



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK ARAŞTIRMA ve UYGULAMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASI
VE NON-İNVAZİV HEPATİK İNDEKSLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Derviş Murat AKKURD

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fehmi ATEŞ

MERSİN 2018



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK ARAŞTIRMA ve UYGULAMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASI
VE NON-İNVAZİV HEPATİK İNDEKSLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Derriş Murat AKKURD

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fehmi ATEŞ

MERSİN 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Mersin Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde asistanlık eğitimimde, tez konumun ortaya çıkışında ve gerçekleştirilmesinde büyük katkısı olan, tüm aşamalarında yoğun temposuna rağmen yanımda olan, içtenlikle bilgi ve beceri ile yol gösteren, hoşgörü ve desteği ile yardımcı olan çok değerli tez hocam; Prof.Dr Fehmi ATEŞ'e ve tez sürecim boyunca benden hiçbir yardımını esirgemeyen çok kıymetli arkadaşım Mustafa HARI'ya

Tüm eğitim görevlileri ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Bu zor asistanlık yıllarında ve tez dönemi boyunca her zaman desteğini yanımda hissettiğim arkadaşlarıma

Hayatımın her anında yanımda hissettiğim, bu kutsal mesleği seçmemde ve bugünüme gelmemde sonsuz emekleri olan annem, babam ve kardeşlerime

hayatın her anını birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum biricik eşim Vildan AKKURD'a ve kendisine zaman ayıramadığım oğlum Ali Erdem AKKURD'a

sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Derviş Murat AKKURD

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. ÖZET	5
2. ABSTRACT	7
3. GİRİŞ VE AMAÇ	9
4. GENEL BİLGİLER	11
4.1.1 Polikistik Over Sendromu	11
4.1.2 Epidemiyoloji	11
4.1.3 Patofizyoloji	12
a) Ovaryen Bozukluk	12
b) Nöroendokrin Bozukluklar	12
c) İnsulin Direnci	13
d) Adrenal Bozukluklar	14
4.1.4 Klinik Bulgular	14
a)Hiperandrojenizm	14
b)Anovulasyon	16
c) Polikistik Over Görünümü	16
4.1.5 Tanı	17
4.2 Metabolik sendrom	18
4.3 Alkol dışı karaciğer yağlanması	19
a) Ultrasonografi	20
b) Alkol dışı karaciğer yağlanmasında non-invaziv indeksler	22
4.4 PKOS ve Obezite	23
4.5 PKOS ve Tip 2 DM	24
4.6 PKOS ve Hiperlipidemi	25
4.7 PKOS ve Kardiyovasküler hastalık	25
4.8 PKOS ve ADKY	25
5. HASTALAR VE YÖNTEM	27
6. BULGULAR	31
7. TARTIŞMA	41
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	46
9. KAYNAKLAR	47
10. TABLOLAR	67

11. SİMGELER ve KISALTMALAR	68
12.ŞEKİL LİSTESİ	70
13.RESİM LİSTESİ	71



1. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada Polikistik Over Sendromu (PKOS) hastalarında karaciğer yağlanması ultrasonografi ve hepatik non-invaziv indekslerle araştırılması ve metabolik parametreler ve biyokimyasal ölçümlerle korelasyonun ortaya konulması amaçlanmıştır

MATERYAL VE METOT: Çalışmaya yeni tanı konmuş 33 PKOS hastası ve 29 gönüllü katılımcı dahil edildi. Hastaların detaylı tıbbi öyküsü alınarak boy, kilo ve bel çevresinden oluşan antropometrik ölçümleri ile sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Katılımcıların 12 saat açlıktan sonra alınan venöz kan örneklerinde açlık kan şekeri, insülin düzeyleri, açlık kolesterol seviyeleri (total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, alanin aminotransferaz (ALT), aspartate aminotransferaz (AST), gama-glutamilttransferase (GGT), folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), total testosteron, dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS), 17-OH-progesteron ve trombosit sayısı araştırıldı. Metabolik sendrom (MetS) tanısında Ulusal Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından belirlenen kriterlerler kullanıldı. Karaciğer yağlanması, karaciğer parankim ekojenitesini böbrek ve dalak ekojeniteleriyle karşılaştırarak, değerlendirilmiş ve evrelendirildi (1) (Scatarige at all kriterleri). Hastaların karaciğer fibrozis ve yağlanma durumunun değerlendirilmesi için üç non-invaziv karaciğer yağlanması indeksi [NAFLD karaciğer yağlanma skoru, lipid akümülyasyon üretimi (LAP) ve hepatik steatoz indksi (HIS)] ile iki non-invaziv karaciğer fibrozis indeksi [FIB-4, aspartate aminotransferase (AST)-trombosit oran indeksi (APRI) kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda PKOS hastalarında karaciğer yağlanması sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (%69.7'ye karşı %34.5 $p \leq 0,05$). Metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan PKOS hastaları arasında karaciğer yağlanması açısından anlamlı fark saptanmadı. (%81.8'e karşı 63.6 $p=0.430$). PKOS olgularında karaciğer yağlanmasının non-invaziv indekslerinden LAP ve HIS Skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. (LAP: $40,5 \pm 35,1$ ve $21,2 \pm 17,4$, $p = 0,016$; HIS skoru: $35,9 \pm 6,6$ ve $31,8 \pm 5,9$, $p=0,017$). Gruplar arasında NAFLD karaciğer

yağlanma skoru bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,116$). PKOS olgularında karaciğer fibrozisinin non-invaziv indekslerinden gruplar arasında FIB-4 ve APRI fibrozis skorları bakımından da anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ: Polikistik over sendromlu hastalarda sıklığı artan karaciğer yağlanması erken dönemde tanı konulup tedavi edilmediğinde ciddi klinik sonuçlara neden olabilir. PKOS metabolik sendromdan bağımsız olarak karaciğer yağlanması için bir risk faktörüdür. Abdominal ultrasonografi ve non-invaziv karaciğer indekslerinden LAP ve HIS, PKOS hastalarındaki karaciğer yağlanmasını gösteren kullanımı kolay ve etkin tanısal yöntemlerdir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, LAP, HIS

2. ABSTRACT

OBJECTIVE : The aim of this study is to investigate liver fat accumulation and hepatic non-invasive indices in patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PKOS). Patients were also evaluated for insülin resistance, metabolik syndrome, and their relationship with PKOS and liver fat deposition was aimed.

MATERIAL and METHODS: 33 newly diagnosed PKOS patients and 29 volunteer participants were included in the study. Systolic and diastolic blood pressure measurements were made with anthropometric measurements of height, weight, and waist circumference taken from the patients' detailed medical history. Açlık blood glucose, insülin levels, açlık cholesterol levels (total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL), triglyceride, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT),follicle stimulated hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total testosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS), 17-OH-progesterone and thrombocyte levels are biochemical parameters. In the case of the metabolik syndrome (MetS), the criteria determined by the National Diabetes Federation (IDF) were used. Liver screening was assessed and staged comparing liver parenchyma echogenes with kidney and spleen echogenities (1) (Scatarige at all criteria). Since the disease can not perform liver biopsy to investigate liver steatozis alone, there are three non-invasive liver fat indekses for the evaluation of liver fibrosis and fat status [NAFLD liver fat score, lipid accumulation production (LAP) and hepatic steatosis indeks (HIS)] and two non-invasive liver fibrosis indeks [FIB-4 and aspartate aminotransferase (AST) - platelet ratio indeks (APRI)] were calculated.

RESULTS: In our study, the frequency of liver steatozis in the PKOS patients was significantly higher in the control group (69.7% versus 34.5%, $p < 0.05$). There was no significant difference between the patients with metabolik syndrome and the PKOS patients without metabolik syndrome in terms of liver steatozis. (81.6 versus 63.6, $p = 0.430$).It was determined that LAP and HIS scores of non-invasive indekses of liver steatozis in PKOS cases were significantly higher than control group. (LAP: $40,5 \pm 35,1$ and $21,2 \pm 17,4$, $p = 0,016$, HIS score: $35,9 \pm 6,6$ and $31,8 \pm 5,9$, $p = 0,017$). There was no significant difference in

NAFLD liver fat scores between the groups ($p > 0,116$).FIB-4 and APRI fibrosis scores were not significantly different between the groups.

CONCLUSION : Increased liver fat accumulation in patients with polycystic ovarian syndrome can lead to serious clinical consequences if not diagnosed and treated early. PKOS is a risk factor for liver fat without metabolik syndrome. LAP, HIS scores from abdominal ultrasonografiography and non-invasive liver indices are easy and effective diagnostic methods showing liver steatozis in PKOS patients.

Key words: Polycystic ovary syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, LAP, HIS

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınların %7-15'ini etkileyen, sık görülen endokrin hastalıklardan birisidir. Tipik olarak kronik oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal belirtileriyle, ultrasonografik olarak saptanan ovaryan polikistik görünüm ile karakterizedir (2).

Polikistik over sendromunun etiolojisinden; kompensatuvar hiperinsülinemiyle birlikte seyreden insülin direnci, artmış ovaryan androjen salınımı ve karaciğerde sentezlenen seks hormon bağlayıcı globulin üretim defektinin katkıda bulunduğu hiperandrojenizm sorumlu tutulmaktadır. Hiperandrojenizmin neden olduğu yağ doku disfonksiyonu da polikistik overdeki insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca çevresel ve genetik faktörler de polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabilir (3).

Polikistik over sendromlu hastaların çoğunda insülin direnci, hiperinsülinemi viseral obezite ve metabolik sendrom gözlenmektedir (4, 5). Metabolik sendrom: hiperglisemi ve/veya eşlik eden insülin direnci olması, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren endokrin ve metabolik bozukluklardan oluşur . Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY) ise, metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul edilebilir (6) .

Alkol dışı karaciğer yağlanması, karaciğerde lipid birikimi ile karakterize, alkolik karaciğer hastalığından histolojik olarak ayrılamayan, alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanması olarak tanımlanır. Beslenme bozuklukları, ilaçlar ve diğer sekonder yağlanma yapabilecek durumlar ADKY'a neden olabilir (7). ADKY görülme sıklığı obezite, tip2 diyabet ve dislipidemi hastalarında artmaktadır (8). ADKY zemininde gelişebilecek non-alkolik steatohepatit (NASH) ile bu durumun kronikleşmesiyle oluşabilecek karaciğer sirozu ve komplikasyonları ölümcül sonuçlara neden olabilir (9,10). ADKY sıklığı, toplumların diyet ve yaşam tarzlarının değişmesiyle birlikte, giderek artış göstermekte olup son yıllarda yaklaşık %20-30 oranlarına ulaşmıştır (8,9,11, 12,13).

Son dönemde yapılan çalışmalarda ADKY ile PKOS'un güçlü birliktelik

gösterdiği bildirilmektedir. PKOS, ADKY gelişimi için bir risk faktörü olarak öne çıkmakla birlikte, ADKY de PKOS gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14,15,16). Bu karşılıklı ilişki her iki hastalığın etiyopatogenezinde de yer alan insülin direncine bağlanmaktadır (17).

ADKY tanısında en değerli tanısal yöntem karaciğer biyopsisi olmakla birlikte, bu girişime bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan çekinilmesi nedeniyle bu yöntem çok sık tercih edilmemektedir (18). Bu nedenle karaciğer yağlanması ve karaciğer fibrozisi hakkında yorum yapmamızı sağlayan non-invaziv hepatik indeksler geliştirilmiştir (19).

Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda karaciğer yağlanmasının ultrasonografi ve non-invaziv hepatik indekslerle araştırılması ve metabolik parametreler ve biyokimyasal ölçümlerle korelasyonunun ortaya konulması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.1 Polikistik Over Sendromu

Stein ve Leventhal ilk defa 1935 yılında amenore, obezite, hirsutizm ve karakteristik polikistik over görünümleri olan 7 kadında PKOS'nu tanımlamıştır (20). PKOS prevalansı %5-10 arasında olan kompleks endokrinopatilerden biridir (21). PKOS tanısı koymak için; düzensiz menstruasyon ve androjen fazlalığına neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra oligo-anovulasyon (OA), hiperandrojenizm (HA) ve polikistik over görünümü (PKO) olması gerekir. PKOS semptomları genellikle menarşta başlamakla birlikte obez bireylerde puberte sonrası da görülebilir. Hipotalamo-pituitar aks anomalileri, ovaryan ve adrenal steroidogenez bozuklukları ve her ikisinin etkilerini artıran insülin direnci etiolojiden sorumlu tutulmaktadır. PKOS'un kadın reproduktif, metabolik ve kardiyovasküler sistemleri üzerinde önemli etkileri vardır.

4.1.2 Epidemiyoloji

PKOS prevalansı, tanı kriteri seçim farklılığına göre değişkenlik gösterebilir. Prevelans, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterleriyle %7-8.7 (22), Rotterdam kriterleriyle %18, Androgen Excess and PKOS Society (AES) kriterleriyle %12 saptanmıştır (23). Obez olgularda ise prevelans %28 bulunmuştur (24,25).

Ailesel geçiş PKOS'ta etyopatogeneizde önemli rol oynar. PKOS'u olan kadınların birinci derece akrabalarında ve tek yumurta ikizlerinde PKOS sıklığının artmış olması da genetik yatkınlık olduğunu desteklemektedir (26,27). PKOS patogenezinde saptanan %70'lik varyans poligenetik faktörleri düşündürmüştür (28). PKOS ilişkili genler, androjen sentezi ve aktivitesini, insülin direncini ve inflamatuvar sitokinleri kodlayan genleri de içerir(29). Ayrıca androjenlere prenatal dönemde maruz kalınmasının PKOS etyolojisinde rol oynayabileceği de gösterilmiştir (30,31). PKOS'a yatkınlık yaratan diğer sebepler, yüksek veya düşük doğum kilolu olma, annenin gebeliğinde obezite, doğuştan virilizasyon, pubarşın erken gelişimi ve obezitedir (32).

4.1.3 Patofizyoloji

a) Ovaryen Bozukluk

PKOS'ta hiperandrojenizm sıklığı %60-80 olup; ovaryen sentezlenen androjen artışı, teka hücrelerinin konjenital defektindedir (40,41). LH artışı ve göreceli FSH azalması ve artan insülin düzeyleri, teka hücrelerindeki anomalinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır.

PKOS 'ta 17 α hidroksilaz ve 17,20-liyaz (CYP17A1), 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2) ve kolesterol desmolaz (CYP11A1) enzimleri artarak teka hücrelerinde androjen sentezini artırır (40).

Intraovaryan etkenler, granuloza hücresinde sentezlenen anti-müllerian hormon (AMH) ile inhibin, teka hücrelerinden androjen salınımını uyarır. AMH, preantral ve küçük antral folliküllerden sentezlenen bir glikoproteindir (42). AMH, parakrin etkiyle, FSH baskılayarak, aromatazi baskılayarak androjen sentezini artırır (42,43). İnhibinin de parakrin etkisi bulunmaktadır (44). Sonunda intraovaryan androjen artışı ile foliküler atrezi ve anovulasyon gelişir (45,46,47).

b) Nöroendokrin Bozukluklar

PKOS'lu hastalarda bilinmeyen bir şekilde (GnRH) salınımı artar. GnRH ile uyarılan luteinizan hormon (LH) artar ancak follikül uyarıcı hormon (FSH), göreceli olarak düşük kalır (33). PKOS'lu hastaların %40-60'ında LH yüksekliği saptanmaktadır (34). LH, overin teka hücrelerinde androstenedion artışına yol açar. Androstenedion, 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz enzimiyle testosterona veya FSH ın indüklediği aromataz enzimiyle granuloza hücrelerinde estrona dönüşür. LH artışı sonucu mitojenle aktiflenen protein kinaz 1'in (MAP2K1) inhibisyonuyla overlerde testosteron sentezi artar (35). LH artışı ve göreceli FSH eksikliği biraraya gelince; aromataz yetersizliği, overlerde sentezin androjen yolağına kayması ile folikülde olgunlaşma bozukluğu ve ovulasyon defekti oluşur (36). Normal siklusta luteal fazdaki GnRH ve LH frekansı, artan progesteron düzeyleriyle de geri besleme olarak kontrol edilir (37). Hiperandrojenemi sonucunda GnRH yolağının geri besleme mekanizmasının yavaşlayıp

progesterona duyarlılığı da azalır (38). Bir aylık anti-androjen ajan uygulamasıyla bu mekanizmanın normalde gelmesi, hiperandrojeneminin, PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynadığını düşündürür (39).

c) İnsülin Direnci

İnsülin direnci eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Polikistik over sendromunda insülin direncinin (IR) postreseptör defektle ya da reseptör-kaynaklı sinyal iletimiyle oluştuğu saptanmıştır (48). β hücre disfonksiyonu da insülin direncinde rol almaktadır (49). Hücrelerde insüline direnç geliştikçe, daha fazla insülin ihtiyacı olur ve pankreastan daha çok insülin salgılanır, hiperinsülinemi gelişir. İnsülin, özellikle konjenital teka defekti olan PKOS'lu hastalarda androjen sentezini uyarır, androjen etkisiyle foliküler atrezi ve anovulasyon olur (50,51). İnsülin, etkisini CYP17A1 aktivitesini arttıran fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) /protein kinaz B (PKB) (52) ve fosfoinositoglikan (IPG) (53) üzerinden gösterir. PKOS'luların %30' unda, obez PKOS'luların da %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanmıştır (54). Polikistik over sendromu olgularında insülin direnci olasılığını düşündüren klinik ve biyokimyasal bulgular; amenore, akantozis nigrikans, bel kalça oranı >0.85 , obezite ve subkapsüler cilt kalınlığının >50 mm olmasıdır. Biyokimyasal değerlendirmede ise; glukoz/insülin $<4,5$, açlık insülinin >30 mU/L ve trigliserid düzeyinin $>5,5$ mmol/L olmasıdır (55). Polikistik over sendromunun obeziteden bağımsız insülin direncini arttırdığı gösterilmiştir (56). Anovulatuvar polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direnci daha sık gözlenirken, menstrüel düzensizliği olmayan polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direncinin daha az sıklıkta gözlendiği çalışmalar da mevcuttur (57). Böylelikle PKOS'ta adet düzensizliği ve insülin direnci arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

PKOS'ta insülin bağımlı androjen sentezi artar. Normal insülin duyarlılığı olan hastalarda, ilaçla insülin baskılandığında androjen seviyesinin de azaldığı saptanmıştır (58). İnsülin hepatik seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini inhibe eder (59). SHBG ve albümin, testosteronun taşıyıcıları olup azalmaları durumunda serbest testosteron seviyeleri artar. İnsülinin bir diğer androjen artış mekanizması da hepatik insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'i (IGF

BP-1) azaltıp, serbest insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2'yi (IGF-2) arttırmasıdır (60).

İnsülin direncinin belirlenmesinde farklı birçok test kullanılabilir. Bu testler; glukoz/insülin oranı, bazal insülin seviyesi, öglisemik hiperinsülinemik klomp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve HOMA (homeostasis model assessment) skorudur. Fakat sıklıkla kullanılan, açlık insülin seviyesi, açlık glukoz-insülin oranı ve OGTT ile HOMA'dır (61).

d) Adrenal Bozukluklar

Adrenal androjen yüksekliği PKOS'luların %25'inde görülür (62). Bu hastalarda genetik olarak CYP17A1'in disregülasyonu olduğu düşünülmektedir (63). Kortizolun artmış periferik metabolizması da fonksiyonel adrenal hiperandrojenizmi tetikler. 5- α redüktaz artışı ile kortizol inaktive edilirken 11- β hidrosisteroid dehidrogenaz-1 ile kortizondan kortizol oluşumu sağlanır. Androjenler ve insülin direnci sonucu uyarılan 5- α redüktaz enzim aktivitesi ve inhibe edilen 11- β hidrosisteroid dehidrogenaz-1 enzimiyle PKOS'lularda kortizolün metabolizması artar. Bunun sonucunda adrenokortikotropik hormon (ACTH) sentezinde ve adrenal androjenlerde artış olur (64).

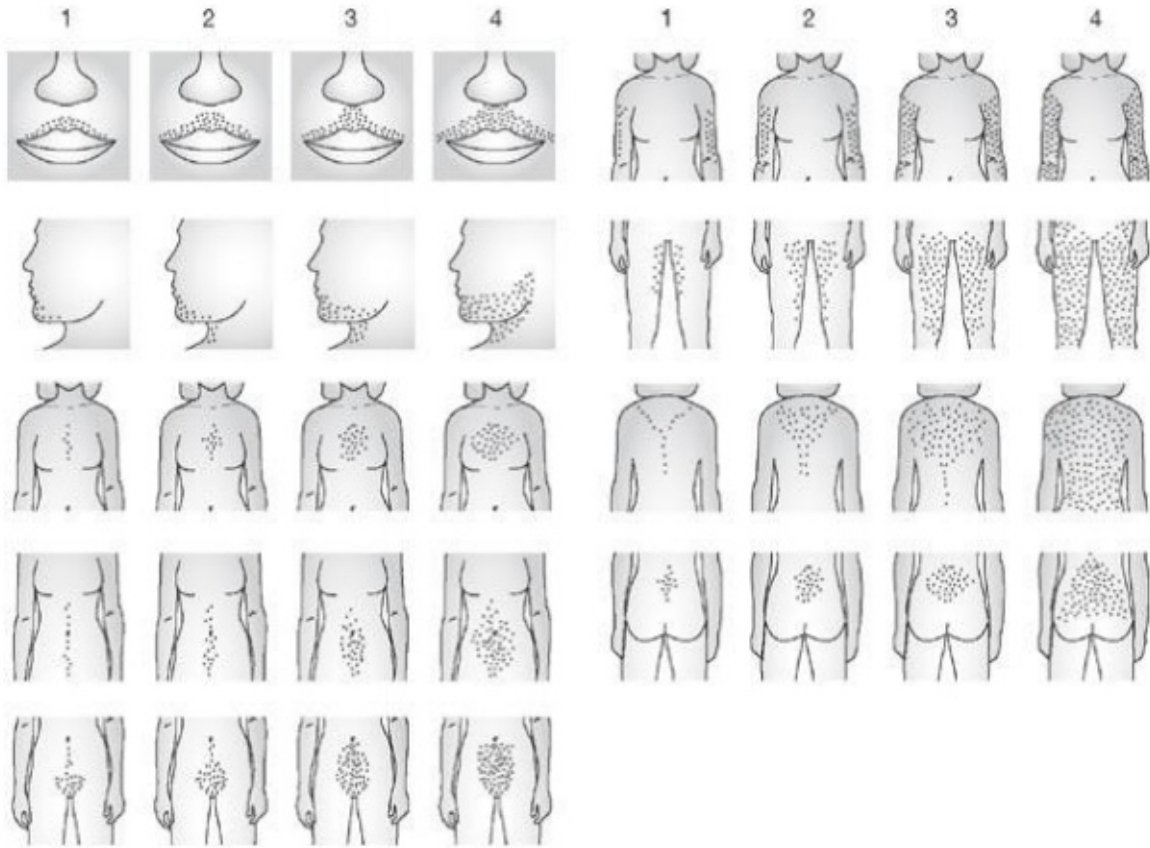
2.1.4 Klinik Bulgular

a)Hiperandrojenizm

Androjen artışı, hirsutizm, alopesi ve akne olarak kendini gösterir. Hiperandrojenemi sıklığı %60-80 olup, androjen ölçüm yöntemlerindeki ve zamanlarındaki değişkenlikten dolayı hiperandrojeneminin prevalansı net bilinmemektedir (65,66). Hiperandrojenizm; testosteron, androstenedion ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ile değerlendirilebilir. Testosteron dolaşımında serbest, albumine zayıf bağlı ve SHBG'ye bağlı olarak taşınır. Aktif formu albumine bağlı ve serbest olan kısmıdır. PKOS'lularda serbest testosteron, eşlik edebilecek SHBG düşüklüğü nedeniyle, total testosterona göre daha sık yükselir. Serbest testosteron ölçümü daha duyarlı ancak daha pahalı olduğundan ilk basamakta tercih edilmez (67,68). PKOS'lularda androstenedion ve DHEAS artışı

da görülür (69).

Hiperandrojenizm en sık bulgusu olan hirsutizm, kadınlarda erkek tipi kıllanma artışı olarak tanımlanır. PKOS'lularda %70, sağlıklı kadınlarda %10 sıklıktadır (70). Yaş, etnik yapı ve 5- α redüktazdaki genetik varyasyonlar hirsutizmi etkileyen faktörlerden olup Doğu Asyalı kadınlarda Avrupa ve Amerikalılara göre benzer hormon seviyelerinde daha az hirsutizm olduğu saptanmıştır (71). Hirsutizmin değerlendirilmesinde Ferriman Gallwey (mFG) skorum sistemi kullanılır. Vücudun 9 bölgesindeki kılların, 0-4 puan sistemi ile puanlandırılıp eşik değer $\geq 5-8$ olup, hirsutizm tanısı koydurur (72). Klinisyenler arası hesaplanmasında değişkenlik gösterebilir, bir çalışmada aynı 21 kadını değerlendiren 3 farklı klinisyen arasında 10 puana kadar farklı sonuçlar saptanmıştır(73).



Şekil-1 : FERRIMAN GALLWEY SKORLAMASI (74)

Akne, hastaların üçte birinde görülür. Androjenler de akneye ve alopesiye zemin hazırlar (sebase doku artışı sonrası bakteriyel yatkinlık) ancak sadece akne

ve alopesi, hiperandrojenizmin klinik tanısında yeterli değildir (75,76,77).

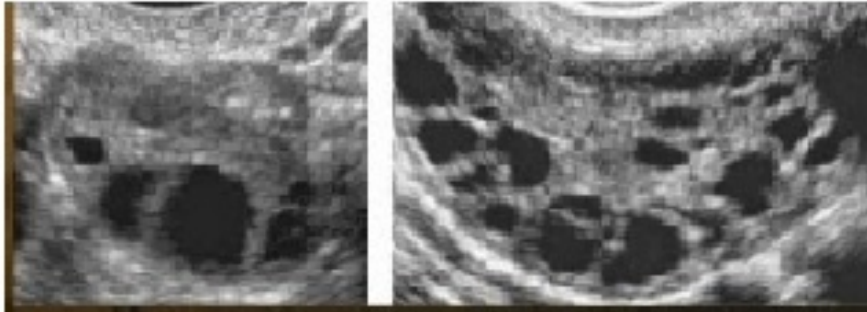
b) Anovulasyon

Polikistik over sendromunda oligo-amenore genellikle perimenarşal dönemde görülür. Oligomenore yılda toplamda 8'den az sayıda veya 35 günden uzun aralıklarla siklusların olmasıdır. Amenore ise 3 aydan daha uzun süredir menstruasyonun oluşmamasıdır. Menstrüel bozukluklar PKOS'ta sıklıkla anovulasyon sonucu ortaya çıkar. Ancak anovulasyon adet gören kadınlarda da olabilir. Menstrüel hikaye, anovulasyonu göstermek için yeterli değildir. İnfertilite araştırmaları sırasında %15-30 hastada uterin kanamaların düzenli olmasına rağmen oligoanovulasyon olabileceği gösterilmiştir (78).

c) Polikistik Over Görünümü

Tipik Polikistik over görünümünü folliküler fazda en az tek bir overde 2-9 mm boyutlarında ≥ 12 follikül ve/veya over hacminin $>10 \text{ cm}^3$ olması oluşturur (79). Polikistik ovaryan görünüm, sağlıklı kadınlarda %22 (80), PKOS'lularda %75 sıklıktadır (75).

Resim-1 : Normal ovaryan görünüm ile Polikistik ovaryan görünüm karşılaştırılması



4.1.5 Tanı

PKOS tanısı için pek çok tanı kriteri olmakla birlikte, en yaygın kullanılan Rotterdam Kriterlerine göre belirlenen 3 kriterden en az ikisinin bulunması tanı için yeterlidir. Bu üç kriter:

1. Oligo/anovulasyon
2. Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulgularının bulunması
3. Ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi'dir.

Ayrıca diğer androjen artışına ve ovulatuvar bozukluklara neden olan etiyolojilerin dışlanması da gerekmektedir (75).

NIH 1990	ROTTERDAM 2003	AES 2006	AES +PCOS society 2009
İki kriteri de içerir.	≥2		
Kronik anovulasyon	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Over disfonksiyonu; oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik morfoloji
	Polikistik overler		
	<i>Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</i>		<i>Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</i>

Resim 2 –Konsensusların Tanı Kriterleri (75,81,82,83)

Tanı kriterlerinin tümünde bahsedildiği gibi androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler açısından da ayrıntılı inceleme gerekir.

4.2 Metabolik sendrom

Metabolik sendrom obezite, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi birlikteliği olarak tanımlanır.

Metabolik sendrom tanımlaması ilk 1970'li yıllarda Haller ve ark. kullanmış ve 1988'de Gerald M Reaven iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği ve insülin glukoz yanıtında direnç ve glikoza intolerans, insülin yüksekliği, VLDL kolesterol düzeylerinde yükselme, HDL kolesterol düşüklüğü ve hipertansiyondan oluşan, bulgular birlikteliğine "Sendrom X" adını vermiştir (84,85). Sendrom X kliniğine daha sonra üst vücut şişmanlığı eklenerek Sendrom X Plus adı verilmiştir. Glukoz intoleransı, vücut üst kısmı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski artırması nedeniyle "deadly quartet" (ölümcül dördü) denilmiş, insülin direnci, buzdağının yüzeyde görünen kısmı olan şişmanlık, diyabet, hipertansiyon hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, ve ateroskleroz da olması durumunda "deadly pentat" (ölümcül beşli); bunlara ilave olarak yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle ürik asit yüksekliği ve eritrositozun da eşlik etmesiyle deadly sextet veya deadly orchestra (ölümcül orkestra) olarak adlandırılmıştır. Bu tanımlamalarda insülin direnci temel ve ortak sorumlu olarak rol oynamaktadır. Bazı risk faktörleri hipertansiyon , insülin direnci, bozulmuş glukoz intoleransı, VLDL kolesterol artışı, postprandial lipemi ile birlikte abdominal şişmanlık ve küçük-yoğun LDL partikülleri ve HDL kolesterol azalması sayılabilir. Bu klinik durumlar çeşitli tanımlamalarla adlandırılmakta olup metabolik sendrom, pluri-metabolik sendrom, insülin direnci sendromu da denilmektedir. Metabolik sendroma sahip kişilerde diyabet olmasa da kardiyovasküler hastalıkların görülme riski artar. Metabolik sendrom gelişmesinde diğer risk faktörleri; postmenopozal durum, fiziksel aktivitenin yetersizliği, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik seviye, yüksek karbonhidrat içeren diyetle beslenme, fiziksel aktivitenin azlığı, genetik yatkınlık sayılabilir (86,87).

Toplumsal farklılıklarla beraber ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışı ile metabolik sendromun görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 bulunmuştur (88). Ülkemizde, 2004'te yapılan METSAR (Türkiye Metabolik

Sendrom Araştırması) araştırmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olup ayrıca kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır (kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8) (89) . Bu sonuçlara ulaşırken bel çevresi sınırları erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak kabul edilmiş olup, bugün kabul edilen 94-88 cm sınırları alındığında bu oranların çok daha yüksek olacağı aşıkardır.

Metabolik sendromun en yaygın kabul gören tanımlama kriterleri şunlardır: Abdominal obezite [bel çevresi erkeklerde >94 (veya >102) cm, kadınlarda >80 (veya >88) cm], HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde<40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl), trigliserid yüksekliği (≥150 mg/dl), kan basıncı yüksekliği (≥135/80 mmHg). Bu 4 kriterden herhangi üçünün bir kişide bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilir (90). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tanımlamasında bu üç kriterden birinin mutlaka abdominal obezite olması da şart koşulmuştur (91).

4.3 Alkol dışı karaciğer yağlanması

Alkol dışı karaciğer yağlanması ya hiç ya da kısıtlı alkol kullanımı olan, erkeklerde günlük 30 gram altında, kadınlarda günlük 20 gram altındaki miktarlarda alkol kullanım öyküsü olan hastalarda karaciğer hasarı ile ilişkili, alkol benzeri karaciğer hasarlanması oluşturan bir klinik tanımlamadır. Basit yağlanmadan siroza kadar geniş çerçevede değerlendirilebilir. Alkol dışı steatohepatit tanımlamasını ilk 1980'de Ludwig, yeterince alkol kullanımı olmayan 20 hastanın karaciğer biyopsisinde steatoz, inflamatuvar değişiklikler, Mallory cisimcikleri, fibrozis ve siroz saptayarak ortaya koymuştur (92). Çeşitli tanımlamalarla da adlandırılan bu durum alkol benzeri karaciğer hastalığı, yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik Laennec hastalığı, diyabet hepatiti gibi isimler almıştır. Fakat günümüzde sıklıkla alkol dışı karaciğer yağlanması veya ADKY adlandırmaları ön plandadır.

Altta yatan gösterilebilmiş bir karaciğer hastalığı olmayanlarda (kalıtsal karaciğer hastalıkları, viral hepatit, alkol, ilaçlar vb) alkol dışı karaciğer yağlanmasının hastalardaki karaciğer fonksiyon test yüksekliğinin %90'ından sorumlu olduğu saptanmıştır (93). Ek olarak ADKY gelişen hastalar izlendiğinde %20'ye yakın bir oranda bir süre sonra siroz gelişmektedir (94,95).

Genellikle asemptomatik olduğundan gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber tüm populasyonun yaklaşık %10-20'sinde ADKY'den bahsedilebilir (93). ADKY bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık olarak saptansa da kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görüldüğü kabul edilmiştir (96).

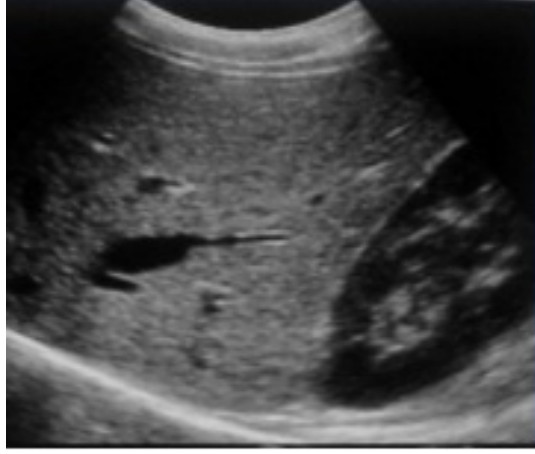
a) Ultrasonografi

Ultrasonografi, ADKY değerlendirilmesinde başvurulan en sık ve en ucuz görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide karaciğer yağlanmasında homojen ekojenite artışı görünümü vardır. Saadeh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ultrasonografinin duyarlılığını %100, pozitif prediktif değerini %62 ve negatif prediktif değerini ise %76 olarak saptamışlardır (97).

Palmentieri ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada hem ultrasonografi yapılan hem de karaciğer biyopsisi yapılan 235 hastayı incelemişler ve bu hastalarda ultrasonografinin duyarlılığını % 91, özgüllüğünü % 93, pozitif prediktif değerini % 89 ve negatif prediktif değerini % 94 saptamışlardır. Ancak bu hastalarda ultrasonografide belirtilen yağlanmanın derecesi ile fibrozis arasında bir korelasyon gösterilememiştir (98).



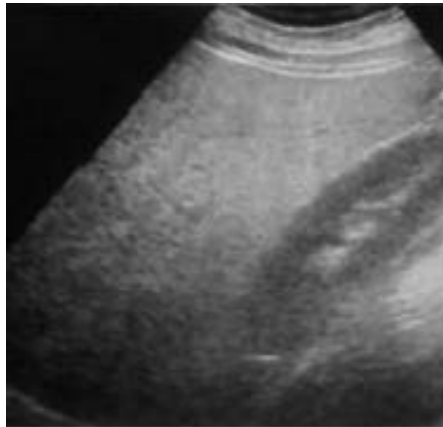
Resim 3: Karaciğer yağlanması yok (15)



Resim 4 : Grade (evre) 1 – Hafif derece karaciğer yağlanması (15)



Resim 5 : Grade (evre) 2 – Orta derece Karaciğer yağlanması (15)



Resim 6: Grade (evre) 3 – İleri derece Karaciğer yağlanması(15)

b) Alkol dışı karaciğer yağlanmasında non-invaziv indeksler

Hepatik fibröz ve inflamasyonun değerlendirilmesi için yapılan altın standart tanısal yöntem karaciğer biyopsisi olup invaziv olması ve komplikasyon riski içermesi dezavantajlarından (99). Biyopsinin örnekleme alanı çok küçük bir alanı içerdiğinden örneklem yetersizliği gibi sorunlarla da karşılaşılabilir. Alkol dışı karaciğer yağlanmasının yüksek prevalansından dolayı karaciğer biyopsisi, bu hastalarda çoğunlukla uygun bir tanısal yöntem değildir. Bu nedenle, ilerlemiş fibrozisin güvenilir şekilde teşhis edilebileceği veya dışlanabileceği invaziv olmayan testler, karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltmak için klinik açıdan yararlı olabilir (100).

Karaciğer yağlanması non-invaziv indekslerinden üçü; NAFLD karaciğer yağlanma skoru (101), lipid akümülyasyon üretimi (LAP) (102), ve hepatik steatoz indeksi (HIS) (103) ile fibrosis skorlarından FIB-4 (104), aspartate aminotransferase (AST)-trombosit oran indeksi (APRI) (105) sıklıkla kullanılanlardır.

NAFLD karaciğer yağlanma skoru hesaplanmasında kullanılan parametrelerde ise 1-Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerinde tanımlanan metabolik sendromun (MetS) varlığı veya yokluğu, ve / veya 2- Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan Tip2 DM 3- açlık serum insülini, 4- Aspartat transaminaz (AST) ve 5-Alanin transaminazı (ALT) kullanılır (106). Birim seçiminde MetS, Tip2 DM, açlık serum insülin (mU/L) AST (U/L) AST/ALT (her biri için U/L) kullanılır. NAFLD karaciğer yağlanma skoru hesaplanmasında $-2.89 + 1.18 \times (\text{MetS}) + 0.45 \times (\text{Tip 2DM}) + 0.15 \times (\text{açlık serum insülin}) + 0.04 \times (\text{AST}) - 0.94 \times (\text{AST/ALT})$ kullanılır (106,107).

LAP skor parametrelerinde bel çevresi (cm) ve trigliserid düzeyi (mmol/L) kullanılır. LAP skor hesaplamasında (kadınlarda) $(\text{bel çevresi} - 58) \times \text{trigliserid}$ formülü kullanılır.

HIS skor parametreleri ALT, AST (her biri için U/L), BMI (kg/m²) ve Tip2 DM (kadın cinsiyet) içerir. HIS skor hesaplamasında ise $8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{BMI} + 2 \times (\text{kadın cinsiyet}) + 2 \times (\text{Tip2 DM})$ formülü kullanılır.

FIB-4 skor parametrelerde yaş (yıl), AST (U/L), ALT (U/L), trombosit sayısı ($N \times 10^3 / \mu L$) kullanılır. FIB-4 skor hesaplama formülünde $(Yaş \times AST) / (trombosit sayısı \times ALT^{1/2})$ kullanılır.

APRI skor parametreleri AST (U/L), trombosit ($N \times 10^3 / \mu L$) olup hesaplanmasında $100 \times (AST / (AST \text{ nin üst limiti})) / trombosit$ kullanılır.

Tablo 1: Non-invaziv hepatik indekslerin hesaplanma formülleri (108)

Non-invasive index	Required parameters	Equation
NAFLD liver fat score	MetS (yes=1/no=0) # T2DM (yes=1/no=0) Fasting serum insulin (mU/L) AST (U/L) AST/ALT (each in U/L)	$-2.89 + 1.18 \times (MetS) + 0.45 \times (T2DM) + 0.15 \times (\text{fasting serum insulin}) + 0.04 \times (AST) - 0.94 \times (AST/ALT)$
LAP	WC (cm) Triglycerides (mmol/L)	For women: $(\text{waist circumference} - 58) \times \text{triglycerides}$
HIS	ALT/AST (each in U/L) BMI (kg/m^2) T2DM (yes=1/no=0) Female (yes=1/no=0)	$8 \times (ALT/AST) + BMI + 2 \times (\text{female}) + 2 \times (T2DM)$
FIB-4	Age (years) AST (U/L) ALT (U/L) Platelets ($N \times 10^3 / \mu L$)	$(Age \times AST) / (\text{platelets} \times ALT^{1/2})$
APRI	AST (U/L) Platelets ($N \times 10^3 / \mu L$)	$100 \times (AST / (\text{upper normal limit of AST})) / \text{platelets}$

*According to International Diabetes Federation (IDF) definition.

ALT: alanine transaminase; APRI: AST to Platelet Ratio Index; AST: aspartate transaminase

HIS: hepatic steatosis index; LAP: lipid accumulation product; MetS: metabolic syndrome;

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; T2DM: type 2 diabetes mellitus; WC: waist circumference.

4.4 PKOS ve Obezite

PKOS'lu hastalarda obezite görülme sıklığı artmıştır. Overin wedge rezeksiyonu sonrası histolojik özelliklere bakıldığında PKOS tanılı hastalarda obezite prevalansı % 41 olarak saptanmıştır (109). Obezite prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte Akdeniz ülkelerinde obezite prevalansı %10-38 oranında tespit edilmiştir (110). PKOS'ta android tip obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde katekolamin sensitif lipid birikimi ile karakterizedir.

İnsülin yüksekliği ve glukoz intoleransını takiben diyabet gelişimi ve androjen sentez hızında artış olur. Androjen artışı, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesini düşürür ve açığa çıkan östradiol (E2) ile serbest testosteron

artışıyla sonuçlanır (111). Testesteron artışına android obezitenin de eklenmesiyle dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık gelişim riski artar.

HDL, hatta özellikle HDL-2 kardiyovasküler açıdan koruyucu olup bel/kalça oranı ile ters orantılı korelasyon göstermektedir. Obez polikistik over sendromlu kadınlarda adet düzensizlikleri ve fertilizasyon bozuklukları daha yüksek oranda saptanmıştır (112). Obezitenin ovulasyon bozukluğu mekanizmaları; östrojene aromatisasyon artışı, SHBG azalması ile testosteron artışı ve hiperinsülinemi ile ovaryan androjen artışıdır. Bu klinik tablonun, %5'lik bir kilo kaybı ile yönetilebilir olduğu gösterilmiştir (113).

Obez PKOS' lu hastalarda kıllanma artışı, SHBG seviyesinde azalma ve yüksek serbest testosteron seviyesinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (112).

Yüksek doz gonadotropin kullanılan ovulasyon indüksiyonu yetersiz bu hastalarda, düşük oranı daha fazla saptanmıştır (114).

4.5 PKOS ve Tip 2 DM

Tip-2 diyabetes mellitus tüm yaş grupları değerlendirildiğinde prevalans %3-4, yaşlı populasyonda %10-18 dir (115). PKOS'lularda Tip-2 DM gelişim riski 3-7 kat artar (116). PKOS'ta bozulmuş glukoz toleransı (BGT) görülme sıklığının %31-35 ve Tip-2 DM ise %7,5-10 oranında olduğu çalışmalar mevcuttur (117). PKOS'ta glukoz intoleransı da erken yaşlarda ortaya çıkar (116). Obez ve obez olmayan PKOS'lularda glukoz intoleransı %30-40 a varan oranda rapor edilmiştir (118).

PKOS'lularda diyabet gelişim risk faktörleri: İleri yaş, artmış bel çevresi, artmış bel kalça oranı ve artmış vücut kitle indeksi, artmış androjen konsantrasyonları, ve birinci derece akrabalarda Tip-2 DM öyküsü olması sayılabilir (119).

4.6 PKOS ve Hiperlipidemi

Polikistik over sendromunda LDL, VLDL, trigliserid ve total kolesterol artışı ve HDL-kolesterol de azalma olur (120). İnsülin direnci ve santral obezitesi olan genç PKOS'lular, ateroskleroz gelişim açısından yüksek risk taşırlar (121).

Obez PKOS'lularda LDL yüksekliğinden ziyade HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği olur (122). Hiperlipideminin tedavisine rağmen obezite devam edebilir (123).

Hiperandrojenizmin, trigliserid ile korelasyonu ortaya konulsa da diğer lipid seviyeleri ile ilişkisi gösterilememiştir (124,125).

Lipid değişiklikleri olan hastalarda hirsutizm olduğu da gösterilmiştir (125).

4.7 PKOS ve Kardiyovasküler hastalık

Polikistik over sendromlularda artmış kardiyovasküler hastalık risk faktörleri; obezite, hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı ve Tip-2 diyabettir. (126).

Polikistik over sendromlularda obezite, sistolik kan basıncı yüksekliği ile ilişkili olup, oligomenore ve hirsutizmi daha fazla olanlarda hem sistolik hem de diastolik kan basınçları yüksek saptanmıştır (124, 125).

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroza predispose bir durum olduğundan, kardiyovasküler hastalık öngörüsünde prognostik olabilir (127). Endotel disfonksiyonu, obezite ve androjen düzeyleri ile de ilişkili saptanmıştır (128). Polikistik over sendromlularda artan aterosklerotik plak gelişiminde santral obezite ve dislipideminin predispozan olduğu gösterilmiştir (129).

4.8 PKOS ve ADKY

Polikistik over sendromu ADKY gelişimi için risk faktörü olarak görülmekte, ve yine aksi olarak ADKY de PKOS için risk faktörü olarak görülmektedir (15,130,136,137). Bir çalışmada obez PKOS lularda ADKY oranı %70 lere varan oranlarda yükselmektedir (15).

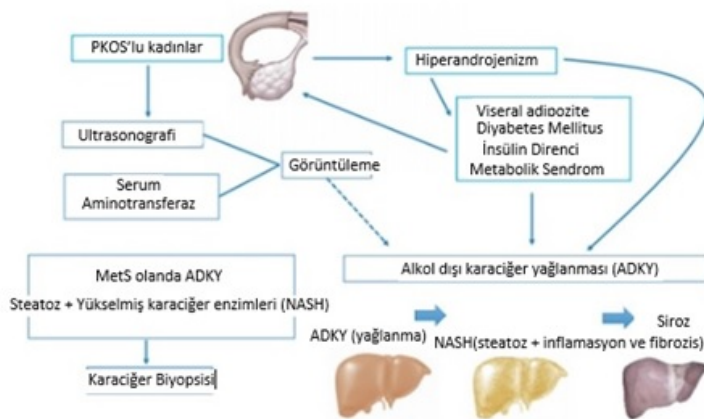
Karaciğer yağlanması olan hastalarda, eşlik eden insülin direnci ve obezite muhtemelen PKOS'lu hastalarda da karaciğerde inflamasyon ve fibrozis gelişme riskini arttırmaktadır. PKOS'luların yaklaşık %15-30'u ADKY'den etkilenmektedir. Basit yağlanma olgularının %5 ten azı siroza dönüşürken, NASH ise her 10 yılda %10-15 siroza dönüşür ve olguların %25-30 unda ileri derecede fibrozis mevcuttur (131,132). Ayrıca, NASH hepatoselüler karsinom için risk faktörüdür (131,132).

İnsülin direnci; metabolik sendrom, obezite, Tip2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, PKOS ve ADKY'yi içeren kümedeki hastalıklarda ortak patogenetik mekanizma olarak ileri sürülmektedir. Bu belirtilen kümedeki tüm hastalıklar metabolik sendrom sonlanım noktasında kardiyovasküler hastalıkları ve mortaliteyi arttırmaktadırlar (133,138,139,140).

ADKY yi göstermede altın standart tanısal tetkik karaciğer biyopsisi olsa da komplikasyonlarından çekinildiğinden, ADKY tanısı koymak için karaciğer biyopsisinden kaçınılmaktadır (134). Bu nedenle non-invaziv hepatik indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler ADKY evre ve derecesini karaciğer biyopsisinin komplikasyon riskleri olmaksızın gösterebilmektedir (135).

Bu çalışmanın amacı: Polikistik Over Sendromu (PKOS) hastalarında karaciğer yağlanmasının ultrasonografi ve hepatik non-invaziv indekslerle araştırılması ve metabolik parametreler ve biyokimyasal ölçümlerle korelasyonun ortaya konulmasıdır.

Şekil 2 : PKOS ve Karaciğer yağlanması (141)



5. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine ve Kadın Hastalıkları ve Jinekoloji Bölümü'ne başvuran 16-45 yaş aralığındaki PKOS tanılı 33 hasta ve 29 sağlıklı gönüllü değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınacak katılımcı sayısını belirlemek için; İlk önce bir önceki yıl Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine ve Kadın Hastalıkları ve Jinekoloji Polikliniğine başvuran hasta sayısı araştırılmış ve 110 PKOS'lu kadın hasta olduğu tespit edilmiştir. Bu kayıtlardan yararlanarak bir önceki yılki hasta sayısı esas alınarak bu yılki hasta sayısı öngörülmüş ve istatistik bölümünün önerisiyle bu sayının 0.30'una ulaşmak yeterli olacağından (158) Polikistik over sendromu tanılı 33 hasta ve kontrol grubu olarak 29 birey olmak üzere toplamda 62 birey çalışmaya alınmıştır.

Kadın Doğum ve Hastalıkları Bölümü'nde ve Gastroenteroloji Bölümü'nde aynı hekimler tarafından hastaların ovaryan ve karaciğer ultrasonografik görüntülemeleri yapılmıştır.

Gönüllülerin dahil edilme kriterleri: Endokrinoloji polikliniği ve/veya kadın doğum polikliniğine başvuran, 16-45 yaş aralığında kadın hastalar Rotterdam 2003 kriterlerine uyan, polikistik over tanısı alan hastalardan seçilmiştir.

Gönüllülerin dışlanma kriterleri :

Erkek cinsiyet olanlar, 16 yaşından küçük veya 45 yaşından büyük hastalar;

Önceki 3 ayda herhangi bir ilaç tedavisi alan hastalar, günde 20 gramdan fazla alkol tüketenler;

Hipotroidisi olanlar, prolaktinoması olanlar, diyabeti olanlar, nonklasik adrenal hiperplazisi olanlar ve cushing sendromu tanısı olanlar;

Viral hepatit öyküsü olanlar, otoimmün karaciğer hastalığı olanlar ve diğer kronik karaciğer hastaları çalışmaya alınmadı.

Gönüllülerin dahil edilme kriterleri (Kontrol grubu) : 16-45 yaş aralığında sağlıklı kadınlar arasından seçilmiştir.

Gönüllülerin dışlanma kriterleri (Kontrol grubu) :

16 yaş altı olan ve 45 yaş üstü olanlar, diyabeti olanlar, erkek cinsiyet,

önceki 3 ayda herhangi bir ilaç tedavisi alan hastalar, polikistik over sendromu tanılı ve/veya kliniğine sahip olan hastalar (erkek tipi kıllanma, adet düzensizliği...vb) , öncesinde bilinen karaciğer yağlanması tanılı hastalar , günde 20 gram dan fazla alkol tüketenler çalışmaya alınmamıştır.

Bu tek merkezli ve prospektif bir çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 21.09.2017 tarih ve 2017/260 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

Hastalar ve kontrol grupları erken foliküler fazda çalışmaya alındı. Muayeneleri sırasında; antropometrik ölçümler (kilo, boy, bel ve kalça çevresi), vital bulgular, biyokimyasal profil, pelvik ultrasonografi ve karaciğer ultrasonografisi değerlendirmeleri yapıldı.

Hastaların tıbbi kayıtları revize edildi ve saklandı, klinik ve laboratuvar veriler:

Açlık kan şekeri, insülin düzeyleri, açlık kolesterol seviyeleri (total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, ve yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid), alanin aminotransferaz, aspartate aminotransferaz, gama-glutamiltransferase, trombosit, folikül stimulan hormon, lüteinizan hormon, total testosteron, dehidroepiandrosteron-sülfat, 17-OH-progesteron bakılan biyokimyasal parametrelerdir.

Bu çalışmada insülin direnci tanısında HOMA-IR indeksi kullanılmış olup 2.6 üzeri değerlerde insülin direnci olduğu kabul edilmiştir. Vücut kitle indeksi hesaplamasında kilo (kg)/ boy² (m²) formülü kullanılmıştır. Bel çevresi/Kalça çevresi de aynı zamanda hesaplanmıştır. HOMA-IR hesaplamasında açlık insülin (mIU/L) x açlık kan şekeri (mg/dl)/ 405 değeri hesaplandı. Ayrıca hasta grubunda hiperandrojenizm kliniği; hirsutizm, androgenik alopesi, akne, virilizasyon sorgulandı. Serum testosteron düzeyi > 2.08 nmol/L üzeri olması hiperandrojenizm olarak kabul edildi.

Metabolik sendrom tanısında, Ulusal Diyabet Federasyonu tarafından belirlenen kriterlerler kullanıldı:

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya tedavi altındaki hipertrigliseridemi

• HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl veya tedavi altında düşük HDL düzeyi

• Sistolik kan basıncı ≥ 130 ve/veya ≥ 85 mmHg veya hipertansiyon hikayesi ve antihipertansif kullanımı

• Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya tedavi altındaki hiperglisemi

Karaciğer yağlanması non-invaziv indekslerinden üçü; NAFLD karaciğer yağlanma skoru (101), lipid akümülyasyon üretimi (LAP) (102), ve hepatik steatoz indeks (HIS) (103) ile fibrosis skorlarından FIB-4 (104), aspartate aminotransferase (AST)-trombosit oran indeksi (APRI) (105) sıklıkla kullanılanlardır.

NAFLD karaciğer yağlanma skoru hesaplanmasında kullanılan parametrelerde ise 1-Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerinde tanımlanan metabolik sendromun (MetS) varlığı veya yokluğu, ve / veya 2- Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan Tip2 DM 3- açlık serum insülini, 4- Aspartat transaminaz (AST) ve 5-Alanin transaminazı (ALT) kullanılır (106). Birim seçiminde açlık serum insülin (mU/L) AST (U/L) AST/ALT (her biri için U/L) kullanılır. NAFLD karaciğer yağlanma skoru hesaplanmasında $-2.89 + 1.18 \times (\text{MetS}) + 0.45 \times (\text{Tip 2DM}) + 0.15 \times (\text{açlık serum insülin}) + 0.04 \times (\text{AST}) - 0.94 \times (\text{AST/ALT})$ kullanılır. (106,107)

LAP skor parametrelerinde bel çevresi (cm) ve trigliserid düzeyi (mmol/L) kullanılır. LAP skor hesaplamasında (kadınlarda) $(\text{bel çevresi} - 58) \times \text{trigliserid}$ mg/dl formülü kullanılır.

HIS skor parametreleri ALT , AST (her biri için U/L) , BMI (kg/m²) ve Tip2 DM (kadın cinsiyet) içerir. HIS skor hesaplamasında ise $8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{BMI} + 2 \times (\text{kadın cinsiyet}) + 2 \times (\text{Tip2 DM})$ formülü kullanılır.

FIB-4 skor parametrelerde yaş (yıl) ,AST (U/L) ,ALT (U/L) ,trombosit sayısı (N*10³ / μ L) kullanılır . FIB-4 skor hesaplama formülünde $(\text{Yaş} \times \text{AST}) / (\text{trombosit sayısı} \times \text{ALT}^{1/2})$ kullanılır.

APRI skor parametreleri AST (U/L) ,trombosit (N*10³ / μ L) olup hesaplanmasında $100 \times (\text{AST} / (\text{AST nin üst limiti})) / \text{trombosit}$ kullanılır.

Ultrasonografi

Bütün hastalara ve kontrol gruplarına karaciğer ultrasonografisi aynı gastroenterolog tarafından yapılmış olup; gastroenteroloğa, hastaların ve kontrol gruplarının tıbbi hikayeleri ve laboratuvar bulguları hakkında bilgi verilmedi. Karaciğer yağlanması, karaciğer parankim ekojenitesini böbrek ve dalak ekojeniteleriyle karşılaştırarak, değerlendirilmiş ve evrelendirilmiştir (1) (Scatarige at all kriterleri). Hiperekoik hepatik parankim (parlak karaciğer) karaciğer yağlanması için karakteristik olarak değerlendirildi. Karaciğer yağlanmasının sınıflandırılmasında:

Evre I (hafif): Karaciğer parankim ekojenitesinde diffüz artış olması fakat damar duvarlarının görünümü iyi.

Evre II (orta): Karaciğer parankim ekojenitesinde diffüz artış olması ve diyafragma ve damar duvarlarının görünümü zor .

Evre III (ciddi): Karaciğer parankim ekojenitesinde belirgin artış olması ve diyafragma ve damar duvar görünümünde yoğun posterior zayıf engellenmiş görünüm.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Student T test, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Gerekli yerlerde sorular arasındaki korelasyon Spearman'ın sıralama korelasyon testi ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

6. BULGULAR

PKOS hastalarında insülin direnci, metabolik sendrom ve karaciğer yağlanması değerlendirilmesi ve non-invaziv hepatik indekslerin karaciğer yağlanması ile korelasyonunun gösterilmesi amaçlanan çalışmamıza Endokrinoloji polikliniğine ve Kadın Hastalıkları ve Jinekoloji polikliniğine başvuran 33 PKOS hastası ve 29 gönüllü katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların genel yaş ortalaması 24.5 ± 5.1 bulunmuştur.

Tablo 2: Demografik Dağılım

	Sayı	Yüzde
Menstrual düzen		
Düzenli	36	58,1
Düzensiz	26	41,9
Hirsutizm		
Var	32	51,6
Yok	30	48,4
Akne		
Var	25	40,3
Yok	37	59,7
Ciltte yağlanma		
Var	29	46,8
Yok	33	53,2
İnfertilite		
Var	1	1,6
Yok	18	29,0
Bilinmiyor	43	69,4
Saç dökülmesi		
Var	30	48,4
Yok	32	51,6
Polikistik overyan görünüm		
Var	33	53,2
Yok	29	46,8
Karaciğer yağlanması		
Var	33	53,2
Yok	29	46,8
Grade		
Hafif	19	30,6
Orta	12	19,4
Ağır	2	3,2
Yağlanma Yok	29	46,8
Metabolik sendrom		
Var	17	27,4
Yok	45	72,6

6.1: PKOS ve Kontrol Grubu Karşılaştırma Sonuçları

Bu bölümde PKOS ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik değerlerinin karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

PKOS hastalarının yaş ortalaması 24.2 ± 5.3 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 24.8 ± 4.9 dur ($p=0.639$). Gruplara göre yaş ve Bel Çevresi/Kalça Çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak PKOS grubundaki hastaların BMI, bel çevresi ortalaması ve kalça çevresi ortalamalarının, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo 3)

Tablo 3: Gruplara Göre Hastaların Demografik Dağılımı

	PKOS Ort±SS (n=33)	Kontrol Ort±SS (n=29)	P
Yaş	$24.2 \pm 5,3$	$24,8 \pm 5,0$	0,639
BMI	$26,8 \pm 5,1$	$23,6 \pm 4,8$	0,015
Bel çevresi	$86,7 \pm 15,2$	$77,3 \pm 12,6$	0,011
Kalça Çevresi	$105,3 \pm 10,7$	$97,4 \pm 10,8$	0,005
Bel Çevresi/Kalça Çevresi	$0,81 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,1$	0,176

p: Bağımsız Grup T testi

Gruplara göre hastaların menstrual düzenlerini incelediğimizde; PKOS grubundaki hastaların % 78.8'inin, kontrol grubundakilerin ise % 0 nın menstrüasyonlarının düzensiz olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$).

Akne varlığı, ciltte yağlanma, infertilite, saç dökülmesi, karaciğerde yağlanma açısından da grupları karşılaştırdığımızda da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. PKOS grubu hastalarının akne, ciltte yağlanma, infertilite, saç dökülmesi, karaciğerde yağlanma oranları istatistiksel anlamlılıkta kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. (Tablo 4)

Tablo 4: PKOS ve Kontrol Grubu Klinik Özelliklerinin ve Bulgularının Karşılaştırılması

	PKOS		Kontrol		p
	n	%	Sayı	Yüzde	
Menstrual düzen					
Düzenli	7	21,2	29	100,0	<0,001
Düzensiz	26	78,8	0	0,0	
Akne					
Var	23	69,7	2	6,9	0,0001
Yok	10	30,3	27	93,1	
Ciltte yağlanma					
Var	24	72,7	5	17,2	0,0001
Yok	9	27,3	24	82,8	
İnfertilite					
Var	1	3,0	0	0,0	0,003
Yok	4	12,1	14	48,3	
Bilinmiyor	28	84,8	15	51,7	
Saç dökülmesi					
Var	23	69,7	7	24,1	0,0001
Yok	10	30,3	22	75,9	
BMI Grup					
<28	20	60,6	24	82,8	0,091
≥28	13	39,4	5	17,2	
İnsülin Direnci					
Var	17	51,5	11	37,9	0,317
Yok	16	48,5	18	62,1	
Pko					
Var	33	100,0	0	0,0	0,0001
Yok	0	0,0	29	100,0	
Karaciğer yağlanma					
Var	23	69,7	10	34,5	0,006
Yok	10	30,3	19	65,5	
Yağlanma Olanlarda Grade					
Hafif	9	27,3	10	34,5	0,001
Orta	12	36,4	0	0,0	
Ağır	2	6,1	0	0,0	
Yağlanma Yok	10	30,3	19	65,5	
Metabolik sendrom					
Var	11	33,3	6	20,7	0,265
Yok	22	66,7	23	79,3	

p: Ki-Kare Testi

Tablo 5'de PKOS ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının dağılımı özetlenmiştir. Gruplara göre LDL, GGT, LAP ve HIS ölçüm değerleri istatistiksel anlamlı olarak farklı çıkmıştır.

Tablo 5: PKOS ve Kontrol Grubu Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PKOS Ort±SS (n=33)	Kontrol Ort±SS (n=29)	P
AKŞ	90,7±6,1	91,5±8,1	0,628
İnsülin Düzeyi*	12,5±5,9	11,5±8,2	0,188
Homa İndeksi*	2,8±1,4	2,6±1,8	0,233
17OH Progesteron*	0,62±0,3	0,53±0,2	0,189
DHEAS*	319,5±140,8	324,0±145,7	0,961
Total Testosteron*	0,39±1,2	0,33±0,1	0,112
LH*	8,9±9,5	7,3±3,9	0,783
FSH	5,1±1,6	5,7±2,2	0,225
LDL	106,6±27,5	91,2±24,6	0,024
HDL	55,4±13,4	60,2±14,2	0,175
TROMBOSİT	284,6±64,2	279,8±62,3	0,769
GGT*	27,1±11,3	11,3±3,9	0,0001
ALBÜMİN	4,7±0,1	4,7±0,3	0,717
AST	16,1±3,9	17,5±5,4	0,240
ALT	14,4±7,5	13,7±8,2	0,745
Total Kolesterol	182,4±35,7	169,8±26,6	0,125
TRİGLİSERİD*	113,8±62,2	91,8±31,2	0,284
NAFLD*	0,41±0,8	0,29±1,1	0,116
LAP*	40,5±35,1	21,2±17,4	0,016
HIS	35,9±6,6	31,8±5,9	0,017
FIB-4*	0,39±0,2	0,44±0,1	0,066
APRİ*	0,18±0,1	0,20±0,1	0,363

p: Bağımsız Grup T testi; p*: Mann Whitney U testi

Tablo 6 : PKOS'ta Ultrasonografik Karaciğer Yağlanması ile LAP ve HIS skorlarının korelasyonu

	KARACİĞERYAĞLANMASI		P
	Var	Yok	
LAP	47,8±37,5	23,8±22,3	0,047
HIS	37,2±5,8	32,9±7,8	0,034

PKOS'lularda karaciğer yağlanması non-invaziv indeksleri LAP ve HIS skorları ile ultrasonografi ile saptanmış karaciğer yağlanmasının uyumluluk gösterdiği, karaciğer yağlanması olanlarda da eş zamanlı LAP ve HIS skorlarının anlamlı derecede yüksek saptandığı [sırasıyla (p: 0,047),(p:0,034)] bulunmuştur (Tablo 6).

6.2: PKOS ve Kontrol Gruplarının Aynı Aynı Metabolik Sendroma Göre Karşılaştırma Sonuçları

Bu bölümde hem PKOS hem de kontrol grubundaki hastaların metabolik sendrom durumuna göre karaciğer yağlanması sonuçları değerlendirilmiştir.

PKOS grubunda, metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar ile karaciğer yağlanması sonuçları arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak kontrol grubunda metabolik sendromu olan hastaların % 100'ünde karaciğer yağlanması saptanırken; metabolik sendromu olmayan hastaların % 17.4'ünde karaciğer yağlanması olduğu saptanmıştır (p=0.0001). Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: PKOS ve Kontrol Grubu Metabolik Sendroma Göre Karaciğer Yağlanması Sonuçlarının Dağılımı

		Metabolik sendrom var		Metabolik sendrom yok		P	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
PKOS	Karaciğer yağlanması	Var	9	81,8	14	63,6	0,430
		Yok	2	18,2	8	36,4	
	Grade	Hafif	2	18,2	7	31,8	0,415
		Orta	6	54,5	6	27,3	
		Ağır	1	9,1	1	4,5	
	Yağlanma yok	2	18,2	8	36,4		
Kontrol	Karaciğer yağlanması	Var	6	100,0	4	17,4	<0,001
		Yok	0	0,0	19	82,6	
	Grade	Hafif	6	100,0	4	17,4	<0,001
		Yağlanma yok	0	0,0	19	82,6	

p: Ki-Kare Testi

6.3: BMI Grubuna Göre Hastaların Karşılaştırma Sonuçları

PKOS grubunun BMI sonuçları ≤ 25 ve > 25 olarak gruplandırılmıştır. Bu bölümde hastaların demografik ve klinik değerlerinin BMI gruplarına göre istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

BMI gruplarına göre hastaların yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Ancak bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı ve sistolik kan basınç değerleri BMI > 25 olan grupta istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 8: BMI gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı

	BMI ≤25 (n=11)	BMI >25 (n=22)	P
Yaş	21,7±4,9	25,5±5,1	0,053
Bel çevresi	72,9±5,6	93,6±13,7	0,0001
Kalça Çevresi	94,7±5,4	110,6±8,6	0,0001
Bel Çevresi/Kalça Çevresi	0,76±0,02	0,83±0,1	0,010
Sistolik K.B.	114,6±13,4	122,1±12,4	0,124
Diastolik K.B.	74,6±10,1	78,5±11,2	0,143

p: Bağımsız Grup T testi; p*: Mann Whitney U testi

BMI gruplarına göre laboratuvar sonuçları incelenmiştir. İnsülin düzeyi BMI >25 olan grupta; BMI≤25 olan gruba göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek bulunmuştur (p=0.015).

HOMA düzeyi BMI >25 olan grupta; BMI≤25 olan gruba göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek bulunmuştur (p=0.019).

LDL düzeyi BMI >25 olan grupta; BMI≤25 olan gruba göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek bulunmuştur (p=0.015).

ALT, total kolesterol, Tririserid düzeyi, NAFLD, LAP, HIS BMI >25 olan grupta; BMI≤25 olan gruba göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: BMI Gruplarına Göre Hastaların Laboratuvar Sonuçları Dağılımı

	BMI ≤25 (n=11)	BMI >25 (n=22)	P
AKŞ	89,2±4,8	91,4±6,3	0,375
İnsülin Düzeyi*	9,2±4,8	14,2±5,8	0,015
HOMA	1,97±1,2	3,2±1,3	0,019
17OH PROGESTERON*	0,68±0,4	0,59±0,2	0,534
DHEAS*	337,7±143,2	310,4±142,0	0,611
Total Testosteron	0,35±0,1	0,42±0,2	0,355
LH*	8,3±5,9	9,2±11,1	0,955
FSH*	4,9±1,6	5,2±1,6	0,560
LDL	89,9±23,2	114,9±26,1	0,015
HDL	61,3±15,3	52,4±11,6	0,143
TROMBOSİT	286,6±56,2	283,5±69,0	0,693
GGT*	27,6±9,7	26,9±12,3	0,866
ALBÜMİN*	4,7±0,2	4,7±0,1	0,985
AST	15,2±2,9	16,5±4,4	0,510
ALT*	10,4±3,4	16,3±8,3	0,006
Total Kolesterol	159,9±32,9	193,7±32,0	0,019
TRİGLİSERİD	81,4±33,8	129,9±67,4	0,032
NAFLD*	0,0±0,9	0,61±0,6	0,040
LAP*	12,9±5,5	54,3±35,8	0,0001
HIS*	28,6±2,8	39,5±4,7	0,0001
FIB-4*	0,38±0,1	0,40±0,2	0,866
APRİ*	0,17±0,04	0,18±0,06	0,486

p: Bağımsız Grup T testi; p*: Mann Whitney U testi

BMI gruplarına göre hastaların klinik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 10)

Tablo 10: BMI Gruplarına Göre PKOS'lularda Klinik Sonuçların Dağılımı

	BMI ≤25 (n=11)		BMI >25 (n=22)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Menstrüel düzen					
Düzenli	1	9,1	6	27,3	0,378
Düzensiz	10	90,9	16	72,7	
Hirsutizm					
Var	11	100,0	21	95,5	1,000
Yok	0	0,0	1	4,5	
Akne					
Var	9	81,8	14	63,6	0,430
Yok	2	18,2	8	36,4	
Ciltte yağlanma					
Var	9	81,8	15	68,2	0,681
Yok	2	18,2	7	31,8	
İnfertilite					
Var	0	0,0	1	4,5	0,706
Yok	1	9,1	3	13,6	
Bilinmiyor	10	90,9	18	81,8	
Saç dökülmesi					
Var	7	63,6	16	72,7	0,689
Yok	4	36,4	6	27,3	

p: Ki-Kare Testi

Tablo 11: BMI'e göre PKOS ve Kontrol Grubunda Karaciğer Yağlanması

	PKOS		Kontrol		p
	n	%	Sayı	Yüzde	
Karaciğer yağlanması					
Var	23	69,7	10	34,5	0,006
Yok	10	30,3	19	65,5	
Yağlanma Olanlarda Grade					
Hafif	9	27,3	10	34,5	0,001
Orta	12	36,4	0	0,0	
Ağır	2	6,1	0	0,0	
Yağlanma Yok	10	30,3	19	65,5	
BMI Grup					
< 30	8	24,2	2	6,9	0,088
≥ 30	25	75,8	27	93,1	
BMI (Ort.±SS)	26,7±5,1		23,6±4,8		0,015

PKOS, karaciğer yağlanmasında BMI ve obeziteden bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını anlamak için logistic regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 11). Regresyon modelinde bağımlı değişken karaciğer yağlanması alınmış, bağımsız değişkenler de yaş, bmi, ve PKOS grubu olarak oluşturulmuştur. Hastalar obez olup olmama (BMI <30 ve ≥ 30 olarak) açısından

değerlendirildiğinde her iki grupta da obezite oranı benzer ($p = 0.088$) saptanmış olup,PKOS'lularda, kontrol grubuna göre karaciğer yağlanması açısından anlamlı fark saptanmıştır. ($p = 0.006$)

6.4: Korelasyon Bulgularının Sonuçları

Bu bölümde PKOS grubunun laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir.

İnsülin düzeyi ile HOMA arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.98$; $p=0.0001$).Yani PKOS grubundaki hastanın insülin düzeyi yüksekse, HOMA düzeyinin de yüksek olması beklenmektedir.

İnsülin düzeyi ile HDL arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.44$; $p=0.010$). Yani PKOS grubundaki hastanın insülin düzeyi yüksekse, HDL nin de düşmesi beklenmektedir

İnsülin düzeyi ile NAFLD arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.74$; $p=0.0001$).

İnsülin düzeyi ile LAP arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.48$; $p=0.005$).

İnsülin düzeyi ile HIS arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.45$; $p=0.009$).

HOMA ile HDL arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.44$; $p=0.011$). HOMA ile NAFLD arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.73$; $p=0.0001$).

HOMA ile LAP arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.46$; $p=0.008$).

HOMA ile HIS arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.47$; $p=0.006$).

DHEAS ile total testosteron arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.58$; $p=0.0001$).

LDL ile HDL arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.42$; $p=0.016$).

LDL ile NAFLD arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.35$; $p=0.046$).

LDL ile LAP arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.61$; $p=0.0001$).

LDL ile HIS arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.47$; $p=0.005$).

HDL ile NAFLD arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.35$; $p=0.046$).

HDL ile LAP arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.56$; $p=0.001$).

HDL ile HIS arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.40$; $p=0.020$).

Trombosit ile FIB-4 arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.47$; $p=0.006$).

Trombosit ile APRİ arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= -0.55$; $p=0.001$).

AST ile ALT arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.61$; $p=0.0001$).

AST ile APRİ arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.66$; $p=0.0001$).

ALT ile HIS arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.55$; $p=0.001$).

ALT ile APRİ arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.50$; $p=0.003$).

NAFLD ile HIS arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.53$; $p=0.002$).

LAP ile HIS arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.60$; $p=0.0001$).

FIB-4 ile APRİ arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.71$; $p=0.0001$).

7. TARTIŞMA

Polikistik over sendomu kadınlarda en sık görülen endokrinopatilerden birisidir. PKOS'da görülen hiperandrojenizm ve artmış insülin direncine bağlı pek çok hastalık gelişmekle birlikte, bunların içerisinde kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan Metabolik Sendrom, ciddi morbidite ve mortalitesi nedeniyle en önemli olanıdır. PKOS'un bugün Metabolik Sendrom komponentleri olan insülin direnci, obezite, hipertansiyon ve karaciğer yağlanmasına neden olduğu bilinmektedir (142-145).

Karaciğer yağlanması olan hastalarda histopatolojik tanı altın standart yöntem olmakla birlikte, ciddi karaciğer hasarı bulgusu olmayan hastalarda karaciğer biyopsisinden olası komplikasyonları nedeniyle kaçınılmakta ve bu hastalara karaciğer biyopsisi yapılması etik bulunmamaktadır. Bu nedenle ultrasonografiyle birlikte kullanılan non-invaziv hepatik indeksler karaciğer biyopsisinin yerini almaktadır. Bizim çalışmamızda PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu non- invaziv karaciğer yağlanma indekslerinden LAP, HIS ve NAFLD kullanılarak ve non-invaziv karaciğer fibrozisi indekslerinden FIB-4 ve APRI kullanılarak karşılaştırıldı.

Literatürde PKOS hastalarında non-invaziv testlerle karaciğer yağlanması ve/veya karaciğer fibrozisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Polyzos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatik fibroz indekslerinden FIB-4 skorları PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşken, bizim çalışmamızda FIB-4 ve APRI skorları bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu durumun, FIB-4'ün içerdiği yaş, ALT, trombosit ve AST değerleri bakımından PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir(109). Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında ALT, trombosit ve AST değerleri arasında anlamlı fark olmaması da hastalarımızın hiçbirisinde ileri derecede karaciğer hasarının olmamasıyla açıklanabilir. Polyzos ve arkadaşlarının çalışmasındaki PKOS'lu hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun yaşları arasındaki anlamlı farkın, FIB-4 skorları arasında gerçekte olmayan bir farka neden olduğu kuvvetle muhtemeldir. Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımlarının benzer olmaması çalışmanın sonuçlarını eleştiriye açık hale

getirmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında APRI skoru bakımından fark bulunmaması da, benzer şekilde gruplar arasında bu skorun içerdiği AST ve trombosit değerleri bakımından fark olmamasıyla açıklanabilir. AST ve trombosit sayılarının farklı olmayışı da yine hastalarımızda ciddi derecede karaciğer hasarı gelişmemiş olmasıyla açıklanabilir. Hastalarımızın genç yaş grubunda olması ve genç yaş grubundaki hastalarda karaciğer fibroz ve sirozu gelişecek kadar hastalıklı yaşam süresinin geçmemiş olmasının, FIB-4 ve APRI skorları bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmamasına neden olduğu düşünülmektedir.

PKOS'lu hastalarda, benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip olan sağlıklı kontrol gruplarına göre ADKY sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (141,146). Bizim çalışmamızda; PKOS hastalarında karaciğer yağlanması %69.7 (23/33), benzer yaştaki ve sağlıklı kontrol grubunda %34.5 bulunmuştur. (10/29) (p: 0,006). PKOS hastalarının ayrı ayrı Gangale, Zueff ve Chen arkadaşlarının çalışmalarında da bizim çalışmamızla benzer sonuçlar bildirilmiştir.[Sırasıyla %57.8 (147) , %73.3 (148) %61.4(149)]. İnsülin direnci ve vücut kitle indeksi arttıkça PKOS'lu hastalarda ADKY sıklığı artmaktadır (15,131,150,151). Hastalar obez olup olmama (BMI<30 ve ≥30) açısından değerlendirildiğinde her iki grup da obezite oranının benzer (p = 0.088) saptanmış olması, PKOS'lularda, kontrol grubuna göre karaciğer yağlanması açısından saptanan anlamlı farkın (p =0.006) PKOS'un obeziteden bağımsız olarak ADKY için risk oluşturduğunu düşündürmektedir.

Polikistik over sendromu ve Metabolik sendrom etiyopatogenezleri çok benzer olduğundan, PKOS'lu hastalarda MetS oldukça sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda 33 PKOS'lu hastanın, 11'inde MetS saptandı (%33) ve bu 11 hastanın 9'nun (%81.8) abdominal ultrasonografilerinde karaciğer yağlanması görüldü. Metabolik sendromu olmayan 22 PKOS hastasında ise, ultrasonografiyle karaciğer yağlanması 14 hastada (%63.6) saptandı. Metabolik sendrom varlığı ikinci bir risk faktörü olarak PKOS'lu hastalarda karaciğer yağlanmasını artırmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.265) Diğer taraftan, kontrol grubunda metabolik sendromluların tamamında (%100) karaciğer yağlanması saptanmışken, metabolik sendromu olmayanlarda karaciğer yağlanması %17.4 görüldü. (p < 0.001). Bu bulgular, PKOS'un metabolik sendrom

gibi güçlü bir risk faktöründen bağımsız olarak ADKY etiyojisinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Obezite ADKY'na neden olduğu bilinen diğer önemli risk faktörüdür (152) Bizim çalışmamızda BMI'ne göre ADKY sıklıkları karşılaştırıldığında; PKOS hastalarının % 36.4 ünde karaciğer yağlanması varken, BMI>25 olan PKOS hastalarının % 86.4 ünde karaciğer yağlanması olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p=0.007$). Diğer taraftan PKOS'lu genç ve BMI≤25 olan hastalarda görülen ADKY sıklığının (yaklaşık %40), PKOS olmayan, benzer yaş ve BMI değerlerine sahip sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu da bilinmektedir. (15,153) Gambarin ve arkadaşlarının yaptığı 88 PKOS hastasının değerlendirildiği çalışmada, obez olmayan hastalardaki karaciğer yağlanma sıklığı %39 olarak bildirilmiştir (15).Bizim çalışmamızda da obez olmayan PKOS hastalarında bu çalışmalarla uyumlu şekilde karaciğer yağlanması %36,4 sıklığında bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda PKOS hastalarında kolesterol ve trigliserid düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Özellikle LDL düzeyleri bakımından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($P: 0,024$) Silfen ve Holte de çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde, PKOS hastalarında daha yüksek HDL seviyesi ve daha düşük LDL seviyesi saptamışlardır (154,155).

Alkol dışı karaciğer yağlanması yüksek karaciğer enzimleriyle seyredebilir. Bizim çalışmamızda, karaciğer fonksiyon testlerinden karaciğer yağlanması için en özgül olan γ -glutamiltransferaz (GGT), PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

PKOS'lu hastalarda androjen artışının en sık rastlanan klinik bulgusu hirsutizm olup ayrıca sebore, akne, alopesi de görülebilir. Androjen artışı, piloseböz ünit üzerine etki ederek hirsutizm, yağlı cilt ve akneye neden olur. PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde hirsutizm görülür. En sık etkilenen alanlar; fasiyal bölge (çene, üst dudak ve yanaklar) ve vücudun suprapubik alanıdır. Diğer alanlar; göğüs, bacak arası ve perinedir(156). Bizim çalışmamızda akne, ciltte yağlanma, saç dökülmesi, PKOS'lu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Layegh ve

arkadaşlarının çalışmasında obez PKOS hastalarında adet düzensizliği daha sık saptanmış, ancak sivilce, hirsutizm, saç dökülmesi ve infertilite semptomlarında obez ve obez olmayan kişiler arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da, BMI'ne göre PKOS hastaları karşılaştırıldığında adet düzensizliği, sivilce, hirsutizm, saç dökülmesi ve infertilite bakımından anlamlı fark görülmemiştir (157).

Çalışmamızda ayrıca PKOS'lu hastalarda; bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı ve sistolik kan basıncı değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgular PKOS'lu hastalardaki artmış insülin direnci ve hiperandrojenizm sıklığına bağlanabilir ve PKOS'lu hastaların daha yüksek kardiyovasküler hastalık gelişme riski altında olduğunu gösterir.

Çalışmamıza alınan PKOS'lu hastalarda, karaciğer yağlanma indekslerinden LAP ve HIS skorları, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. LAP skorunun yüksekliği içerdiği bel çevresi ve serum trigliserid değerlerinin PKOS'lu hastalarımızda daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Aynı şekilde PKOS'lu hastalarda yüksek saptanan HIS skorlarını da, bu indeksin içerdiği BMI değerlerinin PKOS'lu hastalarda, sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olmasıyla açıklamak mümkündür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Polyzos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, hepatik steatoz indeksleri (NAFLD karaciğer skoru, LAP ve HIS) PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (108). Bizim çalışmamızda PKOS ve sağlıklı kontrol grupları arasında NAFLD karaciğer skoru açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum katılımcılarımız arasında diyabetli olgu olmaması ve ALT, AST, açlık insülini düzeyleri ve MetS sıklığı bakımından PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olmamasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda, ultrasonografiyle karaciğer yağlanması saptanan PKOS'lu hastalarda karaciğer yağlanmasının non-invaziv indekslerinden LAP ve HIS skorları, yağlanma saptanmayan PKOS'lu hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.047$, $P:0.03$) Bu bulgu LAP ve HIS skorlarının ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanan hastalarda ADKY tanısını doğrulamak için kullanılabileceğini göstermektedir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Polikistik over sendromlu kadınlarda, yaş, obezite ve metabolik sendrom varlığından bağımsız olarak karaciğer yağlanması sıklığı artmaktadır. Bu nedenle PKOS hastaları karaciğer yağlanmasına bağlı komplikasyonlar gelişmeden, erken dönemde ADKY bakımından araştırılmalıdır.

2- Polikistik over sendromu ve Metabolik sendrom etiopatogenezleri çok benzer olduğundan, PKOS'lu hastalarda MetS oldukça sık görülmektedir. MetS kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğundan mortaliteyle sonuçlanabilir. PKOS'lu hastalarda MetS araştırılması, erken dönemde tedavi edilmesi ölümcül komplikasyonların gelişmesini engelleyecektir.

3- Polikistik over sendromu obez olmayan hastalarda karaciğer yağlanmasına neden olabilir. Bu nedenle, ADKY, Metabolik Sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek risk altındaki PKOS hastalarının izleminde daha uyanık ve proaktif olmak gerekir.

4- Polikistik over sendromlu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre HDL dışındaki tüm kolesterol parametreleri yüksek, HDL düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Özellikle her iki grubun LDL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yüksek LDL düzeyleri, PKOS hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini artıran diğer bir faktör olarak akılda tutulmalı, PKOS hastalarının lipid parametreleri mutlaka değerlendirilmelidir.

5- γ-glutamilttransferaz (GGT), PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PKOS hastalarında GGT düzeyleri mutlaka araştırılmalı, GGT yüksekliği olan hastalar mutlaka ultrasonografi ve non-invaziv hepatik indekslerle değerlendirilmelidir.

6- Karaciğer yağlanması olan hastalarda histopatolojik tanı altın standart yöntem olmakla birlikte, ciddi karaciğer hasarı bulgusu olmayan hastalarda karaciğer biyopsisinden olası komplikasyonları nedeniyle kaçınılmakta ve bu hastalara karaciğer biyopsisi yapılması etik bulunmamaktadır. Bu nedenle ultrasonografiyle birlikte kullanılan non-invaziv hepatik indeksler karaciğer biyopsisinin yerini almaktadır. Bizim çalışmamızda PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu non- invaziv karaciğer yağlanma indekslerinden LAP, HIS ve

NAFLD kullanılarak ve non-invaziv karaciğer fibrozisi indekslerinden FIB-4 ve APRI kullanılarak karşılaştırıldı. Bizim çalışmamızda bu indekslerden karaciğer yağlanmasını gösteren LAP ve HIS skorları PKOS'lu hastalarda ADKY'nı göstermede oldukça başarılı bulunmuş olup, kolayca uygulanabilen bu indekslerin kullanımının yaygınlaştırılması önerilir.



9. KAYNAKLAR

1. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC 1984 Fatty infiltration of the liver: ultrasonografiographic and computed tomographic correlation. *J Ultrasound Med* 3:9 –1456.
2. Hosseinpanah F, Barzin M, Keihani S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. Metabolik aspects of different phenotypes of polycystic ovary syndrome: Iranian PCOS Prevalence Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81: 93-99.
3. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:219-231.
4. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, et al. İnsülin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:343-353.
5. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:618637.
6. Huang PL. A comprehensive definition for metabolik syndrome. *Dis Model Mech*2009; 2:231-237.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–1231.
8. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolik syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347-363.
9. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413–1419.

10. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic
11. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S5–10.
12. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107:450–455.
13. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti V, Pagano G, Ferrannini E, Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48:634–642.
14. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ 2006 Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1741–1747
15. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W 2007 Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:496 –501
16. Sonographic Measurement of Mesenteric Fat Predicts Presence of Fatty Liver among Subjects with Polycystic Ovary Syndrome R. C. W. Ma, K. H. Liu, P. M. Lam, L. P. Cheung, W. H. Tam, G. T. C. Ko, M. H. M. Chan, C. S. Ho, C. W. K. Lam, W. C. W. Chu, P. C. Y. Tong, W. Y. So, J. C. N. Chan, and C. C. Chow
17. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al, 2012 The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55: 2005-2023.

19. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebber U, Hardt A, Wedemeyer I, Schulte S, Quasdorff M, Goeser T, Tox U et al. Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013 47 719–726. (doi:10.1097/MCG.0b013e3182819a89)
20. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 24;352(12):1223-36. PubMed PMID: 15788499.
21. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 Jul;85(7):2434-8. PubMed PMID: 10902790.
22. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006 Oct;113(10):1210-7. PubMed PMID: 16972863.
23. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*. 2010 Feb;25(2):544-51. PubMed PMID: 19910321.
24. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of Internal Medicine*. 2006 Oct 23;166(19):2081-6. PubMed PMID: 17060537.
25. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and Sterility*. 2011 Apr;95(5):1544-8. PubMed PMID: 20979996.
26. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jun;91(6):2100-4. PubMed PMID: 16219714.

27. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007 Mar;92(3):787-96. PubMed PMID: 17179197.
28. Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms. *Gynecological endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009 Sep;25(9):603-9. PubMed PMID: 19591017.
29. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International Journal of Andrology*. 2006 Feb;29(1):278-85; discussion 86-90. PubMed PMID: 16390494.
30. Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertility and Sterility*. 2002 Jan;77(1):167-72. PubMed PMID: 11779609.
31. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1131-5. PubMed PMID: 9343501.
32. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):332-7. PubMed PMID: 22172593.
33. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Recent Progress in Hormone Research*. 1991;47:155-87; Discussion 88-9. PubMed PMID: 1745819.
34. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction*. 1995 Aug;10(8):2107-11. PubMed PMID: 8567849.
35. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology*. 2005 Feb;19(2):379-90. PubMed PMID: 15514033.

36. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1988 Jan;66(1):165-72. PubMed PMID: 2961784.
37. Romano GJ, Krust A, Pfaff DW. Expression and estrogen regulation of progesterone receptor mRNA in neurons of the mediobasal hypothalamus: an in situ hybridization study. *Molecular Endocrinology*. 1989 Aug;3(8):1295-300. PubMed PMID: 2779583.
38. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998 Feb;83(2):582-90. PubMed PMID: 9467578.
39. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 Nov;85(11):4047-52. PubMed PMID: 11095431.
40. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Molecular Endocrinology*. 1999 Jun;13(6):946-57. PubMed PMID: 10379893.
41. Wood JR, Ho CK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Strauss JF, 3rd. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *Journal of Reproductive Immunology*. 2004 Aug;63(1):51-60. PubMed PMID: 15284005.
42. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction*. 2002 Nov;124(5):601-9. PubMed PMID: 12416998.
43. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, Mellon SH, McGee E, Nachtigal MW, et al. Autocrine and paracrine Mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Progress in Hormone Research*. 2000;55:53-67;

44. MacConell LA, Leal AM, Vale WW. The distribution of betaglycan protein and mRNA in rat brain, pituitary, and gonads: implications for a role for betaglycan in inhibin-mediated reproductive functions. *Endocrinology*. 2002 Mar;143(3):1066-75.
45. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intraovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reproduction Update*. 2004 Mar-Apr;10(2):107-17.
46. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Dec;88(12):5957-62.
47. Uilenbroek JT, Woutersen PJ, van der Schoot P. Atresia of preovulatory follicles: gonadotropin binding and steroidogenic activity. *Biology of Reproduction*. 1980 Aug;23(1):219-29.
48. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*. 1997 Dec;18(6):774-800.
49. Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999 Jan;84(1):165-9.
50. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Reviews*. 1999 Aug;20(4):535-52.
51. Ben-Shlomo I, Homburg R, Shalev E. Hyperandrogenic anovulation (the polycystic ovary syndrome)--back to the ovary? *Human Reproduction Update*. 1998 May-Jun;4(3):296-300.
52. Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology*. 2004 Jan;145(1):175-83.

53. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insülin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998 Jun;83(6):2001-5.
54. DeUgarte CM, Barolucci AA, Azziz R. Prevalence of insülin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83:1454–1460.
55. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insülin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(5): 633-667.
56. Speroff L, Class RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 78: 465-491.
57. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, et al. The relationship of insülin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3): 351-355.
58. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insülin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insülin sensitivity. *Fertility and Sterility*. 2007 Oct;88(4):886-93.
59. Fendri S, Arlot S, Marcelli JM, Dubreuil A, Lalau JD. Relationship between insülin sensitivity and circulating sex hormone-binding globulin levels in hyperandrogenic obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolik Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1994 Nov;18(11):755-9.
60. Voutilainen R, Franks S, Mason HD, Martikainen H. Expression of insülin-like growth factor (IGF), IGF-binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996 Mar;81(3):1003-8.
61. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insülin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003; 80(1): 133-142.

62. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertility and Sterility*. 1999 Apr;71(4):671-4.
63. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 Nov;89(11):5558-62.
64. Tsilchorozidou T, Honour JW, Conway GS. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5 α -reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Dec;88(12):5907-13.
65. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4237-45.
66. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clinical Endocrinology*. 2007 Dec;67(6):811-5.
67. Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2001 Nov;145(5):619-24.
68. Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001 Jun;86(6):2903.
69. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4361-8.

70. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutizm. The New England Journal of Medicine. 2005 Dec 15;353(24):2578-88.
71. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1992 Dec;167(6):1807-12.
72. Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. Postgraduate Medical Journal. 1983 Jan;59(687):17-20.
73. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey selfscoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005 Jul;90(7):4112-4.
74. Yildiz B. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutizm Nat Clin Pract End Met 2008; 4: 294-300
75. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006 Nov;91(11):4237-45.
76. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. Clinical Endocrinology. 2007 Dec;67(6):811-5.
77. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. The British Journal of Dermatology. 1977 Sep;97(3):247-54.
78. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Optimal evaluation of the infertile female. Fertility and Sterility. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S264-7.
79. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Human Reproduction Update. 2003 Nov-Dec;9(6):505-14.

80. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1994 Feb;34(1):67-72.
81. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81 (1): 19-25.
82. Zawadzki, JK, Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM), *Current Issues in Endocrinology and Metabolism*, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992. p.377.
83. Orio F, Azziz R; Androgen Excess Society Annual Meeting Committee; Androgen Excess Society. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril*. 2006;86 (5):1318-20.
84. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:673-81.
85. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
86. Park YW, Zhu S, Palaniappan I, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor finding in the USA population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 -1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427 -36.
87. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J* 2009;276:5755-67.
88. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10):2444-2449, 2004
89. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.

90. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
91. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300
92. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-438.
93. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346: 1221-1231.
94. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999, Vol 30, No 6.
95. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis*. 2007;11:75-104.
96. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg*. 2006;16:1351- 1358
97. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745-750.
98. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*. 2006;38:485-489.

99. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al, 2012 The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55: 2005-2023
100. Machado MV, Cortez-Pinto H, 2013 Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 58: 1007-1019
101. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al, 2009 Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 137 : 865-872
102. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C, 2010 A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol* 10: 98.
103. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al, 2010 Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 42: 503-508.
104. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP, 2010 Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 59: 1265-1269.
105. Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, et al, 2011 aPFI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NAFL. *S Afr Med J* 101: 477-480
106. Zueff LF, Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA, 2012 Ultrasonographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39: 341-347
107. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP et al. The ADKY fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with ADKY. *Hepatology* 2007 45 846–854.
108. Polyzos SA, Goulis DG, Kountouras J, Mintziori G, Chatzis P, Papadakis E, Katsikis I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: assessment of non-invasive indices predicting hepatic steatosis and fibrosis. *Hormones (Athens)* 2014; 13: 519-31

109. Goldzieher Jw, Green Ja. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 325-338.
110. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 200; 85 (7): 2434-2438
111. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* 2007; 68 (5): 209-217.
112. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32 (2): 213-220.
113. Speroff L, Class RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 78: 465491.
114. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001; 16 (12): 2606-2609
115. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16 (1): 157-177.
116. 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.
117. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 165-169.
118. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 1017-1023.

119. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53 (9): 2353-2358.
120. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PKOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54 (4): 447-453.
121. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18 (6): 774-800.
122. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (2): 470-476.
123. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73 (1): 150-156.
124. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111 (8): 607-613.
125. Taponen, Martikainen H, Järvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (5): 2114-2118.
126. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24 (3): 302-312.
127. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108 (17): 2054-2059.
128. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normalweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (9): 4588-4593.

129. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (6): 2562-2568.
130. Machado MV, Cortez-Pinto H (2013) :Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 58 :1007-1019
131. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM, 2011 Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 274-285
132. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G, 2011 Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (ADKY) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 43: 617-649.
133. Baranova A, Tran TP, Birerdinc A, Younossi ZM, 2011 Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 801-814.
134. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al, 2012 The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55: 2005-2023.
135. Machado MV, Cortez-Pinto H, 2013 Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 58: 1007-1019
136. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ 2006 Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1741–1747
137. Sonographic Measurement of Mesenteric Fat Predicts Presence of Fatty Liver among Subjects with Polycystic Ovary Syndrome R. C. W. Ma, K. H. Liu, P. M. Lam, L. P. Cheung, W. H. Tam, G. T. C. Ko, M. H. M. Chan, C. S. Ho, C. W. K. Lam, W. C. W. Chu, P. C. Y. Tong, W. Y. So, J. C. N. Chan, and C. C. Chow
138. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE 2005 Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1929 –1935

139. Vrbíkova J, Vondra K, Cibula D, Dvoračková K, Stanická S, Sračmková D, Sindelka G, Hill M, Bendlova B, Skrha J 2005 Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 20:3328–3332
140. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP 2007 Pathophysiology and types of dyslipidemia in PKOS. *Trends Endocrinol Metab* 18:80–285
141. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL et al (2017) Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Investig.* <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0708-9>
142. Macut D, Tziomalos K, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Katsikis I, Papadakis E, Andrić Z, Panidis D (2016) Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 31:1347–1353. doi:10.1093/humrep/dew076
143. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE (2005) Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1929–1935. doi:10.1210/jc.2004-1045
144. Daskalopoulos G, Karkanaki A, Piouka A, Prapas N, Panidis D, Gkeleris P, Athyros VG (2015) Excess metabolic and cardiovascular risk is not manifested in all phenotypes of polycystic ovary syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Curr Vasc Pharmacol* 13:788–800
145. Dawson AJ, Sathyapalan T, Smithson JA, Vince RV, Coady AM, Ajjan R, Kilpatrick ES, Atkin SL (2014) A comparison of cardiovascular risk indices in patients with polycystic ovary syndrome with and without coexisting nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80:843–849.
146. Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H, RezaeeZavareh MS, Alavian SM (2014) Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon* 14:e23235.

147. Gangale MF, Miele L, Lanzone A, Sagnella F, Martinez D, Tropea A, Moro F, Morciano A, Ciardulli A, Palla C, et al. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:520–527.
148. Zueff LF, Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA. Ultrasonografiographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:341–347.
149. Chen MJ, Chiu HM, Chen CL, Yang WS, Yang YS, Ho HN. Hyperandrogenemia is independently associated with elevated alanine aminotransferase activity in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3332–3341.
150. Tan S, Bechmann LP, Benson S, Dietz T, Eichner S, Hahn S, Janssen OE, Lahner H, Gerken G, Mann K, Canbay A (2010) Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 95:343–348. doi:10.1210/jc.2f09-1834
151. Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, et al, 2010 Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 25: 212-220
152. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, 2009 Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 9: 299-314.
153. Ciotta L, Pagano I, Stracquadanio M, Formuso C, 2011 Polycystic ovarian syndrome incidence in young women with non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Ginecol* 63: 429-437
154. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PKOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4682-4688

155. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. Clin Endocrinol 1994; 41: 463-471

156. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, ADOLESAN SAĞLIĞI II Sempozyum Dizisi No:63 Mart 2008; s.102

157. Layegh P, Mousavi Z, Farrokh Tehrani D, Parizadeh SM, Khajedaluee M (2016) Insülin resistance and endocrine-metabolic abnormalities in polycystic ovarian syndrome: comparison between obese and non-obese PKOS patients. Int J Reprod Biomed 14 (4):263–270

158. Blanche MT, Durrheim K., Research in Practice Applied Methods for Social Sciences, 2007, page:134

10.TABLolar

Tablo 1 : Karaciğer non-invaziv indekslerinin hesaplama formülleri	23
Tablo 2: Demografik Dağılım	31
Tablo 3: Gruplara Göre Hastaların Demografik Dağılımı	32
Tablo 4: PKOS ve Kontrol Grubu Klinik Özelliklerinin ve Bulgularının Karşılaştırılması	33
Tablo 5: PKOS ve Kontrol Grubu Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	34
Tablo 6 : PKOS'ta Ultrasonografik Karaciğer Yağlanması ile LAP ve HIS skorlarının korelasyonu	34
Tablo 7: PKOS ve Kontrol Grubu Metabolik Sendroma Göre Karaciğer Yağlanma Sonuçlarının Dağılımı	35
Tablo 8: BMI gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı	36
Tablo 9: BMI Gruplarına Göre Hastaların Laboratuvar Sonuçları Dağılımı	37
Tablo 10: BMI Gruplarına Göre Hastaların Klinik Sonuçların Dağılımı	38
Tablo 11: BMI'e göre PKOS'lularda ve Kontrol Grubunda Karaciğer Yağlanması	38

11. SİMGELER ve KISALTMALAR

17 OH P	: 17 Hidroksi progesteron
A	: Androstenedion
AES	: Androgen Excess Society (Androjen Fazlalığı Derneği)
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADKY	: Alkol dışı karaciğer yağlanması
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMH	: anti-müllerian hormon (AMH)
APRI	: aspartate aminotransferase (AST)-trombosit oran indeksi (APRI)
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
AST	: Aspartat aminotransferaz
BKO	: Bel-kalça oranı
BMI	: Body-Mass İndeks (Vücut kitle indeksi)
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	: Diyabetes Mellitus
E2	: Östradiol
FAI	: Serbest androjen indeksi
FIB-4	: Yaş, trombosit sayısı, AST ve ALT
FGS	: Ferimann Gallwey Skoru
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GGT	: Gama glutamil transferaz
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HIS	: hepatik steatoz indeksi
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
ID	: insülin direnci
IDF	: Ulusal diyabet federasyonu
LAP	: lipid akümülayon üretimi
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
LH	: Luteinleştirici Hormon
MetS	: Metabolik Sendrom

NAFLD	: Non-alkolik karaciğer yağlanması, ADKY, (karaciğer yağlanması skoru)
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHBG	:Serum hormone bağlayıcı globulin
T	: Testosteron
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük dansiteli lipoprotein)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

12.ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : FERRIMAN GALLWEY SKORLAMASI	15
Şekil 2 :PKOS ve Karaciğer yağlanması	26



13.RESİM LİSTESİ

Resim-1: Normal ovaryan görünüm ile Polikistik ovaryan görünüm karşılaştırılması	16
Resim 2: Konsensusların Tanı Kriterleri	17
Resim 3: Karaciğer yağlanması yok	20
Resim 4: Grade (evre) 1 – Hafif derece karaciğer yağlanması	21
Resim 5: Grade (evre) 2 – Orta derece Karaciğer yağlanması	21
Resim 6: Grade (evre) 3 – İleri derece Karaciğer yağlanması	21

