



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI**



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
İNSÜLİN DİRENCİ İLE NÖROPEPTİD Y DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Tolga KÖŞECİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMAN
Doç. Dr. Kerem Sezer**

Mersin – 2013



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI**



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
İNSÜLİN DİRENCİ İLE NÖROPEPTİD Y DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Tolga KÖŞECİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMAN
Doç. Dr. Kerem Sezer**

BAP-TF DTB (TK) 2012-5 TU

Mersin – 2013

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerimden çok yararlandığım, başta Tez Danışmanım Doç. Dr. Kerem Sezer'e ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Arıcan nezdinde bütün hocalarıma, İç Hastalıkları yandal asistan ve asistan doktor arkadaşlarıma, eğitimim süresince sabrını ve manevi desteğini esirgemeyen eşim Burcu' ya, oğlum Arif Çınar'a ve her zaman yanımda olan ailemin tüm bireyelerine,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Tolga KÖŐEÇİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
I. GİRİŞ VE AMAÇ	7
II. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Polikistik Over sendromu	8
2.1.1. Tanımı	8
2.1.2. Görülme sıklığı	8
2.1.3. Klinik bulgular	8
2.1.4. Tanı	10
2.1.5. Ayırıcı Tanı	14
2.2. Patogenez	16
2.2.1. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi	16
2.2.2. Primer nöroendokrin defekt	20
2.2.3. Androjen sentez defekti	21
2.2.4. Artmış periferel kortizol metabolizması	21
2.2.5. Genetik faktörler	22
2.3. Nöropeptid Y	22
2.4. PKOS'un uzun dönem sağlık riskleri	26
2.4.1. PKOS'da glukoz intoleransı ve tip 2 DM	26
2.4.2. Kardiyovasküler sistem	26
2.4.3. PKOS'da kanser	27
2.4.4. PKOS' da hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon	27
2.4.5. PKOS'da Obezite	28
2.5. PKOS tedavi	28

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Dışlama Kriterleri	31
3.2. Araştırmanın Olanakları	32
3.3. İstatistik Analiz	33
IV. BULGULAR	34
V. TARTIŞMA	41
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
VII. KAYNAKLAR	45
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	62
GRAFİK	
VE	
ŞEKİLLER	
DİZİNİ	64
TABLolar DİZİNİ	65

ÖZET

Bu çalışma polikistik over sendromu (PKOS) patogenezinde yer alan faktörlerden bir tanesi olan insülin direnci ile nöropeptid y (NPY) düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile yapıldı.

Çalışmaya hasta grubu olarak toplam 45 adet üreme çağındaki PKOS' lu hasta ile 44 adet sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu alındı. PKOS grubundan erken foliküler fazda insülin, açlık kan şekeri, FSH, LH, prolaktin, testosteron, DHEA-S, TSH, kortizol, östrodiol, NPY düzeyi bakıldı. Kontrol grubundan ise prolaktin, kortizol, insülin, açlık kan şekeri, TSH, 17-OH progesteron, NPY, DHEA-S düzeylerine bakıldı. Tüm olguların HOMA_{IR}, antropometrik ölçümleri yapıldı. Pelvik USG' leri yapıldı.

Çalışmamızda, obez PKOS'lu hastaların açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci göstergesi olarak kullandığımız HOMA_{IR} değerleri normal kilolu PKOS'lu hastalardan ve sağlıklı kadınlardan yüksek bulduk. NPY düzeyini kilolu-obez PKOS' lu hastalarda normal kilolu PKOS ve kontrol grubundan yüksek saptadık ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İnsülin direnci olan PKOS hastaları ile insülin direnci olmayan PKOS hastalarının NPY düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada PKOS hastarında insülin direnci ile NPY düzeyi arasında bir ilişki saptamadık.

Anahtar kelimeler: PKOS, insülin direnci, nöropeptid y

ABSTRACT

The aim of this study is to show the relationship between neuropeptide Y (NPY) and insulin resistance which takes place in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS).

This study is done between May 2012 and 2013. The study included 45 patients with PCOS and 44 healthy controls at reproductive age. Insulin, fasting blood glucose, FSH, LH, prolactin, testosterone, DHEA-S, TSH, cortisol, estradiol, NPY levels are measured at early follicular phase in patients with PCOS while insulin, fasting blood glucose, prolactin, DHEA-S, TSH, cortisol, 17-OH progesterone levels measured in control group. In all subjects HOMA-IR scores calculated and anthropometric measures recorded. Pelvic ultrasonography is performed.

Fasting insulin levels and HOMA-IR scores which shows insulin resistance found to be higher in obese patients with PCOS than healthy control subjects and patients with normal weight PCOS. NPY levels found to be higher in obese-overweight patients with PCOS than healthy control subjects and patients with normal weight but it was not statistically significant ($p > 0.05$). NPY levels did not differ in patients with and without insulin resistance.

In conclusion we detected no correlation between insulin resistance and NPY levels.

Key Words: PCOS, insulin resistance, neuropeptide Y

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık gözlenen endokrin bozukluktur. PKOS hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide (USG) polikistik over görünümü ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS' un önemli bir özelliği olmakla beraber, hem zayıf hem de kilolu- obez PKOS hastalarında gözlenebilir. Ancak her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanısı için gerekli bir parametre değildir. PKOS'un patogenezinde, insülin direncinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. PKOS'da insülin direncinin etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'da insülin direncinin reseptör sonrası insülin sinyal yolunda meydana gelen bazı moleküler bozukluklar nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir.

NPY iştah artırıcı bir peptid olup, iştah üzerine olan etkisi ilk defa 1984 yılında gösterilmiştir. Yapıca ve immunolojik olarak pankreatik polipeptide benzer, 36 aminoasitten oluşur ve pankreatik polipeptid ailesine aittir. NPY yaygın olarak santral ve periferik sinir sisteminde bulunmaktadır. NPY 'nin santral sinir sistemine uygulanmasına dayalı birçok çalışmada, NPY' nin besin alımı ve vücut ağırlığını regüle ettiği gösterilmiştir. Bunun dışında NPY nin Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerine inhibitör etkisinin bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışma, PKOS etiopatogenezinine yönelik olarak, PKOS'lu hastalarda insülin direnci ile NPY düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile yapıldı.

GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanımı

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. İlk defa 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride hirsutizm, amenore, obezite ve polikistik overlerin birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir¹. PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen, günümüzde sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar devam etmektedir. PKOS heterojen etyolojisi olduğu düşünülen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden ve hiperandrojenizme sebep olan diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablodur².

2.1.2. PKOS' un Görülme Sıklığı

PKOS'un gerçek prevalansını tespit etmek oldukça zordur. Çünkü hem çalışmaya alınan gruplar hem de kullanılan tanı kriterleri PKOS prevalansını etkilediği gösterilmiştir³. Üreme çağındaki kadınlarda sıklığı %6 ile %8 arasında bildirilmiştir⁴. Hirsutizm olanlar arasında sıklığı % 90, sekonder amenoresi olanlar arasında sıklığı % 30 ve oligomenoresi olanlar arasında sıklığı % 75'dir⁵.

2.1.3. PKOS' da Klinik Bulgular

PKOS un klinik bulguları oldukça heterojen olmakla birlikte yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir⁶. Çocukluk çağında klinik bulgu açığa çıkmamakla beraber adölesan çağda klinik bulgular açığa çıkmaya başlar.

Hirsutizm ve Diğer Cilt Bulguları

PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm

bulunmayabileceği de unutulmamalıdır^{7,8}. Hirşutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir⁹.

PKOS'da diğer cilt bulguları; akne, sebore, alopesi, hiperhidroz ve akantozis nigrikansdır¹⁰. Akantozis nigrikans adrenal bez hastalığı, obezite ve insülin direnci gibi birçok metabolik ve endokrinolojik hastalığa eşlik edebilir. Akantozis nigrikansın PKOS'lu kadınlarda görülmesi, HAİR-AN sendromunda olduğu gibi hiperinsülinemi varlığına ve insülin direncinin ağırlığına işaret eder¹¹.

Menstrasyon Düzensizlikleri

Hiperandrojenemik kadınlarda kronik anovulasyonun klinik özellikleri oligomenore ve amenore olarak ortaya çıkmaktadır. Menstrüel siklusu 35 günden uzun olan kadınlarda, oligomenore ve anovulasyon vardır. Bu kadınlarda PKOS görülme sıklığı oldukça fazladır^{12,13}. PKOS'lu erişkinlerin % 50'sinde amenore, % 30'unda ciddi disfonksiyonel kanamalar gözlemlenmektedir¹¹. PKOS'lu hastalardaki menstrüel bozukluklar oligomenore, primer amenore ve sekonder amenore olarak karşımıza çıkar¹⁰.

Obezite

PKOS'da obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir^{14,15}. PKOS'lu kadınların yaklaşık %80'inin puberteden önceki dönemlerinde obez oldukları tespit edilmiştir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir¹⁶.

Aşırı kilolu, hiperandrojenizimli kadınların vücudunda karakteristik yağ dağılımına android (abdominal) obezite adı verilmektedir. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı, insüline karşı daha duyarsız olduğu için metabolik olarak daha aktiftir. Abdominal obezitede, hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diyabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir¹⁷. İnsülin ve androjenlerdeki artış seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östrodiol düzeyinin artmasına neden olur¹⁸. Obez kadınların hafif bir kilo kaybı (vücut kilolarının %5) bile hiperandrojenizm semptomlarının ve ovulasyon fonksiyonunun düzelmesini sağlamaktadır¹⁹. PKOS hastalarında hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin sadece android obezite ile açıklanması uygun değildir. Normal kilolu PKOS hastalarında da insülin direnci ve androjen yapımında artış olduğu gösterilmiştir²⁰

2.1.4. PKOS'da Tanı

Tanı Kriterleri

Stein ve Leventhal 1935'de sendromun orijinal tanımını amenore, hirsütizm ve obeziteye eşlik eden multipl subkapsüler küçük kistler içeren büyümüş overler şeklinde yapmışlardır¹.

İlk kez 1990 yılında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü "modifiye PKOS" tanımını yapmıştır²¹. Tanı kriterleri; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, oligo-anovulasyon ve diğer androjen fazlalılığı sebeplerinin (Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi) dışlanması olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Ultrasonografide polikistik overin gösterilmesinin ise tartışmalı olduğu ileri sürülmüştür.

2003 Rotterdam PKOS Konsensus Konferansında (ESHRE-ASRM) ise klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo ve/veya anovulasyon ve polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla, 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³'ün üzerinde olması) kriterleri kabul edilmiştir. Diğer hiperandrojenemi nedenleri ekarte edildikten sonra bu kriterlerden herhangi ikisinin tanı için yeterli olacağı belirtilmiştir².

2006 yılında ise Androjen Fazlalığı Topluluğu (AES), PKOS için yeni tanı kriterleri tanımlamışlardır. Bunlar hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi, oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler ve diğer androjen fazlalığı nedenlerinin (21-hidroksilaz eksikliğine bağlı non-klasik adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/anabolik ilaç kullanımı, Cushing sendromu, ağır insülin direnci sendromları, tiroid fonksiyon bozuklukları ve hiperprolaktinemi) dışlanmasıdır²². PKOS tanısı için bu üç kriterin sağlanması gerekmektedir. Bu kriterlerin kabul edilmesi ile potansiyel PKOS fenotipinde 2003 Rotterdam kriterlerine göre bir fenotip dışlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1: PKOS Tanı Kriterleri

<p>1990 Tanı Kriterleri (1 ve 2 beraber)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kronik anovulasyon ve2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması <p>(* Diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra)</p>
<p>2003 Roterdam Kriterleri (3'ünden ikisi)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oligo veya anovulasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm3. Polikistik överler <p>(*Diğer nedenlerin ekarte edilmesi)</p>
<p>2006 AES Kriterleri (3'ü beraber)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi2. Oligoanovulasyon ve/veya polikistik överler <p>*Diğer nedenlerin dışlanması</p>
<p>*Diğer Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital adrenal hiperplazi• Cushing sendromu• Androjen salgılayan tümörler• Hiperprolaktinemi• Tiroid fonksiyon bozukluğu• Androjenik/anabolik ilaç kullanımı

Tablo 2: Oligo-anovulasyon, hiperandrojenemi, hirsütizm ve polikistik overlerin olup olmamasına bağlı potansiyel PKOS fenotipleri²².

Bulgular	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrojenemi	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsütizm	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulasyon	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polikistik over	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 Kriterleri	+	+	+	+	+	+										
2003 Rotterdam Kriterleri	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*						
AES 2006 Kriterleri	+	+	+	+	+	+	+	+	+							

Hirsütizmin Klinik Olarak Saptanması

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm, modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir²³. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skorunun 8 veya üstünde olması hirsütizm olarak tanımlanır. Etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsütizm bulunmayabileceği de unutulmamalıdır^{7,8}.

Gonadotropinler

PKOS'lu hastalarda serum LH seviyeleri anlamlı olarak artmıştır²⁴. Bu değişikliklere GnRH salgı sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir²⁵. Polikistik over sendromlu hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin olarak düşük tespit edilmektedir²⁶. PKOS' lu hastalarda LH/FSH oranında artış saptanmıştır ancak bu parametrelerin tanı konulmasında hiçbir önemi yoktur. FSH ve LH düzeylerinin erken foliküler fazda ölçülmesi gerekmektedir.

Androjen Düzeyleri ve Diğer Laboratuvar Parametreleri

PKOS ve anovulasyon durumlarında, gonadotropin ve seks steroidlerinin normal menstrüel siklusa görülen dalgalanmaların aksine sabit olarak seyrettiği tespit edilmiştir. Hem östrojen hem de androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup bu LH uyarısına bağımlıdır.

PKOS'da erken folliküler fazda total testosteron veya serbest testosteron, SHBG düzeyi ve bu parametreler kullanılarak serbest androjen indeksinin hesaplanması, prolaktin, DHEAS ve 17-OH progesteron düzeylerinin ölçümü önerilmektedir²⁷. PKOS'da görülebilen biyokimyasal bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir. Serbest androjen indeksi: total testosteron düzeyi x 100 / SHBG formülü ile hesaplanmaktadır.

Tablo 3: PKOS'un Biyokimyasal Bulguları¹¹

Androjen Düzeyleri	↑
LH Düzeyi	↑
Serum LH/FSH	2'nin üzerinde
Açlık İnsülin Düzeyi	↑
Açlık Glukoz/İnsülin	↑
Östrododiol ve Östron Düzeyi	↑
SHBG	↓
SAI	↑
Lipid Profili	Kolesterol↑, HDL↓, LDL↑, TG↑
ALT	↑
Prolaktin	↑ (%15-25 vakada)
Ürik Asit, PAI-1, Fibrinojen,	↑
CRP	↑
İdrar Albumin Atılımı	↑

Ultrasonografi

Polikistik overlerin tespiti için hem transvajinal hem de transabdominal USG kullanılabilir. PKOS'da, overler genellikle normalden büyük ve kronik anovulasyona bağlı olarak kalın bir sedef kapsül ile kaplıdır²⁸. Polikistik over sendromlu hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) polikistik over olarak tanımlanır². Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda bulunabilir²⁹.

PKOS' da Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda, hirsutizme neden olabilecek hipofiz ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan diğer durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 4). Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme yada hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilmektedir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm ve virilizan bulgular, neoplastik bir etiyoloji için uyarıcı olmalıdır. Testosteron > 300ng/dl, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) > 800µg/dl olması adrenal/over tümörü açısından uyarıcı olmalıdır. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OH Progesteron düzeyinin erken folliküler fazda < 2ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OH Progesteron seviyesinin > 10ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur³⁰.

Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi veya bir miligram deksametazon baskılama testi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %15'e varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar³⁰.

Tablo 4: PKOS'un Ayırıcı Tanısı^{1,30}

Hastalık	Hiperandrojenemi, Hiperandrojenizm veya ikisi	Oligomenore veya Amenore	Ayırıcı Bulgular	
			Klinik	Hormonal veya Biyokimyasal
21-Hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan adrenal hiperplazi	Var	Sık değil	Ailede infertilite ve hirsutizm öyküsü	Bazal olarak veya stimulasyon ile tespit edilen 17-OH Progesteron düzeyi.
Cushing sendromu	Evet	Evet	Hipertansiyon, stria, kolay yaralanma	24 saatlik idrarda kortizol düzeyleri artımı
Hiperprolaktinemi veya Prolaktinoma	Yok veya hafif	Evet	Galaktore	Plazma PRL düzeyinin artması.
Primer hipotiroidizm	Yok veya hafif	Olabilir	Guatr olabilir	TSH düzeyi artmış, tiroksin düzeyi düşük, PRL artmış olabilir.
Akromegali	Yok veya hafif	Sık	Akrall büyüme, yüzde kabalaşma, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeyi artar.
Obezite	Sık	Sık değil	Diğer nedenler dışlanır	Spesifik laboratuvar bulgusu yok.
Virilizasyon yapan adrenal veya over neoplazmi	Evet	Evet	Klitteromegali, ağır hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi	Androjen düzeylerinin aşırı artması.
İlaça bağlı	Sık	Değişken	Hikaye ile tanı konur	Yok
Prematür over yetmezliği	Yok	Evet	Diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte olabilir	FSH düzeyi artmış, östrodiol düzeyi düşük.

2.2.PKOS'un Patogenezi

Yoğun araştırmalara rağmen PKOS patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir ve PKOS daki anormallikleri tam anlamıyla değerlendirmek için tek bir etyolojik faktör yoktur³¹. PKOS patogenezini açıklamak için birkaç teori öne sürülmüştür:

1. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açan insülin aktivitesi ve sekresyonunda defekt
2. LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt
3. Genetik geçiş
4. Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk
5. Ovaryan androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi

2.2.1.İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına yeterli yanıt alınamaması olarak tanımlanır. Glukoz intoleransı ve hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk olarak 1921'de Achard ve Thiers tarafından tanımlanmış ve "sakallı kadınlarda diabet" denilmiştir^{32,33}. PKOS patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; fakat primer defekt hiperinsülinemiye yol açan insülin direncine bağlı olabileceği düşünölmüştür³⁴. PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda yapılan birçok çalışmada aynı yaş ve vücut ağırlığındaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla insülin direnci ve hiperinsülineminin olduğu ve insülin direncinin sendromun yaygın bir özelliği olduğu gösterilmiştir³². Bu sonuç insülin direncini oluşturan faktörlerin obeziteden bağımsız olduğunu gösterir³⁵. İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere insülinin periferel dokularda azalmış duyarlılığı ile karakterizedir^{31,36}.

İnsülin Sinyalizasyonu ve İnsülin Direnci Mekanizmaları

İnsülin reseptörü (İR), birbirleri ile disülfid köprüleri ile bağlantılı, hücre yüzeyi dışında bulunan iki α subünit ile hücre membranına lokalize iki β subünitten ibaret bir transmembran proteindir. Hücre dışında hormon bağlayan, hücre içinde tirozin kinaz bölümleri vardır. İnsülinin, insülin reseptörünün dış

yüzeyine bağlanması ile birlikte reseptör aktive olur ve hücre içi özgün tirozin parçası otoposforile olarak reseptörün kinaz aktivasyonu başlatılmış olur. Aktive olan İR, tirozin kinaz parçasındaki substrat proteinleri fosforile eder, bu fosforile olmuş tirozin rezidüleri ise yolağın altındaki efektörler için bağlanma alanı olarak işlev görür³⁷. İnsülin reseptör adaptör protein olarak görev yapan moleküller; insülin reseptör substrat (IRS), fosfo-inositid-3-kinaz (PI-3K) ve protein kinaz B (PKB), tirozin ve fosfotazlar, serin ve treonin kinazlardır. IRS proteinleri, katalitik olarak kendiliğinden aktif değildirler. Bu güne kadar dört farklı tip IRS (1,2,3,4) klonlanmıştır. İlk olarak 180 kDa ağırlığında IRS-1 tanımlanmıştır. IRS molekülleri, insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinin oluşmasından sorumludur. IRS proteinler, insülin reseptör ve PI-3K gibi diğer hücrel substratlar arasında havuz fonksiyonuna sahiptir. PI-3K aktivasyonu IRS moleküllerinin aracılığı ile olmaktadır. PI-3K, IRS üzerindeki fosforile bölgelere bağlanarak 3,4-fosfoinositid (PIP2) ve fosfatidil-inozitol-3,4,5 trifosfat (PIP3) oluşturur. PIP2 ve PIP3, fosfo-inositid-bağımlı kinaz-1'e (PDK) bağlanır. Bu fosfolipidler PDK-1 ve PDK-2'yi plazma membranına yönlendirir. PDK'ların bilinen substratları, PKB ve protein kinaz C'nin atipik formlarıdır. PKB, serin/treonin kinazdır. PKB, insülinin glukoz transportu, glikojen sentezi, protein sentezi, lipogenez ve hepatik glikoneogenezin supresyonu üzerindeki etkilerine aracılık etmektedir. PKB, insüline duyarlı dokularda glukoz taşıyıcıları aracılığı (GLUT) ile glukoz alımını ve hücre içi glukoz metabolizmasını kolaylaştırmaktadır. PKB, uyarı olmadığında sitoplazmada bulunur, insülin tarafından uyarıldığında ise PIP2 ve PIP3'e bağlanır. İnsülin etkisinin ortaya çıkmasında etkili olan faktörlerden bir tanesi de serin/treonin kinazlardır. Glukoz transportu ile direkt ilişkili gibi görünen bu komponent hala tartışmalıdır. Serin kinazlar, glikojen sentezinin ve mitojenle aktive olan kinazın (MAP kinaz) aktivasyonu gibi insülin uyarısının daha ileri basamaklara iletilmesi şeklinde insülin etkisinin oluşmasında ikili fonksiyona sahip olabilir. İnsülin reseptörünün serin fosforilasyonunun rolü açık değildir. İnsülin reseptörünün serin fosforilasyonunun, inhibitör fonksiyonu olabileceği üzerinde durulmuştur. İnsülin reseptörünün serin/treonin fosforilasyonunda PKC' nin aracılık ettiği bilinmektedir.

İnsülin sinyalizasyonunun aktive edilmesi kadar, durdurulması da önemlidir. Bu özgün fosfotazlar tarafından yapılmaktadır. En önemli fosfataz protein-

tirozin-fosfataz-1-B'dir. İnsülin sinyalizasyonunu engelleyen diğer yapılar arasında, PI-3K'nın son ürünlerini inaktive eden fosfotaz ve tensin homolog (PTEN) ve inositol 5-fosfotaz bulunur³⁷.

PKOS'nda insülin direncini hücrel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılır^{38,39}.

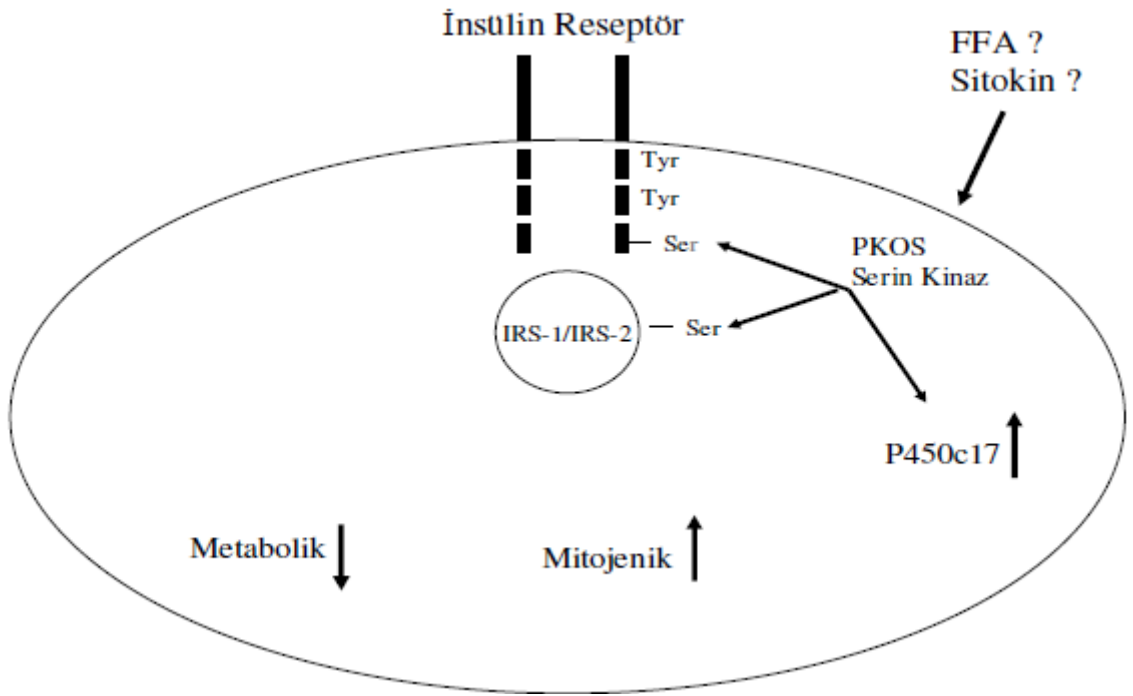
1. Reseptör öncesi (prereseptör) düzeyde insülin direnci:
 - a) Anormal beta hücre salgı ürünleri
 - b) Dolaşan insülin antogonistleri
 - c) İskelet kası morfolojisi ve kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar
2. Reseptör düzeyinde insülin direnci: Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. İnsülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda eksiklikler tanımlanmıştır.
3. Reseptör sonrası (postreseptör) düzeyde insülin direnci: İnsülin direnci oluşumunda en önemli katkıyı bu düzeydeki bozukluklar yapmaktadır. Bu düzeydeki bozukluklar aşağıdaki gibi sınıflandırılır;
 - a) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması,
 - b) Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
 - c) Glukoz transportunda azalma
 - d) Glukoz fosforilasyonunda azalma
 - e) Glikojen sentetaz aktivitesinde azalma
 - f) Glikoliz veya glukoz oksidasyonunda defektler.

İnsülin direncinde, postreseptör ve reseptör düzeyindeki bozukluklar daha fazla rol oynar^{38,39}.

PKOS da pankreas beta hücre sekresyon bozukluğunun varlığı da gösterilmiştir. Beta hücre defekti nedeniyle insülin direnç derecesini karşılayacak insülin sekresyonu yapılamamakta ve glukoz intoleransına neden olmaktadır. Son olarak hepatik insülin alımının azalması sonucu insülin klerensindeki azalma bazı yazarlara göre insülin konsantrasyon artışından kısmen sorumlu olduğu rapor edilmiştir³².

Birçok grup ise PKOS'da insülin direncinin patogenezi tanımlamak amacıyla insülin sinyal mekanizması üzerinde durmuştur. PKOS'lu kadınların en az %50'sinde insülin direnci için potansiyel mekanizma, insülin reseptörlerindeki

artmış serin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Serin fosforilasyonu androjen biyosentezinde regülatör olarak rol oynayan p450c17-alfa enziminin aktivitesini de etkilemektedir. Sonuç olarak artan serin fosforilasyonu, enzim aktivitesini ve androjen sekresyonunu artırır. PKOS'lu kadınların bir grubunda serin fosforilasyonu insülin reseptörünü de etkileyerek iki yönlü etkiyle insülin direnci ve hiperandrojenemiye yol açmaktadır⁴⁰. Diğer bir ifade ile PKOS olgularının yarısında hem insülin reseptöründe hem de p450c17-alfa enziminde serin fosforilasyonu gösterilmiştir ve PKOS patogenezinde rol oynamaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: İnsülin sinyal iletiminde “serin fosforilasyonu”nun rolü: serin fosforilasyonu, tirozin fosforilasyonunun aksine postreseptör olaylarda sinyal iletimini azaltmaktadır⁴⁰. FFA: Serbest yağ asiti, Tyr: Tirozin, Ser: serin

Hiperinsülinemi ile ilişkili olarak ovaryan androjen sekresyonu uyarılmakta ve anormal follikül gelişmekte; bu da disfonksiyonel ovaryan menstrüel aktiviteye yol açmaktadır^{33, 41, 42}. İnsülinin etkisinin zayıflamış olması ve sonuçta kompensatuvar olarak insülin düzeyinin artması, karaciğer tarafından sentezlenen iki önemli bağlanma proteininin sentezinin azalmasına yol açar. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP-1) ve

SHBG'dir^{32, 36, 43-45}. IGFBP-1 insülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF-I ve IGF-II)'yi, SHBG seks steroidlerini, özellikle androjenleri bağlar. Bu bağlayıcı proteinlerdeki azalma biyolojik olarak aktif olan serbest androjenlerin konsantrasyonunun artmasına yol açar. Hem IGF-I hem de IGF-II, IGF reseptör yolu ile LH'nın stimüle ettiği androjen artışına neden olmaktadır⁴³. Teka hücrelerinde IGF-1 steroidogenez enzimlerini ve LH reseptörünü içeren mRNA'ları artırmak suretiyle androjen üretimini artırır⁴⁴. İnsülin teka hücrelerinden androjen üretiminde LH ile sinerjistik etki gösterir. İnsülinin ovaryan teka hücrelerinde testosteron üretiminde sınırlayıcı enzim olan p450c17-alfa aktivitesini de artırdığı gösterilmiştir^{31, 46}.

2.2.2. Primer Nöroendokrin Defekt

PKOS'lu kadınlarda artmış LH puls frekansı bulunmaktadır. Bu da sendromda GnRH puls sıklığının arttığı sonucunu çıkarmaktadır. Hipofizer LH hipersekresyonun etyolojisini açıklamak için birçok hipotez olmasına rağmen, LH puls sıklığında artışa yol açan nöroendokrin anormallikler tam olarak açıklanamamıştır. Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir, hatta PKOS'lu kadınların (özellikle obez olmayanlarda) yalnızca üçte birinde LH hipersekresyonu görülür. Artmış LH seviyeleri kısmen GnRH stimülasyonuna hipofizer artmış duyarlılığa bağlıdır. Bu durum LH puls özellikle amplitüd ve frekans artışı ile kendini gösterir. Gonadotropik patern (artmış LH ve azalmış veya normal FSH) kronik progesteron yokluğundan dolayı; hipotalamik opioid inhibisyonunun azalması ile ilişkili, GnRH sekresyon puls sıklığının artmasına bağlıdır³². LH, teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken, FSH granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. Bu suretle androjenik prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir. LH konsantrasyonu FSH'ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler.

Hipotalamik GnRH, gonadotrop hormonlardan FSH ve LH'nın relatif olarak oranını belirler. Artmış hipotalamik GnRH puls sıklığı, LH beta subünitinin FSH beta subünitine dönüşümünü sağlar, azalmış puls sıklığı FSH beta subünit transkripsiyonuna neden olur ki bu da LH/FSH oranını azaltır¹. Bazal ve GnRH uygulanımı sonucu LH hipersekresyonu, PKOS için karakteristik bir özelliktir³².

2.2.3. Androjen Sentez Defekti

Seks steroidlerinin sentez ya da metabolizmasındaki primer bir bozukluk over kaynaklı androjen yapımının artmasına ve anovulasyona neden olur⁴⁷. PKOS'lu kadınlardaki temel anormallik aşırı androjen yapımıdır. Gonadotropinlerin indüklediği ovaryan fonksiyonları düzenleyen büyüme faktörleri de tanımlanmıştır. IGF'ler, reseptörleri, bağlanma proteinleri ile bağlanma protein proteazları ovaryan follikül gelişimi için önemlidir. Bununla birlikte IGF'ler ovaryan hücre mitozunu uyarırlar. Apoptozu inhibe eder, steroidogenezi artırır, özellikle p450scc enzim aktivitesini etkiler ve LH'nın p450c17-alfa üretimindeki etkilerine sinerjistik etki gösterir^{32,48}. LH stimülasyonuna cevap olarak teka hücreleri androjen sentezlerler¹. Androjen biyosentezi sitokrom p450c17-alfa tarafından kontrol edilen 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzimleri ile düzenlenir. Bu enzimin anormal hiperreaktivitesi hem overlerde hem de adrenalde steroidogenezi değiştirir. Ancak, primer defekt bu enzim hiperreaktivitesinde mi yoksa disfonksiyonel duruma sekonder olarak gelişen bir enzim değişikliği mi konusu tam olarak aydınlanmamıştır^{43, 49}. Androjenik steroidler daha sonra 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosteron ve aromataz enzimi ile aromatize edilerek östrona dönüşürler. İn vivo ve in vitro çalışmalar PKOS'lu kadınlarda ovaryan teka hücrelerinde androjen prekürsörlerinin testosterona dönüşümünün normal teka hücrelerinden daha fazla etkin olduğunu göstermiştir¹.

2.2.4. Artmış Periferik Kortizol Metabolizması

Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25'inde bulunur. Kortizol metabolizması için önemli yollar; kortizolün 5 alfa redüktaz ve 5 beta redüktaz enzimi tarafından karaciğerde irreversible inaktivasyonu, karaciğer ve yağ dokusunda 11-beta hidroksi dehidrogenaz ile kortizona reversible dönüşümünü içerir. Bu teoriye göre artmış 5 alfa redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11-beta hidroksi dehidrogenaz aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompensatuar olarak ACTH sekresyonunu artırır. ACTH düzeyinin artması sonucunda ise adrenal androjen üretimi artar.

Bu hipotezi destekleyen ise PKOS'lu kadınlarda kortizolun idrar metabolitlerinin anormal olmasıdır^{32, 50}.

PKOS'ta bu iki enzimin aktivitesindeki bozuklukların mekanizması henüz açıklanamamıştır. PKOS'lu hastaların yarısı obezdir ve obezite bu hastalarda kortizol metabolizmasında anormalliklere yol açar. Ancak 5 α - redüktaz ve 11 β HSD enzim aktivitelerindeki değişiklikler obezite ile açıklanamamaktadır. Çünkü normal kilolu PKOS hastalarında da bu enzim aktivitelerinde bozukluk saptanmıştır³⁵. PKOS'lu hastalarda, 11 β HSD enziminin endojen inhibitör düzeyi normal olarak bulunmuştur⁵¹. Ayrıca östrojenin 11 β HSD enzim aktivitesine etkisinin olmadığı gösterilmiştir⁵².

2.2.5. Genetik Faktörler

PKOS'nun populasyondaki prevalans farklılığı etnik orijin, ırk ve fenotip üzerinde etkili diğer çevresel faktörler tarafından etkilenmektedir^{31, 53, 54}. PKOS ailesel bir sendromdur, fakat genetik temeli henüz tartışmalıdır. PKOS'nun genetik olduğunu düşündüren birçok ipucu vardır ve bu konuyu belirlemek amacıyla çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Nadir bir görüş tek gen mutasyonun sendromun fenotipini oluşturduğu yönündedir^{1, 53}.

İkiz çalışmaları tek gen defektinin PKOS'a sebep olduğunu desteklememektedir⁴⁴. PKOS genetiğinin çalışılmasında zorluklar vardır. Sebebi çeşitli tanımlamaların olması, erkek fenotipin tam olarak gösterilememesi ve reproduktif yaş süresince ortaya çıkması genel çalışmalarda güçlük yaratmaktadır. PKOS' un genetik bulgularından şüphelenilmesine neden olan familial birikimi gösteren birçok çalışma vardır. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks ve poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir⁵⁵.

2.3.Nöropeptid Y

Nöropeptid Y (NPY), ilk olarak 1982'de domuz beyninden izole edilmiştir. Yapı olarak ve immunolojik olarak pankreatik polipeptide benzer ve 36 aminoasitten meydana gelir⁵⁶. Peptid YY (PYY), Pankreatik Polipeptid (PP) ve

Nöropeptit Y (NPY), pankreatik polipeptid ailesine aittir^{57,58}. Bu peptidler farklı dokulara dağılmış ve farklı fizyolojik sistemlerde rol oynamaktadırlar⁵⁹. NPY, santral ve periferik sinir sisteminde dağılım göstermekle birlikte sıklıkla santral sinir sisteminde yerleşim gösterir. Santral sinir sisteminde de en fazla bulunduğu yer hipotalamustur. Periferde sempatik sinir sistemi etrafında bulunur ve noradrenalin ile birlikte depo edilip salınır^{60, 61}. Bu peptidler farklı dokulara dağılmış ve farklı fizyolojik sistemlerde rol oynamaktadırlar⁵⁹.

NPY, özellikle santral ve periferik nöronlarda bulunur. Periferde çeşitli organların kan damarlarının etrafındaki sinir plexuslarında, adrenerjik sinir uçlarında ve adrenal medullanın kromofin hücrelerinde noradrenalin ile birlikte bulunur ve birlikte salınır^{56,62}. NPY, çoğunlukla sempatik sinirlerde bulunmasına rağmen, bazı parasempatik sinirlerde de bulunduğu gösterilmiştir^{62, 63}. Beyinde ise serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında bulunur⁶². İmmunohistokimyasal yöntemler ile NPY içeren hücre gövdelerinin geniş ve yoğun olarak hipotalamusun arkuat nükleusunda, lokus coeruleus ve solitary traktın nükleusunda bulunduğu saptanmıştır. NPY içeren sinir terminalleri ise yüksek dansitede hipotalamusta, beyin sapında ve bazı limbik bölgelerde bulunmuştur. Terminal sinirlerin ve hücre gövdelerinin bu geniş mesafedeki dağılımı NPY'nin somatik, sensoryal ve kognitif beyin fonksiyonlarında rol oynadığını düşündürmektedir⁶³.

Bugüne kadar gösterilmiş beş reseptör (Y1, Y2, Y4, Y5, Y6) alt tipi belirtilmiştir. İnsanlarda ise bu beş reseptörden Y6 reseptörü hariç diğer dört tanesi yer almaktadır. Bu reseptörlerin tümü siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini inhibe eden G protein ilişkili reseptörlerdir⁶⁴⁻⁶⁶. NPY'nin tüm reseptörleri santral sinir sisteminde ve periferde gösterilmiştir. Y2 reseptörü sıklıkla presinaptik yerleşim gösterip aktive olması nörotransmitter salınımını inhibe ederken diğer reseptörler genellikle postsinaptik yerleşim göstermektedir⁶⁷⁻⁶⁹. Bu peptid ailesinin şimdiye kadar tanımlanan reseptörlerin çoğunun NPY ve PYY için benzer afiniteleri olduğu, bunlar arasında en fazla afinitenin Y2 reseptörüne karşı olduğu ve bunu sırası ile Y1, Y5 ve Y4 reseptörlerinin izlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte PP için sadece Y4 reseptörünün yüksek afinitesi olduğu saptanmıştır^{64, 65}.

NPY ilgili reseptörlerine bağlanarak metabolik denge ile ilgili olarak önemli görevler üstlenir. Bunlar arasında iştah, doyumluk, lipid metabolizması

ve insülin salınımı rol almaktadır^{70, 71}. NPY düzeyinde artış olması ve NPY-erjik tonda artış açığa çıkması hiperfajiye, vücut ısısında azalmaya bağlı olarak enerji kaybında azalmaya yol açar⁷²⁻⁷⁴. Ayrıca enerji depolanmasına yol açan metabolik ve nöroendokrin değişimlere neden olur. Bu değişimler hiperinsülinemi^{75, 76}, iskelet kasında insülin direnci, artmış yağ doku sentezinin olması^{77,78}, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın baskılanması gibi etkilere sahiptir^{79, 80}. Tüm bu etkiler sonuç olarak vücut yağ oranında ve kilo da artışa yol açar.

Y1 reseptörü: İlk tanımlanan reseptördür⁸¹. Sıklıkla periferde yerleşim göstermiş olup SSS'de hipotalamusun paraventriküler nükleusunda yer alır⁸². SSS'de ayrıca hipokampus, neokorteks ve talamusta yer alır⁸³. SSS dışında yağ doku, kan damarları, kolon, plasenta, kalp ve böbrekte de yer alır^{84,85}. Y1 reseptörünün primer etkinliği beslenme üzerine olduğu için obezite etyolojisinde araştırılmaktadır⁸⁶. Ayrıca NPY'nin pankreastan insülin salınımına etkisi, fiziksel aktivite, enerji harcanması, bağırsak mukus sekresyonu gibi önemli diğer bir takım etkinlikleri bulunmaktadır. Son zamanlarda anti-obezite tedavisinde Y1 reseptörünü hedef alan çalışmalar gelişmektedir^{87, 88}.

Y2 Reseptörü: SSS'de en belirgin olarak bulunan reseptördür ve NPY'nin bağlama kapasitesinin yaklaşık olarak üçte ikisine sahiptir⁸⁹. Özellikle de hipotalamusun arkuat nükleusu ile beyin sapının area postrema'sında yüksek oranda bulunur⁹⁰. Bu reseptörün uyarılması doygunluk hissine yol açar ve obezite tedavisinde Y2 reseptör agonistleri üzerinde çalışılmaktadır. Ayrıca periferik sinir sisteminde sempatik, parasempatik ve sensoryal nöronlarda da yer almaktadır⁶².

Y4 Reseptörü: Bu reseptörün PP için son derece yüksek afinitesi vardır^{62, 91}. Bundan dolayı bu reseptörün PP'nin endojen reseptörü olabileceği düşünülmektedir. İnsanda kolon, ince bağırsak ve pankreasta yüksek seviyelerde bulunurken, sıçanlarda ise sadece testis ve akciğerlerde yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır⁶².

Y5 Reseptörü: Y5 reseptörleri %35 oranında Y1 reseptörlerine benzerlik göstermektedir. SSS'de en fazla hipotalamusta yer alır⁶⁴. Ayrıca emosyonel davranışların regülasyonunda önemli olan bölgelerde (hipotalamik çekirdekler, lateral septum, locus coeruleus ve amigdala) bulunmuştur⁹². Y5 reseptörleri besin alımını düzenleyici etkinliği mevcuttur⁹³.

Y6 Reseptörü: Kalpte bol miktarda bulunurken iskelet kasında, gastrointestinal dokuda ve adrenal bezde düşük seviyede bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda, ilginç olarak, bu reseptörün insan fizyolojisinde bir rolü olmadığı gösterilmiştir⁶².

Hipotalamustaki arkuat nukleusta (ARC) bulunan NPY nöronlarının, üreme fonksiyonları üstünde önemli rolleri vardır⁹⁴. Overektomi yapılmış sıçanlarda intraserebroventriküler NPY uygulanması, LH salgısını hem bazal epizodik hem de preovulatuvar dalgalanmada uyarır. NPY bu etkiyi büyük bir olasılıkla, hipotalamustaki GnRH nöronlarını direkt uyararak yapar^{94, 95}. Çünkü preoptik bölgede, ARC'den ve beyin sapından gelen NPY terminalleri ile GnRH nöronları arasında sinaptik bir ilişki tespit edilmiştir. Farmakolojik çalışmalar, NPY'nin bu etkisini Y1 reseptörü aracılığıyla yaptığını göstermektedir⁹⁴. Hipotalamik NPY seviyelerinin artması kaslarda insülin direnci ve lipoprotein lipazın (LPL) artmasıyla hiperinsülinemi ve hiperkortisizme neden olmaktadır⁹⁶. Yapılan bir çalışmada obez kadınlarda plazma NPY konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir⁹⁷.

NPY'nin santral sinir sistemine uygulanmasına dayalı yapılan çalışmalarda, NPY'nin besin alımı ve vücut ağırlığını regüle ettiği gösterilmiştir^{62, 98,99}. Manipulatif olarak endojen NPY baskılandığında beslenmenin de baskılandığı görülmüştür. Besin alımının manipulatif olarak artırılmasında (besin alımını ilk başta kısıtlamak gibi) NPY salgılanması, dokulardaki içerik, sentez ve gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu bulgular, endojen NPY'nin beslenme davranışı üzerindeki düzenleyici rolünü göstermektedir⁹⁸. Bu etkinin ortaya çıkabilmesi için NPY'nin lateral serebral ventriküle veya direkt hipotalamusa enjeksiyonu gerekir⁶³. NPY, güçlü bir oreksijenik asittir. NPY'nin bu etkisi için, paraventriküler nukleusta (PVN) bulunan NPY reseptörleri önemlidir. Endojen NPY, ARC'da sentezlenir ve beslenme durumunda PVN'a transport edilir¹⁰⁰.

İnsülin ve leptin, NPY sentez ve salgılanmasını değiştirebilmektedir. Yağ dokusunun artmasında, hem insülin hem de leptinin seviyesi artarken, NPY sentez ve aktivitesi ise inhibe olur. Böylece besin alımı azalır. Buna karşı, besin kısıtlamasında (oruç hali, insülin veya leptin seviyeleri çok düştüğünde), NPY sentez ve salgılanması artar, buna bağlı olarak besin alımı artar. Bu bulgular, NPY' nin yağ dokusunun negatif feedback kontrolünde anahtar rol oynadığını

göstermektedir⁹⁹. NPY'nin en önemli etkisi olan beslenmedeki fizyolojik rolünün hangi reseptörle olduğu NPY'nin hipotalamustaki doğal etkilerinin karmaşıklığından dolayı tam olarak belirlenememiştir. Bu reseptör kesin olarak belirlendiğinde, obesitenin tedavisinde oldukça önemli olacaktır¹⁰¹.

2.4 PKOS'un Uzun Dönem Sağlık Riskleri

2.4.1 PKOS'da Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet

PKOS'lu hastalarda, diyabet gelişim riski artmıştır. Bu risk normal populasyondan 5-10 kat daha fazladır^{102, 103}.

Yaş, VKİ, bel çevresinin, bel/kalça oranının artması ve birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsünün olması PKOS'da diyabet gelişimi için risk faktörleridir¹⁰⁴.

PKOS hastalarında, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabetin kombine prevalansı yapılan farklı çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur^{102, 104, 105}. Obez PKOS'lularda %31 oranında glukoz tolerans bozukluğu, %7.5 oranında aşikar diyabet, normal kilolu PKOS'lularda ise glukoz tolerans bozukluğu %10, aşikar diyabet ise %1.5 olarak saptanmıştır. PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığının %10 civarında olduğu gösterilmiştir¹⁰⁴. Bu nedenlerle PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir.

PKOS hastalarının yanısıra, tüm birinci derece akrabalarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir¹⁰⁶.

2.4.2 Kardiyovasküler Sistem

Retrospektif çalışmalarda PKOS ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada PKOS'lu kadınlarda artmış plazma trigliserid konsantrasyonu, artmış LDL ve azalmış HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol ile karakterize anormal lipoprotein profili gösterilmiştir^{32, 104}. PKOS'lu hastalarda vasküler hastalıklara predispozisyon oluşturmaktadır. İnsülin direnci ve hiperandrojenemi aterojenik lipid profili ile ilişkilidir. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direncide insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır¹.

PKOS'lu kadınlarda artmış plazma aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri bulunmaktadır^{1,32,43}. Artmış PAI-1 seviyeleri, insülin direnç seviyesi ve artmış trombotik vasküler olay riski ile ilişkilidir ki bu ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür. PKOS'lu kadınlarda obezite varlığından bağımsız olarak artmış endotelin-1 (ET1) seviyeleri gösterilmiştir. ET1 potent vazokonstrüktör bir peptiddir. ET1 plazma seviyeleri ile testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur^{32,107}. Kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalık için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. PKOS'nda CRP seviyesinin arttığı tespit edilmiştir ki bu, obezite ve insülin direnci ile ilişkiliyken hiperandrojenemi ile ilişkili gibi görünmemektedir. Ek olarak androjenlerin kardiyovasküler risk profili üzerinde negatif etkileri vardır^{107, 108}. Bütün bu anormallikler sonunda PKOS'lu kadınlarda koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklarda artmış mortalite ve morbidite söz konusudur ve bu metabolik bozukluklar dolayısıyla androjen seviyelerinden daha çok yağ dokusu ve insülin metabolizması ile daha fazla ilişkili görünmektedir³².

2.4.3. PKOS'da Kanser

PKOS'lu hastalarda, kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracı özelliklerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir¹.

PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır¹⁰⁹.

2.4.4. Hipertansiyon ve Vasküler Disfonksiyon

Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınların hepsinde olmamakla birlikte azalmış vasküler kompliyans ve endotelial disfonksiyon bulunmuştur^{1, 33, 110}. Postmenapozal PKOS'lu kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyon açısından belirgin oranda yükseklik saptanmıştır³². İnsülin azaltıcı tedaviler PKOS'lu kadınlarda vasküler endotelial disfonksiyonu düzeltiyor gibi görünmektedir¹.

2.4.5. Obezite

PKOS'lu kadınlarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir¹⁰⁷. PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı ülkeler ve etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir. Amerika'daki PKOS'lu kadınlar genellikle Avrupalı kadınlardan daha fazla vücut ağırlığına sahiptirler. Artmış yağ dokusu, özellikle visseral yağ dokusu, hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir¹. Obez ve zayıf PKOS'lu kadınlarda benzer olarak artmış LH puls frekansı tespit edilmiş, fakat obez olanlarda artmış LH amplitüdü gösterilmiştir¹¹¹. PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin kilo verme veya ilaçlarla azaltılması metabolik anormalliklerin düzeltilmesini sağlamaktadır^{1, 111}.

2.5. PKOS' da Tedavi

PKOS'lu hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte, son dönemde yapılan çalışmalarda insülin direncinde hastalığın gelişimindeki önemi ortaya çıktıktan sonra insülin duyarlılığını artırıcı ilaçlarda tedavideki yerini almıştır¹¹².

Yaşam Tarzı Değişikliği

PKOS' lu hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile insülin direncinde azalma ve insülin düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Ayrıca androjen düzeyleri, ovulasyon, menstrüel siklus ve fertilitede düzelme gösterilmiştir^{113, 114}.

Oral Kontraseptifler

PKOS'da hirsütizm ve akne tedavisinin temel ilacı östrojen-progesteron kombinasyonu içeren oral kontraseptiflerdir (OKS)¹¹⁵. Bu kombinasyon içeriğinde yer alan östrojen LH düzeyini baskılar ve ovaryan androjen üretimini de engellemiş olur. Östrojen ayrıca SHBG düzeyini artırır ve böylece serbest testosteron oranını da azaltmış olur. Androjenin reseptörüne bağlanmasını önlerler. Ayrıca OKS'ler bilinmeyen bir mekanizmayla muhtemelen ACTH seviyelerini azaltarak adrenal androjen üretimini de baskıladığı da gösterilmiştir¹¹⁶. Günümüzde kullanılmakta olan tüm OKS'ler, östrojenik bileşen olarak, sentetik bir östrojen olan etinil estradiol (EE) içermektedir. 30-35 µg EE çoğu kadında folikülogenezi baskılamak için yeterlidir. Günümüzde çoğu düşük

doz OKS'ler 35 µg EE ve 0,1- 3 mg arasında sentetik progesteron içermektedir¹¹⁷. Oral kontraseptif ajan seçiminde de dikkatli olmak gerekir, çünkü bazı progesteron tiplerinin androjenik etkinliği bulunmaktadır. Norgestimate ve drospirenone androjenik özellikleri olmayan progesteron tipleridir¹¹⁸. Bununla birlikte OKS ajanların ilk tercih olması ile ilgili olarak bazı endişeler devam etmektedir¹¹⁹. Bu ilaçların insülin direnci, glukoz toleransı, vasküler reaktivite, hiperkoagülabilite gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Antiandrojen İlaçlar

Bu grupta siproteron asetat, spironolaktan, finasterid yer almaktadır. Siproteron asetat testosteronun reseptöre bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder ve 5-alfa redüktaz enziminin potent inhibitörüdür.

Spironolakton anti-minerolokortikoid ajan olup OKS kullanımının kontrendike olduğu hastalarda hirsütizm ve akne tedavisinde kullanılabilir. Özellikle yüksek dozlarda (100-200mg/gün) antiandrojenik etkinlikte göstermektedir¹²⁰. Yan etkileri oldukça az görülmekle beraber, yüksek dozlarda progesteron benzeri etkiler ortaya çıkaracağından beklenmeyen vajinal kanamalara neden olabilmektedir. Hem bu ara kanamaların önlenmesi, hem sinerjistik etki göstermeleri, hem de gebelikte spironolakton kullanılmaması gerektiği için sıklıkla OKS'ler ile kombine edilerek kullanımı önerilmektedir.

Flutamid, potent bir non-steroidal antiandrojen bir ajandır ve hirsütizm tedavisinde oldukça etkilidir¹²¹⁻¹²³. Diğerlerine göre daha pahalı olup nadiren görülen karaciğer toksisitesi yönünden yakın izlem gerekir. Hirsütizm tedavisinde 500 mg/gün dozunda etkili olduğu bildirilmekle birlikte düşük doz (250 mg/gün) flutamid tedavisinin güvenilir ve etkili olduğu da gösterilmiştir¹²⁴.

¹²⁵.

İnsülin Duyarlaştırıcı Ajanlar

Biguanidler (Metformin), Thiazolinedionlar (pioglitazon ve rosiglitazon) ile d-chiro inositol PKOS' lu hastalarda insülin düzeyini azalttıkları gösterilmiştir. Bu ilaçlar ovaryan androjen üretimini ve menstrüel siklusun tekrardan kazanılmasına katkıda buldukları gösterilmiştir^{126, 129}.

Bazı çalışmalarda PKOS hastalarında metforminin ovaryan steroidogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir¹³⁰. Metforminin androjen üretiminde

azalmayı sağlayan asıl etkisi, glukoneogenezi ve hepatik glukoz çıkışı azaltarak insülin düzeylerini düşürmesi ve muhtemelen bu sayede teka hücrelerindeki androjen yapımını azaltmasıdır. Yapılan bir çalışmada metformin kullanan PKOS hastalarının yaklaşık üçte birinde menstrüel fonksiyonlarında düzelme gözlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmadaki hastalarda insülin düzeylerinde azalma saptanmış ve buna bağlı olarak serbest testosteron düzeylerinde azalma gösterilmiştir¹³¹. Ancak bu hastalarda serbest testosteron düzeyinde azalma olmasına rağmen hirşutizm skorunda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Metformin tedavisinin başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlardır¹³². Bu yan etkileri engellemek için tedavi düşük dozlardan başlanmalı (500 mg/g), yavaş yavaş tam doza çıkılmalıdır (2x850mg/gün). Laktik asidoza neden olabileceğinden dolayı böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, ciddi pulmoner hastalıkları olan hastalarda ve alkoliklerde kullanımı kontrendikedir.

Thiazolidinedionlar (TZD) çekirdek steroid süper ailesinden peroksizom proliferatör aktive reseptöre bağlanırlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu karaciğer, iskelet kas ve yağ dokusunda insülinin etkisini arttırmaktadır. Metformin gibi bu gruptaki ilaçların da ovaryen steroid sentezi üzerine doğrudan etkilerinin olduğu bildirilmiştir¹³³. Ancak eldeki bulgular dolaşımdaki androjen düzeylerinin azalmasından daha büyük oranda insülin düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğunu göstermektedir. TZD'lerin en önemli yan etkileri periferik ödem ve kilo alımı yapmalarıdır, bu yüzden kalp yetmezliği hastalarında kullanımları sakıncalıdır¹³⁴.

Oligomenore ve Amenore Tedavisi

PKOS'da kronik anovulasyon olması endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri gelişme riski ile ilişkilidir. Endometriyal proliferasyon siklik progesteron ya da kombine OKS'ler kullanarak engellenebilir. Bundan dolayı PKOS olup uzun süre adet görmeyen hastalarda endometriyal biyopsi yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda PKOS'ta yaşam tarzı değişiklikleri ile orta derece kilo kaybının (%2-7) dahi androjen seviyelerinde düşüş ve ovulatuvar fonksiyonlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir^{135, 136}. Yine çeşitli çalışmalarda insülin seviyesinin düşürülmesinin ovulatuvar olayları arttırdığı, siklik adet düzeni ve fertilitte sağladığı saptanmıştır^{128, 137}.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi ve Çalışma düzeni

Bu prospektif, kontrollü klinik çalışma 30/05/2012 ve 30/05/2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya hasta grubu olarak üreme çağındaki PKOS tanısı almış, 25 normal kilolu (VKI $<25\text{kg/m}^2$), 20 fazla kilolu veya obez (VKI $>25\text{kg/m}^2$) toplam 45 kadın alındı. Kontrol grubuna ise anamnezlerinde herhangi bir hastalık ve menstrüel düzensizlik bulunmayan, hiperandrojenemisi olmayan 44 sağlıklı kadın alındı.

Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı (10/05/2012 ve 2012/202 sayılı onay). Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

PKOS'lu hasta seçiminde tanı kriteri olarak Androjen fazlalığı topluluğu kriterleri göz önüne alındı:

1. Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi,
2. Oligoanovulasyon ve/veya polikistik overler,
3. Diğer nedenlerin dışlanması.

Tanı bu kriterlerin üçünün varlığında konuldu. Hirsutizm skorlaması için Ferriman Gallwey skorlanması kullanıldı. Skoru 8 ve üzerinde olan hastalar çalışma grubuna dahil edildi.

Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (kalp, böbrek, karaciğer hastalığı, hipertansiyon, infeksiyon, Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi ve diyabet, insülin direncini etkileyen ilaç (oral kontraseptifler, metformin, glitazonlar, NSAID) kullananlar ve sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi.

İlk başvuru esnasında hastaların boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m^2 cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların bel çevreleri ve kalça çevreleri hastalar ayakta ve kollar yanda olacak şekilde, bel çevresi

için umblikus noktası esas alınarak, kalça çevresi için ise büyük torakanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bu değerlerle bel/kalça oranları hesaplandı.

Tüm hastalardan erken foliküler fazda (adetin 2-5. günlerinde) 12 saat açlıktan sonra kan şekeri, insülin, nöropeptid y, total testosteron, FSH, LH, 17-OH Progesteron, PRL, DHEAS, TSH serum düzeylerine bakmak için antekubital venöz kan örnekleri alındı. NPY dışındaki parametreler hemen çalışıldı. NPY ise katkısız biyokimya tüplerine alınan tam kan 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

Bütün hastalara Cushing Sendromunu elemek amacıyla 1 mg deksametazon baskılama testi yapıldı. Test için hastalara gece 23.00'de 1 mg deksametazon verildi ve sabah 08.00'de alınan venöz kanda kortizol seviyesi 50nmol/L altında olanlar normal kabul edildi. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı adrenal hiperplazi tanısını elemek için 17-OH Progesteron düzeylerine bakıldı. 2ng/ml altındaki değerler normal kabul edildi. Çalışma planlanırken 2ng/ml üzerindeki değerler için ACTH stimülasyon testinin yapılması planlandı. Adrenal bez ve overden kaynaklanan androjen salgılayan tümörleri elemek için DHEAS ve testosteron düzeyine bakıldı. Çalışma planlanırken testosteronun >300 ng/dl, DHEAS'nin >800µg/dl olan olgularda ileri araştırma yapılması planlandı. Ancak bu düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı.

Çalışmaya alınan tüm olguların PRL ve tiroid fonksiyon testi düzeyleri normal sınırlar içerisinde saptandı.

Laboratuvar Ölçümleri

NPY dışındaki parametreler hemen çalışıldı. Katkısız biyokimya tüplerine alınan tam kan 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

NPY düzeyleri USCN marka (USCN Life Science Inc, E90879Hu, 96 Tests, China) kitler kullanılarak ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Yöntemin ölçüm aralığı 2.47-200 pg/mL idi.

Glukoz düzeyi rutin klinik yöntemlerle, Cobas Integra 800 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) çalışıldı.

İnsülin, kortizol, testosteron, FSH, LH, östrojen, prolaktin, DHEAS, TSH, serbest T4, serbest T3, düzeyleri elektrokemilüminesan yöntemiyle, Modular E170 otoanalizöründe (Advia Gentaur XP Siemens) çalışıldı.

17-OH Progesteron, enzyme-linked immunosorbent assay yöntemiyle 17-OH Progesteron ELİSA (DSX automated ELİSA SYSTEM) ticari kiti kullanılarak çalışıldı.

HOMA_{IR}: [Açlık İnsülini(mIU/ml)xAçlık Glukoz (mg/dl)]/405 formülü ile hesaplandı. İnsülin direnci için HOMA_{IR}'nin 2,5 ve üzerindeki değerleri kabul edildi.

Ultrasonografi

Hastaların ultrasonografik ölçümleri radyoloji bölümü tarafından transabdominal USG kullanılarak yapıldı. Polikistik over görünümü tanısı 2003 Rotterdam konsensus kararı tanımlamasına göre bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³ 'ün üzerinde olduğunda konuldu².

İstatiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler ort±sd cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan[min.-max.] şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. İki grup karşılaştırılmasında dağılım varsayımı sağlandığı durumda independent sample t test kullanılırken, varsayımın sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanılmaktadır. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında dağılım varsayımı sağlandığı durumda anova uygulanıp, post hoc test olarak tukey kullanılırken, sağlanmadığı durumda kruskal wallis testi ile analiz edilmiş olup, post hoc test olarak dunn testi uygulanmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. P<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Analizler SPSS 11.5 programında yapılmıştır.

BULGULAR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma BD'da yapılan bu çalışmaya PKOS tanısı almış 20 kilolu-obez kadın, 25 normal kilolu PKOS'u olan olmak üzere toplam 45 kadın hasta grubuna, sağlıklı gönüllü kadın grubuna 44 hasta alındı. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 89 idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 5'de gösterildi.

Tablo 5: PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri

	PKOS	Kontrol	P
Yaş(yıl)	24,89±5,17	26,02±3,41	>0,05
Boy(cm)	163,09±6,81	161,66±4,30	>0,05
Kilo(kg)	68,97±18,85	62,67±11,26	>0,05
VKI(kg/m ²)	25,71±6,07	23,90±3,98	>0,05
Bel çevresi(cm)	79,93±13,66	76,22±9,49	>0,05
Kalça çevresi(cm)	101,69±15,02	98,53±11,42	>0,05
Bel/kalça oranı(cm)	0,78±0,04	0,77±0,04	>0,05
Hirşutizm skoru	12,24±1,88	3,66±0,80	<0,001
AKŞ(mg/dl)	91,21±6,89	87,58 ±5,76	>0,05
İnsülin düzeyi mIU/ml)	9,26±6,10	4,68±4,12	<0,001
HOMA-IR	2,13±1,46	0,98±0,88	<0,001
FSH mIU/mL	4,62±1,45	-	
LH mIU/mL	6,54±2,30	-	
DHEA-S	204,33±66,05	-	
1mg DEXA nmol/L	27,93±54,95	19,04±6,09	
Nöropeptid Y pg/mL	82,38±74,71	59,25±55,03	0,080
Prolaktin	12,98±5,04	14,72±6,16	0,072

Tüm PKOS' lu hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ve boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). PKOS grubunun VKİ, kilo ve bel çevresi kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). PKOS grubunun kalça çevresi ve bel/kalça oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). PKOS grubunun hirşutizm skoru kontrol grubuna göre yüksek saptandı. PKOS grubu ile kontrol grubunun açlık kan şekeri düzeyleri arasında

belirgin fark saptanmadı. PKOS grubunun insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,05$). PKOS grubu ile kontrol grubunun nöropeptid Y düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

PKOS grubunda yer alan hastalar kendi aralarında VKİ $>25\text{kg/m}^2$ olanlar kilolu –obez PKOS, VKİ $<25\text{kg/m}^2$ olanlar normal kilolu PKOS diye iki alt gruba ayrıldı. Kontrol grubunda yer alan hastalar da kendi aralarında VKİ $>25\text{kg/m}^2$ olanlar kilolu–obez, VKİ $<25\text{kg/m}^2$ olanlar normal kilolu diye iki alt gruba ayrıldı. PKOS ve kontrol alt gruplarının demografik özellikleri, HOMA-IR, insülin ve NPY düzeyleri Tablo 6’da belirtilmiştir.

Hasta alt grupları insülin düzeyi açısından karşılaştırıldığında kilolu-obez PKOS alt grubunda insülin düzeyi normal kilolu PKOS grubuna göre daha yüksek saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Kilolu-obez PKOS hastalarında HOMA-IR düzeyi normal kilolu PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı açısından karşılaştırıldığında kilolu-obez PKOS alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Kilolu-obez PKOS alt grubunda NPY düzeyi normal kilolu PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,007$).

Kontrol alt gruplarında kilolu-obez olanlarda bel ve kalça çevresi oranları normal kilolu kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kilolu-obez kontrol grubunda insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri normal kilolu olanlara göre yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda bakılan NPY düzeyi kilolu-obez olanlarda yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 6: PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik özellikleri, HOMA-IR, İnsülin ve NPY değerleri (Kısaltmalar: BÇ; bel çevresi, KÇ; kulağa çevresi, B/K; bel çevresi/kalça çevresi)

	PKOS		p	Kontrol		p
	VKİ <25	VKİ ≥25		VKİ <25	VKİ ≥25	
	ort±sd	ort±sd		ort±sd	ort±sd	
Yaş	22,92±4,07	26,85±5,43	N.S	25,00±2,60	27,00±3,98	>0,05
Boy(cm)	162,56±7,50	163,75±5,95	N.S	161,57±4,39	161,81±4,26	>0,05
BÇ (cm)	71,56±7,75	90,40±12,20	<0,001	71,13±5,90	84,81±8,16	<0,001
KÇ (cm)	93,04±8,28	112,50±14,64	<0,05	93,04±7,81	105,50±10,65	<0,001
B/K (cm)	0,77±0,04	0,80±0,04	<0,05	0,76±0,04	0,79±0,03	>0,05
İnsülin	6,88±6,44	12,25±4,12	<0,001	3,30±1,61	7,26±5,92	<0,05
HOMA-IR	1,54±1,50	2,86±1,05	<0,001	0,70±0,34	1,47±1,26	<0,05
Nöropeptit Y(pg/ml)	71,08±60,66	96,50±88,89	0,007	56,57±54,08	63,94±58,14	>0,05

Tablo 7: PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması (VKİ, vücut kitle indeksi; BÇ, bel çevresi; KÇ, kalça çevresi; B/K, Bel çevresi/kalça çevresi oranı)

	Kilolu-Obez PKOS	Normal Kilolu PKOS	Kontrol	Her 3 grubun kendi aralarında karşılaştırılması	Kilolu PKOS kontrol p	Kilolu PKOS-normal PKOS p	Normal PKOS - kontrol p
Yaş	26,85±5,43	22,92±4,07	26,02±3,41	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Boy (cm)	163,75±5,95	162,56±7,50	161,66±4,30	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Kilo (kg)	83,8±18,7	57,06 ±6,34	62,67±11,26	<0,05	0,000	0,000	>0,05
VKI (kg/m²)	30,96±5,32	21,5±1,91	23,90±3,98	<0,05	0,000	0,000	>0,05
BÇ (cm)	90,40±12,20	71,56±7,75	76,22±9,49	<0,05	0,000	<0,001	>0,05
KÇ (cm)	112,50±14,64	93,04±8,28	98,53±11,42	<0,05	0,000	<0,001	>0,05
B/K	0,80±0,04	0,77±0,04	0,77±0,04	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Grupların yaş ve boy ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Kilolu-obez PKOS alt grubunun kilo, VKI, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları ortalamaları hem normal kilolu PKOS hem de kontrol grubundan yüksek saptandı ($p<0,05$). Normal kilolu PKOS grubunun, VKI, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ortalamaları ise kontrol grubundan farklı saptanmadı (**Bkz.** Tablo-7).

Tablo 8: PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubu Arasındaki AKŞ, İnsülin, HOMA-IR arasındaki ilişki

	Kilolu-Obez PKOS	Normal Kilolu PKOS	Kontrol	Kilolu PKOS-kontrol p	Normal PKOS-kontrol p	Kilolu PKOS-knormal PKOS p
AKŞ	93,6500±6,45857	89,26±6,709	87,58 ±5,76	<0,05	>0,05	>0,05
Homa-IR	2,86±1,05	1,54±1,50	0,98±0,88	<0,05	>0,05	<0,05
İnsülin	12,25±4,12	6,88±6,44	4,68±4,12	<0,05	>0,05	<0,05

Gruplar HOMA-_{IR} ortalamaları açısından karşılaştırdığında ise kilolu-obez PKOS alt grubunun HOMA-_{IR} ortalaması normal kilolu PKOS ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Normal kilolu PKOS alt grubu ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Kilolu-obez PKOS alt grubunun insülin ortalaması, kontrol grubu ve normal kilolu PKOS insülin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Normal kilolu PKOS grubunun insülin ortalaması kontrol grubunun insülin ortalaması ile benzerdi ($p>0,05$) (**Bkz** tablo-8).

Hasta ve kontrol grubunun insülin düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişki Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun insülin düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişki

	n	r	p
PKOS	45	0,982	<0,001
Kontrol	44	0,981	<0,001

Gruplarda ayrı ayrı bakıldığında PKOS ve kontrol grubunda insülin direnci ile insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde, doğrusala yakın anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,982$, $p<0,001$; $r=0,981$, $p<0,001$).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gurunda insülin düzeyi ile NPY düzeyleri arasındaki ilişki.

	n	r	P
PKOS	45	0,003	0,983
Kontrol	44	0,086	0,581

Gruplara ayrı ayrı bakıldığı zaman PKOS grubu ile kontrol grubu arasında insülin düzeyi ile NPY düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0,003$, $p=0,983$; $r=0,086$, $p=0,581$) (**Bkz.tablo-10**).

Tablo 11: PKOS grubu ile kontrol grubu arasında VKİ ile NPY düzeyleri arasındaki ilişki.

	n	r	P
PKOS	45	-0,031	0,838
Kontrol	44	0,119	0,440

Her iki gruba da bakıldığı zaman VKİ ile NPY düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,031$, $p=0,838$; $r=0,119$, $p=0,440$) (**Bkz.tablo-11**).

Tablo 12: PKOS ve kontrol grubunun bel çevresi-NPY düzeyi arasındaki ilişki

	n	r	P
PKOS	45	0,1480	0,332
Kontrol	44	0,164	0,292

PKOS ve kontrol grubunda bel çevresi ile NPY düzeyleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($r=0,148$, $p=0,332$; $r=0,164$, $p=0,292$) (**Bkz.tablo-12**).

Tablo 13: HOMA-IR'ye göre olguların yüzdesi ve sayısı

	Kilolu-Obez PKOS N:20	Normal kilolu PKOS N:25	Tüm PKOS hastaları N:45	Kontrol N:44
HOMA-IR \geq 2,5	17 (%85)	5 (%20)	22(%48,8)	4 (%9,0)
HOMA-IR<2,5	3 (%15)	20(% 80)	23(%51,1)	40 (%91)

HOMA_{IR}'nin 2,5 üzerindeki değerleri, çalışılan hasta grubunda değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. Bu değer cut off olarak alındığında, PKOS alt grubundaki hastaların %48,8 inde, kontrol grubunun ise %9 unda değişik derecelerde insülin direnci olduğu saptandı. Tüm PKOS'lu hasta grubunun insülin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$) (**Bkz.tablo-13**).

Tablo 14: PKOS grubunda İnsülin direncine göre NPY düzeylerinin karşılaştırılması

	HOMA-IR \geq 2,5 PKOS (n:22)	HOMA-IR<2,5 PKOS (n:23)	P değeri
NPY	83,9 \pm 51,00	81 \pm 62,96	>0,05

İnsülin direnci olan PKOS hastaları ile insülin direnci olmayan PKOS grubunda NPY düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,509$) (**Bkz.tablo-14**) .

Tablo 15: PKOS alt gruplarının ve kontrol grubunun NPY düzeylerinin karşılaştırılması

	Kilolu- Obez PKOS	Normal kilolu PKOS	Kontrol	Kilolu PKOS- kontrol p	Normal PKOS- kontrol p	Kilolu PKOS- normal PKOS p
NPY	96,50±88,89	71,08±60,66	59,25±55,03	0,094	0,751	0,451

Hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun serum NPY ortalamalarının karşılaştırılması tablo 15' de sunulmuştur. Kilolu-obez ve normal kilolu PKOS alt grubunun NPY ortalaması kontrol grubundan farklı değildi (p:0,094). Kilolu-obez PKOS alt grubu ve normal kilolu PKOS alt gurubunun NPY ortalamaları açısından farklı değildi (p 0,451) (**Bkz.**tablo-15).

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur¹. PKOS heterojen etyolojisi olduğu düşünülen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden ve hiperandrojenizme sebep olan diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablodur². Yoğun araştırmalara rağmen PKOS patogenezi halen tam olarak bilinmemekle beraber hastalığın oluşumunda insülin direnci ve hiperinsülineminin önemli bir rol aldığı bilinmektedir^{31,138-141}. PKOS'lu kadınların, kendi yaş ve ağırlığındaki normal kadınlara göre daha fazla insülin dirençli ve hiperinsülinemik oldukları gösterilmiştir^{35,142, 143}.

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına yeterli yanıt alınamaması olarak tanımlanır. Glukoz intoleransı ve hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk olarak 1921'de Achard ve Thiers tarafından tanımlanmış ve "sakallı kadınlarda diabet" denilmiştir^{32,33}. PKOS'lu hastalarda insülin direnci görülme oranı % 53-75 oranında değişmektedir^{8,142,144}. Artmış insülin düzeyi overlerde androjen sentezini arttırarak ve SHBG düzeyini azaltarak hiperandrojenizime katkıda bulunur. İnsülin direncini göstermede çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlardan birtanesi de HOMA-_{IR} yöntemidir. HOMA-_{IR} yönteminin insülin direncini göstermede duyarlı bir yöntem olduğu daha önceki çalışmalardan bilinmektedir¹⁴⁶. HOMA-_{IR} yöntemine göre 2,5 ve üzerinde olan değerler insülin direncini yansıtmaktadır. Bizim çalışmamızda tüm PKOS' lu hastaların insülin direnci değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Çalışmamızda kilolu-obez PKOS'lu hastaların % 85 inde normal kilolu PKOS'lu hastaların ise % 15'inde HOMA-_{IR} 2,5 ve üzerinde saptandı. PKOS grubunda kendi arasında normal kilolu ve kilolu-obez diye ayırdığımızda kilolu obez PKOS grubunun HOMA-_{IR} düzeyi normal kilolu PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Yapılan bazı çalışmalarda normal kiloya sahip olan PKOS'lu hastaların insülin direnci olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, insülin direnci olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır^{142-144,147}. Kilolu obez PKOS' lu hastalarda insülin direncinin daha ağır olduğunu gösteren yapılmış çalışmalar mevcuttur¹⁴⁸. Bizim çalışmamızda da kilolu-obez PKOS grubunda insülin direnci ortalaması normal kilolu PKOS

grubuna göre daha yüksek saptandı.

PKOS lu hastalarda %50-60 oranında obezite gözlenmektedir¹⁴⁹. Obezite ile beraber PKOS'lu hastalarda klinik ve hormonal düzensizlikler daha belirgin hale gelmekte, bu hastalarda kilo kayıpları ile metabolik ve endokrin parametrelerinde düzelme saptanmaktadır^{36,150}. Kilolu-obez PKOS'lu hastalarda, genellikle android tipte yağ dağılımı görülmektedir^{151,152}. Çalışmamızda, kilolu-obez PKOS'lu hastalarda bel çevresi ve bel kalça oranı normal kadınlardan anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgu kilolu-obez PKOS'lu hastalarımızın android tipte vücut yağ dağılımı olduğunu desteklemektedir. Çalışmaya aldığımız normal kilolu PKOS'lu hastalar da ise, bel çevresi ve bel kalça oranları normal kadınlardan farklı değildi. Literatürde normal kilolu PKOS'lu hastalarda android tipte yağ dağılımı görülmesi ile ilgili olarak farklı sonuçlara ulaşan yayınlar mevcuttur¹⁵¹⁻¹⁵⁴. PKOS'lu hastalarda android tipte yağ dağılımının varlığı insülin direncinin ve metabolik bozuklukların iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir^{155,156}.

NPY iştah artırıcı bir peptid olup, iştah üzerine olan etkisi ilk defa 1984 yılında gösterilmiştir⁷². Bazı faktörlerin de NPY salınımını etkilediği bilinmektedir. İnsülin ve leptin, NPY düzeyinde azalmaya yol açarken, ghrelin ve glukokortikoid ise NPY düzeyinde artışa yol açar¹⁵⁷. NPY'nin hipotalomo-hipofizer-ovaryan aks üzerine inhibitör etkisi bulunmaktadır¹⁵⁸. Ayrıca pankreasta yer alan NPY nöronlarının insülin salınımını düzenlediğine dair çalışmalar bulunmakla beraber yapılan bazı deneysel çalışmalarda NPY'ye uzun süreli maruziyet sonrasında hiperinsülinemi ve insülin rezistansı geliştiği gösterilmiştir¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Bizim çalışmamızda PKOS' lu hastalarda insülin direnci ile NPY düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak insülin direnci olan PKOS'lu hasta grubunda NPY düzeyi, insülin direnci olmayan PKOS'lu hasta grubuna göre daha yüksek saptandı.

Baranowska B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NPY değerleri obez ve obez olmayan PKOS lu hastalarda yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte PKOS'u olmayan obez kadınlarda VKİ değerleri arttıkça NPY değerlerinde arttığı gösterilmiştir. Baranowska B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NPY ile insülin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır¹⁶². Bizim çalışmamızda ise PKOS'lu hastalardaki NPY düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptandı, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kilolu -

obez PKOS grubundaki NPY düzeyi normal kilolu PKOS grubuna göre yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Yine bizim çalışmamızda Baranowska B ve arkadaşlarının çalışmasının aksine kontrol grubunda BMI ile NPY düzeyinde arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. Bu farklılık bizim çalışmamızdaki kontrol grubunda yer alan kilolu-obez hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da insülin düzeyi ile NPY düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Orbetzova ve arkadaşlarının PKOS olmayan kilolu-obez hastalar ile normal kilolu hastaları içeren yaptıkları çalışmada NPY düzeyi normal kilolu kişilerde kilolu-obez gruba göre daha yüksek bulunmuştur¹⁶³. Orbetzova ve arkadaşları bu sonucu, obez hasta grubunun NPY düzeylerinin kontrole göre düşük olmasını artmış leptin düzeylerinden kaynaklanmış olabileceği belirttiler. Bizim çalışmamızda ise kilolu-obez kontrol grubunun NPY düzeyleri normal kilolu gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu. Bu sonuç Orbetzova ve arkadaşların yaptığı çalışma ile tam ters olarak bulundu.

PKOS'lu hastalarda NPY düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişkisiyle ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Baranowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kilolu-obez PKOS hastalarındaki NPY düzeyi kilolu obez kontrol grubundaki NPY düzeyine göre düşük saptanmıştır¹⁶². Gennarelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NPY düzeyi kilolu-obez PKOS ve kilolu-obez kontrol grubunda birbirine yakın değerlerdeydi, ancak hipoglisemiye bozulmuş NPY yanıtı gözlemlendi¹⁶⁴. Bizim çalışmamızda ise NPY düzeyleri her iki çalışmadaki bulguların aksine kilolu-obez PKOS grubunda kilolu obez kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bu farklılığın çalışmaya alınan hasta sayılarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, normal kilolu ve kilolu-obeز PKOS'lu hastaların açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci göstergesi olarak kullandığımız $HOMA_{IR}$ değerlerini sağlıklı kadınlardan yüksek saptadık.

NPY düzeylerini kilolu-obeز PKOS hastalarında, normal kilolu PKOS hastalarına ve sağlıklı kadın hastalara göre yüksek saptadık. Ancak saptanan bu yüksekliğin insülin direnci ile bir ilişkisi gözlenmedi. Kilolu-obeز PKOS hastalarında insülin direnci görülme oranı normal kilolu PKOS hastalarına göre daha yüksek saptadık.

Sonuç olarak PKOS patogenezinde yer alan insülin direnci ile NPY düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu konu ile ilgili olarak daha çok hasta sayısı ile yapılmış çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
3. Hart R, Norman R. Polycystic ovarian syndrome-prognosis and outcomes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20: 751-78.
4. Azziz R, Woods KS, Reyna R et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745- 49.
5. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986 (Clin Res Ed). 9; 293(6543): 355-59.
6. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann NY Acad Sci* 2006;1092:158-74.
7. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N et al. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 200; 41: 202-06.
8. Carmina E, Koyama T, Chang L et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
9. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH et.al. Hirsutism:implications, etiology, and management. *Am J ObstetGynecol* 1981: 140: 815-30.
10. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 677-705.
11. Vignesh JP, Mohan V. Polycystic ovary syndrome: A component of metabolic syndrome? *J Postgrad Med* 2007;53:128-34.

12. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61:125-35.
13. Pedersen SD, Brar S, Faris P, et al. Polycystic ovary syndrome: Validated questionnaire for use in diagnosis: *Can Fam Physician* 2007;53: 1042-47.
14. Aziz R, Ehrmann D, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626-32.
15. Goldzieher JW, Gren JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features, *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38.
16. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease, *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723:121-34.
17. Wajchenberg BL . Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697-738.
18. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148-59.
19. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1992;36:105-11.
20. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356-59.
21. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine FP, Merriam GR eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 377-84.
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the Androgen Excess Society. Position statement: The Androgen Excess Society

evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:9237–45.

23. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588.
24. Taylor AE, McCourt B, Martin K et al. Determinants of gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;10: 2705-12.
25. Franks, S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:87-120
26. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F, (). Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 1976; 57:1320-29.
27. Bako AU, Morad S, Atiomo WA. Polycystic ovary syndrome: An overview. *Reviews in Gynaecological Practice* 2005; 5:115-22.
28. Hughston PE. Morphology and the morphogenesis of the Stein-Leventhal Syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37: 59-62.
29. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women, *Lancet* 1988; 1:870-72.
30. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61:125-35.
31. Bayram F, Ünlühızarıcı K, Kelestimur F. Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1: 45-53.
32. Tasaoula T, Caroline O, Gerord SC. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Rev* 2004; 60:1-17.
33. Dunaif A, Kandarakis DE. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7: 267-71.
34. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2004;180:132-37.
35. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway SG. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-28.

36. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995;333:853-61.
37. White MF. The molecular basis of insulin action. In: DeGroot LJ and Jameson JL eds. *Endocrinology* 5th Edition. Philadelphia. Elsevier Saunder 2006:975-1000.
38. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med* 2005;22:674-82.
39. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanism of insulin resistance and associated disease. *Clinica Chemica Acta* 2007;375: 20-35.
40. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14: 365-366.
41. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: multicenter, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1626-1632.
42. Harborn L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome *Lancet* 2003;361:1894-190.
43. Kökçü A, Çetinkaya MB. Polikistik over sendromuna güncel bakış. *Sendrom* 2003;2:4016-5134.
44. Norman RJ, Hickey T, Moran L et al. Polycystic ovary syndrome- diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-32.
45. Hill JVM, Cibula SD, Vondra K et al. The effects of long term metformin treatment on adrenal and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:619-28.
46. Luorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28: 153-183.
47. Taylor AE: Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877- 903.
48. Slowey JM. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem *South Med Journal* 2001;94:190-196.

49. Rosenfield RL, Barnes BB, Cara JF et al. Dysregulation of cytochrome p450c17alfa as the case of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-79.
50. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2317-18.
51. Walker BR, Rodin A, Taylor NF, Clayton RN. Endogenous inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 do not explain abnormal cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2000;52 (1):77-80.
52. Finken MJ, Andrews RC, Andrew R, Walker BR. Cortisol metabolism in healthy young adults: sexual dimorphism in activities of A-ring reductases, but not 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3316-21.
53. Kaufman RP, Baker VM, Dimorino P, Gimpel T, Castracane VD. PCOS and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-69.
54. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:717-25.
55. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: Heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 3-7.
56. Kayaalp O *Tıbbi farmakoloji*, cilt:2, 9. baskı, Hacettepe Taş Ankara, 2000
57. Dumont Y, Martel JC, Fournier A, St-Pierre S & Quirion R. Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues. *Prog Neurobiol* 1992; 38(2): 125-67.
58. Cerda-Reverter JM & Larhammar D. Neuropeptide Y family of peptides: structure, anatomical expression, function, and molecular evolution. *Biochem Cell Biol* 2000; 78(3): 371-92.
59. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology,

and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 304-10.

60. Bai FL, Yamano M, Shiotani Y et al. An arcuate-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Res* 1985;331(1): 172-75.
61. Ekblad E, Edvinsson L, Wahlestedt C, Uddman R, Hakanson R & Sundler F. Neuropeptide Y co-exists and co-operates with noradrenaline in perivascular nerve fibers. *Regul Pep* 1984; 8(3): 225-235.
62. Gehlert DR: Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999;33(5):329-38.
63. Rasmusson AM, Southwick SM, Hauger RL, Charney DS: Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the alpha-2 antagonists yohimbine. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19(1):95-8.
64. Blomqvist AG, Herzog H. Y-receptor subtypes—how many more? *Trends Neurosci* 1997; 20(7): 294-98.
65. Michel MC, Beck-Sickinger A, Cox H et al. XVI. International Union of Pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50(1): 143-50.
66. Berglund MM, Hipskind PA, Gehlert DR . Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228(3): 217-44.
67. Wahlestedt C, Yanaihara N, Hakanson R. Evidence for different pre- and postjunctional receptors for neuropeptide Y and related peptides. *Regul Pept* 1986; 13(3-4): 307-18.
68. King PJ, Williams G, Doods H, Widdowson PS. Effect of a selective neuropeptide Y Y(2) receptor antagonist, BIIE0246 on neuropeptide Y release. *Eur J Pharmacol* 2000; 396(1): R1-R3.
69. Smith-White MA, Hardy TA, Brock JA, Potter EK. Effects of a selective neuropeptide Y Y2 receptor antagonist, BIIE0246, on

- Y2 receptors at peripheral neuroeffector junctions. *Br J Pharmacol* 2001;32(4): 861–68.
70. Herzog, H. Neuropeptide Y and energy homeostasis: insights from Y receptor knockout models. *Eur J Pharmacol* 2003; 480(1–3):21–29.
 71. Renshaw D, Batterham RL. Peptide YY: a potential therapy for obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6(2): 171–79
 72. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984; 115(1): 427–29.
 73. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993; 133(4): 1753–58.
 74. Lin EJ, Sainsbury A, Lee NJ et al. Combined deletion of Y1, Y2 and Y4 receptors prevents hypothalamic NPY overexpression-induced hyperinsulinemia despite persistence of hyperphagia and obesity. *Endocrinology* 2006; 147(11): 5094–5101.
 75. Moltz JH, McDonald JK. Neuropeptide Y: direct and indirect action on insulin secretion in the rat. *Peptides* 1985; 6(6): 1155–59.
 76. Dunbar JC, Ergene E, Barraco RA. Neuropeptide-Y stimulation of insulin secretion is mediated via the nucleus tractus solitarius. *Horm Metab Res* 1992; 24(3): 103–05.
 77. Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991; 260(2 Pt 2): R321–R327.
 78. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats has divergent effects on glucose utilization by adipose tissue and skeletal muscle. *Diabetes* 1994; 43(6): 764–69.
 79. Leibowitz SF, Sladek C, Spencer L, Tempel D. Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus:

- stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res Bull* 1988; 21(6): 905–12.
80. Pierroz DD, Catzeflis C, Aebi AC, Rivier JE, Aubert ML. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle inhibits both the pituitary-testicular axis and growth hormone and insulin-like growth factor I secretion in intact adult male rats. *Endocrinology* 1996; 137(1): 3–12.
81. Herzog H, Baumgartner M, Vivero C, Selbier LA, Auer B, Shine J. Genomic organization, localization, and allelic differences in the gene for the human neuropeptide Y Y1 receptor. *J Biol Chem* 1993; 268(9): 6703–07.
82. Goumain M, Voisin T, Lorinet AM, Laburthe M. Identification and distribution of mRNA encoding the Y1, Y2, Y4, and Y5 receptors for peptides of the PP-fold family in the rat intestine and colon. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247(1): 52-6.
83. Caberlotto L, Fuxe K, Sedvall G, Hurd YL. Localization of neuropeptide Y Y1 mRNA in the human brain: abundant expression in cerebral cortex and striatum. *Eur.J. Neurosci* 1997; 9: 1212–25.
84. Castan I, Valet P, Larrouy D et al. Distribution of PYY receptors in human fat cells: an antilipolytic system along side the alpha2-adrenergic system. *Am.J.Physiol* 1993; 265: E74–E80.
85. Wharton J, Gordon L, Byrne J et al. Expression of the human neuropeptide tyrosine Y1 receptor. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1993; 90: 687–91.
86. Kanatani A, Hata M, Mashiko S et al. A typical Y1 receptor regulates feeding behaviors: effects of a potent and selective Y1 antagonist, J-115814. *Mol Pharmacol* 2001; 59(3): 501–05.
87. Baldock PA, Allison SJ, Lundberg P et al. Novel role of Y1 receptors in the coordinated regulation of bone and energy homeostasis. *J Biol Chem* 2007; 282(26): 19092–19102.
88. Lundberg P, Allison SJ, Lee NJ et al. Greater bone formation of Y2 knockout mice is associated with increased osteoprogenitor

numbers and altered Y1-receptor expression. *J Biol Chem* 2007;282(26): 19082–19091.

89. Lin S, Boey D, Couzens M, Lee N, Sainsbury A, Herzog H. Compensatory changes in [125I]-PYY binding in Y receptor knockout mice suggest the potential existence of further Y receptor(s). *Neuropeptides* 2005; 39(1): 21–28.
90. Broadwell RD, Brightman MW. Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J Comp Neurol* 1976;166(3): 257–83.
91. Polidori C, Polidori C, Ciccocioppo R, Regoli D, Maggi M: Neuropeptide Y receptor(s) mediating feeding in the rat: characterization with antagonists. *Peptides* 2000; 21:29- 35.
92. Kask A, Vasar E, Heidmets LT, Allikmets L, Wikberg JE. Neuropeptide Y Y5 receptor antagonist CGP7183A: the effects on food intake and anxiety-related behavior in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001; 414(2-3):215-24.
93. Gerald C, Walker MW, Criscione L et al. A receptor subtype involved in neuropeptide- Y-induced food intake. *Nature* 1996; 382: 168–71.
94. Li C, Chen P, Smith MS: Morphological evidence for direct interaction between arcuate nucleus neuropeptide Y (NPY) neurons and gonadotropin-releasing hormone neurons and the possible involvement of NPY Y1 receptors. *Endocrinology* 1999; 140(1):5382.
95. Catzeflis C, Pierroz DD, Rohner-Jeanrenaud F, Rivier JE, Sizonenko PC, Aubert ML. NPY administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrinology* 1993;132(1):224-34.
96. Ishii T, Muranaka R, Tashiro O, et al. Chronic intracerebroventricular administration of anti-neuropeptide Y antibody stimulates starvation-induced feeding via compensatory responses in the hypothalamus. *Brain Res* 2007;1144:91-100.

97. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14:2720-23.
98. Bivens LM, Thomas WJ, Stanley BG: Similar feeding patterns are induced by perifornical neuropeptide Y injection and by food deprivation. *Brain Research* 1998; 782:271-80.
99. Woods SC, Figlewicz DP, Madden Let al. NPY and food intake: Discrepancies in the model. *Regul Pept* 1998; 75-76:403-08.
100. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet.* 2011;28: 12(1):60.
101. O'Shea D, Morgan DG, Meeran K, et al. Neuropeptide Y induced feeding in the rat is mediated by a novel receptor. *Endocrinology* 1997;138(1):196-202.
102. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-46.
103. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Ziwny J, Skibova J. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:785-89.
104. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-69
105. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 177-84.

106. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF JR. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women polycystic ovarian disease: Indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:165-77.
107. Kowalska I, Kinalski M, Straczkowski M, Wolczynski S, Kinalska I. Insulin, Leptin, IGF-1 and insulin dependent protein concentrations after insulin sensitising therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:509-15.
108. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandry: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1927-32.
109. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-86.
110. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-306.
111. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *Clin Endocrinol Metab* 2003; 10:4682- 88
112. Pasquali R, Gambineri A. Insulin sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2006;154:763-75
113. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:812–19.

114. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586–93.
115. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1105-20.
116. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1295–305.
117. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;12:169– 78.
118. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996; 51: 188- 215.
119. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1927-32.
120. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:587-94.
121. Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:38-41.
122. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 89-94.
123. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60: 241-49.

124. Erenus M, Gürbüz O, Durmusoğlu F, Demirçay Z, Perkin S. Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994;61: 613-16.
125. Müderris D, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur F. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of patients with hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68:644-47.
126. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299-306.
127. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2108-16.
128. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1314-20.
129. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 60-65.
130. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79: 956-62.
131. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-46.
132. Baillargeon JP: Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6:1012–22.
133. Mitwally MF, Witchel SF, Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9:163-67.

134. Lord JM, Flight IH, Norman RJ: Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD003053,
135. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 1470- 74.
136. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 82: 421-29.
137. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 812-19.
138. Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, MEriam GR (eds) 1992 *The polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific, Cambridge, Ma
Dunaif A, Hoffman AR 1988 Insulin resistance and hyperandrogenism: clinical syndromes and possible mechanisms. In: Pancheri P, Zichella L (eds) *Biorhythms and Stress in the Physiopathologyof Reproduction*. Hemisphere Publishing Co, Washington, DC, pp 293–317.
139. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 90-101.
140. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8:132–141.
141. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12:3–13.

142. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
143. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defect in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-66.
144. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992; 58: 487-91.
145. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulinresistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807–12.
146. Bonora E, Targher G, Albericche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23: 57-63.
147. Herbert CM, Hill GA, Diamond MP. The use of the intravenous glucose tolerance test to evaluate nonobese hyperandrogenemic women. *Fertil Steril* 1990;53: 647-53
148. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75: 557-83
149. Barber TM, McCarthy M., Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2006; 65:135–45.
150. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004; 81: 630–37.

151. Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, Oki T, Yamamoto S, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 86:516-19.
152. Lefebvre P, Bringer J, Renard E, Boulet F, Clouet S, Jaffiol C. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. *Hum Reprod* 1997;12:72-81.
153. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-60.
154. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, Demers LM, Legro RS. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:21-25.
155. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T.. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1203-09.
156. Yücel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics &Gynecology and Reproductive Biology* 2006;126:81-86.
157. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – a review. *Neuropeptides* 2006; 40: 375–401.
158. Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic fuel and clinical implications for female production. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(11):887-902.
159. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993;133: 1753-58.
160. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats has divergent effects on glucose utilization by adipose tissue and skeletal muscle. *Diabetes* 1994;43:764-69.

161. Bennet WM, Wang ZL, Jong P, et al. Presence of neuropeptide Y and its messenger ribonucleic acid in human islets: evidence for a possible paracrine role. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2117-20.
162. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Kaplinski A, Roguski K, Plonowski A: Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:344–51.
163. Maria MO, Daniela IK, Mitko DM et al. Adipocytokines, neuropeptide y and insulin resistance in over-weight women with gynoid and android of adipose tissue distribution. *Folia Medica* 2012;54 (3):22-29.
164. Gennarelli G, Holte J, Stridsberg M, Niklasson F, Berne C, Backstrom T: The counterregulatory response to hypoglycaemia in women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:167–74.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
HOMA ^{-IR}	: Homeostazis model değerlendirmesi- insülin direnci
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
HAİR-AN	: Hiperandrojenizm insülin direnci-akantozis nigrikans
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globulin
SAI	: Serbest androjen indeksi
ALT	: Alanin aminotransferaz
CRP	: C-reaktif protein
PAI-1	: Plazma aktivatör inhibitörü
USG	: Ultrasonografi
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
İR	: İnsülin reseptörü
İRS	: İnsülin reseptör substrat
PKB	: Protein kinaz-B
MAP	: Mitojenle aktive olan kinaz
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
AES	: Androjen Fazlalığı Topluluğu
PI-3K	: Fosfo-inositidol-3-kinaz
PDK	: Fosfo-inositidol-bağımlı kinaz-1
GLUT	: Glukoz taşıyıcıları
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirii hormon
11βHSD	: 11-beta hidroksterooid dehidrogenaz
PP	: Pankreatik polipeptid
PYY	: Peptid Y
VKİ	: Vücut kitle indeksi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
TZD	: Thiazolidinedionlar
PRL	: Prolaktin

ELİSA : Enzyme-linked immunosorbent assay
AKŞ : Açlık kan şekeri
BÇ : Bel çevresi
KÇ : Kalça çevresi
OKS :Oral kontraseptifler

GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: İnsülin sinyal iletiminde “serin fosforilasyonu”nun rolü	19

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No.
Tablo 1: PKOS Tanı Kriterleri	11
Tablo 2: PKOS fenotipleri	12
Tablo 3: PKOS'un Biyokimyasal Bulguları	13
Tablo 4: PKOS'un Ayırıcı Tanısı	15
Tablo 5: PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri	34
Tablo 6: PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik özellikleri, HOMA-IR, İnsülin ve NPY değerleri	36
Tablo 7: PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 8: PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubu Arasındaki AKŞ, İnsülin, HOMA-IR arasındaki ilişki	37
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun insülin düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişki	37
Tablo 10: Hasta ve kontrol gurunda insülin düzeyi ile NPY düzeyleri arasındaki ilişki	38
Tablo 11: PKOS grubu ile kontrol grubu arasında VKİ ile NPY düzeyleri arasındaki ilişki	38
Tablo 12: PKOS ve kontrol grubunun bel çevresi-NPY düzeyi arasındaki ilişki	38
Tablo 13: HOMA-IR'ye göre olguların yüzdesi ve sayısı	39
Tablo 14: PKOS grubunda İnsülin direncine göre NPY düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 15: PKOS alt gruplarının ve kontrol grubunun NPY düzeylerinin karşılaştırılması	39