüklenmiş obezitesi olan farelerde serum rezistin düzeyleri yüksektir (172). İnsan çalışmaları, tip 2 DM'si ve obezitesi olan bireylerin rezistin düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, rezistin düzeyi ile insülin direnci ve antropometrik ölçümler arasında da ilişki saptanmıştır (174-176).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, hipertrigliseridemi ve düşük HDL ile ilişkilendirilmektedir (177-179). Diğer çalışmaların sonuçları, rezistin düzeyleri ile lipid düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir (67, 72, 73). Bizim çalışmamızda da, rezistin düzeyleri ile lipid parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Galaktore, hiperprolaktineminin klinik bir sonucudur. PKOS'un, yüksek prolaktin düzeylerinin olası bir nedeni olarak kabul edilmesi, Forbes ve arkadaşlarının (1954) klasik çalışmasının galaktore, amenore ve polikistik overleri ilişkilendiren sonuçlarına dayanmaktadır (180). Çeşitli yayınlarda, PKOS ile hiperprolaktinemi arasında ilişki olduğu ve birliktelik sıklığının % 3-67 arasında değiştiği bildirilmiştir (181-193). Ayrıca, PKOS olgularında bazal prolaktin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu da gösterilmiştir (184). Bazı çalışmaların sonuçları ise, hiperprolaktinemi ile PKOS arasında bir ilişki olmayabileceğini düşündürmektedir (181, 185). Biz, çalışmamıza katılan olguların hiçbirinde galaktore saptamadık. Ancak, olguların % 13.3'ünde hiperprolaktinemi olduğunu gözledik. Çalışmamızda, hiperprolaktinemi saptanan olguların görüntüleme incelemesinde hipofiz tümörü varlığını düşündürecek herhangi bir bulgu veya hiperprolaktinemiye neden olacak ilaç kullanımı öyküsü yoktu. O zaman, PKOS'daki hiperprolaktinemi, bu sendromda değişen hormonal yanıtların bir sonucu olabilir.

Hirsütizm, PKOS'da sık (% 60-70) karşılaşılan bir durumdur (33, 186). Kıl follikül yoğunluğu ve enzimatik aktivite ile ilgili genetik/ırksal varyasyonlar olduğu bilinmektedir (186). Amerikalı PKOS olgularının % 60-80'inde ve Japon PKOS olgularının % 20'sinde hirsütizm saptanmaktadır (79). Çalışmamıza dahil

edilen olguların tamamında hirsütizm saptadık. Böylece, özellikle Japon PKOS olgularında biyokimyasal hiperandrojenizmin ön planda olduğu ve Türkiye'den seçtiğimiz örnekleme, hiperandrojenizmin muayene bulgularına da belirgin biçimde yansdığı söylenebilir. Biz, hirsütizm değerlendirmesinde FG skoru 8'in üzerinde olan olgu oranını % 50 olarak bulduk. Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada, PKOS'lu kadınlardan FG skoru 8'in üzerinde olanların oranı benzer (% 51) bulunmuştur (187). PKOS'lu olguların % 5-10'unda alopesi görüldüğü bildirilmiştir (77, 78, 186). PKOS'lu olgularda akne sıklığının % 10-34 arasında olabileceği bildirilmektedir (34, 188-190). Biz, PKOS'lu olgularında alopesi (% 26.7) ve akne (% 93.3) sıklığını sözü edilen oranlardan yüksek bulduk. Bunun nedenlerinden biri, değerlendirmeye alınan ırkların genetik özellikleri olabileceği gibi, örnekleminin küçük boyutu ve/veya örneklemeimize özgü sosyodemografik/klinik özellikleri de olabilir.

PKOS'lu kadınlarda en sık başvuru nedeni, menstrual düzensizliktir ve genellikle oligo-amenore şeklinde görülmektedir (76). Bizim çalışmamıza dahil edilen olgular arasında da en sık başvuru nedeninin menstrual düzensizlik olduğu gözlemlendi. PKOS'lu olguların % 50'sinde oligomenore ve % 20'sinde amenore izlenirken, ancak % 30 kadarında düzenli menstrual döngü gözlenir (91). Çalışmamızda, olguların tamamında oligomenore şikayeti vardı. PKOS, anovuluar infertilitenin sık nedenlerinden biridir (191) ve bizim çalışmamızdaki olguların % 20'sinde infertilite öyküsü mevcuttu.

PKOS'lu olgularda, ultrasonografik değişikliklerin genellikle her iki overde de gözlemlendiği vurgulanmakla birlikte (192, 193), az sayıda olguda tek taraflı değişiklikler de saptanmıştır (194, 195). Bizim çalışmamızda da, olguların büyük çoğunluğunda (yaklaşık % 90) bilateral polikistik overler gözlenmiştir.

İsveç'te yapılan, yaşları 40-59 yıl arasında olan 33 PKOS olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, HT sıklığının yaş açısından eşleştirilmiş kontrollerden 3.5 kat yüksek olduğu bulunmuştur (196). Bir çalışmada, 35-44 yaşları arasındaki 233 PKOS olgusunda HT sıklığının genel toplumdan 2 kat yüksek olduğu; 45-54 yaşları arasındaki 32 PKOS olgusunda HT sıklığının genel toplumdan 2.5 kat yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, 25-34

yaşları arasındaki PKOS olgularının hipertansiyon sıklığının genel toplumdaki farklı olmadığı saptanmıştır. Otuz beş-kırk dört yaş aralığındaki PKOS olgularının görece düşük yaşlarına karşın, bu olgulardaki HT sıklığı da genel toplumdaki yüksek bulunmuş ve bu durum obezite varlığı ile açıklanmıştır. (197). Bu bulgular ışığında, PKOS olgularındaki HT sıklığının yaş ve VKİ'deki artışa paralellik gösterdiği söylenebilir. Bizim çalışmamızda, olguların hiçbirinde hipertansiyon saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen olguların yaşlarının 17-30 yıl aralığında olduğu ve olgulardan sadece dördünün obez olduğu düşünüldüğünde, olguların hiçbirinde hipertansiyon saptanmamış olmamız şaşırtıcı değildir.

İki ayrı çalışmada, obez PKOS hastalarında, DM sıklığının % 7.5-10 ve bozulmuş glikoz toleransı sıklığının % 31.1-35 aralığında olduğu bildirilmiştir (91, 100). Bu çalışmalardan birinde, VKİ<27 kg/m<sup>2</sup> olan PKOS hastalarında bu oranlar sırasıyla % 1.5 ve % 10.3 olarak bulunmuştur (91). Diğer bir çalışmada, daha az obez olan bir PKOS hastası grubundaki olguların hiçbirinde DM olmadığı olguların % 15'inde bozulmuş glikoz toleransı olduğu belirlenmiştir (198). Bizim çalışmamızdaki olguların hiçbirinde DM saptanmazken, sadece 1'inde (% 3.3) bozulmuş glikoz toleransı saptanmıştır. Yukarıda sözü edilen çalışmaların örneklemi, örneklemimize göre daha yaşlı PKOS olgularından oluşturulmuştur. Bu bağlamda, DM ve bozulmuş glikoz toleransı sıklığı ile ilgili sonuçlarımız önceki çalışmaların sonuçlarına yakın gibi görünmektedir.

PKOS'da lipid anormalliklerinin sıklığı artmıştır. PKOS olgularının HDL düzeylerinin daha düşük; LDL ve TG düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (199- 201). Çalışmamızda da, PKOS olgularının önemli bir bölümünün (%93.3) HDL düzeyleri düşük ve LDL düzeyleri yüksek olarak bulundu.

PKOS'ta bozulmuş glukoz toleransının yüksek prevalansı sadece insülin direnci ile açıklanamamaktadır. İnsülin salgılanması ve etkisindeki defektler bozulmuş glikoz toleransının olası nedenleridir (202). PKOS'dan insülin salgılanmasındaki değişiklikler (103, 203) genetik yatkınlıkla ilişkili olabilir. Çünkü, birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan PKOS'lu kadınlarda

bozulmuş glikoz toleransının daha belirgin olduğu gözlenmektedir (91, 100). İnsülin aracılı glikoz tüketimi ile ilgili çalışmalar PKOS'u olan kadınlarda tip 2 DM'si olan hastalardakine benzer oranlarda (yaklaşık % 35-40) periferik insülin direnci olduğunu göstermiştir (55). PKOS'u olan kadınların bazal ve glikozla stimülasyon sonrasındaki insülin düzeylerinin yüksek olduğu; bu durumun, insülin direnci varlığını düşündürdüğü bildirilmiştir (204). Çok sayıda araştırmacı, obez ve normal kilolu PKOS hastalarında periferik insülin rezistansı olduğunu göstermişlerdir (55, 165, 167, 205). Ancak, PKOS'lu olguların tamamında insülin direnci gözlenmemekte ve insülin direncinin şiddeti obezite derecesi ile ilişkilendirilmektedir (206, 207). Bizim çalışmamızda da hastaların tümünde açlık kan şekeri normal bulunmasına rağmen hastaların %20'sinde periferik insülin direncini gösteren HOMA-IR indeksi anormal olarak yüksek bulundu ve yine hastaların %3.3 kadarında bozulmuş glukoz toleransı saptandı.

PKOS'ta hiperandrojenizmin prevalansı % 25 ile 60 arasındadır (208). Hiperinsülinemi ile birlikte insülin direncinin, ovaryen androjen hormon biyosentezini artırarak hiperandrojeneminin başlamasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (209). Hiperinsülinemi ve insülin direncinin overlerde steroidegenezisi etkileyerek doğrudan SHBG'nin hepatik üretimini azalttığı ve dolaylı yoldan hiperandrojenizme neden olduğu gösterilmiştir (49, 210, 211). Androjenlerin, hafif şiddette insülin direncine neden olabileceği düşünülmektedir (212). Diğer yandan, PKOS'daki ılımlı hiperandrojenizmin insülin direnci ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. PKOS'da insülin direncinin oluşması için ek faktörlere gereklidir. Çünkü, androjen düzeylerinin baskılanması insülin duyarlılığının normalleşmesini sağlamamaktadır (213, 214). Ayrıca, eksojen androjen uygulaması, PKOS'da görülen şiddette insülin direncine neden olmaz (215). Bazı çalışmaların sonuçları, PKOS olgularında serum rezistin düzeyi ile androjen düzeyleri arasında ilişki olmadığını göstermiştir (17, 18). Obez olmayan genç PKOS'lu kadınlarda rezistin düzeyi ile tT düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır (161). Diğer bir çalışmada, PKOS hastalarının rezistin düzeyleri ile sT düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (12). Biz, DHEAS ile rezistin arasındaki pozitif ilişki saptadık.

Testosteron düzeyleri ve diğer parametreler ile rezistin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık.

PKOS olgularında, serum rezistin düzeyi ile LH ve FSH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (151). PKOS olgularında, serum rezistin düzeyleri ile E2 ve LH düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (150, 163). İlginç bir biçimde, diğer bir çalışmanın sonuçları, obez ve obez olmayan PKOS olgularının serum rezistin düzeyi ile LH ve LH/FSH oranı arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (155). Biz çalışmamızda, rezistin düzeylerinin LH ve LH/FSH oranı ile negatif ilişki gösterdiğini bulduk. FSH ve E2 düzeyleri ile böyle bir ilişki saptanmadı.

Bir çalışmada, PRL'de orta düzey artışın insülin direncine neden olabileceği bildirilmiştir (216). PKOS'u olan genç kadınlarda, serum PRL düzeyinin yüksek olduğu ve ancak, PRL düzeyinin tek başına insülin direnci ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (161). Biz, son sözü edilen çalışmanın bulgularına paralel biçimde, PKOS tanısı konan olguların rezistin düzeyleri ile PRL düzeyleri arasında ilişki saptamadık.

PKOS'u olan adolesanlarla yapılan bir çalışmada, 35 µg EE + 2 mg SA kombinasyonu ile sürdürülen on iki aylık OKS tedavisinin insülin duyarlılığını azalttığı gözlenmiştir (19). 35 µg EE + 2 mg SA kombinasyonu ile üç ay ve altı ay boyunca sürdürülen tedavi rejimlerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda, bu tedavi rejiminin insülin direnci üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (20-22). Bilgilerimize göre, çalışmamızda uyguladığımız tedavi rejiminin rezistin düzeyleri üzerine etkisini değerlendiren çalışma yoktur. Üç ay boyunca sürdürülen 35 µg EE + metformin kombinasyon tedavisinin PKOS olgularının rezistin düzeylerinde azalma sağladığı bulunmuştur (217). Bizim çalışmamızda, üç aylık siklik 35 µg EE + SA tedavisinin PKOS olgularının rezistin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir.

PKOS olgularında, üç ay boyunca sürdürülen etinil estradiol 35 µg + metformin kombinasyon tedavisinin, antropometrik parametreler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (217). PKOS'u olan 19 kadınla yapılan bir çalışmada, yedi ay boyunca sürdürülen 35 µg EE + 2 mg SA içeren

OKS tedavisinin kilo alımına neden olduğu saptanmıştır (139). PKOS'u olan on dört olgunun, yukarıda söz edilen tedavi rejimi ile değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, on iki aylık tedavi sonunda VKİ ve BKO değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (134). Biz,  aylık siklik 35 µg EE + 2 mg SA kombinasyonu tedavisinin PKOS olgularının antropometrik ölçümlerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığını bulduk. Ancak, VKİ düzeyindeki değişim artış yönünde ydi ve anlamlılığa eğilimli ydi ( $p=0.063$ ).

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamız, bilgilerimize göre tek başına üç aylık siklik 35 µg EE + 2 mg SA içeren OKS tedavisinin rezistin düzeyleri üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, PKOS olgularında üç aylık siklik 35 µg EE + 2 mg SA içeren OKS tedavisinin rezistin düzeyleri üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Ayrıca, bu tedavinin VKİ ve BKO'yu kapsayan antropometrik ölçümlerde anlamlı değişiklik yapmadığını; rezistin düzeyleri ile VKİ ve BKO arasında güçlü pozitif ilişki olduğunu; karbonhidrat ve lipid parametreleri ile rezistin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını; ve rezistin ile DHEAS arasında pozitif ilişki olduğunu, tT, sT, SHBG ve FAİ ile rezistin arasında ilişki olmadığını gösterdi.

EE tedavisinin kilo alımına neden olduğu düşünüldüğünde, VKİ ve özellikle bel kalça oranındaki artışa paralel olarak artan insülin direncinin göstergesi olan rezistin düzeylerinin de bu durumdan etkilenmesi beklenebilir. Uyguladığımız tedavi yönteminin antiandrojenik etkisinin, insülin direnci ile ilişkili rezistin düzeylerini azaltması beklenebilir. Bu bağlamda, hastalara uyguladığımız tedavi rejiminin antropometrik ölçümleri olumsuz etkileyerek insülin direncini artırabileceği ve tedavinin anti-androjenik etkisi nedeniyle insülin duyarlılığını artırabileceği; insülin direnci ile ilgili toplam etkinin en azından bu iki etkinin fonksiyonu ile açıklanabileceği akılda tutulmalıdır. Örneklemimize dahil edilen PKOS olgularının hiperandrojenemi sıklıklarının düşük olduğu düşünüldüğünde, olguların rezistin düzeylerindeki değişimlerin doğrudan antropometrik parametrelerdeki değişimlerle ilişkili olması beklenebilir. Ancak, EE tedavisinin üç ay gibi kısa bir süre boyunca sürdürüldüğü dikkate alındığında, hastaların VKİ ve BKO'daki değişimlerin belirgin olmaması ve buna bağlı olarak rezistin düzeylerinin de değişmemiş olması şaşırtıcı değildir.

PKOS'da rezistin düzeyini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çalışmalarda değerlendirilen örneklemelerin, özellikle antropometrik ölçümler ve yaş açısından farklılıklar gösterdiği gözlenmiştir. Bu parametrelerin önemi, PKOS olgularında insülin direncinin ortaya çıkışı ile ilişkili olmalarıdır. Örneğin, PKOS olgularında DM'nin ortaya çıkışı erken yaşlardadır, ancak artan

yaşla DM sıklığında da genel toplumdan daha yüksek oranda artış görülmektedir. Özellikle BKO'nun insülin direnci üzerine etkisi dikkate alındığında, çalışma deseninin farklı kategorilerdeki antropometrik ölçüm gruplarını kapsamaması gerektiği düşünülmelidir. Ayrıca, örneklemelerin hiperandrojenemi saptanan ve saptanmayan PKOS olgularını da kapsamaması gereklidir. Bu bağlamda, PKOS olgularında, uyguladığımız tedavi rejiminin insülin direnci ve/veya rezistin düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, farklı yaş grupları ve antropometrik ölçüm kategorilerinin çaprazlandığı; hiperandrojenemi veya öandrojenemi açısından homojenize gruplardan oluşturulan büyük ölçekli örneklemelerin değerlendirilmesi elde edilecek sonuçların tutarlılığını artıracaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. HOMBURG, R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996;11(1):29-39.
2. SPRINGHOUSE, W. Ammenorhea. In: Professional Guide to Disease. 8th ed: Springhouse Publishing Co; 2005.
3. FARQUHAR, C. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
4. BALEN, A.H., LAVEN, J.S., TAN, S.L., DEWAILLY, D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9(6):505-14.
5. CALABRO, P., YEH, E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem* 2007;42:63-91.
6. SCHERER, P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55(6):1537-45.
7. RABE, K., LEHRKE, M., PARHOFER, K.G., BROEDL, U.C. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14(11-12):741-51.
8. STEPPAN, C.M., BAILEY, S.T., BHAT, S., BROWN, E.J., BANERJEE, R.R., WRIGHT, C.M., PATEL, H.R., AHIMA, R.S., LAZAR, M.A. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-12.
9. AZUMA, K., KATSUKAWA, F., OGUCHI, S., MURATA, M., YAMAZAKI, H., SHIMADA, A., SARUTA, T. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11(8):997-1001.
10. DEGAWA-JAMAUCHI, M., BOVENKERK, J.E., JULIAR, B.E., WATSON, W., KERR, K., JONES, R., ZHU, Q., CONSIDINE, R.V. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:5452-5.
11. LEE, J.H., CHAN, J.L., YIANNAKOURIS, N., KONTOGIANNI, M., ESTRADA, E., SEIP, R., ORLOVA, C., MANTZOROS, C.S. Circulating resistin

levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4848-56.

12. MUNIR, I., YEN, H.W., BARUTH, T., TARKOWSKI, R., AZZIZ, R., MAGOFFIN, D.A., JAKIMIUK, A.J. Resistin stimulation of 17alpha-hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4852-7.

13. UTZSCHNEIDER, K.M., VAN DE LAGEMAAT, A., FAULENBACH, M.V., GOEDECKE, J.H., CARR, D.B., BOYKO, E.J., FUJIMOTO, W.Y., KAHN, S.E. Insulin resistance is the best predictor of the metabolic syndrome in subjects with a first-degree relative with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(9):1781-7.

14. CHEN, B.H., SONG, Y., DING, E.L., ROBERTS, C.K., MANSON, J.E., RIFAI, N., BURING, J.E., GAZIANO, J.M., LIU, S. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care* 2009;32(2):329-34.

15. PRELEVIC, G.M., WURZBURGER, M.I., BALINT-PERIC, L., PUZIGACA, Z. Effects of a low-dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on clinical signs of androgenization, hormone profile and ovarian size in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1989;3(4):269-80.

16. SHOUBE, D., LOBO, R.A. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertil Steril* 1984;41(3):385-8.

17. YILMAZ, M., BUKAN, N., DEMIRCI, H., OZTURK, C., KAN, E., AYVAZ, G., ARSLAN, M. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(4):246-52.

18. LEWANDOWSKI KC, S.N., BIENKIEWICZ M, TAN BK, PRELEVIC GM, PRESS M, TUCK S, O'HARE PJ, RANDEVA HS. Elevated concentrations of retinol-binding protein-4 (RBP-4) in gestational diabetes mellitus: negative

correlation with soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1). *Gynecol Endocrinol* 2008 Jun;24(6):300-5.

19. MASTORAKOS, G., KOLIOPOULOS, C., DELIGEOROGLOU, E., DIAMANTI-KANDARAKIS, E., CREATSAS, G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;85(2):420-7.

20. KARABULUT, A., DEMIRLENK, S., SEVKET, O. Effects of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment on metabolic syndrome, fat distribution and carotid intima media thickness in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(4):245-8.

21. VILLASECA, P., HORMAZA, P., CARDENAS, I., OESTREICHER, E., ARTEAGA, E. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9(3):155-65.

22. SPEROFF, L., CLASS, R.H., KASE, N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. In. 7th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2005. p. 465-91.

23. STEIN, I.F., COHEN, M.R., ELSON, R. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility; 20 year end results; 75 cases of bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58(2):267-74.

24. VALLISNERI, A. Cited in Insler and Lunesfeld (1990). *Gynecol Endocrinol* 1721;4:51-69.

25. CHEREAU, A. *Memoires pour servir a l'etude des maladies des ovaires*. Paris:Fortin: Masson; 1884.

26. STEIN, I.F., LEVENTHAL, M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.

27. KOIVUNEN, R.M., MORIN-PAPUNEN, L.C., RUOKONEN, A., TAPANAINEN, J.S., MARTIKAINEN, H.K. Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2001;16:46-51.

28. CLASS, R.H., KASE, N.G. Anovulation and The Polycystic Ovary. In: Speroff L, editor. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 2005. p. 465-91.
29. FRANKS, S., MCCARTHY, M.I., HARDY, K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006;29(1):278-85; discussion 86-90.
30. EHRMANN, D.A. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223-36.
31. HASHEMIPOUR, M., FAGHIHIMANI, S., ZOLFAGHARY, B., HOVSEPIAN, S., AHMADI, F., HAGHIGHI, S. Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14-18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res* 2004;62(6):278-82.
32. POLSON, D.W., ADAMS, J., WADSWORTH, J., FRANKS, S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1(8590):870-2.
33. ADAMS, J., POLSON, D.W., FRANKS, S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6543):355-9.
34. AZZIZ, R., MARIN, C., HOQ, L., BADAMGARAV, E., SONG, P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4650-8.
35. DIAMANTI-KANDARAKIS, E., KOULI, C.R., BERGIELE, A.T., FILANDRA, F.A., TSIANATELI, T.C., SPINA, G.G., ZAPANTI, E.D., BARTZIS, M.I. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4006-11.
36. ASUNCION, M., CALVO, R.M., SAN MILLAN, J.L., SANCHO, J., AVILA, S., ESCOBAR-MORREALE, H.F. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2434-8.
37. LORD, J., WILKIN, T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(6):481-6.

38. LEGRO, R.S. Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 2):S101-S8.
39. WEBBER, L.J., STUBBS, S., STARK, J., TREW, G.H., MARGARA, R., HARDY, K., FRANKS, S. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003;362(9389):1017-21.
40. EISNER, J.R., DUMESIC, D.A., KEMNITZ, J.W., COLMAN, R.J., ABBOTT, D.H. Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation. *Obes Res* 2003;11(2):279-86.
41. MCCLAMROCK, H.D., ADASHI, E.Y. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1992;57(2):257-74.
42. BARNES, R.B., ROSENFELD, R.L., EHRMANN, D.A., CARA, J.F., CUTTLER, L., LEVITSKY, L.L., ROSENTHAL, I.M. Ovarian hyperandrogynism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1328-33.
43. BRIDGES, N.A., COOKE, A., HEALY, M.J., HINDMARSH, P.C., BROOK, C.G. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993;60(3):456-60.
44. FRANKS, S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31(1):87-120.
45. REBAR, R., JUDD, H.L., YEN, S.S., RAKOFF, J., VANDENBERG, G., NAFTOLIN, F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976;57(5):1320-9.
46. YEN, S.S. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12(2):177-207.
47. KAISER, U.B., SABBAGH, E., KATZENELLENBOGEN, R.A., CONN, P.M., CHIN, W.W. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(26):12280-4.

48. BURGHEN, G.A., GIVENS, J.R., KITABCHI, A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(1):113-6.
49. DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18(6):774-800.
50. OVALLE, F., AZZIZ, R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77(6):1095-105.
51. KUSARI, J., TAKATA, Y., HATADA, E., FREIDENBERG, G., KOLTERMAN, O., OLEFSKY, J.M. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine kinase domain of both insulin receptor gene alleles. *J Biol Chem* 1991;266(8):5260-7.
52. PARK, K.H., KIM, J.Y., AHN, C.W., SONG, Y.D., LIM, S.K., LEE, H.C. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) and insulin resistance. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74(3):261-7.
53. DUNAIF, A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2):341-59.
54. AMATO, P., SIMPSON, J.L. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):707-18.
55. DUNAIF, A., SEGAL, K.R., FUTTERWEIT, W., DOBRJANSKY, A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38(9):1165-74.
56. BALEN, A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):685-706.
57. BALEN, A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome--the enigma unravels? *Lancet* 1999;354(9183):966-7.
58. SPEROFF, R.H., KASE, N.G. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite*. 7th ed. Istanbul: Günes Tıp Kitapevleri; 2007.

59. SOLIMAN, N.F., WARDLE, P.G. The investigation and management of the hirsute woman. *Rev in Gynecol and Perinatal Practice* 2006;23:1-8.
60. BARTH, J.H. Investigations in the assessment and management of patients with hirsutism. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9(3):187-92.
61. MASON, H.D., WILLIS, D.S., BEARD, R.W., WINSTON, R.M., MARGARA, R., FRANKS, S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1355-60.
62. QIN, K.N., ROSENFELD, R.L. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145(1-2):111-21.
63. DUNAIF, A., XIA, J., BOOK, C.B., 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(2):801-10.
64. CROSIGNANI, P.G., NICOLOSI, A.E. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7(1):3-7.
65. YILDIZ, B.O., YARALI, H., OGUZ, H., BAYRAKTAR, M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2031-6.
66. PORETSKY, L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991;12(1):3-13.
67. EVANS, D.J., HOFFMANN, R.G., KALKHOFF, R.K., KISSEBAH, A.H. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(2):304-10.
68. KIRSCHNER, M.A., SAMOJLIK, E., DREJKA, M., SZMAL, E., SCHNEIDER, G., ERTEL, N. Androgen-estrogen metabolism in women with

- upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(2):473-9.
69. REXRODE, K.M., CAREY, V.J., HENNEKENS, C.H., WALTERS, E.E., COLDITZ, G.A., STAMPFER, M.J., WILLETT, W.C., MANSON, J.E. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280(21):1843-8.
70. ZAWADZKI, J.K.D., A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 59-69.
71. THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSERED PCOS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
72. TASK FORCE ON THE PHENOTYPE OF THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME OF THE ANDROGEN EXCESS SOCIETY. Position statement: The Androgen Excess Society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:9237-45.
73. TASK FORCE, O.T.P.O.T.P.O.S.O.T.A.E.S. Position statement: The Androgen Excess Society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenicsyndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:9237-45.
74. ROTTERDAM, E.A.-S.P.C.W.G. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.
75. ROTTERDAM, E.A.-S.P.C.W.G. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.

76. FRASER, I.S., KOVACS, G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):813-23.
77. SPEROFF, L., FRITZ, M.A. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed; 2007.
78. KOUSTA, E., WHITE, D.M., CELA, E., MCCARTHY, M.I., FRANKS, S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999;14(11):2720-3.
79. ARCHER, J.S., CHANG, R.J. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):737-54.
80. HART, R., HICKEY, M., FRANKS, S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):671-83.
81. CELA, E., ROBERTSON, C., RUSH, K., KOUSTA, E., WHITE, D.M., WILSON, H., LYONS, G., KINGSLEY, P., MCCARTHY, M.I., FRANKS, S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003;149(5):439-42.
82. FERRIMAN, D., GALLWEY, J.D. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
83. HATCH, R., ROSENFELD, R.L., KIM, M.H., TREDWAY, D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(7):815-30.
84. FALSETTI, L., GAMBERA, A., ANDRICO, S., SARTORI, E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(4):275-84.
85. LANE, D.E. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(2):125-35.

86. BALEN, A.H., CONWAY, G.S., KALTSAS, G., TECHATRASAK, K., MANNING, P.J., WEST, C., JACOBS, H.S. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10(8):2107-11.
87. DEUGARTE, C.M., BARTOLUCCI, A.A., AZZIZ, R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83(5):1454-60.
88. EHRMANN, D.A., KASZA, K., AZZIZ, R., LEGRO, R.S., GHAZZI, M.N. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):66-71.
89. LEGRO, R.S., CHIU, P., KUNSELMAN, A.R., BENTLEY, C.M., DODSON, W.C., DUNAIF, A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2571-9.
90. FRANKS, S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(13):853-61.
91. LEGRO, R.S., KUNSELMAN, A.R., DODSON, W.C., 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(1):165-9.
92. TALBOTT, E., GUZICK, D., CLERICI, A., BERGA, S., DETRE, K., WEIMER, K., KULLER, L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(7):821-6.
93. DAHLGREN, E., JANSON, P.O., JOHANSSON, S., LAPIDUS, L., ODEN, A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(8):599-604.
94. TALBOTT, E.O., ZBOROWSKI, J.V., SUTTON-TYRRELL, K., MCHUGH-PEMU, K.P., GUZICK, D.S. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):111-33, vii.

95. KELLY, C.J., LYALL, H., PETRIE, J.R., GOULD, G.W., CONNELL, J.M., RUMLEY, A., LOWE, G.D., SATTAR, N. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3287-90.
96. TALBOTT, E.O., GUZICK, D.S., SUTTON-TYRRELL, K., MCHUGH-PEMU, K.P., ZBOROWSKI, J.V., REMSBERG, K.E., KULLER, L.H. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(11):2414-21.
97. YILMAZ, M., BUKAN, N., ERSOY, R., KARAKOC, A., YETKIN, I., AYZAZ, G., CAKIR, N., ARSLAN, M. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(9):2414-20.
98. PIERPOINT, T., MCKEIGUE, P.M., ISAACS, A.J., WILD, S.H., JACOBS, H.S. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51(7):581-6.
99. WILD, S., PIERPOINT, T., MCKEIGUE, P., JACOBS, H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):595-600.
100. EHRMANN, D.A., BARNES, R.B., ROSENFELD, R.L., CAVAGHAN, M.K., IMPERIAL, J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22(1):141-6.
101. CIBULA, D., CIFKOVA, R., FANTA, M., POLEDNE, R., ZIVNY, J., SKIBOVA, J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15(4):785-9.
102. LEGRO, R.S., GNATUK, C.L., KUNSELMAN, A.R., DUNAIF, A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3236-42.

103. EHRMANN, D.A., STURIS, J., BYRNE, M.M., KARRISON, T., ROSENFELD, R.L., POLONSKY, K.S. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96(1):520-7.
104. NORMAN, R.J., MASTERS, L., MILNER, C.R., WANG, J.X., DAVIES, M.J. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16(9):1995-8.
105. WALDSTREICHER, J., SANTORO, N.F., HALL, J.E., FILICORI, M., CROWLEY, W.F., JR. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(1):165-72.
106. GIUDICE, L.C. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(2):235-44.
107. KIDDY, D.S., HAMILTON-FAIRLEY, D., BUSH, A., SHORT, F., ANYAOKU, V., REED, M.J., FRANKS, S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36(1):105-11.
108. PASQUALI, R., ANTENUCCI, D., CASIMIRRI, F., VENTUROLI, S., PARADISI, R., FABBRI, R., BALESTRA, V., MELCHIONDA, N., BARBARA, L. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrhoeic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(1):173-9.
109. SUIKKARI, A.M., SANE, T., SEPPALA, M., YKI-JARVINEN, H., KARONEN, S.L., KOIVISTO, V.A. Prolonged exercise increases serum insulin-like growth factor-binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(1):141-4.
110. HAMILTON-FAIRLEY, D., KIDDY, D., WATSON, H., SAGLE, M., FRANKS, S. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991;6(8):1095-9.

111. FRANKS, S., ADAMS, J., MASON, H., POLSON, D. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12(3):605-32.
112. HUGHES, E., COLLINS, J., VANDEKERCKHOVE, P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(3):CD000057.
113. NUGENT, D., VANDEKERCKHOVE, P., HUGHES, E., ARNOT, M., LILFORD, R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD000410.
114. WANG, C.F., GEMZELL, C. The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1980;33(5):479-86.
115. FARQUHAR, C., LILFORD, R.J., MARJORIBANKS, J., VANDEKERCKHOVE, P. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD001122.
116. DAHLGREN, E., JANSON, P.O. Polycystic ovary syndrome--long-term metabolic consequences. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;44(1):3-8.
117. GIVENS, J.R., ANDERSEN, R.N., WISER, W.L., FISH, S.A. Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38(5):727-35.
118. RITTMASER, R.S. Antiandrogen treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2):409-21.
119. MORIN-PAPUNEN, L.C., VAUHKONEN, I., KOIVUNEN, R.M., RUOKONEN, A., MARTIKAINEN, H.K., TAPANAINEN, J.S. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3161-8.

120. SPRITZER, P.M., LISBOA, K.O., MATTIELLO, S., LHULLIER, F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):587-94.
121. MOGHETTI, P., CASTELLO, R., NEGRI, C., TOSI, F., MAGNANI, C.M., FONTANAROSA, M.C., ARMANINI, D., MUGGEO, M. Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes, and androgen receptor behavior. *Fertil Steril* 1995;64(3):511-7.
122. FALSETTI, L., DE FUSCO, D., ELEFThERIOU, G., ROSINA, B. Treatment of hirsutism by finasteride and flutamide in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1997;11(4):251-7.
123. MARTIKAINEN, H., HEIKKINEN, J., RUOKONEN, A., KAUPPILA, A. Hormonal and clinical effects of ketoconazole in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(5):987-91.
124. VRBIKOVA, J., CIBULA, D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11(3):277-91.
125. SOARES, G.M., VIEIRA, C.S., DE PAULA MARTINS, W., DOS REIS, R.M., DE SA, M.F., FERRIANI, R.A. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):160-9.
126. NADER, S., DIAMANTI-KANDARAKIS, E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 2007;22(2):317-22.
127. PHILLIPS, N., DUFFY, T. One-hour glucose tolerance in relation to the use of contraceptive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116(1):91-100.
128. KALKHOFF, R.K. Effects of oral contraceptive agents on carbohydrate metabolism. *J Steroid Biochem* 1975;6(6):949-56.
129. RIMM, E.B., MANSON, J.E., STAMPFER, M.J., COLDITZ, G.A., WILLETT, W.C., ROSNER, B., HENNEKENS, C.H., SPEIZER, F.E. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes

mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 1992;35(10):967-72.

130. DIAMANTI-KANDARAKIS, E., BAILLARGEON, J.P., IUORNO, M.J., JAKUBOWICZ, D.J., NESTLER, J.E. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1927-32.

131. LOPEZ, L.M., GRIMES, D.A., SCHULZ, K.F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD006133.

132. CIBULA, D., FANTA, M., VRBIKOVA, J., STANICKA, S., DVORAKOVA, K., HILL, M., SKRHA, J., ZIVNY, J., SKRENKOVA, J. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 2005;20(1):180-4.

133. COSTELLO, M.F., SHRESTHA, B., EDEN, J., JOHNSON, N.P., SJOBLUM, P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007;22(5):1200-9.

134. MASTORAKOS, G., KOLIOPOULOS, C., CREATSAS, G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77(5):919-27.

135. BERNEIS, K., RIZZO, M., LAZZARINI, V., FRUZZETTI, F., CARMINA, E. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):186-9.

136. LUQUE-RAMIREZ, M., ALVAREZ-BLASCO, F., BOTELLA-CARRETERO, J.I., MARTINEZ-BERMEJO, E., LASUNCION, M.A., ESCOBAR-MORREALE, H.F. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2453-61

137. IBANEZ, L., DE ZEGHER, F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1592-7.
138. KARLSSON, R., LINDEN, A., VON SCHOULTZ, B. Suppression of 24-hour cholecystokinin secretion by oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(1):58-9.
139. VRBIKOVA, J., DVORAKOVA, K., HILL, M., STARKA, L. Weight change and androgen levels during contraceptive treatment of women affected by polycystic ovary. *Endocr Regul* 2006;40(4):119-23.
140. KERSHAW, E.E., FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56.
141. STEPPAN, C.M., LAZAR, M.A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(1):18-23.
142. FRUHBECK, G., GOMEZ-AMBROSI, J., MURUZABAL, F.J., BURRELL, M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(6):E827-47.
143. RAJALA, M.W., OBICI, S., SCHERER, P.E., ROSSETTI, L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111(2):225-30.
144. RANGWALA, S.M., RICH, A.S., RHOADES, B., SHAPIRO, J.S., OBICI, S., ROSSETTI, L., LAZAR, M.A. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004;53(8):1937-41.
145. BANERJEE, R.R., LAZAR, M.A. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med (Berl)* 2003;81(4):218-26.
146. KOERNER, A., KRATZSCH, J., KIESS, W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(4):525-46.

147. LEGRO, R.S. Clinical Evaluation of PCOS. In: Azziz R, editor. The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care. New York: Springer Science+Business Media; 2007. p. 17-27.
148. MATTHEWS, D.R., HOSKER, J.P., RUDENSKI, A.S., NAYLOR, B.A., TREACHER, D.F., TURNER, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
149. SEOW, K.M., JUAN, C.C., WU, L.Y., HSU, Y.P., YANG, W.M., TSAI, Y.L., HWANG, J.L., HO, L.T. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2004;19(1):48-53.
150. PANIDIS, D., KOLIAKOS, G., KOURTIS, A., FARMAKIOTIS, D., MOUSLECH, T., ROUSSO, D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(2):361-6.
151. OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, M., KUGLIN, D., DABKOWSKA-HUC, A., SKALBA, P. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154(1):51-6.
152. CARMINA, E., ORIO, F., PALOMBA, S., CASCELLA, T., LONGO, R.A., COLAO, A.M., LOMBARDI, G., LOBO, R.A. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152(3):389-94.
153. CARMINA, E., ORIO, F., PALOMBA, S., LONGO, R.A., CASCELLA, T., COLAO, A., LOMBARDI, G., RINI, G.B., LOBO, R.A. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006;119(4):356 e1-6.
154. ESCOBAR-MORREALE, H.F., VILLUENDAS, G., BOTELLA-CARRETERO, J.I., ALVAREZ-BLASCO, F., SANCHON, R., LUQUE-RAMIREZ, M., SAN MILLAN, J.L. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* 2006;21(9):2257-65.
155. WANG, Y., XIE, X., ZHU, W. Serum adiponectin and resistin levels in patients with polycystic ovarian syndrome and their clinical implications. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010;30(5):638-42.

156. CHU, Y., CUI, Q., FENG, G., SONG, Z., JIANG, X. The expression of resistin in adipose tissues of patients with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009;29(5):642-5.
157. ZHANG, J., ZHOU, L., TANG, L., XU, L. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(12):982-7.
158. WANG, Q., GUO, T., TAO, Y., SONG, Y., HUANG, W. Association between serum adipocyte factor level and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(11):931-4.
159. PANGARIBUAN, B., YUSUF, I., MANSYUR, M., WIJAYA, A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2(6):235-45.
160. MAHDE, A., SHAKER, M., AL-MASHHADANI, Z. Study of Omentin1 and Other Adipokines and Hormones in PCOS Patients. *Oman Med J* 2009;24(2):108-18.
161. ARIKAN, S., BAHCECI, M., TUZCU, A., KALE, E., GOKALP, D. Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(3):161-6.
162. JENSTERLE, M., WEBER, M., PFEIFER, M., PREZELJ, J., PFUTZNER, A., JANEZ, A. Assessment of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102(2):137-40.
163. SEOW, K.M., JUAN, C.C., HSU, Y.P., HO, L.T., WANG, Y.Y., HWANG, J.L. Serum and follicular resistin levels in women with polycystic ovarian syndrome during IVF-stimulated cycles. *Hum Reprod* 2005;20(1):117-21.
164. KUSMINSKI, C.M., MCTERNAN, P.G., KUMAR, S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(3):243-56.

165. HULL, M.G. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1(3):235-45.
166. PASQUALI, R., VENTUROLI, S., PARADISI, R., CAPELLI, M., PARENTI, M., MELCHIONDA, N. Insulin and C-peptide levels in obese patients with polycystic ovaries. *Horm Metab Res* 1982;14(6):284-7.
167. MORALES, A.J., LAUGHLIN, G.A., BUTZOW, T., MAHESHWARI, H., BAUMANN, G., YEN, S.S. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):2854-64.
168. BRINGER, J., LEFEBVRE, P., BOULET, F., GRIGORESCU, F., RENARD, E., HEDON, B., ORSETTI, A., JAFFIOL, C. Body composition and regional fat distribution in polycystic ovarian syndrome. Relationship to hormonal and metabolic profiles. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687:115-23.
169. MORIN-PAPUNEN, L.C., VAUHKONEN, I., KOIVUNEN, R.M., RUOKONEN, A., TAPANAINEN, J.S. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000;15(6):1266-74.
170. ARNER, P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 1995;27(4):435-8.
171. RAJKHOWA, M., NEARY, R.H., KUMPATLA, P., GAME, F.L., JONES, P.W., OBHRAI, M.S., CLAYTON, R.N. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3389-94.
172. STEPPAN, C.M., BAILEY, S.T., BHAT, S., BROWN, E.J., BANERJEE, R.R., WRIGHT, C.M., PATEL, H.R., AHIMA, R., LAZAR, M.A. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(307-312).
173. HOLCOMB, I.N., KABAKOFF, R.C., CHAN, B., BAKER, T.W., GURNEY, A., HENZEL, W., NELSON, C., LOWMAN, H.B., WRIGHT, B.D., SKELTON, N.J., FRANTZ, G.D., TUMAS, D.B., PEALE, F.V., JR., SHELTON, D.L.,

- HEBERT, C.C. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000;19(15):4046-55.
174. HABIB, S.S. Serum resistin levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with body composition. *Saudi Med J* 2012;33(5):495-9.
175. AL-HARITHY, R.N., AL-GHAMDI, S. Serum resistin, adiposity and insulin resistance in Saudi women with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med* 2005;25(4):283-7.
176. CHANCHAY, S., TUNGTRONGCHITR, R., HARNROONGROJ, T., PHONRAT, B., RUNGSEESAKORN, O., PAKSANONT, S., POUDONG, S., SAOWAKONTHA, S., VARONGCHAYAKUL, C. Plasma resistin, insulin concentration in non-diabetic and diabetic, overweight/obese Thai. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;76(3):125-31.
177. REAVEN, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
178. DESPRES, J.P., LAMARCHE, B., MAURIEGE, P., CANTIN, B., DAGENAIS, G.R., MOORJANI, S., LUPIEN, P.J. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334(15):952-7.
179. YIP, J., FACCHINI, F.S., REAVEN, G.M. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2773-6.
180. FORBES, A.P., HENNEMAN, P.H., GRISWOLD, G.C., ALBRIGHT, F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14(3):265-71.
181. BUVAT, J., BUVAT-HERBAUT, M., MARCOLIN, G., RACADOT, A., FOURLINNIE, J.C., BEUSCART, R., FOSSATI, P. A double blind controlled

study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(1):119-24.

182. PARSANEZHAD, M.E., ALBORZI, S., JAHROMI, B.N. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptine in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *Int J Fertil Womens Med* 2002;47(6):272-7.

183. ZACUR, H.A., FOSTER, G.V. Hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1992;10:236-42.

184. PAOLETTI, A.M., CAGNACCI, A., SOLDANI, R., ORRU, M., AJOSSA, S., PITTORRA, G., MULAS, P., MELIS, G.B. Evidence that an altered prolactin release is consequent to abnormal ovarian activity in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;64(6):1094-8.

185. FILHO, R.B., DOMINGUES, L., NAVES, L., FERRAZ, E., ALVES, A., CASULARI, L.A. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(5):267-72.

186. AZZIZ, R., CARMINA, E., DEWAILLY, D., DIAMANTI-KANDARAKIS, E., ESCOBAR-MORREALE, H.F., FUTTERWEIT, W., JANSSEN, O.E., LEGRO, R.S., NORMAN, R.J., TAYLOR, A.E., WITCHEL, S.F. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4237-45.

187. HASSA, H., TANIR, H.M., YILDIZ, Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(4):227-32.

188. DRAMUSIC, V., GOH, V.H., RAJAN, U., WONG, Y.C., RATNAM, S.S. Clinical, endocrinologic, and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Singaporean adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10(3):125-32.

189. DRAMUSIC, V., RAJAN, U., CHAN, P., RATNAM, S.S., WONG, Y.C. Adolescent polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1997;816:194-208.
190. CHANG, W.Y., KNOCHENHAUER, E.S., BARTOLUCCI, A.A., AZZIZ, R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83(6):1717-23.
191. HULL, M.G. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1(3):235-45.
192. PARISI, L., TRAMONTI, M., CASCIANO, S., ZURLI, A., GAZZARRINI, O. The role of ultrasound in the study of polycystic ovarian disease. *J Clin Ultrasound* 1982;10(4):167-72.
193. HANN, L.E., HALL, D.A., MCARDLE, C.R., SEIBEL, M. Polycystic ovarian disease: sonographic spectrum. *Radiology* 1984;150(2):531-4.
194. POLSON, D.W., ADAMS, J., STEER, P.J., FRANKS, S. Unilateral polycystic ovary. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93(10):1100-3.
195. INSLER, V., LUNENFELD, B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol* 1990;4(1):51-70.
196. DAHLGREN, E., JOHANSSON, S., LINDSTEDT, G., KNUTSSON, F., ODEN, A., JANSON, P.O., MATTSON, L.A., CRONA, N., LUNDBERG, P.A. 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* 1992;57(3):505-13.
197. ELTING, M.W., KORSEN, T.J., BEZEMER, P.D., SCHOEMAKER, J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16(3):556-60.
198. CIAMPELLI, M., FULGHESU, A.M., CUCINELLI, F., PAVONE, V., RONSISVALLE, E., GUIDO, M., CARUSO, A., LANZONE, A. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48(2):167-72.

199. LEGRO, R.S., KUNSELMAN, A.R., DUNAIF, A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111(8):607-13.
200. APRIDONIDZE, T., ESSAH, P.A., IUORNO, M.J., NESTLER, J.E. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1929-35.
201. LEGRO, R.S., URBANEK, M., KUNSELMAN, A.R., LEIBY, B.E., DUNAIF, A. Self-selected women with polycystic ovary syndrome are reproductively and metabolically abnormal and undertreated. *Fertil Steril* 2002;78(1):51-7.
202. POLONSKY, K.S., STURIS, J., BELL, G.I. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334(12):777-83.
203. DUNAIF, A., FINEGOOD, D.T. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):942-7.
204. DUNAIF, A., HOFFMAN, A.R., SCULLY, R.E., FLIER, J.S., LONGCOPE, C., LEVY, L.J., CROWLEY, W.F., JR. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol* 1985;66(4):545-52.
205. CONWAY, G.S., AGRAWAL, R., BETTERIDGE, D.J., JACOBS, H.S. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(2):119-25.
206. RITTMASER, R.S., DESHWAL, N., LEHMAN, L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1295-300.
207. ACIEN, P., QUEREDA, F., MATALLIN, P., VILLARROYA, E., LOPEZ-FERNANDEZ, J.A., ACIEN, M., MAURI, M., ALFAYATE, R. Insulin, androgens,

- and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72(1):32-40.
208. MORAN, C., AZZIZ, R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):63-75.
209. PANIDIS, D., KOURTIS, A., FARMAKIOTIS, D., MOUSLECH, T., ROUSSO, D., KOLIAKOS, G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18(9):1790-6.
210. NESTLER, J.E. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(2):273-4.
211. PORETSKY, L., CATALDO, N.A., ROSENWAKS, Z., GIUDICE, L.C. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999;20(4):535-82.
212. RINCON, J., HOLMANG, A., WAHLSTROM, E.O., LONNROTH, P., BJORNTORP, P., ZIERATH, J.R., WALLBERG-HENRIKSSON, H. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes* 1996;45(5):615-21.
213. DUNAIF, A., GREEN, G., FUTTERWEIT, W., DOBRJANSKY, A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(3):699-704.
214. MOGHETTI, P., TOSI, F., CASTELLO, R., MAGNANI, C.M., NEGRI, C., BRUN, E., FURLANI, L., CAPUTO, M., MUGGEO, M. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):952-60.
215. POLDERMAN, K.H., GOOREN, L.J., ASSCHEMAN, H., BAKKER, A., HEINE, R.J. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):265-71.

216. BAHCECI, M., TUZCU, A., BAHCECI, S., TUZCU, S. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* 2003;26(7):655-9.
217. ORBETZOVA, M.M., PEHLIVANOV, B.K., MITKOV, M.M., ATANASSOVA, I.B., KAMENOV, Z.A., KOLAROV, G.B., GENCHEV, G.D. Effect of short-term standard therapeutic regimens on neuropeptide Y and adipose tissue hormones in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2011;53(3):15-24.