



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.B.D.

OMENTİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU ETİYOLOJİSİNDEKİ ROLÜNÜN

ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. HİLAL SAKALLI

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ÖNDER ERCAN

Kahramanmaraş 2016



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.B.D.

OMENTİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU ETİYOLOJİSİNDEKİ ROLÜNÜN

ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. HİLAL SAKALLI

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ÖNDER ERCAN

Kahramanmaraş 2016

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla bende büyük emeği olan Sayın Hocalarım: Prof. Dr. Hakan KIRAN'a ve Prof. Dr. Gürkan KIRAN'a

Asistanlık hayatım boyunca her zaman desteğini hissettiğim, eğitimci kimliğinin yanında sıkıntılarımı paylaşabildiğim, tezim sürecinde yardımlarını esirgemeyen Sevgili Hocalarım: Yrd. Doç. Dr. S.Murat BAKACAK'a, Yrd. Doç. Dr. Alev ÖZER'e

Asistanlık sürem ilk bir yılı dışından sonuna kadar büyük bir sabır ve anlayışla hep desteğini (gerek cerrahi, gerek teorik açıdan) gördüğüm Sayın Hocam: Yrd. Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ'ye

Asistanlığım boyunca ve tez yazım sürecinde bir abi gibi desteğini gördüğüm Sayın Hocam: Yrd. Doç. Dr. Önder ERCAN'a

Tezimin laboratuvar basamağında, BAP Proje yazımında, tez yazımı hakkında desteğini gördüğüm Sayın Hocam: Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI'ya

Tezimin laboratuvar basamağında desteğini gördüğüm Sayın Hocam: Prof. Dr. Murat ARAL'a, Prof. Dr. Fatma İnanç TOLUN'a ve Biyolog Hacer Hanım'a

Eğitimimde katkıları olan Sayın Hocalarım: Prof. Dr. Neşe YÜCEL'e, Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ'e, Doç. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN'a, Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR'a

En zor anlarımda hep yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma

Benimle birlikte tüm eğitim sürecimin zorluklarına katlanan ve sürekli desteğini gördüğüm sevgili eşime, asistanlığım süresince onların özel zamanlarında yanında olamadığım tatlı yavrularıma, fedakâr anneciğime ve babacığıma, kardeşlerime, bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Hilal SAKALLI

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Polikistik Over Sendromu	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Tarihçe	2
2.1.3 Tanı Kriterleri	3
2.1.4 Etiyoloji.....	5
2.1.5 Epidemiyoloji.....	8
2.1.6 Prognoz	8
2.1.7 Hikaye	9
2.1.8 Fizik Muayene	11
2.1.8.2 Obezite.....	13
2.1.9 Tanı ve Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gerekenler	14
2.1.10 Tanı Yaklaşımları.....	15
2.1.11 Tedavi Yaklaşımı	20
2.1.12 Uzun Dönem Takip.....	31
2.2 Omentin	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM	36
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PCOS tanı kriterleri	4
Şekil 2. Feriman Gallwey Skoru Hesaplamasında Kullanılan Bölgeler	12
Şekil 3. Ludwig Sınıflaması	13
Şekil 4. Akantozis Nigrikans.....	14
Şekil 5. Overin Longitudinal Transabdominal ultrasonu. Multipl Periferal Foliküller.....	19
Şekil 6. PCOS'lu Hastada Multipl Kistik Folikül İçeren Overin H ve E ile Boyalı Görüntüsü	20
Şekil 7. Adipokinler ve İşlevleri	32
Şekil 9. Omentin Seviyeleri PCOS ve Kontrol Grubu	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grupların Demografik Özellikleri..... 37

Tablo 2. Grupların Çalışma Sonuçları..... 38



KISALTMALAR

PCOS	Polikistik over sendromu
PCO	Polikistik over
IR	İnsülin Direnci
FSH	Folikül stimulan hormon
LH	Luteinizan hormon
E2	Estradiol
USG	Ultrasonografi
ng	Nanogram
dl	Desilitre
ml	Mililitre
SHBG	Sex Hormon Binding Globulin
sT	Serbest testosteron
tT	Total testosteron
DHT	Dihidrotestosteron
TSH	Tiroid stimulan hormon
PRL	Prolaktin
DHEA	Dihidroepiandrosteron
DHEAS	Dihidroepiandrosteron sülfat
17-OHP	17 hidroksi progesteron
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
NKAH	Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
IH	İdiopatik hirsutizm
ACTH	Adrenokortikotropik hormon

3 β -HSD	3 beta hidoksisteroid dehidrogenaz
FGS	Ferriman-Gallwey skorlaması
hCG	Human korionik gonadotropin
BMI	Beden Kitle indeksi



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kadınlarda sık görülen, infertilite ve menstruel bozukluklara neden olan Polikistik over sendromunda (PCOS) omentin düzeyinin ölçülerek normal popülasyon ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimize başvuran ve PCOS tanı kriterleri (hiperandrojenemi, hirsutizm, PCO görüntüsü, oligoamenore) ve diğer PCOS bulguları (infertilite, obezite, LH/FSH > 2, E2 > 80 ng/dl gibi) ile PCOS tanısı konulmuş 121 hasta ve PCOS'u olmayan 55 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastaların yaş, BMI, FSH, LH, E2, Testosteron, DHEA, Omentin, TSH seviyelerine bakıldı.

Sonuçlar: PCOS grubunda BMI: 28.31 ± 6.03 kg/m² iken kontrol grubunda: 22.96 ± 3.46 kg/m² ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p < 0.001)

PCOS grubunda FSH seviyesi: 6.24 ± 1.64 mIU/mL, kontrol grubunda: 7.21 ± 5.25 mIU/ml olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p < 0.103). PCOS grubunda LH seviyesi: 5.5 mU/ml (1.89-22.0) iken kontrol grubunda: 3.97 mU/ml (0-22.5) olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.001). PCOS grubunda omentin seviyesi: 10.1 ± 3.29 ng/ml, kontrol grubunda: 12.41 ± 4.87 ng/ml olarak ölçüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.001).

Yorum: Çalışmamızda PCOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak BMI, testosteoron, DHEA yüksekliği görüldü. Obez hastalarda obezite ile azalan omentin seviyesinin PCOS hastalarında da düşük olduğu görüldü. Obez ve normal kilolu PCOS'lu hastalarda normal popülasyondan daha düşük omentin seviyesi görülmesi, omentinin PCOS tanısında kullanılabilecek bir parametre olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, omentin, obezite.

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to compare omentin levels in normal population and in patients with PCOS, which causes great problems like infertility and menstrual problems in women.

Material and Methods: 121 out patient women who have PCOS with the PCOS diagnostic criteria (hyperandrogenemia, hirsutism, oligomenorrhea, Polycystic ovary image) and the other PCOS features (infertility, obesity, LH/FSH > 2, E2 > 80 ng/dl as) and 55 women who are normal were selected for the study. Patients age, BMI, FSH, LH, E2, Testosterone, DHEA, Omentin, TSH levels were evaluated.

Results: In PCOS group BMI was: $28.31 \pm 6.03 \text{ kg/m}^2$ and in control group: $22.96 \pm 3.46 \text{ kg/m}^2$ which was statistically significant ($p < 0.001$). In PCOS group FSH level was: $6.24 \pm 1.64 \text{ mIU/mL}$, and in control group was: $7.21 \pm 5.25 \text{ mIU/mL}$ which wasn't statistically significant ($p < 0.103$). The LH levels in PCOS and control group was: 5.5 mIU/ml (1.89-22.0) and, 3.97 mIU/ml (0-22.5) respectively which was statistically significant ($p < 0.001$). Omentin levels in PCOS and control group was: $10.1 \pm 3.29 \text{ ng/ml}$ and 12.41 ± 4.87 respectively which was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study in PCOS group BMI, the levels of testosterone, LH, DHEA was significantly higher than control group. The omentin levels which decrease with obesity was lower than the control group which was statistically significant. We evaluate the omentin levels were lower in obese and normal weight PCOS patients than normal population. Therefore it can be used in the diagnosis and may be in follow up in PCOS patients in future.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, omentin, obesity.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın görülen: hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlik, infertilite, obezite ve IR (İnsülin Rezistansı) ile karakterize endokrin bir hastalıktır (1). Daha uzun dönemde ise infertilite, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium kanseri ve meme kanseri gelişme riski ile birlikte. Ovaryan hiperandrojenizm olarak da anılan bu sendrom heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenite; klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojide ortaya çıkabilir. Bu nedenle PCOS'lu olgularda sendroma özgü semptom ve bulguların hepsi bulunmayabilir. Prevelansı farklı tanı kriterlerine göre değişmekle beraber, genel olarak doğurganlık çağındaki kadınlarda %5-10 civarında görülür. PCOS ile birlikte %75 anovulatuvar bozukluklara bağlı infertilite, %90 oligoamenore, %90 hirsütismus ve %80 oranında persistan akne bildirilmiştir. Omentin: Yağ dokusu tarafından salgılanan bir adipokindir (adipositokin). Adipokinler beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glikoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının regülasyonu, vasküler remodeling, koagülasyon ve inflamasyon gibi vücudun bir çok fizyolojik işleminde rol oynamaktadır. Obez bireylerde omentinin hem yağ dokusundaki gen ekspresyonu hem de plazma seviyeleri azalmaktadır. PCOS ve obezite birlikteliği sık görülmektedir. Kadınlarda yaygın görülen bir sendrom olması ve arada kalınan vakalar olması nedeniyle tanıda bazen zorluklar yaşanmaktadır. Bu durum omentini tanıyı destekleyici bir markır olarak gündeme getirmiştir. Bu çalışmamızda PCOS'lu hastalarda omentin düzeyinin normal bireyler ile karşılaştırılması amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu

2.1.1 Tanım

Polikistik over sendromu: Kadınlarda görülen menstrual disfonksiyon, anovulasyon ve hiperandrojenizm bulgularıyla komplike yaygın bir sendromdur (2). Bu sendromun gerçek patofizyolojisi kesin olmamasına rağmen, PCOS hipotalamo-pitüiter-ovaryen aksın (HPOA) anormal çalışması sonucu ortaya çıkar. PCOS'un ana karakteristiği uygunsuz gonadotropin sekresyonudur. Bu ovaryen disfonksiyonun sebebinden çok sonucu gibi görünmektedir. PCOS'un en yaygın biyokimyasal özelliği artmış plazma testosteron seviyesidir.

2.1.2 Tarihçe

Hastalığı ilk olarak Stein ve Leventhal polikistik overler ile hirsutizm belirtileri, amenore, oligomenore ve obezite arasındaki ilişki olarak tanımlamıştır (3). Stein-Leventhal sendromu tanısı konulan kadınlara over wedge rezeksiyonu yapılmış ve postop hastaların menstrual siklusları normale dönmüş ve hastalar gebe kalabilmiştir (4). Sonuç olarak primer ovarian defekt hastalığın esas nedeni olarak değerlendirilmiş ve hastalık Polikistik over hastalığı olarak bilinmeye başlamıştır. İleri biyokimyasal, klinik ve endokrinolojik çalışmalar altta yatan anormallikleri ortaya çıkarmıştır. Bunun sonucunda her ne kadar overde kisti olmayan kadınlarda da görülse ve ovarian morfoloji artık tanı için zorunlu olmasa da şuan bu durumu PCOS olarak tanımlıyoruz. Eğer bir kadında en az 1 overde, 12 ve daha çok folikül (2-9 mm arasında) bulunursa veya total over volümü 10 cm^3 üstünde ise o hastada polikistik over tanısı konur.

2.1.3 Tanı Kriterleri

1990 yılında National Institute of Child Health and Human Disease (NICHD) of the United States National Institutes of Health (NIH) PCOS tanısı için şu kriterleri önermiştir:

- 1- Oligo-ovulasyon veya anovulasyonu gösteren oligomenore veya amenore
- 2- Hiperandrojenizm(androjen fazlalığının klinik kanıtları) veya hiperandrojenemi (androjen fazlalığının biyokimyasal kanıtı)
- 3-Menstruel düzensizlik ve hiperandrojenizmle sonuçlanan diğer hastalıkların dışlanması

2003 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) PCOS tanısı için aşağıdaki 3 kriterden ikisinin gerekli olduğunu tavsiye etti (5).

- 1- Oligo-ovulasyon veya anovulasyonu gösteren oligomenore veya amenore
- 2- Hiperandrojenizm(androjen fazlalığının klinik kanıtları) veya hiperandrojenemi (androjen fazlalığının biyokimyasal kanıtı)
- 3-Polikistik overler (ultrasonografi ile tanı konulmuş)

The Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) 2006 yılında bir durum değerlendirmesi ve 2009'da bunun kriterlerini yayınlamıştır (6). Cemiyetin görüşlerini içeren bu rapora göre PCOS androjen fazlalığı ve aşağıdaki kriterler olarak tanımlanmıştır:

- 1-Hiperandrojenizmin klinik/biyokimyasal kanıtı
- 2-Ovarian disfonksiyon kanıtı (oligo-ovulasyon ve/veya polikistik overler)
- 3-Eşlik eden hastalıkların dışlanması

The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) PCOS'unu Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH), androjen sekrete eden tümörler, Cushing Sendromu dışlandıktan sonra aşağıdaki 3 kriterden en az ikisinin olması durumunda konulabileceğini belirtmiştir (7).

- 1- Oligo-ovulasyon veya anovulasyon
- 2- Hiperandrogenizmin klinik/biyokimyasal kanıtı
- 3- Ultrasonda polikistik overler (bir overde >12 küçük antral folikül)

1990 NIH tanı kriterleri:

- 1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 2) Over disfonksiyonu

** Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir*

2003 Rotterdam (ESHRE/ASRM) tanı kriterleri:

- 1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 2) Oligo ve/veya anovulasyon
- 3) Polikistik yumurtalıklar ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

** Tanı için yukarıdaki kriterlerden en az ikisinin sağlanması gereklidir*

2006 AES tanı kriterleri:

Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmle beraber aşağıdakilerden en az birinin de bulunması gereklidir.

- 1) Oligo-anovulasyon veya polikistik yumurtalık morfolojisi
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

2009 Androgen Excess and PCOS Society tanı kriterleri:

- 1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 2) Over disfonksiyonu (ovulasyon bozukluğu ve/veya polikistik yumurtalık morfolojisi)

** Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir*

Şekil 1. PCOS tanı kriterleri

2.1.4 Etiyoloji

Polikistik over sendromu olan kadınların androjen ve östrojen metabolizmasında ve androjen üretiminde anormallikler vardır. Testosteron, androstenedion, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) gibi androjenik hormonların yüksek serum düzeyleri bu hastalarda görülebilir. Her ne kadar bireysel farklılıklar olsa da hastalarda normal androjen seviyeleri de görülebilir. PCOS aynı zamanda periferik insülin direnci (IR) ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir. Obezite her iki anormalliği de artırır. Polikistik overdeki insülin direnci insülin reseptör sinyal yollarındaki defektlere ikincil olabilir. Artmış insülin seviyeleri over fonksiyonlarında gonadotropinlerinki gibi artışa neden olabilir. Hiperinsülinemi aynı zamanda SHBG'nin hepatik üretiminde supresyona neden olur, bu da androjenisitede artışla sonuçlanır. Ek olarak PCOS'taki insülin direnci, adipositlerden salgılanan lipid metabolizması ve glukoz seviyelerini düzenleyen bir hormon olan adiponektinle de ilişkilidir. Polikistik over sendromlu zayıf veya obez kadınların adiponektin seviyeleri, PCOS'u olmayan kadınlarınkinden daha düşüktür (8).

Anovulasyon ve artmış androjen seviyeleri için ileri sürülen mekanizma ön hipofizden salgılanan Lüteinizan Hormonun (LH) artmış uyarıcı etkisi altındaki ovarian teka hücre uyarımının artmasıdır. Bu hücrelerde androjen üretimini artırır. LH'ye göre rölatif olarak azalan Folikül Stimulan Hormon (FSH) seviyeleri nedeniyle ovarian granüloza hücreleri androjeni östrojene aromatize edemez, östrojen seviyesi azalır ve anovulasyon olur. Growth hormon (GH) ve İnsülin Like Growth Factor-1 (IGF-1)'de overdeki bu etkiyi artırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda PCOS'lu hastalarda dislipidemi ve artmış Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI-1) için yatkınlık oluşturur. PAI-1 seviyesi artışı intravasküler tromboz için risk faktörüdür. Polikistik overler bilateral genişleyerek düzgün yüzeyle, kalınlaşmış ve avasküler bir kapsüle sahip olur. İnce kesitlerde overin periferik bölümlerinde

atrezinin değişik aşamalarındaki subkapsüler foliküller görülür. PCOS'daki overlerin en çarpıcı özelliği, folikül etrafını saran tekal stromal hücre hiperplazisidir. Mikroskopik incelemede lüteinize tekal hücreler görülür. PCOS genetik kalıtımının tam olarak tanımlanamadığı heterojen bir sendromdur. Heterojenisitesi, postmenopozal kadınlardaki retrospektif tanı koyma güçlüğü, eşlik eden subfertilite, tam anlaşılamamış altta yatan etiyoloji ve genlerin etki şekli gibi nedenlerle PCOS doğal olarak genetiği çalışılması zor bir durumdur (9). PCOS'lu aile bireyleriyle yapılan çalışmalarda hastalığın birçok ailede çoğunlukla otozomal dominant olarak kalıtıldığı görülmüştür. Polikistik over sendromlu kadınların babaları anormal olarak kıllı, kız kardeşleri ve anneleri hirsutizmlili ve oligomenoreli olabilir. PCOS'lu kadınların alındığı geniş katımlı bir kohort çalışmasında ailede birinci dereceden bir akrabada Tip 2 Diyabet olmasının metabolik anormallikler, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Tip 2 diyabet riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Ek olarak yapılan bir ikiz çalışması, PCOS'un kalıtımının monozigotik ikizlerde 0.7, dizigotik ikizler ve diğer kız kardeşlerde 0.38 olduğunu göstermiştir (11). Polikistik over sendromu ve obezite arasında önemli bir ilişki İngiltere'de yapılmış, 463 PCOS'lu ve 1300 den fazla kadın kontrolünün alındığı, vaka kontrollü çalışmadan elde edilen verilerle ilk defa genetik olarak doğrulanmıştır (12). Araştırmacılar FTO genindeki bir varyantın (rs9939609, yaygın obeziteye yatkınlık oluşturur.) PCOS gelişimine yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermiştir ($p < 0,01$). Wickenheisser ve ark. CYP17 promoter aktivitesinin PCOS'lu hastaların hücrelerinde 4 kat arttığını göstermiştir. Bu çalışma PCOS'un patogenezinin CYP17 gen regülasyonu ile ilişkili olabileceğini desteklemiştir (13). PCOS'dan sorumlu genleri mikrosatellit markır kullanılarak değerlendiren bir çalışmada 4 genin -*CYP19*, *CYP17*, *FST* ve *INSR*-PCOS'la ilişkisi araştırılmış ve bunlardan sadece *INSR* geninin yakınındaki bir markır PCOS ile ilişkili bulunmuştur (14). Yazarlar PCOS'a yatkınlık lokusunun (PCOS1) 19p13.3 *INSR* bölgesinde lokalize olduğunu ama *INSR*

geninin tek başına PCOS'dan sorumlu olamayacağı sonucuna varmıştır (14). Takip eden çalışmalarda insülin direnci, obezite veya Tip 2 diabet ile alakalı 15 genin 11'inde PCOS'la ilişki bulunmuştur (15). Polikistik over sendromlu bireylerin PON1 geninde daha çok varyant upstream homozigotluğu ve IGF2 ile ilişkili bir allelde homozigotluk bulunmuş. İlginç olarak PON1 gen varyantı oksidatif stresi arttıran genlerin ekspresyonunda azalma ile sonuçlanmıştır. IGF2 varyantın esas sonucu tam olarak belli değildir ama IGF2 over ve adrenal bezlerde androjen sekresyonunu uyarır (15). Gooarzi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada: *SRD5A2* 89. pozisyondaki lösin allelin, valin allel ile karşılaştırıldığında PCOS'dan korunma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16) . Lösin allel daha düşük enzim aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları Vassiliadi ve ark. yaptığı PCOS'lu kadınlardaki üriner steroid profillerinin incelendiği gözlemsel çalışmalar ile kombine edildiğinde bu sendromun patogenezinde 5 alfa redüktazın rolü ile ilgili daha güçlü kanıtlara erişilir (17).

Çin'de yapılmış genom çalışmasında PCOS'la 3 bölgede (2p16.3, 2p21, 9q33.3) güçlü ilişki bulunmuştur (18). (2p 12) lokusundaki PCOS'la ilişkili en güçlü polimorfizm, testis oluşumunu sağlayan LH ve HCG reseptörünü kodlayan gen gibi birkaç genin yakınında görülmüştür. Bu polimorfizm aynı zamanda FSH reseptörünü kodlayan FSHR geninden (211kb) upstream görülmüştür (18). (2q21) lokusunda PCOS ile en güçlü ilişkisi olan polimorfizmin daha önce tip 2 diabet ile ilişkisi gösterilmiş THADA geni gibi birkaç geni kodladığı görülmüştür. Ek olarak 9q33.3 lokusunda *DENNDIA* geninin yakınında, ERAP1 geni ile etkileşen, PCOS'la ilişkili 6 önemli polimorfizm tanımlanmıştır. Serum ERAP1 seviyesinde yükseklik daha önce PCOS ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (18).

2.1.5 Epidemiyoloji

Amerika'da PCOS %4-12 prevalansı ile reproduktif çağıdaki kadınların en yaygın endokrin problemlerinden biridir (19). PCOS tanısı alan kadınların %10 kadarına jinekolojik vizitler sırasında tanı konur (20). Bazı Avrupa çalışmalarında PCOS prevalansı %6.5-8 olarak bildirilmiştir (21). Hirsutizmde etnik variabilitenin çok olduğu gözlemlenir. Örneğin Asyalı kadınlarda beyaz kadınlar ile karşılaştırıldığında aynı serum androjen seviyeleri olmasına rağmen daha az hirsutizm görülür. Güney Çinli kadınların hirsutizmini değerlendiren bir çalışmada prevalans %10.5 bulunmuştur (22). Hirsüt kadınlarda akne, menstrual bozukluk, polikistik over ve akantozis nigrikans insidansında önemli derecede artış görülmüştür. PCOS, premenopozal kadınları etkiler, başlangıç yaşı çoğunlukla perimenarşal dönemdir (kemik yaşı 16 olmadan önce). Ama sendromun klinik olarak tanımlanması, hastanın düzensiz mens, hirsutizm veya diğer semptomlar hakkında bilgisinin yetersiz olması ve menarştan 2 yıl sonra kadar PCOS ve normal fizyolojik matürasyon bulgularının üst üste binmesi gibi nedenlerle gecikebilir. PCOS'a genetik yakınlığı olan zayıf kadınlarda sendrom kilo almaya başlama nedeniyle maskelenebilir.

2.1.6 Prognoz

Kanıtlar PCOS'lu kadınların artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskine sahip olduğunu destekliyor. Hiperandrojenizimli kadınlar erkeklerle benzer şekilde artmış serum lipoprotein lipaz seviyelerine sahiptir (23). Polikistik Over Sendromlu hastaların yaklaşık %40'ında vücut ağırlığından bağımsız olarak insülin direnci vardır. Bu kadınların tip 2 diyabet ve takip eden kardiyovasküler komplikasyon riski artmıştır. American Association of Clinical Endocrinologists ve American College of Endocrinology PCOS'lu tüm obez veya normal kilolu kadınların diyabet açısından 30 yaşından itibaren taranmasını tavsiye ediyor (24). Artmış riski olan hastaların 30 yaşından önce de taranması endike olabilir. Diyabet

açısından test edilip negatif çıkanlar periodik olarak ömür boyu takip edilmelidir. PCOS'lu hastaların aynı zamanda endometrial hiperplazi ve karsinoma riskleri de artmıştır (25). PCOS'taki kronik anovulasyon, sürekli olarak östrojen etkisi altında ve progesteronsuz endometrial stimülasyona neden olur, bu da endometrial hiperplazi ve karsinoma riskini artırır. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) en az 3-4 ayda bir progesteron ile çekilme kanaması yapılmasını önerir. Meme veya over kanseri ile PCOS arasında herhangi bir ilişki şuan için bilinmediğinden gözetim veya takip önerilmemektedir (25) .

2.1.7 Hikaye

PCOS'lu hastaların aile hikayesi şunları içerebilir:

-Mens bozuklukları

-Adrenal enzim bozuklukları

-Hirsutizm

-İnfertilite

-Obezite ve metabolik sendrom

-Diyabet

2.1.7.1 Menstrual bozukluklar

PCOS'lu hastalar kronik anovulasyon nedeniyle anormal menstruasyon paternine sahiptir.

Hastaların genellikle menarşe kadar uzanan menstrual bozukluk öyküsü mevcuttur. Bazı

kadınların oligomenoresi (mens kanama intervali 35 gün-6 ay arası ve yılda 9'dan az mens periyodu) veya sekonder amenoresi (6 ay mens olmaması) mevcuttur. Anovulatuvar menstruel siklusun bir diğer sonucu disfonksiyonel uterin kanama ve infertilitedir. PCOS'daki menstruel bozukluklar genellikle menarş esnasında ortaya çıkar.

2.1.7.2 Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm klinik olarak artmış erkek paterninde terminal vücut kıllanması şeklinde ortaya çıkar. Kıllanma genellikle üst dudak, çene, meme başı etrafı ve alt abdomende linea alba etrafında görülür. Bazı hastalarda akne ve/veya erkek tipinde kellik (androjenik alopesi) vardır. Hiperandrojenizmin diğer bulguları (kliteromegali, artmış kas kitlesi, ses kalınlaşması) hipertekozis denen PCOS'un extrem bir formu için daha karakteristiktir. Bu bulgu ve semptomlar aynı zamanda androjen üreten tümörler, eksojen androjen alımı veya virilizan konjenital adrenal hiperplazide de görülür. Prematür adrenarş en yaygın ortaya çıkış şeklidir, bazı vakalarda PCOS'un öncü işaretidir. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nonklasik konjenital adrenal hiperplazi riski olan kadınlarda PCOS için 17-hidroksiprogesteron seviyesi ile taramayı önerir (26).

2.1.7.3 Hirsutizm

Polikistik Over Sendromu olan hastaların ailesinde %20-50 arasında değişen oranlarda hirsutizm öyküsü mevcuttur (27).

2.1.7.4 İnfertilite

Polikistik over sendromunda hastaların %75'inde infertilite görülür (28). Çoğu PCOS'lu kadın intermittan olarak ovule olur. Konsepsiyon diğer kadınlardan daha uzun zaman alır veya PCOS'lu kadınlar planladıklarından daha az çocuğa sahip olabilir. Ayrıca abortus oranıda yüksektir.

2.1.7.5 Obezite ve Metabolik Sendrom

Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık yarısı obezdir. PCOS'lu Amerikan ve İtalyan kadınlarının BMI'lerini karşılaştıran bir çalışmaya göre Amerikan kadınlarında İtalyan kadınlara göre daha yüksek BMI mevcuttur (29). PCOS'lu kadınların kardiyovasküler riskleri BMI'leri, açlık lipid ve lipoprotein düzeyleri ve metabolik sendrom için risk faktörleri değerlendirilmelidir (30). PCOS'lu hastaların çoğunda metabolik sendromun karakteristikleri mevcuttur. Bir çalışmada PCOS'lu hastalarda %43 metabolik sendrom prevalansı görülmüştür (31). Kadınlarda metabolik sendrom abdominal obezite(bel çevresi>88 cm), dislipidemi (trigliserid >150 mg/dl, hdl <50 mg/dl), artmış kan basıncı, proinflamatuvar durumu gösteren C-reaktif protein artışı ve protrombotik durumu gösteren artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve fibrinojen düzeyleri ile karakterizedir (31).

2.1.7.6 Diyabetes Mellitus

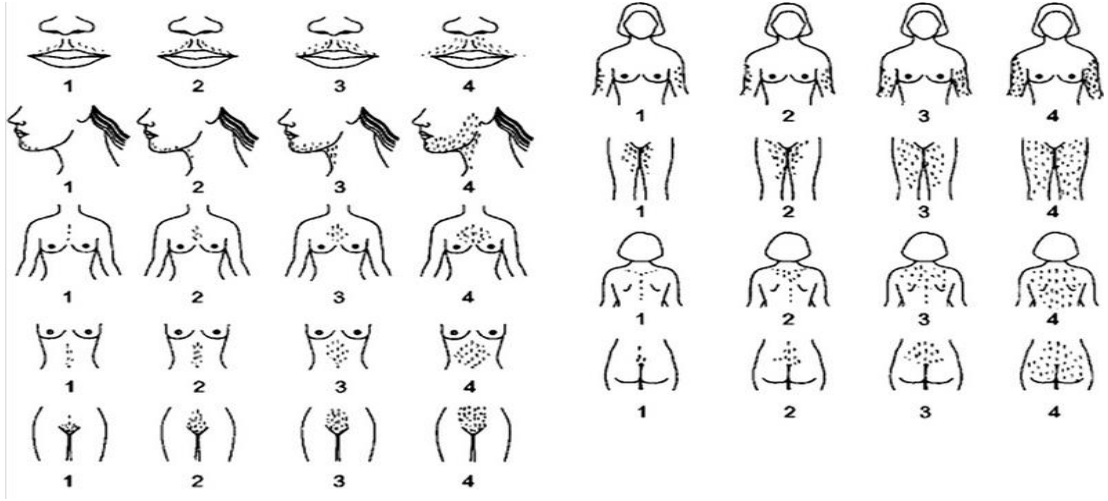
Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği PCOS'lu hastaları Tip 2 Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı için açlık glukoz ve 75 gr'lık glukoz yüklemesi sonrası 2. saat glukoz seviyeleri ile taramayı önermektedir (26). PCOS'lu hastaların 40'lı yaşlarında yaklaşık %10'unda diyabet ve %30-40'ında bozulmuş glukoz toleransı (BGT) mevcuttur (32).

2.1.8 Fizik Muayene

2.1.8.1 Hirsutizm ve Virilizasyon Semptomları

Hastaların erkek tipi dağılımlı artmış vücut kılları ve akneleri olabilir. Bazı hastalar erkek tipi kellik veya alopesi, artmış kas kitlesi, ses kalınlaşması veya kliteromegali gibi virilizasyon bulgularına sahiptir, bu bulgular mevcutsa diğer hiperandrojenizm sebepleri de araştırılmalıdır. Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skoru 9 vücut bölgesini 0(hiç kıl yok)-4(tam erkek tipi kıllanma) arası skorlar. Bu bölgeler üst dudak, çene, göğüs, üst abdomen, alt

abdomen, uyluk, kalça, kol, sırttır. Toplamda beyaz kadında 8 ve yukarı skor anormal kabul edilir. En ciddi skor 36'dır .



Şekil 2. Feriman Gallwey Skoru Hesaplamasında Kullanılan Bölgeler

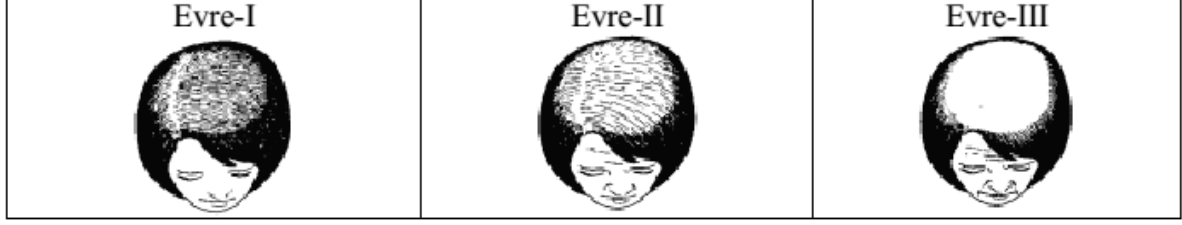
Akne PCOS'lu kadınlarda yaygındır, prevalansı yaşa ve ırka göre değişir (33). PCOS'da akne ve hirsutizm birlikteliğinin oranı tam olarak belirlenememiştir. Hirsutizm ve akne biyokimyasal hiperandrojenizm ile ilişkili olabilir, fakat korelasyonu zayıftır (34).

PCOS'da görülen bir diğer lezyon androjenik alopesidir. İnsidansı daha azdır. Ludwig skoru ile skor ölçülebilir (35). Ludwig, kadınlardaki androjenik alopesiyi santral bölgede oluşan diffüz incelmeye göre tanımlamıştır. 3 evrede değerlendirilmiştir [Şekil 3] (36).

Evre I- Frontal saç çizgisi korunarak santral bölgede saçların minimal seyrekleşmesi

Evre II- Tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme

Evre III- Tepe kısmında tama yakın veya tam kellik



Şekil 3. Ludwig Sınıflaması

Bazı çalışmalarda androjenik alopesi ve metabolik sendrom (37) ve IR arasında ilişki bulunmuştur (38). Hirsutizm ile karşılaştırıldığında akne ve androjenik alopesi PCOS için iyi birer belirteç olarak kabul edilemez (39).

2.1.8.2 Obezite

PCOS'lu hastaların yaklaşık %50-65'inde bel çevresinin >88 cm olması ile karakterize abdominal obezite mevcuttur (40).

2.1.8.3 Akantozis nigrikans

Akantozis nigrikans cildin diffüz, kadifemsi kalınlaşma ve hiperpigmentasyondur. Boyunun ense kısmında, aksillada, memelerin arasında, intertrijnoz yerlerde ve dirsek eklemleri gibi basınca maruz kalan yerlerde görülebilir. PCOS'lu hastalarda akantozis nigrikansın sendromik veya famiyal varyantlarda tanımlansa da insülin direncinin sonucu olduğu söylenebilir. Akantozis nigrikans malignitenin kutanöz bir markırıda olabilir. Akantozis nigrikans aşağıdaki şekilde skorlandırılır:

Yok (0): Detaylı inspeksiyonda saptanamaz.

Mevcut (1): İnspeksiyonda görülür, normal sıradan insanlar fark edemez, boyutu ölçülemez.

Hafif (2): Kafatasına sınırlı, çoğunlukla boyunun lateral kısımlarına yayılmaz.

Orta(3): Boyunun lateral kısımlarına yayılır fakat anteriorda görülmez.

Ciddi(4): Boyunun ön kısmında da görülür.

Ciddi(4): Daireseldir.



Şekil 4. Akantozis Nigrikans

2.1.8.4 Genişlemiş overler

Genişlemiş overler her zaman olmayabilir. Ovaryan kitle açısından değerlendirilmelidir.

2.1.9 Tanı ve Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gerekenler

Adölesan grubunda PCOS için tam olarak uzlaşmış tanı kriterleri olmamasına rağmen hiperandrojenemi bu yaş grubunda tanıda mutlaka olmalıdır (41). Tanı konulmadan önce PCOS'na benzeyen tüm durumlar dışlanmalıdır.

2.1.9.1 Ayırıcı Tanı

- Ovaryen hipertekozis
- Konjenital adrenal hiperplazi (geç başlangıçlı)
- İlaçlar (danazol ,androjenik progestinler)

-Hipotiroidizm, hipertiroidizm

-Menstruel bozuluğu olan ve hiperandrojenizm bulgularına sahip hastalar

-İdiopatik hirsutizm

-Ailevi hirsutizm

-Adrenal bezin veya overin maskülinizan tümörleri (virilizasyon semptomlarının hızlı ortaya çıkması)

- Cushing sendromu (adrenal tümörlerde düşük potasyum, stria, santral obezite, kortizol ve androjen yüksekliği)

-Hiperprolaktinemi

-Eksojen anabolik steroid kullanımı

-Stromal hipertekozis (valproik asit)

-3B hidroksi steroid dehidrojenaz eksikliği

-Akromegali.

Obezite tek başına ayırıcı tanıda değerlendirilmemesine rağmen insülin direnci veya diğer durumlarla ilişkili obezite , ciddi insülin direnci ile ilişkili olabilir(insülin reseptör bozukluğu gibi), bu durumda PCOS'la aynı şekilde klinik verir. Obezite bu sendroma genetik yatkınlığı olan kadınlarda PCOS'un klinik özelliklerini baskılayabilir.

2.1.10 Tanı Yaklaşımları

Polikistik Over Sendromu tanısı adrenal ve over tümörleri, tiroid bozuklukları, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, akromegali ve cushing sendromu gibi

menstruel bozukluk ve hiperandrojenizm ile sonuçlanan diğer tüm bozuklukların dışlanması gerektirir (30). Tanıda karışıklık yapabilecek diğer durumları dışlamak için biyokimyasal ve/veya görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır. Karyotip analizi primer amenorenin nedeni olan Turner Sendromunu genellikle dışlar. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) PCOS'tan şüphelenilen kadınların başlangıç tarama testlerinde:

-Tiroid Fonksiyon Testleri

-Serum Prolaktin Düzeyi

-Serum Serbest Testosteronunu ölçmek için serbest androjen indeksi FAI(100xtotal testosteron/sex hormon binding globülin (SHBG) bakılmasını önermektedir (30) . Hamile kalmakta zorluk yaşayan hastalara, infertiliteye neden olan faktörlerin dışlanması için eşleriyle birlikte yeterli tanısal tetkik ve takip yapılmalıdır. Laboratuvar çalışması için kanlar sabah hasta açken erken saatte alınmalıdır. Düzenli mensi olanlarda tetkik mensin 5-9. günleri arasında yapılmalıdır (24). Serum human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyi de oligomenoreli veya amenoreli kadınlarda gebeliği dışlamak için bakılmalıdır.

2.1.10.1 Hormon Seviyeleri

2.1.10.1.1 Androjenler

Androjen fazlalığı serum total ve serbest testosteron seviyesi yada serum serbest androjen indeksi bakılarak test edilebilir. Serbest testosteron seviyesi yüksekliği androjen fazlalığı için hassas bir indekstir. Polikistik over sendromlu hastalarda DHEA-S gibi diğer androjenler normal veya hafif yüksek olabilir. SHBG seviyesi genellikle düşüktür. Androstenedion seviyesi çoğunlukla artmıştır. Androstenedion %60 over %40 adrenal kökenlidir.

Androjen sekrete eden over veya adrenal tümörü olan hastalar hirsutizm, amenore ve virilizm bulguları ile başvurabilir. Kliniklerinin başlangıç ve ilerlemesi androjen seviyelerinden daha prediktiftir. Testosteron seviyeleri 150 ng/dl'den ve DHEA-S seviyeleri 800 mcg/dl'den yüksek olabilir. DHEA-S adrenal gland kökenlidir bu nedenle DHEA-S yüksekliği adrenal orjin için destekleyicidir.

2.1.10.2.2 Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) Seviyeleri

FSH seviyesi primer ovaryen yetmezliği dışlamak için ölçülmelidir. PCOS'lu hastalarda FSH seviyesi referans aralığında veya düşüktür. Lüteinizan hormon (LH) seviyesi Tanner evresi, yaş ve cinsiyete göre artmıştır. LH/FSH oranı genellikle >3'dür. Uzun etkili gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri ile yapılan uyarı testlerinde 24 saat sonra over kökenli 17-hidroksiprogesteron seviyelerinde karakteristik bir yükseliş görülür. Bu artmış 17-hidroksilaz seviyesi artışının bir sonucudur.

2.1.10.2.3 Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ve Serbest Tiroksin Seviyeleri

Polikistik over sendromundan ziyade tiroid disfonksiyonu amenore veya hirsutizmin nedeni olabilir. PCOS'lu hastalarda tiroid fonksiyon testleri (TFT) normal referans aralığındadır. Uzun süreli primer hipotiroidizm belirgin bir şekilde artmış TSH seviyesi ile ilişkili olabilir. TSH alfa subuiniti artışı, meme dokusundaki FSH ve LH reseptörleri ile çapraz reaksiyon vererek prematür telarş, over dokusundakiler ile reaksiyon vererek PCOS benzeri bir tablo ortaya çıkarabilir. Wyk-Grumbach sindromunun (juvenil hipotiroidizm, puberte prekoks ve overyan genişleme) bu bulguları tiroksin tedavisi ile ortadan kalkar.

2.1.10.3 Glukoz, İnsülin ve Lipidler

Polikistik Over Sendromlu özellikle BMI>30kg/m² , Tip 2 Diabet aile öyküsü olan, veya >40 yaş olan-kadınlarda BGT ve tip 2 diabetin prevalansı yüksek olduğundan 75 gr

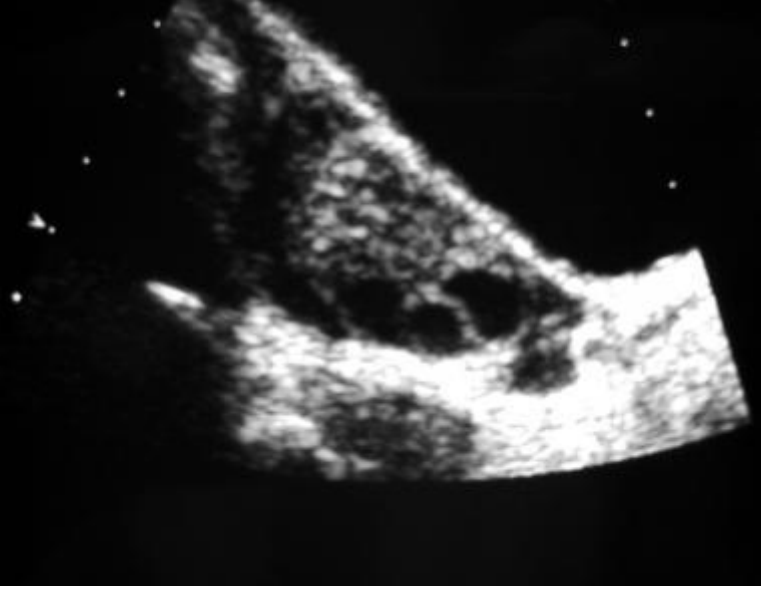
glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Glukoz yüklemesi sonrası 2.saat glukoz değeri <140 mg/dl normal glukoz toleransını, 140-199 mg/dl bozulmuş glukoz toleransını, 200mg/dl üzeri tip 2 diyabetes mellitusu düşündürür (42) . Gebe kalmış PCOS'lu hastalar gebeliğin 20. haftası öncesi gestasyonel diyabet için taranmalıdır (30). Bu kadınlarda normal kadınlara göre daha yüksek gestasyonel diyabet oranı vardır.

Polikistik over sendromlu kadınların bir kısmında insülin direnci ve anormal lipid profili (Kolesterol>200 mg/dl;LDL >160 mg/dl) vardır. Polikistik Over Sendromlu fazla kilolu kadınların yaklaşık üçte birinde 30'lu yaşlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet görülür. Polikistik over sendromlu ve metabolik sendrom için yüksek riske sahip adolesan kızları tanımlamak için insülin direnci ve inflamatuvar belirteçleri değerlendiren bir çalışma yararlı olabilir (43).

2.1.10.4 PCOS'ta Görüntüleme

2.1.10.4.1 Ultrasonografi

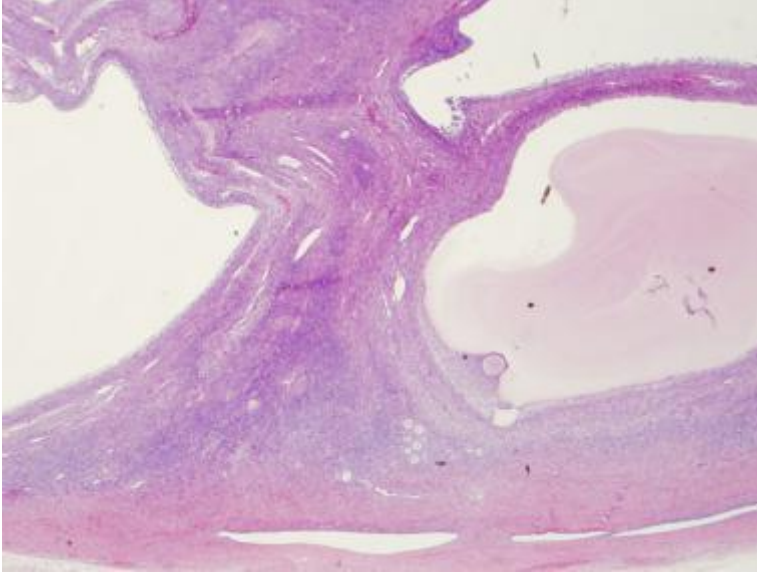
Ovaryen ultrasonografi tercihen transvajinal ultrason over morfolojisini değerlendirmek için yapılabilir. Pelvik muayene yetersiz, hastanın abdominal ağrısı varsa, testosteron seviyesi yüksekse (>200 ng/dl), tanısal kriteri desteklemek gerekiyorsa, hasta amenoreikse (endometrial kalınlığı ölçmek ve ameorenin anatomik nedenlerini dışlamak için) ultrason yapılmalıdır.



Şekil 5. Overin Longitudinal Transabdominal ultrasonu. Multipl Periferal Foliküller

2.1.10.5 Histolojik bulgular

PCOS'ta overdeki histolojik değişiklikler genişlemiş, sklerotik, multipl kistik folikülleri içerir. Daha öncede söylendiği gibi polikistik overler bir kadında en az bir overde >12 folikül olması, foliküllerin 2-9 mm arası olması veya total over volümünün 10cm^3 ün üstünde olması olarak tanımlanır.



Şekil 6. PCOS'lu Hastada Multipl Kistik Folikül İçeren Overin H ve E ile Boyalı Görüntüsü

2.1.11 Tedavi Yaklaşımı

Diyet ve egzersiz gibi bazı yaşam tarzı değişiklikleri PCOS'lu kadın ve adolesan kızlara hastalara ilk basamak tedavide önerilir (41). Farmakolojik tedaviler anovulasyon, hirsutizm ve menstruel bozukluk gibi sözde metabolik bozukluklar için saklanır. Bu durumlar için verilen tedaviler oral kontraseptifler (OKS), metformin, prednizon, leuprolid, klomifen ve spironolaktondur. Mean platelet volume (MPV), PCOS'ta kardiyovasküler olaylarla ilişkili yeni tanımlanmış bir markırdır. PCOS'lu kadınlarda MPV seviyeleri artmıştır. Kabil kucur ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PCOS'lu kadınlarda tedavi için etinilöstradiol/siproteron asetat veya metformin kullanımının MPV'yi azaltmada benzer etkiye sahip olduğu bulunmuştur (44) .

ACTH stimülasyon testi yapmak veya menstruel bozukluğun tiroid patolojisi veya pitüiter adenom gibi nedenlerini değerlendirmek için endokrin konsültasyonu gereklidir. Reprodüktif endokrinolojist ile hasta infertil veya gebelik istiyorsa konsültasyon yapılmalıdır

(45). Ekim 2013’de endokrin cemiyeti PCOS tanı ve tedavisi için kılavuz yayınladı (46). Bu kılavuzda özet olarak:

- PCOS tanısı için Rotterdam kriterlerini kullanılması gerektiği (bu kriterlerin 2’sinin mevcut olması: androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon veya polikistik overler)
- PCOS’lu adolesanlarda hiperandrojenizm esas başvuru şekli olduğu, Hormonal kontraseptifler ve metforminin bu popülasyonda tedavi seçeneği olduğu.
- Postmenopozal kadınlarda kalıcı PCOS fenotipinin olmadığı
- Diğer androjen fazlalığı sendromlarını dışla ve kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, endometrial kanser, mood bozuklukları ve OSAS için risk faktörlerini belirlemek gerektiği
- Menstruel bozukluklar, hirsütizm ve akne için hormonal kontraseptiflerin ilk basamak tedavi olduğu
- İnfertilite için klomifen sitratın ilk basamak tedavi olduğu
- Metabolik/glisemik anormallikler ve menstruel bozuklukların iyileşmesi için metforminin yararlı olduğu
- Metforminin hirsütizm, akne ve infertilite tedavisi üzerine etkisinin ya sınırlı olduğu yada olmadığı
- Tüm tiazolidinedionların olumsuz risk/yarar oranı olduğu
- Kilo kaybı ve statinlerin rolünü tanımlamak için daha fazla araştırma gerektiği belirtilmiştir.

2.1.11.1 Medikal tedavi

PCOS’un ilaç yönetiminde metabolik bozuklukların, anovulasyonun, hirsütizmin ve menstruel bozuklukların tedavisi amaçlanır. İnsülin duyarlılığını arttırmak için insülin duyarlaştırıcı ilaçların kullanımı sonucu dolaşımdaki androjen seviyelerinde azalma ve aynı zamanda ovulasyon oranı ve glukoz toleransında düzelme görülür (26).

ACOG hirsutizm tedavisinde eflornitinin (Afrika uyku hastlığı tedavisinde de kullanılıyor) laser ile kombine edilmesinin tek başına lazer tedavisinden üstün olduğunu belirtiyor (26).

Düzenli mensi uyarmak için ilk basamak tedavi oral kontraseptiftir. OKS sadece ovaryen androjen üretimini inhibe etmekle kalmaz aynı zamanda SHBG üretimini artırır. ACOG menstruel bozukluğun uzun süreli yönetiminde düşük doz kombinasyonunlu hormonal kontraseptif ajanların kullanımını önermektedir (26). Eğer semptomlar yeteri kadar azaltılamazsa androjen bloke (siproteron asetat,spirinolakton,flutamid,simetidin) edici bir ajan eklenebilir. OKS veya androjen bloke edici ajanlarla tedavi başlangıcı öncesi hamilelik dışlanmalıdır.

Randomize kontrollü bir çalışmada klomifen sitrata dirençli PCOS'lu hastalarda ikincil tedavide Metformin/letrozol kombinasyonunun, bilateral ovarian drilling ile aynı etkinlikte olduğu bulunmuştur (47). Bu çalışmada 146 hastaya metformin/letrozol ve 73 hastaya bilateral ovarian drilling yapılmıştır. Metformin/letrozol grubunda testosteron seviyesi, açlık insülin düzeyi ve açlık glukoz/açlık insülin oranında istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür. Bilateral ovarian drilling grubunda FSH , LH ve LH/FSH oranında İstatistiksel anlamlı azalma görülmüştür. Siklus düzelmesi, ovulasyon, gebelik oranı ve düşük oranında her 2 grupta istatistiksel fark saptanmamıştır (47). Legro ve ark. tarafından yapılan bir diğer çift kör çalışmada PCOS tedavisinde letrozol klomifenden daha etkili bulunmuştur. Hastaların 5 siklusa kadar izlendiği bu çalışmada PCOS'lu anovulatuvar 750 kadın alınmış. Doğum oranı letrozol ile %27.5 klomifen ile %19.1 bulunmuş. Konjenital anomali oranı ve gebelik kayıp riski letrozol ve klomifen grubunda eşit bulunmuş. Letrozol grubunda ikiz gebelik daha düşük saptanmış (48).

2.1.11.2 Metformin

Eğer hastada tip 2 Diyabet gelişirse metformin gibi bir oral antidiyabetik ajan tedaviye eklenmelidir. Metformin aynı zamanda insülin direnci olduğu için kardiyovasküler hastalık gelişme riski olan diğer PCOS'lu hastalarda tip 2 diabet olmasada düşünülmelidir. Klinik çalışmalar PCOS'lu hastalarda adolesanlarda bile metforminin androjen seviyesini azalttığını, insülin duyarlılığını arttırdığını, kilo vermeyi kolaylaştırdığını göstermiştir (49). Polikistik over sendromlu kadınlarda hamilelik boyunca metformin kullanımını değerlendiren bir çalışmada gestasyonel diyabette 9 kat azalma görülmüştür (50). Polikistik Over Sendromlu gebe kadınlarda gestasyonel diyabet riskini azaltmasına ek olarak metformin bu grupta preeklampsi riskini de düşürmüştür (51). Uzun süreli bir çalışma metforminin PCOS'lu kadınlarda 36 ay kullanımında metabolik profilin iyileştiği özellikle high densitiy lipoprotein kolesterolün (HDL) arttığı, diastolik kan basıncının düştüğü, BMI'da düşme sağlandığı belirtilmiştir (52). Ama metformini tüm PCOS'lu hastalara önermek için mevcut data henüz yetersizdir.

Metformin insülin direncini düşüren ve PCOS'lu hastalarda hiperinsülinemiyi azaltan bir antidiyabetik ilaçtır (53). Bu ilacın aynı zamanda metabolik sendromda androjen seviyelerinde ılımlı bir azalma (%11) yaparak yararlı etkisi vardır. BMI>37kg/m² olan hastalar metforminden fazla fayda görmez (30). 33 PCOS'lu hipotiroid hastanın alındığı bir İtalyan çalışmasında, metformin TSH'yi düşürerek tiroid hormonlarını etkilemiş, bu etkisi hastanın levotiroksin tedavisi alıp almamasından bağımsız çıkmıştır (54). Metformin tedavisi öncesi hastanın kalp yetersizliğinin olmaması, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olduğundan emin olunmalıdır. Genellikle başlangıç dozu günde 2 kez 500 mg per oraldir. Yaygın yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Bu nedenle yemeklerle birlikte alınmalıdır. Bu yan etkiler görülen hastaların dozu günde bir kez 500 mg'a düşürülür. Bir hafta bu dozda devam edilerek doz kademeli olarak arttırılır. Hastalara metformin alırken ovulatuvar siklusları

olabileceği söylenmelidir. Food and Drug Administration (FDA) metformini bu endikasyon için henüz onaylamamıştır.

2.1.11.3 Anovulasyon Tedavisi

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği ve Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) fertilité isteniyorsa ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitratı ilk basamak tedavi olarak önermektedir (26).

Klomifen sitrat selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Östrojen reseptörlerine bağlanır, pitüiter gonadotropin salınımını arttırarak ovulasyonu uyarır. Klomifen direkt olarak LH'de artış yaparak takip eden birkaç gün içinde ovulasyona neden olur. Klomifen sitrat ile gebe kalınamazsa ikinci basamak tedavi laparoskopik ovaryen cerrahi ya da eksojen gonadotropinlerdir (26). Eğer gonadotropinler kullanılıyorsa düşük dozlu bir rejim önerilir (26). Hastalar USG ve laboratuvar tetkikleri ile izlenmelidir (7). Gonadotropin tedavisi pahalıdır ve kullanırken çoklu gebelik ve ovaryen hiperstimülasyon sendromu risk artışı akılda tutulmalıdır (7). Kanıtlar PCOS'lu hastalarda metforminin her zaman olmasa da bazen ovulasyon ve gebelik oranlarını iyileştirdiğini desteklemektedir (55). Buna ek olarak tedaviye önceden başlanmış metforminin, ovulasyon indüksiyonu için kullanılan klomifenin etkisini arttırdığı gösterilmiştir (56). Visseral obezitesi ve klomifen rezistansı olan yaşlı hastalarda metformin ve klomifen kombinasyonu düşünülmelidir (7). Ama bu tedavi klomifen monoterapisi ile karşılaştırıldığında canlı doğum oranlarında istatistiksel fark yoktur (7).

Geleneksel uzun dönem metformin tedavisi ile kısa dönem tedavi öncesi (4 haftadan az) metforminin hangisinin daha etkili olup olmadığı belli değildir (57). Bir çalışmada Polikistik over sendromlu hastalarda N-asetil sisteinin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan klomifen sitratın etkisini arttırdığı bulunmuştur (58). İnfertil ve gebelik isteyen PCOS'lu

hastalar infertilitenin ileri değerlendirmesi için reproduktif endokrinoloğa yönlendirilmelidir. Morbid obez PCOS'lu hastalarda gebelik riski için yönlendirilmelidir. Başarılı kilo kaybı ile bu sendromun bir çok özelliği düzeltilebildiğinden metabolik cerrahi morbid obez PCOS'lu hastalara yapılabilir (7). İn vitro fertilizasyon (IVF) PCOS ve gonadotropin tedavi başarısızlığında ve bu prosedürün diğer endikasyonunda yapılmalıdır (7).

2.1.11.4 Hirsutizm Tedavisi

Polikistik over sendromlu kadınlarda hirsutizm'in tam olarak primer tedavisi hala eksiktir (26). Ama hirsutizmin kısa dönem, nonfarmakolojik tedavileri tıraş, kimyasal depilatör kullanımı ve/veya ağartıcı kremleri içerir. İstenmeyen tüyleri koparma veya ağda ile alma folikülit ve içeriye batık kıllar ile sonuçlanabilir. İstenmeyen tüyler için uzun dönemli ve daha kalıcı önlem, elektroliz ve lazer tedavisidir.

Hirsutizm tedavisinde Eflornitin ve lazer tedavisinin birleşimi tek başına lazer tedavisinden daha üstündür (26). Eflornitin tüy büyümesini yavaşlatmak için kullanılan topikal bir kremdir. Eflornitinin depilatör aktivitesi yoktur. Uygulandığı bölgede tüy büyümesini yavaşlatır. Bu ajan gerekli olan saç folikül hücrelerinin hızlı bölünmesi için gerekli olan ornitin dekarboksilazı inhibe eder. Etkisi 4-8 haftadır, 6 ay tedavi gerekebilir. Klinik çalışmalarda eflornitin bırakıldıktan 8 hafta sonra tüyler tekrar tedavi öncesi duruma dönmüştür. Eflornitin sadece hipertrikozisli bireylerde yüz ve çeneye bitişik bölgelerde çalışılmıştır bu nedenle kullanımı sadece bu bölgelerle sınırlandırılmalıdır. Hastaların diğer tüy giderici metoları eflornitinle birlikte kullanmaları gerekebilir.

Kilo kaybı obez kadınlarda androjen üretimini azaltır ve kilo kaybıda tüy büyümesini yavaşlatabilir. Gebelik istemeyen PCOS'lu kadınların hirsutizmi OKS ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (59). OKS'ler hiperandrojenemik kadınların %60-100'ünde tüy büyümesini

yavaşlatır. OKS'ler GnRH'yi azaltarak hipofizden salgılanan LH ve FSH sekresyonunu azaltır. Tüm OKS'ler ovaryen androjen üretimini azaltır. Gonadotropin sekresyonunu ve bu nedenle tersiyer folikül gelişimini inhibe ederek ovaryen testosteron ve androstenedion sekresyonunu azaltırlar. Tüm OKS'ler SHBG seviyesini arttırarak serbest testosteron seviyesini düşürür. Kanıtlar yüksek doz kontraseptif progestinlerin 5 alfa redüktazı inhibe edebileceğini göstermiştir. OKS'ler aynı zamanda adrenal androjen özellikle DHEA-s üretimini azaltır. Kontraseptif preparatların ovaryan androjen üretimi ve SHBG üzerine etkileri değişiktir. Ama hepsi serbest testosteron seviyesini eşit olarak düşürür (yaklaşık %50). OKS preparatlar ile erişilen serbest testosteron seviyesi SHBG düzeyinin artışı ile ilişkili değildir. Daha yüksek SHBG seviyesiyle sonuçlanan preparatlar aynı zamanda daha yüksek total testosteron seviyesiyle sonuçlanır. Yani serbest testosteron seviyesindeki azalma tüm OKS'lerde aynıdır ve bu preparatların bazıları SHBG'yi diğerlerinden daha fazla arttırmasına rağmen bu etki eşlik eden total testosteron seviyesindeki artış ile dengelenir. Düzenli mensikluslarının restorasyonu anovulasyonla ilişkili endometrial hiperplaziyi önler. OKS'ler aynı zamanda akne ve hirsutizmi de düzeltir.

Etinil östradiol pitüiter bezden LH ve FSH sekresyonunu pitüiter bezden salgılanan GnRH'yi azaltarak baskılar. 30-35 mg etinil östradiol herhangi bir progesteron formu ile kombin halde kullanılır. Hiperandrojenik etkilerin düzelmesi kadınların %60-100'ünde görülür ama en az 6-12 ay kullanım gereklidir. Tedavi öncesi gebelik testi yapılmalıdır. Hastanın 3 aydır mensi yoksa medroksiprogesteron asetatla çekilme kanaması yapılmalı (provera 5-10 mg/gün 10 gün) takiben OKS başlanmalıdır.

Tedavi düşük doz östrojen ve nonandrojenik progestin içeren bir preparat ile başlanabilir. Norgestrel ve levonorgestrel içeren preparatlardan androjenik aktiviteleri nedeniyle kaçınılmalıdır. OKS kullanan obez kadınlarda trombotik risk mevcuttur, bu nedenle uygun

önlemler alınmalıdır. Siproteron asetat içeren OKS'ler daha ciddi hirsutizmin tedavisinde oldukça etkilidir (60).

Hirsutizmin tedavisinde spironolakton gibi antiandrojenler oldukça efektifdir (61). Anti androjen ajanlar androjen reseptörlerini bloke ederek erkek sex hormonlarının etkilerini inhibe eder. Bu ajanlar PCOS'lu kadınlardaki hirsutizmin tedavisinde kullanılabilir.

Spironolakton nonspesifik olarak androjen reseptörlerini bloke eden bir antiandrojen ajandır. Hirsutizmin tedavisinde OKS'lerle kombine edilerek kullanılabilir. Tüy çapını azaltır. Spironolaktonun erkek fetüs üzerine feminizan etkileri olduğundan, gebeliği ve menstruel siklusların daha da kötüleşmesini önlemek için tedaviye ilk olarak OKS ile başlanır. Periyodik olarak yan etkiler (sıvı elektrolit bozuklukları, mens bozuklukları, gastrointestinal bozukluklar) kontrol edilmelidir. Spironolakton aynı zamanda potasyum tutucu diüretiktir. Günde iki kez 50-100 mg hirsutizm için efektif primer tedavidir.

Leuprolid PCOS'ta ilk basamak tedavi olmadığından çok sık kullanılmaz. Bu ajan LH ve FSH seviyesini azaltarak ovaryen ve testiküler steroidogenezi suprese eder.

GnRH analogu ve OKS kombinasyonu, spironolakton ve OKS kombinasyonuna cevap vermeyen hirsut kadınlarda kullanılabilecek bir seçenektir.

Androjenlerin anatomik etkileri (kliteromegali ve ses kalınlaşması) GnRH analoglarına cevap vermez.

Finasterid ; 5-alfa redüktaz inhibitörüdür. Benign prostat hiperplazisi ve erkek tipi alopeside kullanılan bu ajan testosteronun daha aktif metaboliti olan dihidrotestosterona dönüşümünü bloke eder. Finasterid PCOS'lu hirsut kadınlarda hirsutizm OKS gibi ilk basamak tedavilerine rağmen persiste ederse ikinci basamak tedavide kullanılır. Bu ajan OKS ile kombine kullanılırsa daha efektifdir. Finasterid tedavisi teratojenik etkileri (erkek

fetüslerde ambigus genitalya) nedeniyle cinsel aktif kadınlarda güvenilir bir OKS formu ile birlikte kullanılmalıdır.

Klomifen sitrat, metformin veya her ikisi ile beraber ovulasyon indüksiyonu, infertil hirsut PCOS'lu kadınlarda hirsutizmi değiştirmez (62).

2.1.11.5 Akne Tedavisi

PCOS'lu hastalarda birçok hazır veya eczanede hazırlanan preparat akne tedavisi için kullanılmaktadır.

Benzoil Peroksit:

Benzoil peroksit aktif oksijen salgılayarak reaksiyon açığa çıkarır, bu ajan sebaseöz folikül ve komedonlarda bulunan anaerob bir bakteri olan Propionibacterium acnese karşı in vitro etkilidir. Benzoil peroksit keratolitik ve desquamatif bir etki yapar.

Tretinoin:

Tretinoin'in kesin etkisi bilinmemektedir. Foliküler epitel hücrlerin yapışıklığını azaltarak mikrokomedon oluşumunu azaltıyor gibi görünmektedir. Bu ajan aynı zamanda foliküler hücre turnoverını arttırarak komedonların dışarı çıkmasına neden olur.

Adapalene topical cream 0.1%; gel 0.1 ve 0.3%; lotion 0.1%

Adapalene spesifik nükleer retinoik asit reseptörlerine bağlanır ve hücre farklılaşmasını, keratinizasyonu ve inflamatuvar proçesi düzenler. Akne tedavisindeki esas mekanizması tam bilinmemektedir.

Erythromycin topical %2

Esas etki mekanizması bilinmemesine rağmen eritromisin duyarlı organizmalarda 50s ribozomal sub ünite bağlanır. aminoaçil transfer-rna translokasyonunu inhibe ederek polipeptid ve protein sentezini inhibe eder.

clindamycin topical %1

Klindamisin antibakteriyel ajandır. Duyarlı bakterilerde 50s ribozomal alt üniteye bağlanır. Peptidil transferaz ile etkileşerek peptid zincirinin uzamasını ve protein sentezini inhibe eder. Bu ajan cildin yüzeyindeki yağ asidini azaltır ama akne tedavisindeki kesin mekanizması belli değildir.

Sodium Sulfacetamide topical %10

Sodium sulfacetamide, para-aminobenzoic acid (PABA) inhibitörüdür. Bu ajan bakteri büyümesi için gerekli olan folik asid sentezini kısıtlar.

2.1.11.6 Diyet ve Aktivite

Bozulmuş glukoz toleranslı PCOS'lu hastalar diyabet gelişme risklerini azaltmak için diyet ve egzersiz programına başlamalıdır. Kontrendikasyon yoksa tüm hastalara fiziksel aktivite önerilmelidir. Kardiyovasküler risk artışı nedeni ile sigara bırakılmalıdır. Ek olarak PCOS'lu obez hastalar kilo kaybı için düşük kalorili diyetten fayda görebilir. Tip 2 diabetlilere önerilen diyet PCOS'lulara da önerilmektedir (63). Bu diyet, lifli gıdaların arttırılmasını, rafine karbonhidratların, trans ve doymuş yağların azaltılmasını, omega 3 ve 9 yağ asitlerinin arttırılmasını vurgulamaktadır. Omega 3 asit suplementasyonunun PCOS'lu kadınlarda karaciğer yağ içeriğini ve karaciğer yağlanması gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerin henüz kardiyometabolik olaylarda azalma yaptığı

kanıtlanamamıştır (64). Anormal lipid profiline sahip kadınlar mevcut kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Hastalar yağ içeriği düşük besinler, doymuş ve rafine yağlardan kaçınmaları önerilmelidir.

Bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği ile metabolik sendrom arasında ilişki görülmüştür. Bir çalışmada PCOS'lu hastaların yaklaşık %75'inde 25-hidroksivitamin D düzeyi <30 ng/ml, metabolik sendromlularda 17.3 ng/ml, metabolik sendromu olmayanlarda 25. 8 ng/ml bulunmuştur (65).

2.1.11.7 Cerrahi Tedavi

Polikistik over sendromunun cerrahi tedavisi ovulasyonu yeniden düzenlemeyi amaçlar. Ovaryen wedge rezeksiyon, postop adezyon formasyonu ve başarılı ovulasyon indüksiyonu tedavileri nedeniyle artık kabul görmemektedir. Elektrokoter, lazer drilling ve multipl biyopsi gibi bir çok laparoskopik metod, ovaryen korteks ve stromada fokal hasar alanları oluşturmak için kullanılmıştır. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)'a göre laparoskopik ovarian drilling klomifen dirençli PCOS vakarına özellikle de diğer laparoskopik endikasyonlar varsa yapılabilir (7).

Küçük bir Fransız çalışması hidrolaparoskopi eşliğinde ovaryen drilling yoluyla cerrahi tedavinin klomifen dirençli PCOS'lu hastalarda yararlı olduğunu bulmuştur (66). İşlemin potansiyel komplikasyonları değerlendirilmelidir. Bunlar adezyon formasyonu ve ovaryen atrofidir. Çoklu gebelik oranı gonadotropin tedavisinden daha düşüktür(%1 vs %16) fakat ovaryen drillingin over fonksiyonları üzerine uzun vadedeki etkisi hakkındaki endişe hala devam etmektedir.

2.1.12 Uzun Dönem Takip

PCOS uzun dönem komplikasyonları olan bir hastalıktır. Hastalar sendromla ilişkili komplikasyonların erken teşhis ve tedavisi için düzenli aralıklarla takip edilmelidir. PCOS'lu hastalar gebe kaldıklarında gestasyonel diyabet, preeklampsi, sezaryen doğum, preterm doğum, postterm doğum riskleri artmıştır. PCOS'lu gebelerin bebeklerinin gestasyonel yaşa göre büyük bebek riski artmıştır ama erken doğum ve neonatal ölüm risklerinde artış yoktur (67).

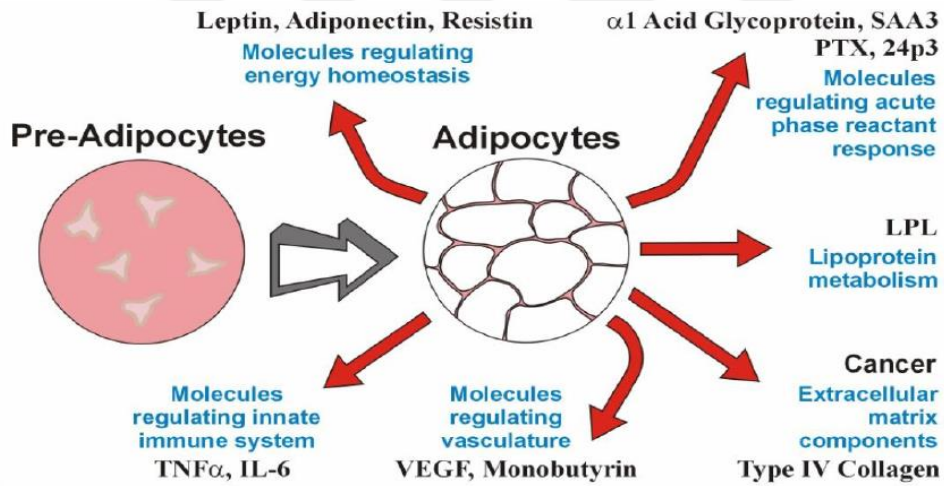
Hastaları destek gruplarına üye yapmak stresi azaltarak hastalığı kendi başına yönetmede başarı sağlayabilir (68).



2.2 Omentin

Yağ dokusu; günümüzde salgıladığı pek çok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Visseral ve subkutan yağ dokusu olarak iki türlü yağ dokusu mevcuttur. Visseral yağ dokusu artışı subkutan yağ dokusuna göre kardiyovasküler olaylar için daha yüksek risk faktörüdür (69). Visseral yağ dokusunun alınması insülin duyarlılığında artış yapar, bu etki subkutan yağ dokusunun alınmasında görülmez.

Yağ dokusundaki olgun adipositlerin endokrin bir organ olduğu ve çeşitli mediyatörler salgılayarak pek çok metabolik reaksiyonlarda rol aldığı bildirilmiştir (70). Beyaz yağ dokusundan salgılanan bu aktif mediyatörlere adipokin adı verilmektedir.



Şekil 7. Adipokinler ve İşlevleri

Adipokinler; beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Bu peptidlerden bazıları TNF-alfa, IL-6, resistin, leptin, adiponektin, vaspin, visfatin ve omentindir. Adipokinlerin öncelikle obeziteyle ve obezite ile alakalı patolojik süreçlerle ilişkisi tanımlanmıştır. Son yıllarda ise

immün sistem ve inflamatuvar cevap gibi değişik fizyolojik mekanizmalarla alakalı adipokinler de tanımlanmıştır.

Omentin, diğer bir adıyla intelektin ilk olarak intestinal paneth hücrelerinden izole edilmiştir. Ardından kalp, akciğer, ovaryum ve plasentada eksprese edilen omentinin (71), daha sonra yağ dokusunda da eksprese edildiği saptanmıştır (71) . Omentin subkutan yağ dokusuna kıyasla visseral yağ dokusunda daha fazla ve selektif olarak eksprese edilir (72).

Umbilikal kord kanında omentin seviyeleri yüksek saptanmıştır. Fetal yağ ve kas dokularının glukoz uptake'inde insülin önemli bir yere sahiptir. Omentinin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi olması ve kord kanındaki yüksek omentin seviyeleri nedeniyle fetal büyümeyi uyarıcı etkisinin olduğu iddia edilmektedir (73). Omentin izole edildiği diğer bazı dokularda intelektin (74), intestinal laktoferrin reseptör (75) ve endotelial lektin (76) olarak da adlandırılmıştır.

Omentin/intelektin ile %83 oranında homoloji gösteren ve omentin 2 adı verilen yeni bir molekül tanımlanmıştır. Omentin 1'in dolaşımdaki major omentin formu olduğu bildirilmiştir (77) . Omentin 1 ve omentin 2 geni birbirine komşu olarak birinci kromozomun uzun kolunda tip 2 diyabetle ilişkili olduğu bilinen genlerin yakınında lokalizedir (78) (79).

Obez bireylerde omentin 1'in yağ dokusundaki gen ekspresyonu ve plazma seviyeleri azalmaktadır. Omentin seviyesi ve obezite ile ilişkili markerlar (bel çevresi, vücut kitle indeksi ve leptin seviyeleri gibi) ters orantılıdır. Yine obeziteyle ilişkili durumlar olan tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya polikistik over sendromu olan hastalarda omentin seviyeleri normal popülasyona göre daha düşüktür (80). Kilo kaybı ile insülin duyarlılığında ve serum omentin seviyelerinde artma olmaktadır (81).

İnvitro olarak omental yağ dokusunda insülinin omentin mRNA ekspresyonunu azalttığı ve glukoz – insülin infüzyonu yapılan sağlıklı bireylerde serum omentin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (82). İnsülin duyarlılığını artıran bir ilaç olan metformin omentin

seviyelerini de artırmaktadır (83). Plazma omentin-1 seviyeleri, plazma adiponektin ve HDL seviyeleriyle doğru orantılı, HOMA ile ise ters orantılıdır (77).

Omentinin inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerin omental yağ dokusu örneklerinde omentin kodlayan mesajcı RNA'larda (72), romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında omentin düzeylerinde (84) azalma olduğu saptanmıştır. Bu hastalıklarda görülen inflamasyonun patogenezinde omentindeki bu azalma rol oynuyor olabilir.

Egzersiz ile obez bireylerde hem kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme hem de plazma omentin düzeylerinde artma olmaktadır (85). Omentin Aktif sinyal yoluyla nitrik oksit sentetaz enzimini düzenlemekte ve böylece endotel disfonksiyonu üzerine etki edebilmektedir (86). Yine nitrik oksit üzerinden noradrenalinin yol açtığı vazokonstriksiyonu antagonize eder. Omentin endotel hücrelerinin migrasyonunu ve anjiogenezi invitro olarak azaltmaktadır (83). Bu nedenle omentinin anjiogenez ve ateroskleroz üzerine de etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Enerji dengesi ve fertilité arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. 1694'te kilo kaybı ve infertilite arasındaki ilişki Morten tarafından tanımlanmıştır (87). Morten daha sonraları anoreksiya nervosa olarak değerlendirilecek durumun kardinal belirtileri arasında amenore olduğunu belirtmiştir. 1963'te Kennedy ve Mitra reproduktif kapasite için kritik bir vücut ağırlığı olması gerektiğini belirtmiştir (88). Bununla ilişkili olarak adolesanların menarşdaki kiloları yaşlarına nispeten sabittir (89).

Adipoz dokudan salınan leptin ve adiponektin gibi hormonlar endometrial fonksiyonlar üzerinde etkilidir. Leptin endometrial hücrelerden salınır ve salgılanması b3 integrin, interlökin-1, leukemia inhibiting faktör ve bunların reseptörleri gibi faktörlerin etkisiyle başarılı implantasyon ihtimalini artırır (90). Leptin seviyesinin düşüklüğü rekürren spontan abortus ile ilişkili bulunmuştur (91). Adiponektininde insan trofoblastlarının

sinsitiazasyonunu ve invazyon kapasitesini arttırdığı bulunmuştur (92). Adiponektin reseptör ekspresyonu implantasyon periyodunun midluteal fazında artmıştır, infertilitesi olan kadınlarda ekspresyonda azalma görülür (90). Adiponektinin endometrium üzerine anti inflamatuvar ve enerji ilişkili etkileri mevcuttur (93).

Omentin, sadece yağ dokusundan değil aynı zamanda plasenta ve overlerden de salgılanan yeni tanımlanmış bir adipoz hormondur (94). Güncel veriler omentinin birçok hücre çeşidinde 5 adenozin AMPK ve akt yollarıyla ve laktoferrine bağlanarak etki gösterdiğini desteklemiştir (95). İn vitro ortamda adipositlerin insülin bağımlı glukoz alımı omentin tarafından artırılır (96). Omentinin aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde anti inflamatuvar etkisinin olduğu bulunmuştur (97). Omentinin plazma seviyesi ve gen ekspresyonu obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabette düşüktür (80).

Şuan omentinin reproduktif etkileri hakkındaki veriler sınırlıdır. Yeni yayınlanmış bir çalışmada aşırı kilolu PCOS'lu hastalarda, dolaşımdaki omentin seviyesinin daha düşük olduğu, aynı zamanda 6 aylık metformin tedavisinin sadece beklendiği gibi insülin direncini azaltmayıp aynı zamanda dolaşımdaki omentin seviyelerini de arttırdığı bulunmuştur (83). PCOS'ta (varsa) omentinin rolünü ve plasenta ve overde görülen yüksek omentin ekspresyonunu aydınlatmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tıbbi Biyoloji ve Genetik, Mikrobiyoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarının ortak katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma kapsamında, PCOS tanısı konulan 121 bireyden oluşan hasta grubu ve 55 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmaya katılacak bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılım için yazılı onay alındı. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne hirsutizm, infertilite ve adet düzensizliği yakınması ile başvuran tüm olgular PCOS yönünden prospektif olarak değerlendirildi.

PCOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over görüntüsü olarak kabul edilen 3 kriterden ikisinin bulunması ile PCOS tanısı konuldu. Bu tanı kriterlerindeki oligo-anovulasyon yılda 6 ve altında adet görme şeklinde adet düzensizliği (oligo-amenore) olarak kabul edildi. Adetin 2-5. günleri arasında transvajinal USG ile her bir overde 2-9 mm arası 12 adet ve üzerinde follikülün görülmesi PCO görüntüsü olarak kabul edildi klinik hiperandrojeneminin tespiti için üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk hirsutizm yönünden değerlendirildi. Hirsutizm değerlendirilmesinde modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanıldı. 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 hirsutizm olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, boy, kilo, FSH, LH, E2, TSH, DHEA, T.Testeron, Omentin değerlerine bakılarak kaydedildi.1 adet biyokimyasal tüpe kan alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 121 PCOS'lu ve 55 kontrol grubu olmak üzere toplam 176 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri tabloda görülmektedir.

İstatistiksel değerlendirmeler için verilerin normalliği denetlenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Parametrik test koşullarını sağlayan değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar tablo ve grafikler ile desteklenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Veriler SPSS 15 (SPSS Inc.) programında incelenmiştir.

Tablo 1. Grupların Demografik Özellikleri

	Gruplar						t	p
	Vaka			Kontrol				
	N	\bar{X}	S.D.	N	\bar{X}	S.D.		
Yas	107	25.22	6.20	33	26.84	6.06	1.322	0.188
Boy	75	1.60	.05	44	1.61	.05	0.650	0.517
Kilo	77	73.45	16.19	44	60.09	10.31	4.928	0.001*
BMİ	75	28.31	6.03	44	22.96	3.46	5.378	0.001*

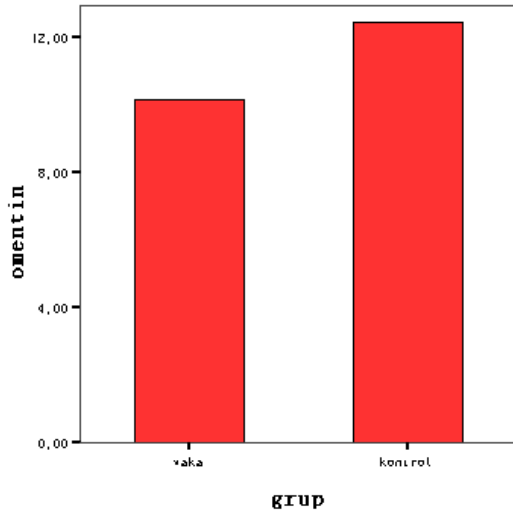
Tablo 2. Grupların Çalışma Sonuçları

	Gruplar						t	p
	Vaka			Kontrol				
	N	\bar{X}	S.D.	N	\bar{X}	S.D.		
FSH	94	6.24	1.64	53	7.21	5.25	1.641	0.103
e2	92	46.14	21.34	50	60.29	59.48	2.056	0.042*
Testesteron	77	55.78	29.97	46	37.05	19.08	3.801	0.001*
DHEA	72	272.43	135.94	46	219.18	90.58	2.343	0.021*
TSH	90	2.01	1.17	49	1.92	1.02	0.439	0.661
Omentin	117	10.10	3.29	51	12.41	4.87	3.583	0.001*
LH	90	5.55	(1.89- 22.00)	54	3.97	(0-22.50)	1510.5 0	0.001*

PCOS grubunda ağırlık ortalaması 73.45 ± 16.19 kg iken kontrol grubunda 60.09 ± 10.3 kg ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). PCOS grubunda BMI 28.31 ± 6.03 kg/m² iken kontrol grubunda 22.96 ± 3.46 kg/m² ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). PCOS grubunda estradiol seviyesi 46.14 ± 21.34 pg/ml iken kontrol grubunda 60.29 ± 59.48 pg/ml olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.042$). PCOS grubunda LH seviyesi 5.5 mU/ml (1.89-22.0) iken kontrol grubunda 3.97 mU/ml (0-22.5) olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). PCOS grubunda testosteron seviyesi 55.78 ± 29.97 ng/dl iken kontrol grubunda 37.05 ± 19.08 ng/dl olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). PCOS grubunda DHEA-S seviyesi 272.43 ± 135.94 pg/ml olarak ölçülmüşken kontrol grubunda 219.18 ± 90.58 pg/ml

olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p 0.021). PCOS grubunda omentin seviyesi 10.1 ± 3.29 ng/ml olarak ölçülmüşken kontrol grubunda 12.41 ± 4.87 ng/ml olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p 0.001).

Yaş ortalaması, boy ortalaması, FSH seviyesi ve TSH seviyesi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 8. Omentin Seviyeleri PCOS ve Kontrol Grubu

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

PCOS doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın görülen: hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlik, infertilite, obezite ve IR ile karakterize endokrin bir hastalıktır (1). PCOS'lu kadınlar diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite gibi birçok risk faktörüne sahiptir (98). PCOS heterojen bir hastalık olduğundan patogenezinde farklı mekanizmalar rol oynar.

Literatürde yapılan PCOS ve obezite ile ilgili çalışmalarda çoğunlukla bu iki durumun korele olduğu görülmektedir (99). Hastalarda görülen obezite ve beden kitle indeksi artışı yaptığımız çalışma ile desteklenmiştir. Bu çalışmamızda PCOS grubunda ağırlık ortalaması 73.45 ± 16.19 kg iken kontrol grubunda 60.09 ± 10.3 kg (p0.001), PCOS grubunda BMI 28.31 ± 6.03 kg/m² iken kontrol grubunda 22.96 ± 3.46 kg/m² ölçülmüş (p 0.001) ve her iki değer için de iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (29).

PCOS'lu hastalarda testosteron ve DHEA-S seviyelerinde yükseklik görülmektedir. PCOS'da serum tT düzeyi olguların yaklaşık % 60'ında yüksek olarak bildirilmektedir. Conway ve ark. 556 PCOS olgusunun % 22.3'ünde, Legro ve ark. 626 olgunun % 60.8'inde, Hahn ve ark. 200 olgunun % 81'inde yüksek tT düzeyi bildirmişlerdir (100). Altı çalışmayı ve 3464 PCOS olgusunu kapsayan bir metaanalizde ise tT yüksekliği % 37 olarak rapor edilmiştir (101).Yaptığımız çalışmada da bu bulgu desteklenmiştir. PCOS grubunda testosteron seviyesi 55.78 ± 29.97 ng/dl iken kontrol grubunda 37.05 ± 19.08 ng/dl olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p 0.001). PCOS grubunda DHEA-S seviyesi 272.43 ± 135.94 pg/ml olarak ölçülmüşken kontrol grubunda 219.18 ± 90.58 pg/ml olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p 0.021).

PCOS'lu hastalarda FSH düzeyi normal ya da düşük olabilirken LH değerlerinde %40 oranında artışlar görülebilir (102). Çalışmamızda PCOS grubunda FSH seviyesi 6.24 ± 1.64 mIU/mL olarak ölçülmüşken kontrol grubunda 7.21 ± 5.25 mIU/mL (p 0.103), LH seviyesi

PCOS grubunda 5.5 mU/ml (1.89-22.0) iken kontrol grubunda 3.97 mU/ml (0-22.5) olarak ölçülmüştür, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p 0.001). Çalışmamızın sonuçları literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Adipoz dokunun salgıladığı sitokinlerle vücutta bir çok işlevde rol aldığı bilinmektedir, bu nedenle hastalıklar için bu sitokinler muhtemel bir biomarker olabilir. Omentin yeni tanımlanmış bir polipeptid hormondur. İnsan adipositlerinde insülin duyarlılığını artırır (71). Adipokinle doğru orantılı bir seyir izler yani obezite ile hem adipokin hem de omentin ters orantılıdır. Adipoz dokunun salgıladığı sitokinlerden olan omentin obezite ile ters orantılı olarak salgılanır. Obez bireylerde omentin 1'in yağ dokusundaki gen ekspresyonu ve plazma seviyeleri azalmaktadır. Batista ve ark. yaptığı çalışmada da sağlıklı obez insanlarda omentinin plazma seviyesinin düştüğü belirtilmiştir (77). Yine obeziteyle ilişkili durumlar olan tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya polikistik over sendromu olan hastalarda omentin seviyeleri normal popülasyona göre daha düşüktür. Yeni yayınlanmış bir çalışmada aşırı kilolu PCOS'lu hastalarda, dolaşımdaki omentin seviyesinin daha düşük olduğu; aynı zamanda 6 aylık metformin tedavisinin sadece beklendiği gibi insülin direncini azaltmayıp aynı zamanda dolaşımdaki omentin seviyelerini de arttırdığı bulunmuştur (103). PCOS'lu hastalarda obezitenin fazla olması nedeniyle omentin-1 seviyesinin düştüğü belirtilmiştir.

Barthomiec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma omentin 1 seviyesi PCOS'u olmayan grup ile karşılaştırıldığında, PCOS'lu hastalarda istatistiksel anlamlı oranda düşük saptanmış (104). Omentin 1 düzeyi PCOS'lu ve PCOS olmayan hastaların obez ve normal kilolu alt grup analizlerinde benzer saptanmış.

Normal kiloya sahip PCOS'lu hasta alt grubunun plazma omentin 1 seviyesi, PCOS'u olmayan (normal kilolu veya obez) hastalardan istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmış.

Obez PCOS'lu hasta alt grubunun plazma omentin 1 seviyesi PCOS olmayan (normal kilolu ve obez) hastalardan istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmış. Obez ve fazla kilolu hastalardaki Omentin seviyesi diğer faktörlerden PCOS'lularda olduğundan daha fazla etkilenir. Omentin seviyesi zayıf ve normal kilolu hastalarda daha kompleks mekanizmalarla düzenleniyor olabilir. (105)

Çalışmamızda PCOS'lu hastalardaki omentin seviyesi 10.1 ± 3.29 ng/ml olarak ölçülmüşken kontrol grubunda 12.41 ± 4.87 ng/ml olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur (p 0.001). Bu bulgular literatür bulguları ile benzer olarak bulunmuştur. Literatürdeki PCOS ve omentin ile ilgili çalışmalarda PCOS grubunda omentin seviyesinin normal popülasyona göre düşük saptandığı belirtilmiştir (104). PCOS'lu hastaların obez ve normal kilolu alt grup analizlerinde omentin seviyesi açısından istatistiksel fark bulunamamıştır.

PCOS hastalarında plazma omentin seviyesinde PCOS olmayanlara göre istatistiksel anlamlı fark görülür. Bu fark nedeniyle omentin seviyesi PCOS'un tanısında kullanılabilir. Tedavi ile omentin seviyesinde değişiklik olup olmadığı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Du D, Li X. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(10):880-889.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil S* 2009;91:456-88.
3. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29 .
4. Stein IF. Duration of infertility following ovarian wedge resection. *West J Surg* 1964;72:237.
5. PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;2004;81:19-25.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
7. Vause TD, Cheung AP, Sierra S. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32:495-502.
8. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:297-307.
9. Barber TM, Franks S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2010;5:549-61.
10. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:66-71.

11. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2100-4.
12. Barber TM, Bennett AJ, Groves CJ. Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2008;51:1153-8.
13. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL. Differential activity of the cytochrome P450 17alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2304-11.
14. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:446-9.
15. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2640-6.
16. Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Guo X, Azziz R. Variants in the 5alpha-reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:408.
17. Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA. Increased 5 alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3558-66.
18. Chen ZJ, Zhao H, He L. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet* 2011;43:55-9.

19. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
20. Cahill D. Polycystic Ovary Syndrome. *BMJ Clin Evid* 2009;15.
21. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-11.
22. Zhao X, Ni R, Li L. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2011;96:792-6.
23. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2740-6.
24. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *National Guideline Clearinghouse* 2009.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* 2007;33.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. Polycystic ovary syndrome. *ACOG* 2009;18.
27. Melissa H. Hunter, M.D. Peter J. Carek, M.D. Evaluation and Treatment of women with hirsutism. *American Family Physician* 2003;67:12.

28. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996;11:29;39.
29. Carmina E, Legro RS, Stamets K. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003;18:2289-93.
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. *Green-top guideline* 2007;33.
31. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz B. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-49.
32. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
33. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006;19:210-23.
34. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.
35. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977;97:247-54.
36. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA. *Companies Biology of hair follicles. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 2003:148-159.

37. Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:420-29.
38. Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2007;17:21-25.
39. Rausch ME, Legro RS, Barnhart HX. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3458-66.
40. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94:190-6.
41. Hecht Baldauff N, Arslanian S. Optimal management of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Arch Dis Child* 2015;100:1076-83.
42. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:62-7.
43. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1093-9.
44. Kabil Kucur S, Gozukara I, Aksoy A. How medical treatment affects mean platelet volume as a cardiovascular risk marker in polycystic ovary syndrome?. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:862-5.
45. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:33-7.

46. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013.
47. Abd Elgafor I. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with bilateral ovarian drilling in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:119-23.
48. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-29.
49. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;82:421-9.
50. Begum MR, Khanam NN, Quadir E. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:282-6.
51. Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:789-93.
52. Cheang KI, Huszar JM, Best AM, Sharma S, Essah PA, Nestler JE. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:110-9.
53. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.

54. Rotondi M, Cappelli C, Magri F. Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:378-81.
55. Leeman L, Acharya U. The use of metformin in the management of polycystic ovary syndrome and associated anovulatory infertility: the current evidence. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:467-72.
56. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
57. Sinawat S, Buppasiri P, Lumbiganon P, Pattanittum P. Long versus short course treatment with metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in women with PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006226.
58. Badawy A, State O, Abdelgawad S. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a cross-over trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:218-22.
59. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism 2005;353:2578-88.
60. Paparodis R, Dunaif A. The Hirsute woman: challenges in evaluation and management. *Endocr Pract* 2011;17:807-18.
61. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982;247:1295-8.
62. Roth LW, Huang H, Legro RS. Altering hirsutism through ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;119:1151-6.

63. Liepa GU, Sengupta A, Karsies D. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and other androgen excess-related conditions: can changes in dietary intake make a difference?. *Nutr Clin Pract* 2008;23:63-71.
64. Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BG. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3842-8.
65. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161:575-82.
66. Poujade O, Gervaise A, Faivre E, Deffieux X, Fernandez H. Surgical management of infertility due to polycystic ovarian syndrome after failure of medical management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:242-7.
67. Roos N, Kieler H, Sahlin L. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study . *BMJ* 2011;343:d6309.
68. Percy CA, Gibbs T, Potter L, Boardman S. Nurse-led peer support group: experiences of women with polycystic ovary syndrome. *J Adv Nurs* 2009;65:2046-55.
69. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000;21:697-738.
70. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Current atherosclerosis reports* 2004;6:424-31.

71. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol-Endoc M* 2006;290:1253-61.
72. Schaffler A, Neumeier A, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Bba-Gene Struct Expr* 2005;1732:96-102.
73. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Liosi S, Hassiakos D. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabol* 2011;60:486-90.
74. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhi-sa A, Toyoshima K, Seya T. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem* 2001;276:23456-63.
75. Suzuki YA, Shin K, Lonnerdal B. Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry-U S* 2001;40:15771-9.
76. Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW, Pierce M. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 2001;11:65-73.
77. Batista CMDS, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655-61.
78. Fu M, Gong DW, Damcott C, Sabra M, Yang RZ, Pollin TI, Tanner K, Ott S, McLenithan JC, Fried S, O'Connell JR. Systematic analysis of omentin 1 and omentin 2 on 1q23 as candidate genes for type 2 diabetes in the old order Amish. *Diabetes* 2004;53:59.

79. St Jean P, Hsueh WC, Mitchell B, Ehm M, Wagner M, Burns D, Shuldiner AR. Association between diabetes, obesity, glucose and insulin levels in the Old Order Amish and SNPs on 1q21-q23. *Am J Hum Genet* 2000;67:332-4.
80. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr* 2010;88:29-33.
81. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Ricart W, Fruhbeck G, Fernandez-Real JM. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab* 2010;7.
82. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome - Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008;57:801-8.
83. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes* 2010;59:3023-31.
84. Senolt L, Polanska M, Filkova M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, Haluzik M, Vencovsky J. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1410-1.
85. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sport Sci* 2010;28:993-8.
86. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J* 2007;153:907-17.

87. Alexander-Mott L, Lumsden DB. Understanding Eating Disorders: Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa, and Obesity. USA Publishing Office 1994.
88. Kennedy GC, Mitra J. Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J Physiol* 1963;166:408-18.
89. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970;169:397-99.
90. Dos Santos E, Serazin V, Morvan C, Torre A, Wainer R, de Mazancourt P, Dieudonne MN. Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. *Fertil Steril* 2012;97:771-801.
91. Laird SM, Quinton ND, Anstie B, Li TC, Blakemore AI. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2001;16:2008-2013.
92. Benaitreau D, Dos Santos E, Leneveu MC, De Mazancourt P, Pecquery R, Dieudonne MN. Adiponectin promotes syncytialisation of BeWo cell line and primary trophoblast cells. *Reprod Biol Endocrinology* 2010;8:128.
93. Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 2006;147:3203–3210.
94. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005;1732:96-102.

95. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2012;287:408-17.
96. Yang RZ, Lee MJ, Hu Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:1253-61.
97. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2012;686:116-23.
98. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004;81:19-25.
99. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:137-45.
100. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005;37:438-44.
101. Azziz R, Carmina E, Dewailly D. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
102. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:773-88.

103. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome . *Diabetes* 2010;59:3023-31.
104. Bartłomiej O, Paweł M, Aleksander O, Piotr S, Jerzy C, Magdalena O-G. Plasma Omentin and Adiponectin Levels as Markers of Adipose Tissue Dysfunction in Normal Weight and Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol* 2014;81:539-35.
105. Ji-Hun Choi, Eun-Jung Rhee, Kye-Hyun Kim, Hee-Yeon Woo, Won-Young Leea, Ki-Chul Sung. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2011;165:789-796.