

**T. C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA KİSSPEPTİN**  
**DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ, OKSİDATİF STRESS**  
**PARAMETRELERİ VE OVARIAN ANDROJENİZM İLE**  
**İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ONUR TÜRKMEN**

**DANIŞMANI**  
**PROF. DR. İ. VEYSEL FENKÇİ**

**DENİZLİ 2017**

**T. C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA KİSSPEPTİN  
DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ, OKSİDATİF STRESS  
PARAMETRELERİ VE OVARIAN ANDROJENİZM İLE  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ONUR TÜRKMEN**

**DANIŞMANI**  
**PROF. DR. İ. VEYSEL FENKÇİ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27.09.2016 tarih ve 17 sayılı  
kurul kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ 2017**

## TEZ ONAYI

Prof. Dr. İ. Veysel FENKÇİ danışmanlığında Dr. Onur Türkmen tarafından yapılan “**Polikistik Over Sendomunda Kisspeptin Düzeylerinin İnsülin Direnci, Oksidatif Stress Parametreleri ve Ovarian Androjenizm ile ilişkisinin Değerlendirilmesi**” başlıklı tez çalışması 31/05/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

BAŞKAN: Prof.Dr. İ. Veysel FENKÇİ .....

ÜYE: Doç.Dr. Özer ÖZTEKİN .....

ÜYE: Doç.Dr. Mine KANAT PEKTAŞ .....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

31.05/2017

Prof.Dr. *Semin M. Fevki* .....

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

*Semin M. Fevki*

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada, her türlü desteğini aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, araştırmalarımın ve tezin her aşamasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Doç. Dr. İ. Veysel FENKÇİ'ye;

Pamukkale Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, beni her zaman destekleyen ve mesleğimi bana sevdiren bölüm hocalarımız sayın Prof. Dr. İ. Veysel FENKÇİ'ye, Prof. Dr. N. Başak YILDIRIM'a, Prof. Dr. Babür KALELİ'ye, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ'a, Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN'e, Doç. Dr. Ömer Tolga GÜLER'e Yrd. Doç. Dr. Cihan KABUKÇU'ya, ve Yrd. Doç. Dr. Derya KILIÇ SAKARYA'ya ;

Bölümde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım, Dr. Serkan KARAYİĞİT'e, Dr. İlyas TURAN'a, Dr. Ozan ÇETİNAY'a, Dr. Habibe Radiye AKGÜN'e, Dr. Gizem SARIİZ'e, Dr. Nilhan ÖZEN'e, Dr. Alp Koray KİNTER'e, Dr. Esra POTA'ya, Dr. Rıfat ŞENER'e, Dr. Ertan YURDTAŞ'a, Dr. Ayhan ATIGAN'a, Dr. Şükriye KARACA'ya ve Dr. Atike Büşra KOYUOĞLU'na;

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim, varlığıyla bana güç veren eşim Hülya TÜRKMEN'e, hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve beni bugünlere getiren annem Perihan TÜRKMEN'e ve babam Metin TÜRKMEN'e, canım kardeşim Mert TÜRKMEN'e, beni kendinden çok düşünen babannem Kıymet TÜRKMEN'e, bana kendimi yanımda evladı gibi hissettiren kayınvalidem Nuran SAĞIR'a;

Nedensiz mutluluğum, evimin neşesi, bakışımındaki ışıltım, yüzümdeki gülümsemem, evden ayrıldığım anda özlediğim, üzerine titrediğim kızım Masal Su TÜRKMEN'e;

Çalışma saatlerini bir arada geçirdiğim tüm hemşire arkadaşlarıma ayrı ayrı yürekte teşekkür ederim.

Dr. Onur TÜRKMEN  
DENİZLİ, 2017

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ .....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Tanı Kriterleri.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	5
2.1.3.1 Genetik .....	5
2.1.3.2. İntrinsik Over Patolojisine Bağlı Olarak Ovarian Androjen Üretim Artışı.....	6
2.1.3.3. Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı .....	7
2.1.3.4. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon.....	8
2.1.3.5. İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi .....	9
2.1.4 Klinik ve Laboratuvar .....	13
2.1.5. Polikistik Over Sendromu'nda Uzun Dönem Sağlık Problemleri .....	16
2.1.5.1 Endometrial Kanser.....	16
2.1.5.2 İnfertilite .....	16
2.1.5.3 Obezite.....	17
2.1.5.4 Dislipidemi.....	17
2.1.5.5 Kardiyovasküler Hastalık .....	18
2.1.6 Polikistik Over Sendromu ile Birlikte Düşünülmesi Gereken Ayırıcı Tanılar .....	19
2.1.6.1. Ovaryan Hipertekozis .....	19

2.1.6.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi .....	20
2.1.6.3. Cushing Sendromu.....	21
2.1.6.4. Androjen Üreten Tümörler .....	21
2.1.7 Polikistik Over Sendromunda Tedavi.....	21
2.1.7.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri .....	22
2.1.7.2 Ovulasyon İndüksiyonu .....	22
2.1.7.3 Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi .....	25
2.1.7.3.1 Hirsutizm Tedavisi.....	25
2.1.7.3.2 Akne Tedavisi .....	27
2.1.7.3.3 Alopesi Tedavisi.....	27
2.2 KİSSPEPTİN.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
3.1. OLGU SEÇİMİ .....	33
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER .....	33
3.2.1. Kisspeptin,Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Glutasyon Peroksidaz Aktivite Ölçümü.....	34
3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	35
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. GENEL ÖZELLİKLER.....	37
4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	38
4.3. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	40
4.4. DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	41
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇLAR .....	48
KAYNAKLAR .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>17-OHP</b>	17 Hidroksi progesteron
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>AES</b>	Androgen excess society
<b>AGE</b>	Advanced glycated end products
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>AMH</b>	Anti-Müllerian Hormon
<b>AMPK</b>	Aktive protein kinaz
<b>ASRM</b>	American society for reproductive medicine
<b>BGT</b>	Bozulmuş glikoz toleransı
<b>KAH</b>	Body mass index (Beden kitle indeksi)
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	Dihidroepiandrosteron sülfat
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>ESHRE</b>	European society for human reproduction and embryology
<b>FABP</b>	Yağ asidi bağlayıcı proteinler
<b>FSH</b>	Folikül stimüle edici hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>GPX</b>	Glutasyon Peroksidaz
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostatik model değerlendirme
<b>IGF</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
<b>KAH</b>	Konjenital adrenal hiperplazi
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinizan hormon
<b>mFG</b>	Modifiye Ferriman-Gallwey
<b>OGTT</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PKOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>SOD</b>	Superoksid Dismutaz
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 : Seks Steroid Sentezi .....	8
Şekil 2 : İnsülin Reseptörü .....	10
Şekil 3 : Hiperinsülinemi, IGF-1 ve IGFBP-1'in Polikistik Over Sendromundaki Olası Rollerini .....	12
Şekil 4 : Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması .....	14
Şekil 5 : Polikistik Overlerin Görünümleri.....	15
Şekil 6: Kisspeptin Molekülü .....	28
Şekil 7: Kisspeptinin Etki Mekanizması.....	29
Şekil 8: 145 Aminoasit İçeren Kiss-1 Proteininden Kisspeptin-14, Kisspeptin-13 ve Kisspeptin-10 Oluşumu .....	29
Şekil 9: Kisspeptin'in Nöroendokrin Sistem Üzerine Etkisi .....	30
Şekil 10: Kisspeptin ve Gonadal Aks .....	32
Şekil 11: Östrojen ve Testesteronun, Arkuat ve AVPV'deki Kiss-1 Ekspresyonu Üzerine Olan Etkisi .....	32
Şekil 12: PKOS Hastalarında Hiperandrojenizm Değerlendirilmesi.....	38
Şekil 13: Kontrol Olgularında Hiperandrojenizm Değerlendirilmesi .....	39



## TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> Konsensusların Tanı Kriterleri.....	4
<b>Tablo 2:</b> Polikistik Over Sendromu'nda Belirti ve Bulgular .....	13
<b>Tablo 3:</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri....	37
<b>Tablo 4:</b> Hasta ve Kontrol Grubundaki Akne, Saç dökülmesi, Sebore ve Akantozis Nigrikans Durumu.....	39
<b>Tablo 5:</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları .....	40
<b>Tablo 6:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Sonuçları.....	41



## ÖZET

### **Polikistik Over Sendomunda Kisspeptin Düzeylerinin İnsülin Direnci, Oksidatif Stress Parametreleri ve Ovarian Androjenizm ile ilişkisinin Değerlendirilmesi**

Dr. Onur TÜRKMEN

Polikistikover sendromu (PKOS) reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Ancak, PKOS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sendromun, primer olarak over kaynaklı bir bozukluk olduğu kabul edilmiş ve bu hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda, birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. Kisspeptin, 54 amino asitten oluşan bir proteindir. Kisspeptin ve hipotalamo hipofizer gonadal aks arasındaki ilişki PKOS'lu hastalardaki GnRH sekresyonundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada yeni tanı almış Polikistik Over Sendromlu 37 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 38 olgu analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında kisspeptin, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ortalama katalaz seviyesi PKOS grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ( $285,73 \pm 26,10$  vs.  $382,30 \pm 39,76$ ,  $p<0,05$ ). PKOS grubu analiz edildiğinde, kisspeptin ile HOMA, serbest testosteron ve DHEA-S seviyeleri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Ancak katalaz seviyelerinin kisspeptin ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korele olduğu gözlenmiştir ( $r=0,340$ ,  $p<0,05$ ). Kisspeptinin patofizyolojideki gerçek rolünü anlamak ve metabolik ilişkilerini çözümlenebilmek için PKOS fenotipleri ve alt gruplarını daha geniş serili bir şekilde değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** kisspeptin, polikistik over sendromu, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, insülin direnci

## SUMMARY

### **Assessment of the Relationship between Kisspeptin Levels and Insulin Resistance, Oxidative Stress Parameters and Ovarian Androgenism in Polycystic Ovary Syndrome**

**Dr. Onur TÜRKMEN**

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women in the reproductive period. However, the etiology of PCOS has not been fully elucidated. Although, the disease is mainly associated with ovarian pathology, several other mechanisms and theories have been proposed for the underlying mechanisms. Kisspeptin is a protein consisting of 54 amino acids. The association between the kisspeptin and the hypothalamo hypophyseal gonadal axis is thought to be related to changes in GnRH secretion in patients with PCOS. In this study, 37 patients with newly diagnosed Polikistic Ovary Sydrome and 38 healthy control groups were analyzed. There was no significant difference between the levels of kisspeptin, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in patients and the control group. However, the average catalase level was significantly lower in the PCOS group compared to that of the control group ( $285,73 \pm 26,10$  vs.  $382,30 \pm 39,76$ ,  $p < 0,05$ ). When the cases of the PCOS group was further analyzed, no significant correlation between kisspeptin and HOMA, free testosterone and DHEA-S levels were observed. However, catalase levels were found to be significantly correlated with kisspeptin levels ( $r = 0,340$ ,  $p < 0,05$ ). To understand the exact role of kisspeptin in the pathophysiology and to dissect its metabolic interactions, further studies are needed with peculiar spesification of PCOS phenotypes and subgroups.

**Key words:** kisspeptin, polycystic over syndrome, glutathione peroxidase, catalase, superoxide dismutase, insulin resistance

## 1. GİRİŞ

PKOS reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. 1844 yılında Cherau, kadınların overi üzerinde sklerokistik değişiklikler olduğunu tanımlamıştır. Hiperandrojenizm ve insülin ilişkisi ilk kez 1921 yılında Achard ve Thiers isimli bilim adamları dikkati çekmiştir. Sonrasında PKOS, ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından obezite, hirsutismus, infertilite ve polikistik over morfolojisi olan bir kadında tanımlanmıştır (1). Ancak Polikistikover sendromu (PKOS), etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS, reproduktif dönemdeki kadınlarda görülme prevalansı en yüksek endokrinopatidir (%6-7) (2). Bu sendromun, primer olarak over kaynaklı bir bozukluk olduğu kabul edilmiş ve bu hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda, birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. Bu teori ve mekanizmalar; hipotalamus-hipofiz-ovaryen aksın normal ilişki ve işleyişinin bozulması, intraovaryen büyüme faktörlerinde değişiklik ve bozukluklar ve insülin direnci şeklinde söylenebilir. Aynı zamanda aynı aile bireylerinde PKOS prevalansının yüksek olması genetik nedenleri de düşündürmektedir; ama sayılan bu nedenlerin PKOS oluşumuna nasıl yol açtığı henüz bilinmemektedir.

PKOS; kısa dönemde anovulasyon, amenore, oligomenore gibi menstrüel düzensizlikler, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsutizm gibi birçok klinik bulgusu olan bir sendromdur. Daha ciddi uzun dönem riskleri ise; infertilite, endometriyal kalınlaşma, endometrium kanseri, lipid metabolizma bozukluğu, kardiyovasküler hastalık ve meme kanseri gelişme riskidir. PKOS, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi uzun dönemdeki sağlık problemleri ile ilişkisi iyi bilinen bir endokrin-metabolik hastalıktır. Polikistik over sendromundaki kardiyovasküler risk artışının, insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (3). PKOS infertiliteye neden olduğu gibi, PKOS'lu kadınların gebelikleri sırasında erken gebelik kaybı, gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskindedir artış mevcuttur (5). PKOS'un patofizyolojisi halen yeterince bilinmemektedir. PKOS; birkaç sistemin bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalıktır. PKOS'ta genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması) mevcut olup anovulasyonla karakterizedir. PKOS'lu kadınlarda

anovulasyon, uygunsuz gonadotropin salgılanması ile birlikte. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) pulsatilitesindeki değişiklikler, folikül stimulan hormon (FSH)'a göre, lüteinizan hormon (LH) fazla üretimine neden olmaktadır. Hipotalamik disfonksiyonun PKOS'un primer nedeni mi olduğu yoksa anormal steroid feedback etkisine sekonder mi geliştiği bilinmemektedir (6). Kisspeptin, 54 amino asitten oluşan ilk kez 2001 yılında insan plasentasından elde edilmiş bir proteindir. Kiss-1 geni tarafından kodlanmaktadır. Kiss-1 gen ekspresyonundaki problemler hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kisspeptin'in pulsatil GnRH salınımı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (7-8). Kisspeptin ve hipotalamo hipofizer gonadal aks arasındaki ilişki PKOS'lu hastalardaki GnRH sekresyonundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

PKOS, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile seyreden, reproduktif dönemdeki kadınlarda görülme prevalansı en yüksek endokrinopatidir (%6-7) (2).

PKOS, 1935 yılında Dr. Irving Stein ve Dr. Michael Leventhal tarafından, 20-33 yaşlar arasında yer alan, obezite, hirsutizm, amenore ve bilateral polikistik overleri olan 7 hastada incelenmiştir (1,9,10,). İncelenen bu 7 hastaya da overian wedge rezeksiyon uygulanmış ve menstrüel siklus düzenin normale döndüğü izlenmiştir. Alınan over dokusunun patolojik olarak incelemesinde over korteksinin kalınlaşmış olduğunu ve boyutlarının 2-4 kat artmış olduğunu saptamışlardır (10). 1958 yılında ise Mc Arthur, İngersoll ve Worcester PKOS'lu hastalarda idrarda artmış lüteinizan hormon (LH) seviyelerini göstermişlerdir (11). PKOS üzerine çalışmalar devam ederken 1976 yılında Kahn ve arkadaşları (12), 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından bu hastalarda insülin direnci olduğu gösterilmiştir (13). Swanson ve arkadaşları ise 1981 yılında polikistik overlerin ultrasonografik bulgularını göstermiş (14) ve 1985 yılında ise Adam ve arkadaşları ultrasonografik tanı kriterlerini tanımlamışlardır (15).

#### 2.1.2. Tanı Kriterleri

PKOS tanı kriterleri konusunda çeşitli toplantılar yapılmış ve tanı için şimdiye kadar; National Institute of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androjen Excess Society (AES) 2006, Androjen Excess Society (AES) ve PCOS society 2009 olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir. Bu konsensusların tanı kriterleri Tablo.1'de belirtilmiştir.

**Tablo 1. Konsensuların Tanı Kriterleri (10,16,17)**

<b>NIH 1990</b>	<b>ROTTERDAM 2003</b>	<b>AES 2006</b>	<b>AES+PKOS SOCIETY 2009</b>
İki kriteri de içerir	$\geq 2$		
Kronik anovulasyon	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal)
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Over difonksiyonu: oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik morfoloji
	Polikistik overler		
	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması		Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

En çok kabul gören tanımlardan biri 2003 yılında Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology [ESHRE] ve American Society for Reproductive Medicine [ASRM] tarafından yapılmış, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı polikistik over sendromu olarak ifade edilmiştir (17) :

- i) oligo ve/veya anovulasyon
- ii) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- iii) polikistik overler

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı her overde 2-9 mm çaplı  $\geq 12$  folikül olması,  $\geq 10$ ml over hacmi olarak yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir. Oligoanovulasyon; yılda 8 veya daha az menstrüasyonu tanımlar (17).

En yeni geniş katılımlı konsensus 2009 yılında Androgen Excess Society PKOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Sendromun özellikleri

ovulatuar ve menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir (16).

Ayrıca bu konsensusta androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm vakaları; ovulatuar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (16,17). Polikistik over sendromundaki gonadotropin salınım bozuklukları, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır.

### **2.1.3. Etyopatogenez**

Polikistik over sendromu etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörler ile bunların etkileşimi etiyojide suçlanan etkenlerdendir. Fizyopatolojisinde hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır (18).

Polikistik over sendromunun etiyojenezini açıklamak için öne sürülen 5 farklı teori ileri sürülmektedir (19). Bu teoriler :

- 1- Genetik
- 2- İntrensik over patolojisine bağlı olarak ovarian androjen üretim artışı
- 3- Adrenal glandüler kortizol biyosentez bozukluğuna bağlı olarak androjen üretim artışı
- 4- Hipotalamohipofizer aksta primer nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak LH sekresyon frekansında ve amplitüdünde artış
- 5- İnsülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemidir.

#### **2.1.3.1 Genetik**

Polikistik over sendromu ve ilişkili fenotiplerin aynı aile bireylerinde daha fazla görülmesi sendromda genetik geçişin olabileceği ve bunun incelenmesine sebep olmuştur (20). Genetik nedenler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli yer tutar.

Polikistik over sendromlu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanısıra,



baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış olarak izlenmiştir. Ayrıca tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (21).

Testosteron düzeylerinin dağılımı bimodal olup, otozomal lokusta bulunan iki alel ile kontrol edildiği öne sürülmüştür. İnsülin direnci de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir (22).

Yapılan bir ikiz çalışmasında PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır (23). Dolaşımdaki androjen seviyeleri tek bir genin farklı ifadelenmesini ya da iki veya daha fazla genin etkileşmesini yansıtabilir. İnsülin geninin INS VNTR lokusunun alel değişiklikleri ve PKOS arasında bir ilişki saptanmış olup, bu durum insülin üretiminde kalıtsal bir değişikliğin olabileceğini akla getirmektedir (24).

Polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar; sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (25).

### ***2.1.3.2. İntrinsik Over Patolojisine Bağlı Olarak Ovarian Androjen Üretim Artışı***

Polikistik over sendromlu hastaların overleri, benzer yaş grubunda ovulasyonu normal olan bireylerin overleri ile kıyaslandığında; ultrasonografik olarak over hacimlerinin, tunika albuginea ve subkortikal stromal kalınlığının artmış olduğu, gelişmekte olan folikül sayısının ve atreziye uğramış folikül sayısının ise daha fazla olduğu görülür.

PKOS bağlantılı hiperandrojenizmin, ovaryen teka hücre steroidogenez intrinsik anormalliğinden kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir. PKOS'da teka hücrelerinde, 17  $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz (17  $\beta$  HSD) enzim aktivitesi etkilenmeksizin P450c17 ve 3  $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz (3  $\beta$  HSD) enzim aktivitesi sırasıyla %500 ve %1000 den fazla artmış bulunmuştur (19). Değişik büyüme faktörlerinin FSH yanıtını engellemesi sonucu mikroçevre androjen baskınlığından östrojen baskınlığına başarılı dönüşüm yapamaz ve bu durum folikül gelişmesini olumsuz yönde etkiler.

### ***2.1.3.3. Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı***

PKOS'da gözlenen hiperandrojenizmin; over teka hücre steroidogenezindeki intrinsik anormallik nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir. PKOS'da; 17-hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzim aktiviteleri, sitokrom p450c17 $\alpha$ 'nın etkisi ile artar. PKOS'da altta yatan mekanizma net olmamasına rağmen sitokrom p450c17 $\alpha$  enzimindeki aktivite artışının önemli rolü olduğu düşünölmektedir ve PKOS'lu vakalarda sağlıklı kadınlara göre adrenal ve overyan sitokrom p450c17 $\alpha$  enziminde artmış aktivite olduğu gözlenmiştir. Sitokrom p450c17 $\alpha$ , 17 $\alpha$  hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri olan, over ve adrenal bezde önemli rol oynayan bir enzimdir (26, 27). Bu enzimdeki aktivite artışı sonucunda da steroidogenez aktivitesinde artış meydana gelir (27,28). PKOS'lu kadınların %20-50'sinde adrenal bezden de artmış androjen üretimi olduğu gözlenmiştir (27, 29), ayrıca yapılan bir çalışmada da PKOS'lu kadınlarda buserelin testine 17-OHP cevabı kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulunmuştur (30).

PKOS'lu kadınların teka hücreleri incelendiğinde; kontrol grubuna göre hem bazal hem de LH ile uyarılmış androstenedion üretiminin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (31), ayrıca PKOS'da 11-deoksikortizol (11-S) ile androstenedion arasında artmış 17-20 liyaz enzim aktivitesi de bildirilmiştir (32).



LH'nın diüurnal ritmi bozulmuştur. Normalde en yüksek LH seviyeleri gece beklenirken, PKOS'lu kadınlarda öğleden sonra olmaktadır (35).

Tüm bunların yanı sıra LH konsantrasyonunda meydana gelen artış, overyan bozukluk için şart değildir. Özellikle obez olmayan PKOS'lu kadınların sadece üçte birinde LH hipersekresyonu gözlenir (36).

#### ***2.1.3.5. İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi***

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insülinin herhangi bir konsantrasyonuna karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır ve glukoz metabolizması parametreleri ile yakından ilişkilidir (39). İnsülin direncini ölçmede kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Ölçülen biyolojik cevaplar teorik olarak metabolik (karbonhidrat, lipid, protein metabolizması) ve mitojenik süreci (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyon regülasyonu) yansıtmaktadır (40). Öglisemik insülin klemp testi ile yapılmış çalışmalarda, sağlıklı populasyonda insülin direnci %25 olarak bildirilmiştir (40).

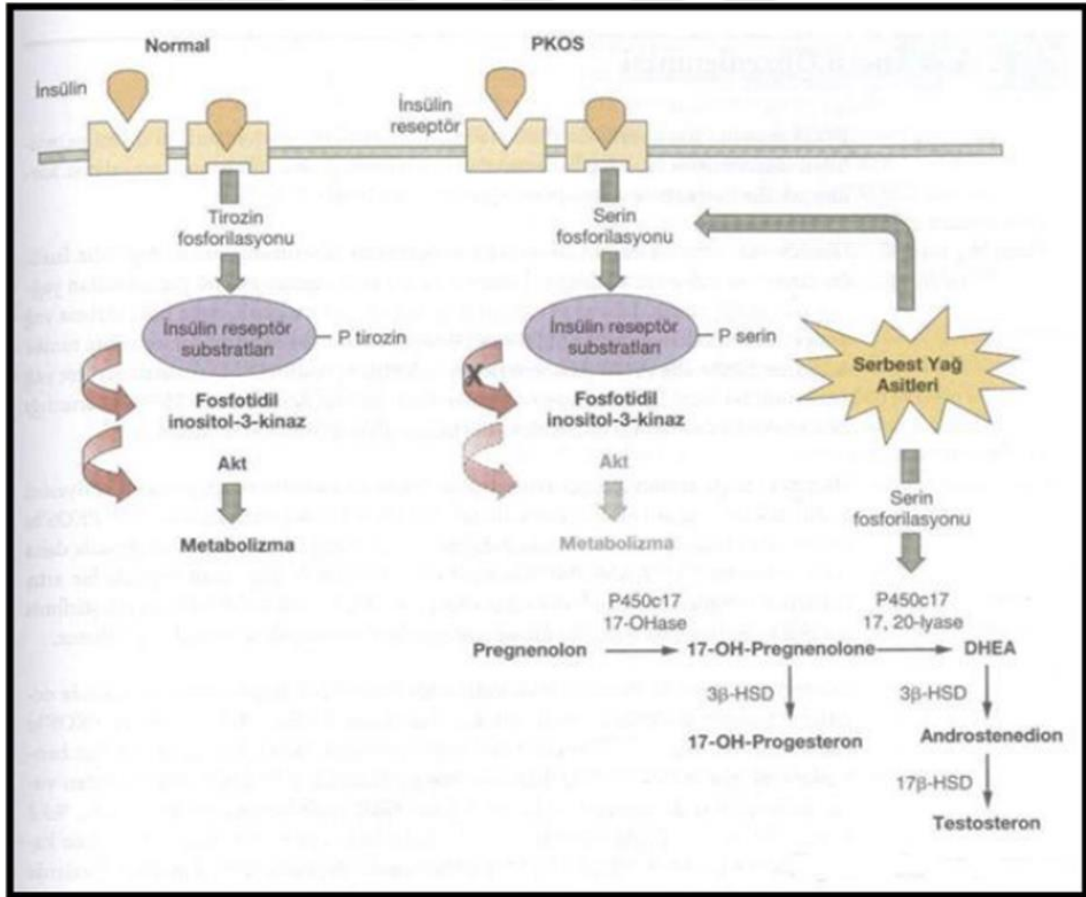
Normal şartlarda insülin; karaciğerde glukoz yapımını baskılar, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını arttırır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi halinde, karaciğerden glukoz salınımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesinin sağlanması için pankreastan insülin salgısı artmakta ve hiperinsülinemi meydana gelmektedir.

İnsülin direnci ile diyabet eğilimi artarken, hiperinsülinemi; akantozis nigrikans, overyan hiperandrojenizm gibi çeşitli klinik durumlara neden olur (41). İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi PKOS'un önemli bir özelliğidir ve hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir (42).

İlk kez 1980 yılında obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korelasyonunun saptanması sonrası bir çok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır .

Epidemiyolojik çalışmalar PKOS hastalarında %70'e varan oranda insülin direnci olduğunu saptamıştır (43). Obez olmayan PKOS'lu kadınların %30'u, obez olan PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir ve obez PKOS'lu kadınlarda obez olmayan PKOS'lu kadınlara göre insülin direncinde artış gözlenmiştir (44). Ayrıca obez olmayan PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda; PKOS'lu kadınların normal kadınlara kıyasla serum insülin seviyeleri daha yüksek ve insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmuştur (27,44).

Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin rezistansının ve hiperinsülineminin patofizyolojisi henüz net değildir. Bu hastalarda insülin reseptör sayısında ve reseptör afinitesinde azalma gözlenmemektedir (45). Polikistik over sendromlu hastalarda insülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşması gereken tirozin otofosforilasyonunda azalma olduğu ve serin otofosforilasyonunda ise artış olduğu gösterilmiştir (Şekil 2) (56).



Şekil 2. İnsülin Reseptörü (61)

İnsülin rezistansının postreseptör defekte bağlı olarak meydana geldiği de öne sürülmüştür (48). İnsülin-reseptör kompleksi oluştuğunda normalde gerçekleşmesi gereken; 17 tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu takiben diğer hücre içi substratların fosforilasyonunun meydana gelmesidir. Sonuç olarak adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein- 4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz transportu sağlanır. Tirozin rezidüleri fosforile olamayıp serin rezidüleri fosforilasyona uğradığında ise postreseptör etki inhibe olmaktadır (46).

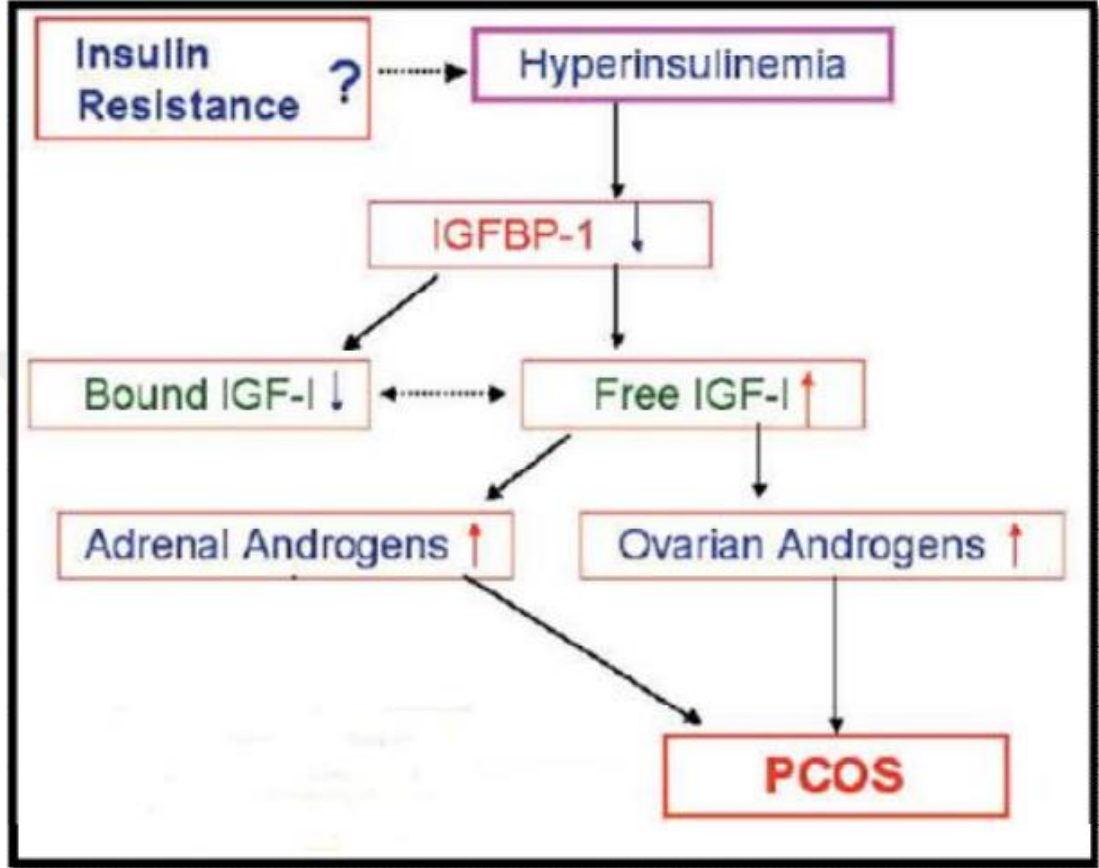
Polikistik over sendromunda insülin rezistansının mekanizmalarını açıklamak için öne sürülen diğer bir teori ise GLUT-4 glukoz transport molekülünün anormal yapıda olmasıdır (39).

Polikistik over sendromlu hastalarda, tip 2 DM'li hastalarda olduğu gibi pankreas  $\beta$  hücrelerinde sekretuar bir bozukluk olduğu gösterilmiştir (49). Polikistik over sendromlu kadınlarda  $\beta$  hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı gelişmeden de belirlenebilir. İnsülin direnci varlığında, pankreas  $\beta$  hücrelerinin bu tempoya yanıt verememesi sonucu gelişen insülin düzeylerindeki azalma ilk başta glukoz tolerans bozukluğuna, daha sonra da tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır (50).

Polikistik over sendromlu kadınlarda kilo kaybı ile insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanabilir ancak kalıcı olduğu düşünülen  $\beta$  hücre defekti devam eder (51). Obez PKOS'lu hastalarda insülinin etkilerine overlerdeki sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim aktivitesinin artışının da aracılık ettiği gözlenmiştir (37).

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri mevcuttur (52). İnsülin; overlerdeki insülin reseptörleri veya IGF-1 reseptörlerini stimüle eder ve böylece steroidogenezi, aromataz enzim aktivitesini ve overdeki gonadotropin reseptörlerini artırır. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını artırır ve böylece LH'nın bağlanma kapasitesi artar. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) aktivitesi, insülin ile düzenlenir ve IGFBP-1, IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır ancak artmış olan insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılar ve IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Bu sinerjistik etki ile sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim aktivitesi artar ve ovaryan androjen salınımı artar (27). IGF-1 artışının ayrıca endometriyumda büyümeye ve endometriyum

kanserine yol açtığı da iddia edilmiştir (53). IGF-1, IGFBP-1 ve hiperinsülineminin PKOS'ta ki olası rolü şekil 3'te gösterilmiştir.



**Şekil 3. Hiperinsülinemi, IGF-1 ve IGFBP-1'in Polikistik Over Sendromundaki Olası Rollerini (55)**

Artmış insülin, seks steroidleri üzerine bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder. İn vitro çalışmalar hem insülin hem de IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiğini göstermiştir. SHBG'nin azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesine neden olur (56).

#### 2.1.4 Klinik ve Laboratuvar

PKOS'lu hastalar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (57). PKOS'da belirti ve bulgular ile bunların görülme sıklıkları Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2. Polikistik Over Sendromu'nda Belirti ve Bulgular (57)**

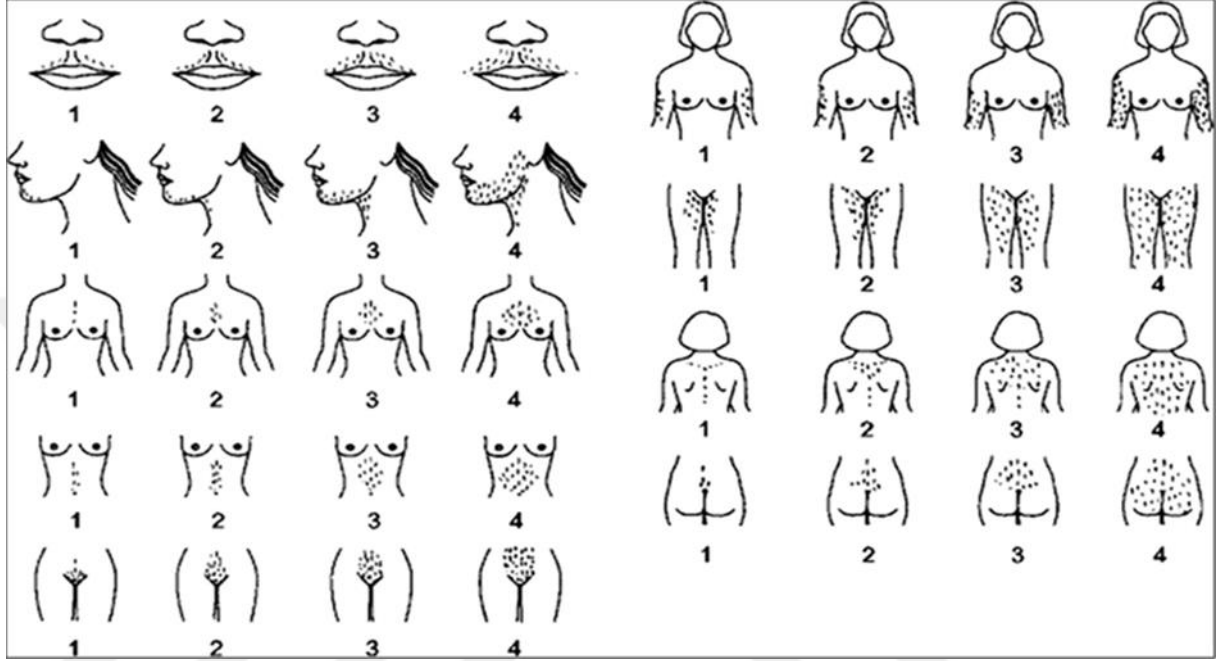
PKOS Belirti ve Bulguları	Sıklığı
Hirsutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterin kanama	%30
Normal menstrüel pattern	%22

Fizik muayenede nadiren de olsa virilizasyon bulguları ve akantozis nigrikans görülebilir. Bunlarla beraber ciddi insülin direnci HAİRAN (Hiperandrojenemi-İnsülin rezistansı-Akantozis nigrikans) Sendromu olarak isimlendirilir (Barbieri, 1994). Bu bozukluğun etyolojisi net değildir ve HAİRAN sendromu PKOS' un bir varyantı yada farklı bir genetik sendromun sonucu olabilir.

PKOS'lu hastalarda %20 oranında adet düzensizliği olmayabileceği de bildirilmiştir (58). Hirsutizm PKOS'lu hastalarda en sık rastlanan hiperandrojenizm bulgusudur ve en çok modifiye Ferriman Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir, mFG metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst



karın bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 1-4 arasında puan verilerek skorlandırılır ve toplam mFG skoru  $\geq 8$  puan olduğunda hirsutizm olarak değerlendirilir (59) (Şekil 4).



**Şekil 4. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması (59)**

Tanı için bulunması zorunlu olmasa da; akne, yağlı cilt ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca bireysel farklılıklar ve etnik özelliklere bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabilir (35). PKOS'da %40-60 oranında obezite görülebilir (33). PKOS'da obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite şeklindedir ve bu tip obezite hastalara ek metabolik riskler getirmektedir (36). Normal kiloya sahip PKOS hastaları sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandığında, sağlıklı gruba göre bel/kalça oranları artmış olarak bulunmuştur (37).

Yapılan ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü ( $>10$  ml) bulunması polikistik over olarak tanımlanır ve bu bulguların tek overde olması yeterlidir (38). Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin nasıl dağıldığı dikkate alınmaz. Ultrasonografik

polikistik over görünümü sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda gözlenebilir (39) (Şekil 5).



**Şekil 5. Polikistik Overlerin Görünümleri**

PKOS tanısı konurken benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar dışlanmalıdır. Hiperandrojenizme, menstrüel düzensizliğe ve hirsutizme neden olabilecek hipofizer ve adrenal hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bazı ilaçlar da hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir (androjenler, steroidler, antiepileptikler, progestojen ajanlar gibi). Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir, testosteron düzeyinin  $>200$  ng/dl ve DHEAS düzeyinin  $>7000$  ng/dl olması adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir (17,57).

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, % 90-95 vakada 17-OHP düzeyinin erken folliküler fazda  $<2$  ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile ölçülen 17-OHP düzeyinin  $>10$  ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur, Cushing sendromu düşündüren klinik bulgular varlığında, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da % 30 oranında hafif-orta düzeyde prolaktin yüksekliği gözlenebilir, ayrıca tiroid hastalıklarında da menstrüel düzensizlikler gözlenebilir (17,57).

## **2.1.5. Polikistik Over Sendromu'nda Uzun Dönem Sağlık Problemleri**

### ***2.1.5.1 Endometrial Kanser***

Kronik anovulasyon nedeni ile progesteron ile karşılanmamış östrojene uzun süre maruziyet, obezite ve hiperinsülinemi gibi PKOS' ta sık rastlanan durumların hepsi endometrial kanser riski ile ilişkilidir. Endometriyum için sürekli östrojen uyarısı anormal gelişim paternine neden olur. PKOS' lu hastalarda endometrial hiperplazi, hatta endometrial kanser erken yaşlarda gözlenebilir (60).

USG ile gözlenen artmış endometriyum kalınlığı, endometrial hiperplaziyi düşündürse de, normal bir kalınlık hiperplaziyi dışlamak için yeterli değildir. Karşılanmamış östrojen maruziyetini önlemek açısından kombine oral kontraseptif ya da siklik progestin kullanımı önerilir. Kombine oral kontraseptifler düzenli siklusu sağladığı, endometrial gelişimi baskıladığı dolayısıyla disfonksiyonel uterin kanama ve neoplazi riskini azalttığı için en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Kontraseptif kullanımı kontraendike olan hastalar için siklik ya da sürekli progestin kullanımı da aynı etkiyi sağlamaktadır (61).

### ***2.1.5.2 İnfertilite***

İnfertilitenin en sık nedenlerinden biri kronik anovulasyondur. PKOS'lu kadınlarda kronik anovulasyon haricinde oosit sayısında azalma, endometrial ve implantasyon anormallikleri görülebilir (62).

İnfertilite tedavisinde ise öncelikle hasta kilolu ise kilo verme, sigara ve alkol kullanımı bırakma şeklinde yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Medikal tedavide ilk seçenek klomifen sitrattır (CC). Siklusun 3 – 5. Günlerinde başlanmak üzere günlük 50 - 150 mg dozunda 5 gün boyunca kullanılır. CC santral östrojen reseptörü üzerinde kompetitif inhibisyon yaparak gonadotropin salınımını düzenlemeye yardımcı olur. Ovulasyon indüksiyonu için CC ile birlikte metformin kullanımının incelendiği pek çok çalışma yapılmış ancak yararı konusunda kesin bir kanıya varılmamıştır. Ovulasyon indüksiyonu tedavisinde ilk seçenek CC olmakla beraber yanıt alınamayan vakalarda gonadotropin kullanımı ya da ovaryen drilling uygulanmadan önce metformin ile kombine kullanımının düşünülmesi

önerilmektedir (63). Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu etkili bir tedavi yöntemidir; ancak sık aralıklarla hasta kontrolü gerektirdiğinden ve multipl folikül gelişimine neden olarak çoğul gebelik ve OHSS gelişme ihtimalini arttırabileceğinden seçilmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Laparoskopik ovaryen drilling ovulasyonun sağlanması için kullanılabilir cerrahi bir yöntemdir ancak post operatif adezyon riski ve over rezervini azaltma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (64).

İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabet İnsülin direnci gelişiminde belli insülin miktarına karşın hücrelere glukoz alımı azalmıştır. Vücut kitle indeksi, cinsiyet, yaş ve bel/kalça çevresi oranı ile ilişkilidir. Direnç gelişiminde periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde insülin klirensinin azalması, pankreasta duyarlılığın artması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. PKOS hastalarında hiperandrojenizmin hem periferik direnci artırma, hem de karaciğerde klirensin azalması yolu ile etkili olduğu gösterilmiştir (65). İnsülin direncinin yarattığı kompensatuar hiperinsülinemi pankreastaki beta hücre rezervinde azalmaya sebep olarak glukoz intoleransına ve nihayetinde tip 2 diabetes mellitus (DM)'a yol açar. PKOS' lu kadınlarda beta hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı aşık olmadan bile gösterilebilir; %10 kadar PKOS' lu kadında 40 yaş öncesi tip 2 DM gelişir (66). Benzer yaştaki PKOS olmayan kadınlara kıyasla glukoz intoleransı ve tip 2 DM riski 3-7 kat artmıştır (66).

### **2.1.5.3 Obezite**

Obezite PKOS'da sıklıkla izlenmektedir (%40-60) (57). Obezite PKOS patofizyolojisine insülin rezistansını arttırarak ve hiperinsülinemi ile yer almaktadır. Hiperinsülinemi ovaryen androjen üretimini arttırarak ve karaciğerde SHBG üretimini azaltarak androjen seviyesinin artımına katkıda bulunur. Bu androjenlerin adipoz dokuda periferik aromatzasyon ile östrojene dönüşmesi sonucu kronik olarak artan östrojen seviyeleri ve androjen 17 seviyeleri, bozulmuş gonadotropin salgılanmasını ya indükler ya da daha fazla kötüleştirir (61).

### **2.1.5.4 Dislipidemi**

Dislipidemi PKOS' lu kadınlarda en fazla izlenen metabolik anormalliklerden biridir. Birçok PKOS' lu kadında lipid profili normal olmasına rağmen bir çok

yayında artmış yada sınırda lipid seviyeleri gözlenmiştir (61). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, azalmış HDL ve artmış trigliserid seviyeleri ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda ise LDL seviyeleri insülin seviyesinden bağımsız olarak artmış izlenmiştir; bu muhtemelen hiperandrojenizm, diyetle ilgili ya da genetik nedenli olabilir (61,67).

#### **2.1.5.5 Kardiyovasküler Hastalık**

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi PKOS hastalarında görülebilen patolojiler nedeni ile kardiyovasküler hastalık riski artmıştır.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, C reaktif protein (CRP), IL- 6, lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar belirteçler ile gösterilebilecek kronik inflamasyona yol açar (68,69). Hiperinsülinemi ayrıca hipertansiyon ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI – 1) artışına neden olur. PAI – 1 fibrinolizi sağlayan doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazi inhibe eder; dolayısıyla fibrinoliz inhibe edilmiş olur (70,71). PKOS’lu bir çok kadında dislipidemi mevcut olup bazıları metabolik sendrom kriterlerini karşılamaktadır; bu sendrom kardiyovasküler hastalık riski öngörüsü açısından büyük önem taşımaktadır.

Sendrom X olarak da bilinen metabolik sendrom için glukoz metabolizması anormallikleri, santral obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri içeren çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. 2005 yılında International Diabetes Federation (IDF) tanım konusunda konsensus için bir araya gelmiştir. Bu tanımda santral obezite ( bel çevresi ölçümü ile tanımlanmış) metabolik sendromun ana komponentidir; kardiyovasküler hastalık ile artmış bel çevresi arasında güçlü bir ilişki vardır ve metabolik sendrom başlangıcına ilerleyen erken bulgulardan biridir (72). Genel olarak metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki bulgulardan en az üçünün mevcut olması gerekmektedir (73) :

- Artmış bel çevresi: (> 88 cm olarak kadınlarda ABD’de tanımlanmıştır.)
- Artmış kan basıncı ( Sistolik kan basıncı  $\geq$  130 mm/Hg, Diyastolik kan basıncı  $\geq$  85 mm/Hg)

- Artmış trigliserid seviyesi ( $\geq 150$  mg/dL)
- Azalmış HDL kolesterol ( $< 50$  mg/dL)
- Artmış açlık glukoz seviyesi ( $\geq 100$  mg/dL) ya da önceden tesbit edilmiş diyabet

Metabolik sendrom etyolojisinde başta insülin direnci olmak üzere; adipoz dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur, ancak etyopatogenez halen net olarak anlaşılabilmiş değildir. Tedavide öncelikle temel bozukluk olarak görülen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır ve metabolik sendromun her bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır. Öncelikle hastaların yaşam tarzı değişikliği yapması (kilo verme, egzersiz, sağlıklı beslenme, sigaranın bırakılması vb.) sağlanmalıdır (74).

### **2.1.6 Polikistik Over Sendromu ile Birlikte Düşünülmesi Gereken Ayırıcı Tanılar**

PKOS için tanısal bir testin olmayışı, anovulasyon ve hiperandrojenizmden oluşan geniş klinik çeşitlilik ile birlikte olması, benzer klinik görünümü hastalıkların göz önünde bulundurulmasını ve dışlanmalarını gerektirir. Bu benzer klinik hastalıklar fonksiyonel ve neoplastik süreçlerdir. Fonksiyonel hastalıklar overyan hipertekozis, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve Cushing hastalığıdır. Neoplastik grupta ise over ve adrenal glandların androjen salgılayan tümörleri bulunur.

#### **2.1.6.1. Overyan Hipertekozis**

Hipertekozis nadir görülen bir proliferatif durumdur. Overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücreleri adacıkları vardır. Teka hücrelerinin tutulumu minimal veya aşırı olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede sıkı yapılı, irileşmiş overler gelişebilir. Bu bulgular PKOS'dakinden belirgin derecede farklıdır. İlginç olarak hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddetiyle orantılı

değildir (75). Bu hipertekotik dokunun gonadotropin stimulasyonuna hipersensitif olabileceğini gösterir. Çünkü serum LH değerleri genellikle normal seviyelerdedir.

Belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonları nedeniyle, bu kadınlarda şiddetli hirsutizm görülür. Bu hastalıkların önemli bir yüzdesi aynı zamanda kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri gösterirler. GnRH verilmesinin androjen yapımını dramatik bir şekilde azalttığına görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli overyan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle sirkülasyondaki insülin seviyesinin önemli ölçüde yükselmesiyle belirgin insülin rezistansı vardır. Ayrıca bu hastalar obezdirler ve bunlarda akantozis nigrikans bulunur.

#### ***2.1.6.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi***

Konjenital Adrenal Hiperplazi'yi (KAH) oluşturan birkaç enzimatik defekt arasında 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu PKOS'u en iyi taklit edendir. Bu eksiklikle 17-alfa hidroksiprogesteron birikir, bu da menstruel siklusun foliküler fazındaki değer ile karşılaştırıldığında, bu hormonun anormal yükselmesine yol açar. 17-alfa hidroksiprogesteron bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması, artmış androstenedion, testosteron ve sonuçta hiperandrojenizme yol açar. Klinik görünümün PKOS'dan ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsutizm, kliteromegali, ailyal eğilim ve kısa boy gibi KAH 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır. Bu hastalık otozomal resesif kalıtsal yolla geçer. Kısa boy için bir izah bilinmemektedir.

Morfolojik olarak overlerin PKOS'dakine benzer görüldüğü bildirilmiştir. Periferal kistik foliküllerin varlığı zıt bir bulgu ise de kapsül genellikle sıkı ve kalındır. İkinci enzim eksikliği 11-beta hidroksilazdır. Bu enzim eksikliği 17-alfa hidroksiprogesteron bu enzimin yakın prekürsörü olan 11-deoksikortizolde artma nedeniyle hafif hirsutizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon genellikle bu hastalığı KAH'ın 21-hidroksilaz formundan ayırt eder.

### **2.1.6.3. Cushing Sendromu**

Cushing sendromunun klinik görünümü primer olarak adrenal tümör veya artmış ACTH üretimi nedeniyle aşırı kortizol salgısı ile oluşur. Akciğer adenokarsinomunda olduğu gibi nadir durumlarda ektopik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakalarda, artmış ACTH üretimi pitüiter tümör nedeniyledir. PKOS tanısını hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstrüel düzensizlikler mevcuttur. Ay benzeri yüz, buffalo hörgücü, hipertansiyon, kas kaybı, abdominal stria ve osteoporozis gibi ilave belirtiler primer problem olarak kortizol fazlalığını gösterir. Sirkülasyondaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadien ritmin kaybı ve deksametazona cevap olarak süpresyonda yetersizlikle karakterize anormal kortizol sekresyonu vardır. KAH'ın tersine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS'un tipik değişiklikleri görülmez.

### **2.1.6.4. Androjen Üreten Tümörler**

Androjen üreten tümörler over ve adrenal glanddan gelişebilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo tedrici olarak ortaya çıkarken, neoplastik süreçler oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içerisinde bu lezyonlar şiddetli hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegaliyle virilizasyonu ortaya çıkarabilir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddeti androjenik belirtilere rağmen, bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit edebilir.

Bazen hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısıyla birlikte olabilir. Menstrüel siklusların bozulması irregüler kanamadan amenoreye kadar değişebilir. Semptomların ani başlaması tanıda önemli bir rol oynar. Bazı örneklerde, overyan tümörü düşündürülen bir pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir.

### **2.1.7 Polikistik Over Sendromunda Tedavi**

PKOS'da tedavi hastanın semptomlarına yöneliktir, hastalığın uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. Tedavi hedefleri; hiperandrojenizmin kontrol altına alınması, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir ve PKOS gelişimi üzerinde önemli



etkisi olduğu anlaşılan insülin direncinin insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla tedavisi de tedavi seçenekleri içinde yer almaktadır (76).

### ***2.1.7.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri***

PKOS'da görülen obezite; anovulasyon, düşük ve preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili bir durumdur (77), ayrıca obezite tedaviye yanıtızlığa da neden olmaktadır (78). Hastaların vücut ağırlıklarının %5 kadarının kaybı dahi menstrüel siklusların düzelmesine ve ovulasyonun gerçekleşmesine olanak sağlar (77,79). Kilo kaybı ile androjen seviyeleri gerilemekte, SHBG düzeyleri artmakta ve insülin direnci azalmaktadır (80). PKOS'da kilo vermek için kullanılan diyet türünün önemli olmadığı düşünülmektedir (81), ayrıca bu hastalarda düzenli egzersiz de önerilmektedir ve düzenli egzersizin insülin direncinde azalmaya yol açtığı da bilinmektedir ancak egzersiz tipi ve süresi ile ilgili net bir bilgi henüz mevcut değildir (80).

### ***2.1.7.2 Ovulasyon İndüksiyonu***

PKOS'da anovulasyon; düşük FSH konsantrasyonları ve antral follükülün maturasyonunun son evrelerde durması ile ilişkilidir. LH, androjen ve insülin fazlalığı bu süreçte tek başlarına veya birlikte direkt veya indirekt bir rol oynamaktadırlar (83).

### ***Klomifen sitrat***

Bir östrojen reseptör antagonisti olan klomifen sitrat; östrojen sinyal yolunda negatif geribildirim yoluna müdahale ederek FSH'nın etkinliğini artırmaktadır. Artan FSH follüküler büyümeyi sağlar ve LH piki ile ovulasyon gerçekleşir. PKOS'lu hastalarda klomifen sitrat ilk sıra tedavi seçeneğidir, ekonomik, az yan etkili ve sıkı monitörizasyon gerektirmeyen bir ilaçtır (78), ancak ileri yaş ve BKİ>30 olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (83). Klomifen sitrat ile %75-80 oranında ovulasyon sağlanabilmekte ancak gebelik yaklaşık %20 olguda mümkün olabilmektedir (83,84).

## Metformin

Metformin, biguanid yapıda bir oral antidiyabetiktir. Metformin geleneksel bir antidiyabetik ilaç olarak bilinir, ancak PKOS, akantozis nigrikans, tip 2 DM ve metabolik sendrom gibi pek çok farklı klinik durumda da kullanımı mevcuttur (85,86).

Metforminin primer klinik etkisi; hepatik glukoz üretimini baskılamasıdır, aynı zamanda barsaklardan glukoz emilimini azaltırken, periferik dokularda insülin duyarlılığını da artırmaktadır (87-88). Ayrıca metformin kilo kaybına neden olmakta, bel kalça oranını düşürmekte, LDL ve TG seviyelerini azaltırken, HDL seviyelerini artırmaktadır (86,89). Metformin, insülin düzeylerini düşürür, ovaryan androjen biosentezindeki insülin etkisini değiştirir ve PKOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonunu iyileştirir, ayrıca direkt olarak ovaryan glukoneogenezi inhibe ederek ovaryan androjen üretimini de azalttığı gösterilmiştir (90).

Metformin kullanımı ile PKOS'lu kadınlarda menstrüel sikluslar düzelir, 18 ovulasyonda iyileşme meydana gelir (91). En sık görülen yan etkisi bulantı ve diyare olan metforminin, bu etkilerinden dolayı, tedavi sırasında titre edilerek uygulanması önerilmektedir, ayrıca kullanımı sırasında vitamin B12 eksikliği de görülebilir (92).

Metforminin böbrek, kalp, karaciğer ve solunum yetmezliği ve sepsis gibi organ disfonksiyonuna neden olan hastalıklarda laktik asidoz yapıcı etkisi bulunmakta olup bu hastalıklarda kullanılmaması veya kontrollü olarak kullanımı önerilmektedir. Gebelikte oral antidiyabetik ajanlar teratojenik kabul edilmelerine karşın, metformin kullanımının güvenli olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur (93). Metforminin insülin direnci ve endotel fonksiyonları üzerinde yararlı etkileri olduğu da gösterilmiştir (85). Diğer taraftan, metformin ilavesi, OKS ile indüklenen kardiyometabolik yan etkilerin önlenmesinde faydalı olabilir (94). Metformin, aktive protein kinazı (AMPK) tetikleyerek ve CRP'yi azaltan pleotropik etkileri ile tip 2 DM mortalitesini ve kardiyovasküler olayları azaltır, vasküler fonksiyonları iyileştirir (95). Hipertansif hastalarda metforminin kan basıncını azalttığı ve regüle ettiği gösterilmiştir (96). Metformin ayrıca vasküler fonksiyonları geliştirerek damar sistemi üzerinde doğrudan etki de göstermektedir (97). Sasaki ve arkadaşları

köpeklerde, endotelial nitrik oksit sentaz ve plazma nitrik oksit seviyelerinin fosforilasyonunun metformin ile arttığını göstermişlerdir (98). Diamanti-Kandarakis ve arkadaşları damar fonksiyonlarının bozukluğu ile ilişkili glikasyon ürünlerinin (advanced glycated end products, AGE), PKOS'da metformin tedavisi ile azaldığını saptamışlardır (95,99). Metformin tedavisinin nitrik oksit sentezini artırarak oksidatif stresi azalttığı ve aort gerginliğini iyileştiriyor olabileceği düşünülmektedir (95). Troglitazon, rosiglitazon ve pioglitazon da PKOS'da kullanılabilir (100) , ayrıca D-chiroinositol'ün de PKOS'lu kadınlarda ovulasyon sıklığını ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (101). Günümüzde troglitazon ve rosiglitazon kullanımdan kalkmıştır.

### **Aromataz inhibitörleri**

Anastrazol ve letrozol gibi selektif aromataz inhibitörleri, umut vadeden ovulasyon indükleyici ajanlardır, reversibl ve yüksek etkinlikte olan bu ajanlar, hipotalamohipofizer akstan östrojen üretimini engellemekte ve böylece GnRH ve FSH düzeylerinde artışa neden olmaktadır (102).

### **Gonadotropinler**

Klomifen sitrata dirençli PKOS'lu kadınlarda bir diğer seçenek; gonadotropinlerdir, ancak kullanımlarındaki asıl engel, çok sayıda follikül gelişimini provoke ederek ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoklu gebelik riskini artırmalarıdır (103).

### **Laparoskopik ovaryan diatermi**

Klomifen sitrata dirençli ve gonadotropin uygulanması sonrasında yakın monitarizasyona uygun olmayan PKOS'lu hastalarda, laparoskopik olarak elektrokoter veya lazer yardımı ile overde perforasyon oluşturmak suretiyle yapılan bir tedavidir ve gonadotropinlere kıyasla daha az çoklu gebelik riskine sahiptir (104).

### **İn vitro fertilizasyon teknikleri**

Bu teknikler; klomifen sitrat, gonadotropinler ve letrozol ile başarı sağlanamamış PKOS'lu hastalarda tercih edilebilirler (77).

## **Menstrüel disfonksiyon tedavisi**

Kronik anovulasyon, artmış endometrial hiperplazi ve karsinom ile ilişkili olabileceğinden, siklik progesteron ya da OKS kullanımı bu hastalarda önerilmektedir, ayrıca bu sayede azalan androjen üretimi de PKOS'lu hastalara fayda sağlamaktadır (105).

### ***2.1.7.3 Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi***

PKOS'lu hastalarda androjen ilişkili semptomlar kişiden kişiye farklılık göstermektedir ve bazı hastalarda hirsutizm ön planda iken, bazı hastalarda akne veya alopesi yakınması mevcuttur (106).

#### ***2.1.7.3.1 Hirsutizm Tedavisi***

##### **Oral kontraseptifler**

Gebelik düşünmeyen kadınlarda OKS verilebilir, OKS'ler hipofizer LH sekresyonunu inhibe ederek ovaryan androjen üretimini azaltırlar, ayrıca östrojen komponenti karaciğerden SHBG üretimini artırır ve dolaşan serbest androjeni azaltır, ayrıca OKS'ler; adrenal androjen sekresyonunu azaltırlar, testosteronun periferde dihidrotestosterona dönüşümünü ve dihidrotestosteronun androjen reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederler (82,107). PKOS'lu hastalarda OKS seçimi önemlidir ; çünkü pek çok progestin çeşitli androjenik etkilere sahiptir, yeni OKS'ler norethindrone, desogestrel, norgestimate gibi düşük androjenik etkili progestinler muhteva ederler ve siproteran asetat ve drospirenon ise androjen reseptör antagonisti gibi fonksiyon görürler (108). Siproteran asetat aynı zamanda 5 $\alpha$  redüktaz aktivitesini de inhibe ettiğinden dihidrotestosteron etkinliğini azaltmak suretiyle daha potent bir etkinlik sergiler (109). Östrojen ve progesteron kombinasyon tedavisi PKOS'da hirsutizm ve akne tedavisinde önemli bir alternatif olmaya devam etmektedir (110), ancak OKS'lerin olumsuz etkileri olarak diyabet ve hipertansiyona eğilim gibi kardiyovasküler olaylarda olası bir artıştan bahseden bazı tartışmalı veriler bulunmaktadır, ayrıca yapılan bazı çalışmalarda yüksek doz OKS alan hastalarda, arteriyel sertlikte insülin direnci ile ilişkili olarak bir artış olduğu

gözlenmiştir (111-112). OKS'lerle ilgili endişe veren bir başka konu da, lipid profili üzerindeki olumsuz etkileridir (113).

### **Antiandrojenler**

Spironolakton, siproteran asetat ve flutamid gibi antiandrojenler; androjen bağlayıcı reseptörler üzerinde yarışmalı inhibisyon yaparak ya da androjen üretimini azaltarak etki gösterirler (114).

**a. Spironolakton** Bir aldosteron antagonistidir ve doz bağımlı olarak yarışmalı androjen reseptör inhibisyonu yapar, ayrıca  $5\alpha$  redüktaz aktivitesini de inhibe eder. 100-200 mg/gün dozunda uygulandığında antiandrojenik etkiye sahiptir. Spironolakton ve OKS'ler birlikte verildiklerinde sinerjistik bir etki sergilemektedirler bu nedenle birlikte kullanılabilirler (115). Spironolakton genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, tek başına yüksek dozlarda verildiğinde; yorgunluk, postural hipotansiyon ve sersemlik yapabilir ve menstrüel irrégülariteye neden olabilir.

**b. Siproteran asetat** Kuvvetli bir progestasyonel ajandır ve hem gonadotropin sekresyonunu inhibe eder, hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder. Genelde iyi tolere edilmesine karşın; hastalarda baş ağrısı, bulantı, kilo artışı, memede hassasiyet, libido kaybı ve hepatotoksisite görülebilir (115,116).

**c. Flutamid** Progestojenik etkisi olmayan selektif bir nonsteroidal ilaçtır, prostat kanserinin tedavisinde de kullanılır; testosteron ve dihidrotestosteronun reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder (117).

**d. Finasterid**  $5\alpha$  redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrotestosteron üretimini baskılar (118).

**e. Glukokortikoidler** Adrenal androjen fazlalığı durumunda tercih edilirler ve aksi halde PKOS'lu hastalarda uzamış kullanımı önerilmemektedir.

**f. GnRH agonistleri** OKS'lere yanıtız olan hastalarda etkilidirler (119). GnRH agonistleri, pitüiter inhibisyon ile androjen ve östrojen sekresyonunu azaltır

ancak östrojen eksikliği çeşitli klinik problemlere yol açacağı için tedaviye düşük doz OKS eklenmesi önerilmektedir ancak bu tedaviler pahalıdır.

### **Epilasyon**

Tüülenme artışı olan PKOS'lu hastalarda elektrolizis ve lazer kullanılabilir, lazer tedavisi daha pahalı olmasına rağmen daha hızlı ve daha az ağrılıdır (120).

### **Topikal tedavi**

Eflornitin hidroklorid, bir ornitin dekarboksilaz inhibitörüdür ve yüz bölgesindeki hirsutizmin tedavisinde kullanılır, lazer tedavisi ile kombine edilebilir, etkisinin ortaya çıkması için 6-8 hafta gerekmektedir (121).

#### ***2.1.7.3.2 Akne Tedavisi***

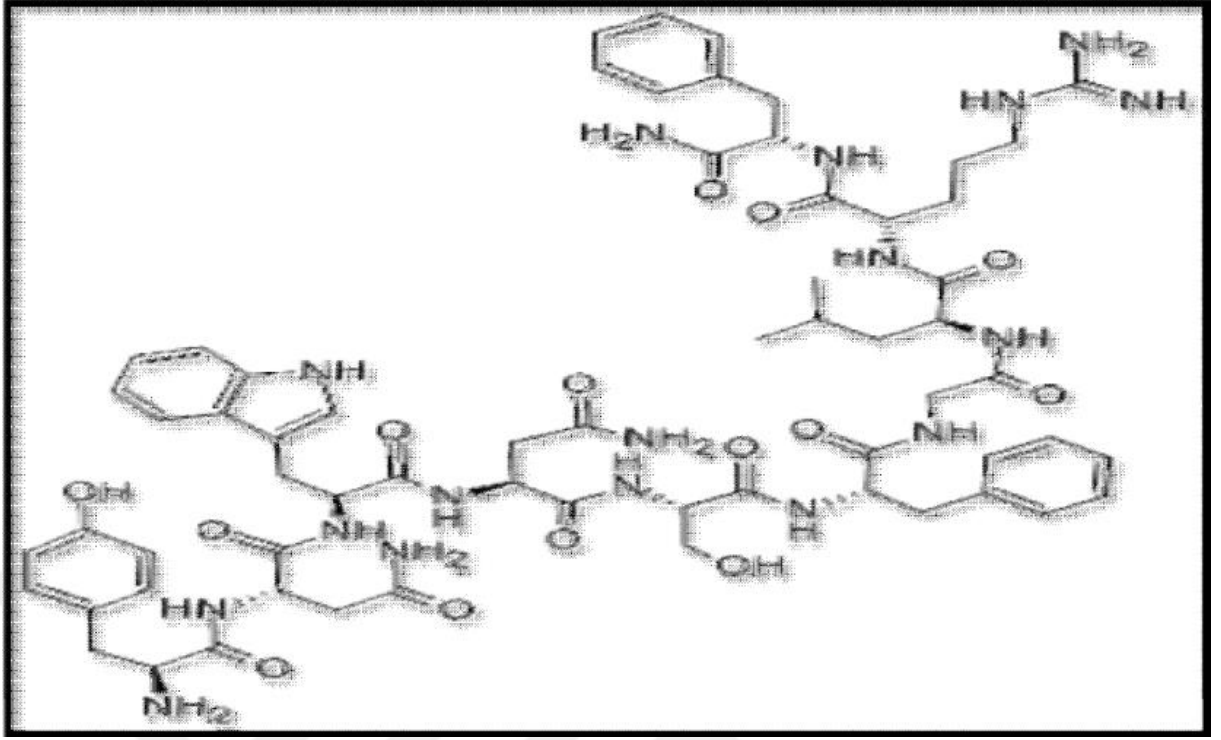
OKS ve antiandrojenler akne tedavisinde başarılı bir biçimde kullanılabilirler, OKS tedavisi ile 3-6 ayda inflamatuvar akne miktarında %30-60 oranında azalma gerçekleşmektedir (122).

#### ***2.1.7.3.3 Alopesi Tedavisi***

Alopesi ile ilgili yapılmış uzun süreli bir çalışma yoktur ancak genelde tedavide OKS ve antiandrojenler kullanılmaktadırlar. Siproteran asetat ve finasteridin de alopesi üzerinde bir miktar etkili olduğunu gösteren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (123).

## **2.2 KİSSPEPTİN**

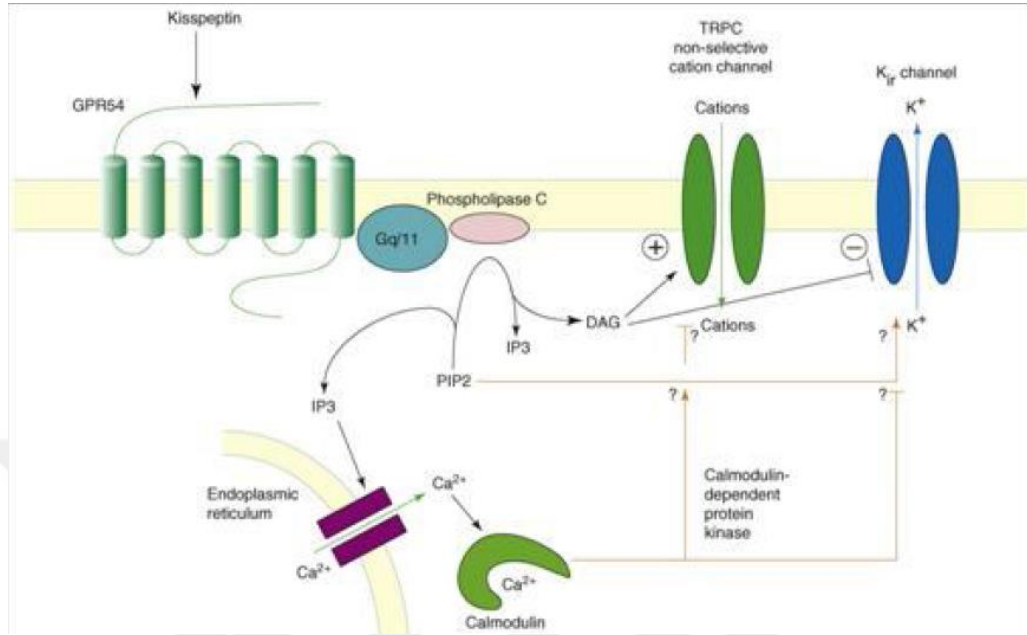
Kisspeptinler, Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan RF-Amid yapıda bir nöropeptid ailesidir (C-terminal'de arginin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir). Bu genin ürünü öncül kisspeptin, 145 amino asit içeren Kiss-1 proteindir.



**Şekil 6.Kisspeptin Molekülü (8)**

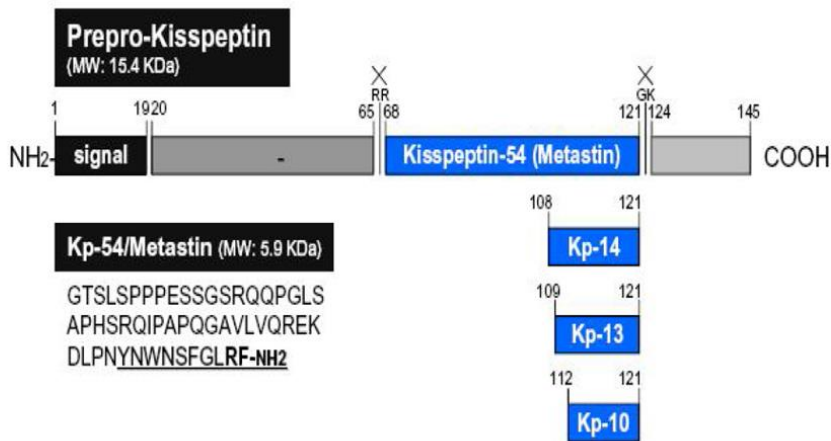
Kiss-1 geninin ürünleri meme kanseri ve melanoma metastazını baskılar, bu nedenle Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü “metastin” (aka kisspeptin54) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları kisspeptin-54’ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden “kisspeptinler” adı verilmiştir. Bu ürünlerin hepsi GPR54 reseptörüne bağlanıp aktive etmektedirler (124). GPR54 ve ligandı ilk olarak kanser araştırmaları yapan bir grup biyolog tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar tarafından GPR54 reseptörüne ait ligandın meme kanseri ve melanomalarda tanımlanmış olan bir metastaz süpresör geni olan Kiss-1 geninin ürünü olduğu gösterilmiştir. Kiss sözcüğündeki “ss” takısı süpresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Hershey, Pensilvanya’da keşfedildiği için bu yörenin meşhur Kiss çikolatasına ithafen “Ki” öneki getirilerek gene Kiss-1 geni adı verilmiştir (8). Kisspeptin’in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz- C aktive olur ve intrasellüler inozitol trisfosfat ve Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu artar, ERK ve p38 mitojen-aktifli protein kinaz yolu aktive olur (7, 125). Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin direk ya da indirek olarak

üreme-nöroendokrin aksı üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir (126). Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asit kalıtı içeren metastindir.



Şekil 7. Kisspeptinin Etki Mekanizması

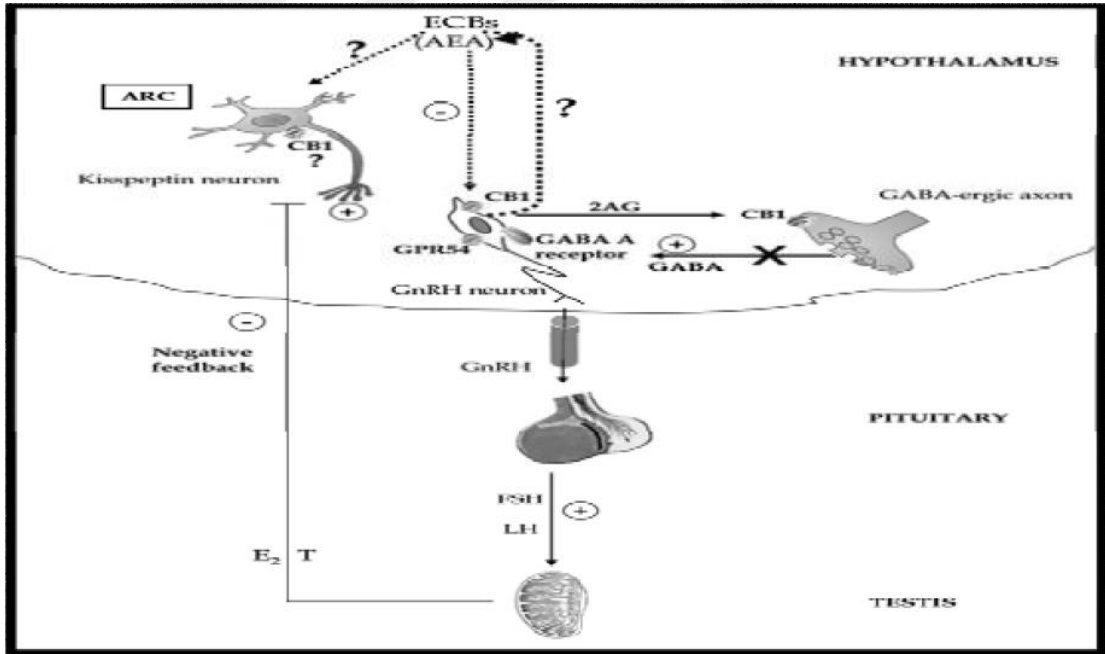
Bunun yanısıra 10, 13 ve 14 amino asit kalıtı içeren daha kısa formları (kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10) da doğal olarak bulunmaktadır. Metastinde olduğu gibi bütün kisspeptin formlarının C-terminal'inde Arg-Phe-NH<sub>2</sub> motifi bulunur (127).



Şekil 8. 145 Aminoasit içeren Kiss-1 Proteininden Kisspeptin-14, Kisspeptin-13 ve Kisspeptin-10 Oluşumu



Pankreas adacıklarında GPR54 ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptin ve GPR54'ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu belirlenmiştir. Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği, A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ratlarda intravenöz verilen kisspeptin-10'un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı kisspeptin-13'ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmediği tespit edilmiştir (128). Overlerde lokal olarak sentezlenen kisspeptin'in ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürölmüştür. Periferal dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini aşarak ve/veya direk GnRH nöronları üzerine etki ederek fonksiyonlarını göstermektedirler.

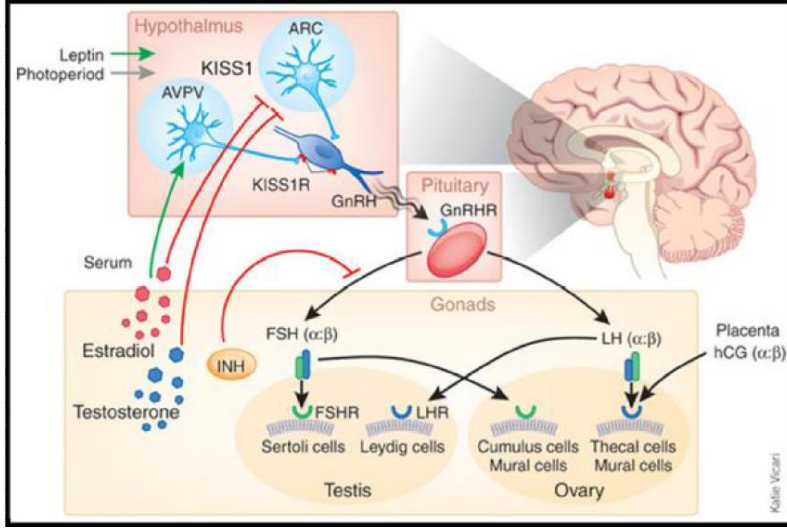


**şekil 9. Kisspeptin'in Nöroendokrin Sistem Üzerine Etkisi (124)**

Kiss-1 ve GPR54 ekspresyonundaki değişikliklerin ergenlik yaşının belirlenmesinde etkin olduğu düşünölmektedir (124). Gottsch ve arkadaşları 2004 yılında beynin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larının eksprese olduğunu göstermişlerdir (129). Bu bölgeler arcuat nükleus, periventriküler

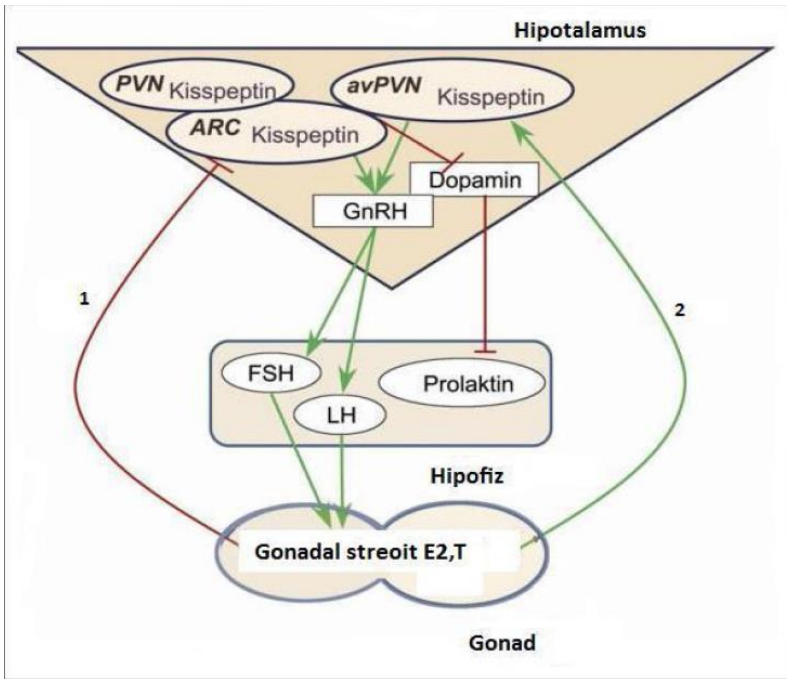
nükleus (PeN) ve anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV)'dur (129). Seminara ve arkadaşları farelerdeki GPR54 geninin delesyonu sonucunda farelerin ergenliğe geçemediğini göstermişlerdir (130). De Roux ve arkadaşları (131) ve Seminara ve arkadaşları (130) eş zamanlı olarak yaptıkları çalışmalar sonucunda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş hastaların çoğunun GPR54 mutasyonuna sahip olduğunu açıklamışlardır (130,131). Bu hastalar, GPR54 KO (knock out) fareler gibi, hipogonadotropik hipogonadizm ve ergenliğe geçememenin dışında sağlıklıdırlar. GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler bu özelliğinden dolayı kisspeptin-54 metastin olarak da bilinmektedir. Bu etkiyi odak noktadaki adhezyon kinazı indükleyerek gösteriyor olabilir. Bu indüksiyon hücrelerin yapışarak bir arada kalmasını sağlar.

Vücut kitle indeksi ve beslenme, ergenlik yaşının belirlenmesinde rol oynayan önemli faktörlerdir. Leptin sinyalizasyonundaki bozukluklar (reseptör ve peptid düzeyindeki) obezite ve hipotalamik hipogonadizme neden olur. Leptin eksikliği olan farelerin arkuat nükleusundaki Kiss-1 mRNA düzeyinin düşük olduğu ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir. Diabetik sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise yine leptin tedavisi ile hipotalamustaki Kiss-1 mRNA düzeyinin normal düzeylere ulaşabildiği fakat insülin replasmanının ise hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda oluşan sinyaller medyan eminenslerden portal hipofizer dolaşıma GnRH salınmasını sağlar. GnRH hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir. Kisspeptinlerin GnRH nöronlarındaki yegane reseptörünün GPR54 olduğu ve birincil işlevinin de GnRH sekresyonunu desteklemek olduğu düşünülmektedir (129).



**Şekil 10. Kisspeptin ve Gonadal Aks (129)**

Kisspeptinin hipotalamo hipofizer gonadal aks üzerindeki bu etkilerinden dolayı polikistik over sendromunun etiyopatogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca polikistik over sendromunda görülen hiperandojenizm, reproduktif ve metabolik değişikliklerin, kisspeptin molekülünün gonadal aksda oluşturmuş olduğu etkilere bağlı olabileceği düşünülmektedir (7,132)



**Şekil 11. Östrojen ve Testesteronun, Arkuat ve AVPV'deki Kiss-1 Ekspresyonu**

**Üzerine Olan Etkisi**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGU SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (18-39 yaş), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan (kronik oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, transvajinal ultrasonografik olarak overlerinde  $\geq 12$  subkapsüler folikül) kadınlar çalışma grubunu oluşturmuştur. Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroit disfonksiyonu, hiperprolaktinemisi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, insülin salgılanmasını ve fonksiyonunu, seks hormonları ve lipit profilini etkileyen veya değiştiren ilaç kullananlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışmaya alınmamıştır.

Yukarıda adı geçen hastalıkları olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren menses), üreme çağındaki (18-39 yaş) sağlıklı kadın olgular kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışmada parametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirme yapmak amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışılan parametrelerde normal Gaussian dağılım elde etmek yeterli olacak en az olgu sayısı “power analiz” yöntemi ile hesaplanmıştır.

#### 3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan, kendiliğinden ya da progesteron ile indüklenmiş siklusların 3-5. günlerinde, 12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden serum açlık glikoz (AKŞ), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), insülin, dehydroepiandrosterone sülfat (DHEAS), serbest testesteron, folikül-stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), Total testosteron, Kisspeptin , Glutasyon Peroksidaz , Katalaz ve Superoksid dismutaz düzeyleri çalışılmıştır.

İnsülin direncinin saptanmasında “homeostasis model assessment (HOMA-IR)” skoru [açlık insülin konsantrasyonu (mIU/L) x glikoz (mmol/L)/22.5] kullanılmıştır.

### **3.2.1. Kisspeptin,Süperoksid Dismutaz, Katalaz, Glutasyon Peroksidaz Aktivite Ölçümü**

Serumda Kisspeptin düzeylerinin ölçümü için Human Kisspeptin1 Elisa Kit (Cat. NO EA3122Hu) kullanıldı. Kitler +4 °C’den bir saat önce dışarı çıkartıldı ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kit protokolünde belirtilen 6 farklı konsantrasyonda standart hazırlandı ve 6 farklı kuyucuk kör olarak belirlendi. Çalışma standartlar ve örnekler çift tekrar olacak şekilde planlandı (50 uL). Standartların ve örneklerin olduğu kuyulara 50 uL biotinli antijen eklendikten sonra 37 °C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 1X’lik wash buffer ile 96 well 5 kez yıkandı. Sonrasında 50 uL avidin-HRP eklenip bir saat 37 derecede inkube edildi. Bilek hareketiyle dökülerek 5 kere yıkama tekrar edildi. Substrate A ve B solüsyonları hazırlandıktan sonra peş peşe 50 uL eklenerek karanlık bir ortamda 10 dakika 37 °C ‘de inkube edildi. İnkübasyonun sonunda Promega cihazında 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü. Sonuçlar ng/L olarak verildi.

Serumda SOD aktivitesinin ölçümü için Human SOD Elisa Kit (Cat. NO EA0918Hu) kullanıldı. Kitler +4 °C’den bir saat önce dışarı çıkartıldı ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kit protokolünde belirtilen 6 farklı konsantrasyonda standart hazırlandı ve 6 farklı kuyucuk kör olarak belirlendi. Çalışma standartlar ve örnekler çift tekrar olacak şekilde planlandı (50 uL). Standartların ve örneklerin olduğu kuyulara 50 uL biotinli antijen eklendikten sonra 37 °C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 1X’lik wash buffer ile 96 well 5 kez yıkandı. Sonrasında 50 uL avidin-HRP eklenip bir saat 37 derecede inkube edildi. Bilek hareketiyle dökülerek 5 kere yıkama tekrar edildi. Substrate A ve B solüsyonları hazırlandıktan sonra peş peşe 50 uL eklenerek karanlık bir ortamda 10 dakika 37 °C ‘de inkube edildi. İnkübasyonun sonunda Promega cihazında 450nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi.

Serumda Katalaz aktivitesinin ölçümü için Human Catalase Elisa Kit (Cat. NO EA3053Hu) kullanıldı. Kitler +4 °C'den bir saat önce dışarı çıkartıldı ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kit protokolünde belirtilen 6 farklı konsantrasyonda standart hazırlandı ve 6 farklı kuyucuk kör olarak belirlendi. Çalışma standartlar ve örnekler çift tekrar olacak şekilde planlandı (50 uL). Standartların ve örneklerin olduğu kuyulara 50 uL biotinli antijen eklendikten sonra 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 1X'lik wash buffer ile 96 well 5 kez yıkandı. Sonrasında 50 uL avidin-HRP eklenip bir saat 37 derecede inkube edildi. Bilek hareketiyle dökülerek 5 kere yıkama tekrar edildi. Substrate A ve B solüsyonları hazırlandıktan sonra peş peşe 50 uL eklenerek karanlık bir ortamda 10 dakika 37 °C 'de inkube edildi. İnkübasyonun sonunda Promega cihazında 450nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü. Sonuçlar KU/L olarak verildi.

Serumda Glutasyon Peroksidaz aktivitesinin ölçümü için Human GPX Elisa Kit (Cat. NO EA3696Hu) kullanıldı. Kitler +4 °C'den bir saat önce dışarı çıkartıldı ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kit protokolünde belirtilen 6 farklı konsantrasyonda standart hazırlandı ve 6 farklı kuyucuk kör olarak belirlendi. Çalışma standartlar ve örnekler çift tekrar olacak şekilde planlandı (50 uL). Standartların ve örneklerin olduğu kuyulara 50 uL biotinli antijen eklendikten sonra 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 1X'lik wash buffer ile 96 well 5 kez yıkandı. Sonrasında 50 uL avidin-HRP eklenip bir saat 37 derecede inkube edildi. Bilek hareketiyle dökülerek 5 kere yıkama tekrar edildi. Substrate A ve B solüsyonları hazırlandıktan sonra peş peşe 50 uL eklenerek karanlık bir ortamda 10 dakika 37 °C 'de inkube edildi. İnkübasyonun sonunda Promega cihazında 450nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

### **3.3.ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

Serum örneklerinin alındığı gün, olguların bel çevresi , kalça çevresi, boy ve ağırlık ölçümleri yapılarak, bel-kalça oranı ve beden kitle indeksi (BKİ) ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplanmıştır.

### 3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm SE$ ) ile belirtildi. Çalışılan birçok parametrede normal “Gaussian” dağılım gözlemlendiği için verilerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan “T-test” metodu kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s Korelasyon Kat Sayısı” ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. GENEL ÖZELLİKLER

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu kontrollü çalışmaya yeni tanı almış Polikistik Over Sendromlu 37 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 38 olgu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun temel demografik ve temel antropometrik özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında sadece vücut ağırlığı için anlamlı farklılık izlenmiştir. ( $p<0,05$ ). Yaş, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), Gravide, Parite ve Bel/Kalça oranı için anlamlı farklılık saptanmamıştır. ( $p>0,05$ )

**Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri**

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 37) $\bar{x} \pm SE$	Kontrol Grubu (n = 38) $\bar{x} \pm SE$	P değeri
Yaş (yıl)	24,76±0,96	27,18±1,15	0,11
Ağırlık (kg)	67,44±3,02	58,88±2,08	0,021*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,56±1,01	22,50±0,76	0,107
Gravida	0,39±0,16	0,68±0,18	0,235
Parite	0,25±0,1	0,53±0,14	0,134
Bel/Kalça oranı	0,78±0,01	0,78±0,008	0,868

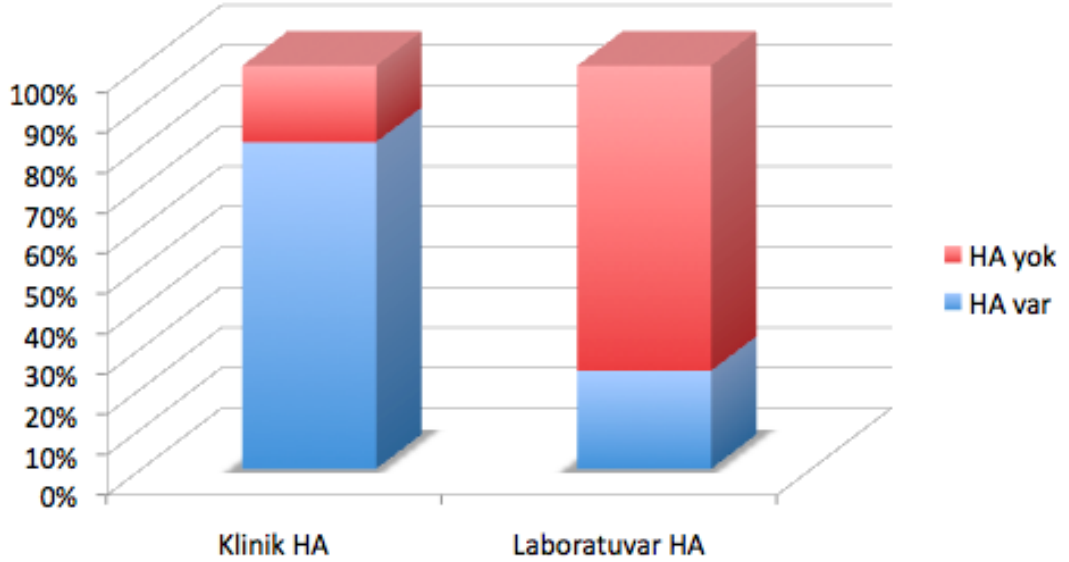
*VKİ: Vücut kitle indeksi*

*\* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )*

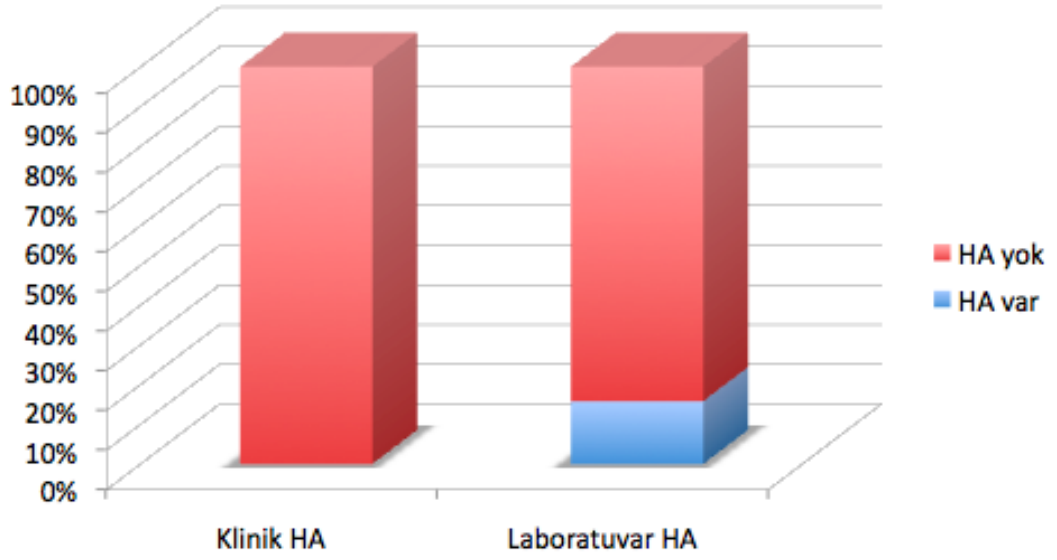


## 4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların hirsutizm durumu hem klinik hem de laboratuvar değerleri ile analiz edilmiştir. Ferriman-Gallwey skorlaması 8 ve üzerinde olan olgular klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir. Laboratuvar hiperandrojenizm için olguların testlerinin yapıldığı laboratuvardaki referans değerleri baz alınmıştır. Buna göre serbest testosteron ve/veya DHEA-S seviyeleri referans değeri üzerinde olan olgular laboratuvar hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir. Buna göre ; PKOS tanı 37 hastasının, 30 (%81,08) tanesinde klinik hiperandrojenizm, 9 (%24,32) tanesinde de laboratuvar hiperandrojenizm saptanmıştır. Kontrol grubunda ise (n=38), hiç bir olguda klinik hiperandrojenizm izlenmez iken ; 6 (%15,78) olguda laboratuvar hiperandrojenizm saptanmıştır. Bu bulgular Şekil 12 ve 13’de gösterilmiştir. Laboratuvar sonuçları Tablo 5’de gösterilmiştir.



Şekil 12. PKOS Hastalarında Hiperandrojenizm Değerlendirilmesi



**Şekil 13. Kontrol Olgularında Hiperandrojenizm Değerlendirilmesi**

Tüm çalışma grubundaki olguların, akne, saç dökülmesi, sebore ve akantosis nigrikans bulguları ayrıca değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye ilişkin sonuçlar Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubundaki Akne, Saç Dökülmesi, Sebore ve Akantozis Nigrikans Durumu**

Saptanan durum	Hasta grubu N (%)	Kontrol grubu N (%)	P değeri
<b>Akne</b>	25 (%67,6)	11 (%28,9)	0,001
<b>Saç dökülmesi</b>	16 (%43,2)	7 (%18,4)	0,025
<b>Sebore</b>	10 (%27)	4 (%10,5)	0,082
<b>A.N.</b>	4 (%10,8)	0 (%0)	u.d.

A.N: Akantozis nigrikans,

u.d: uygun değil

### 4.3. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS tanılı hasta grubunda LH seviyeleri ve LH/FSH oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ; FSH seviyeleri ise düşük bulunmuştur. Ayrıca DHEA-S ve Serbest Testesteron da hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek seviyede izlenmiştir. Ancak Açlık Kan Şekeri , HOMA-IR , Total Kolesterol , HDL , LDL , Trigliserit düzeyleri için hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

**Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları**

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 37) $\bar{x} \pm SE$	Kontrol Grubu (n = 38) $\bar{x} \pm SE$	P
FSH (mIU/mL)	5.61 ± 0,26	6,86 ± 0,4	0,01*
LH (mIU/mL)	6,70 ± 0,58	5,13 ± 0,38	0,029*
LH/FSH	1,19 ± 0,10	0,78 ± 0,06	0,001*
DHEA-S (ng/mL)	264,01 ± 21,37	207,63 ± 15,01	0,032*
S.Testesteron (pg/mL)	2,36 ± 0,21	1,79 ± 0,13	0,029*
AKŞ (mg/dL)	87,06 ± 1,32	89,05 ± 1,57	0,345
HOMA-IR	2,30 ± 0,18	2,20 ± 0,21	0,729
T.Kolesterol (mg/dL)	165 ± 5,98	153 ± 5,18	0,148
HDL (mg/dL)	56,35 ± 1,81	56,18 ± 2,10	0,952
LDL (mg/dL)	93,34 ± 4,30	93,06 ± 4,43	0,964
Trigliserit (mg/dL)	101,29 ± 11,56	88,65 ± 7,00	0,360

\* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

#### 4.4. DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada rutin laboratuvar testleri dışında her iki grup hastaya da kisspeptin, glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz ölçümü yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hasta ve kontrol gruplarında kisspeptin, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ortalama katalaz seviyesi PKOS grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Bu analizlerin sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir. Buna ilaveten, PKOS hastaları kendi içerisinde AMH (6 ng/dl altı veya üzeri) seviyesine göre 2 alt grupta incelenmiştir. Yapılan bu karşılaştırmada AMH seviyesine göre ayrılan bu iki grup arasında Kisspeptin seviyeleri AMH düşük olan grupta diğer gruba kıyasla belirgin olarak azalmış saptanmıştır (sırası ile 45,20 ng/l ve 120,19 ng/l, p=0,038)

**Tablo. 6 Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Sonuçları**

<b>Parametreler</b>	<b>PKOS Hasta Grubu (n = 37) <math>\bar{x} \pm SE</math></b>	<b>Kontrol Grubu (n = 38) <math>\bar{x} \pm SE</math></b>	<b>P</b>
<b>Kisspeptin</b>	83,69 ± 18,92	135,48 ± 36,02	0,211
<b>Glutatyon Peroksidaz</b>	132,02 ± 42,08	90,34 ± 39,35	0,471
<b>Katalaz</b>	285,73 ± 26,10	382,30 ± 39,76	0,047*
<b>Süperoksit Dismutaz</b>	198,55 ± 29,24	146,32 ± 34,40	0,251

Kisspeptin seviyeleri ile insülin direnci ve hiperandrojenizm ilişkisi PKOS grubunun içerisinde analiz edilmiştir. Bu amaçla kisspeptin seviyesi ile HOMA-IR sonuçları arasında korelasyon analizi yapılmış ve iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir (r=-0,032, p>0,05). Benzer şekilde kisspeptin seviyesi ile serbest testosteron ve DHEA-S seviyeleri arasında da korelasyon analizi yapılmış ve

korelasyon katsayıları sırası ile 0,17 ve -0,55 olarak bulunmuştur ( $p>0.05$ ). PKOS ile kontrol grubu arasında oksidatif stres parametrelerinde sadece katalaz anlamlı olarak farklı izlenmiş olup, katalaz seviyelerinin PKOS grubu içinde de kisspeptin ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korele olduğu gözlenmiştir ( $r=0,340$ ,  $p<0,05$ ).



## 5.TARTIŞMA

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülen bu çalışmada yeni tanı almış Polikistik Over Sendromlu 37 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 38 olgu analiz edilmiştir. Her iki grup arasında yaş, VKİ, gravida, parite ve bel-kalça oranları benzerdir. PKOS grubundaki 30 (%81,08) olguda klinik hiperandrojenizm, 9 (%24,32) olguda ise laboratuvar hiperandrojenizm saptanmıştır. PKOS grubunda, akne ve saç dökülmesi belirgin olarak daha fazla izlenmiştir. Beklenildiği üzere hasta grubunda LH seviyeleri ve LH/FSH oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; FSH seviyeleri ise düşük bulunmuştur. Ayrıca DHEA-S ve Serbest Testesteron da hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek seviyede izlenmiştir. Bunun yanında hasta ve kontrol gruplarında kisspeptin, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. PKOS ile kontrol grubu arasında oksidatif stres parametrelerinden sadece katalaz anlamlı olarak farklı izlenmiş olup, katalaz seviyelerinin PKOS grubu içinde de kisspeptin ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korele olduğu gözlenmiştir. Kisspeptin seviyesi ile HOMA-IR sonuçları, serbest testosteron ve DHEA-S seviyeleri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

PKOS, ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından obezite, hirsutismus, infertilite ve polikistik over morfolojisi olan bir kadında tanımlanmıştır (1). PKOS reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (%6-7) (2). PKOS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir sendromdur. Bu sendromun etyolojisi için, birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. Bu teori ve mekanizmalar; hipotalamus-hipofiz-överyen aksın normal ilişki ve işleyişinin bozulması, intraöveryen büyüme faktörlerinde değişiklik ve bozukluklar ve insülin direnci şeklinde söylenebilir.

PKOS, oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide polikistik over görünümü olarak tanımlanmaktadır (17). Bizim çalışmamızdaki PKOS grubunda da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında oligomenore-amenore, hirsutizm varlığı, serum serbest testoteron ve DHEA-S düzeylerinde artış, yüksek modifiye Ferriman-Gallway Skoru ve anlamlı yükseklik içeren ultrasonografide polikistik over görünümü vardı.

Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, vücut ağırlığı, VKİ, boy, gravide, parite, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bu durum hasta ve kontrol grupları arasında demografik ve antropometrik ölçümlerde homojenizasyon sağlandığını göstermektedir. Ayrıca bu durum da çalışmamızdaki verilerin daha güvenilir kıldığını düşünmekteyiz.

Hirsutizm PKOS'lu hastalarda en sık görülen klinik hiperandrojenizm bulgusudur ve en çok modifiye Ferriman Gallwey (mFG) yöntemi ile değerlendirilir. Skorum öncesi üç ay hastanın lazer ve elektrolizis yaptırmamış olması, 4 haftadır kıllarının alınmamış olması, 5 gündür tüyelerinin traşlanmamış olması gerekmektedir. Bu yöntemde üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 1-4 arasında puan verilerek skorlanır ve toplam mFG skoru  $\geq 8$  puan olduğunda hirsutizm olarak değerlendirilir (59). Korus ve ark. Türkiye'de yaptığı bir çalışmada mFG açısından PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir (133). Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarını mFG yöntemi ile değerlendirdik. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada da mFG skoru PCOS'lu hastalarda anlamlı olarak yüksek çıktığı gözlemlenmiştir.

Ovulasyonu ve menstrasyonu sağlayan esas hormonlar FSH ve LH'dır. PKOS'da bu hormonların salınımları bozulmuştur (111). Gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overlerdeki teka hücrelerini uyararak androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden olmaktadır. FSH ise granüloza hücrelerini uyararak androstenedionun östrona dönüşümünü sağlamaktadır. Normalde FSH, LH'a göre daha fazla salgılanırken, PKOS'da LH; FSH'ya göre daha yüksek miktarda salgılanmaktadır ve böylece androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Böylelikle daha fazla androstenedion periferal dokularda testosterona dönüşmekte ve hiperandrojenizm ortaya çıkmaktadır (19,33). Bizim çalışmada da literatür bilgileriyle doğru orantılı olarak PKOS'lu hasta grubunda LH ve LH/FSH düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamızda hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları olan serbest testosteron ve DHEA-S düzeyleri PKOS'lu

çalışma grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu veriler sonucunda klinik ve laboratuvar hiperandrojenizm bulguları hasta grubunda anlamlı olarak yüksektir ve bu da hasta seçiminin doğruluğunu göstermektedir.

PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara kıyasla insülin direnci ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (42). Bununla birlikte her PKOS hastasında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmamaktadır ve bu yüzdendir ki; insülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. İnsülin direncinin belirlenebilmesi için bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA-IR gibi birçok test vardır. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hasta ve kontrol grubunda AKŞ ve açlık insülin düzeylerine bakıp HOMA-IR değerlerini hesaplanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlarda AKŞ, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin hasta gruplarında daha yüksek bulunmuş ancak hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir.

PKOS hasta grubunda Kisspeptin seviyeleri ile insülin direnci ayrıca analiz edilmiştir. Bu amaçla kisspeptin seviyesi ile HOMA sonuçları arasında korelasyon analizi yapılmış ve iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir

PKOS ortaya çıkmasının nedenlerinden biri olarak ileri sürülen mekanizmalardan biri de; hipotalamus-hipofiz-overyen aksın normal ilişki ve işleyişinin bozulmasıdır. PKOS'lu kadınlarda anovulasyon, uygunsuz gonadotropin salgılanması ile birlikte. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) pulsatilitesindeki değişiklikler, folikül stimülan hormon (FSH)'a göre, lüteinizan hormon (LH)'ın daha fazla üretimine neden olmaktadır. Hipotalamik disfonksiyonun PKOS'un primer nedeni mi olduğu yoksa anormal steroid feedback etkisine sekonder mi geliştiği bilinmemektedir. Kiss-1 gen ekspresyonundaki problemler hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kisspeptin'in pulsatil GnRH salınımı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Kisspeptin ve hipotalamo hipofizer gonadal aks arasındaki ilişki PKOS'lu hastalardaki GnRH sekresyonundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ozay ve ark. Türkiyeden bildirdiği yakın tarihli bir çalışma PKOS hastalarında kisspeptin seviyesi, kontrol olgularına göre daha yüksek izlenmiş ancak



istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (134). Bunun nedeni PKOS grubunun da aslında yeterince homojen olamaması olarak düşünülebilir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da her iki grup arasında anlamlı düzeyde kisspeptin seviye farklılığı izlenmemiştir. Ancak PKOS grubunun kendi içerisinde daha hassas bir şekilde sınıflandırılacağı ileri çalışmalarda daha farklı sonuçlarla karşılaşmak muhtemel olabilir. Bu amaçla farklı şekilde dizayn edilmiş, geniş serili gelecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile oksidatif hasara karşı savaşan antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Oksidatif stresin birçok önemli patolojik süreçte rol oynadığı, son zamanlarda yapılan araştırma ve yayınlarda gösterilmiştir. Oksidatif stresin yol açtığı hasar; hiperglisemi, hipertrigliseridemi, obezite ve hipertansiyon gibi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin patogenezinde de önemli rol oynamaktadır .Bu yüzden bu çalışmada multifaktöriyel etyolojiye sahip PKOS' da oksidatif stress parametrelerinin seviyeleri karşılaştırılması da amaçlanmıştır. Bu hedefe yönelik olarak hasta ve kontrol grubu arasında katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz ölçümleri yapılmıştır. Bizim sonuçlarımıza göre hasta grubunda kontrol grubuna göre serum katalaz seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur, ancak glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz için anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ozer ve ark. Benzer bir çalışma dizaynında glutatyon peroksidaz ve katalaz seviyelerini PKOS olgularında daha düşük bulmuşlardır (135). Ancak onlar da kendi çalışmalarında SOD için belirgin bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızdaki bu farklı sonuç örneklem sayısı ile ilişkili olabileceği gibi, PKOS tanısının konulmasındaki farklılıklarla da ilişkili olabilir. Bu nedenle karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmek için bundan sonraki çalışmalarda standart tanı kriterlerinin yanında daha objektif parametrelerin de göz önüne alınacağı geniş serili başka çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

PKOS hasta grubu içinde kisspeptin seviyeleri ile serum glutatyon peroksidaz, katalaz ve superoksit dismutaz seviyeleri arasında korelasyon analizi yapılmış ve sadece katalaz anlamlı olarak farklı izlenmiş olup, katalaz seviyelerinin PKOS grubu içinde kisspeptin ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korele olduğu gözlenmiştir.

Bizim alışmamızda PKOS hastalarında kisspeptin seviyeleri hipernadrogenizm ve insülin direnci ile ilişkili saptanmaz iken, serum katalaz seviyeleri ile anlamlı bir şekilde korele izlenmiştir. Bu farklı sonuçların özellikle PKOS tanısındaki heterojenlikle ilişkisi olduğu ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu dűřünölmektedir.



## 6.SONUÇLAR

PKOS ve kontrol olgularını içeren bu çalışmada, hipotalamik-hipofizer-overeyen aksın normal ilişki ve işleyişinin bozulmasına neden olduğu düşünülen kisspeptin seviyelerini ve bunların insülin direnci, oksidatif stres parametreleri ve hiperandrojenizm ile ilişkisi araştırılmıştır. Genel olarak PKOS ve kontrol gruplarında kisspeptin, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz seviyeleri benzer saptanmakla birlikte, katalaz seviyeleri PKOS hastalarında belirgin olarak düşük izlenmektedir. Bu farklı sonuçların PKOS grubunun heterojen yapısından ve farklı PKOS fenotiplerinin varlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. PKOS grubunun kendi içinde yapılan analizde ise kisspeptin seviyelerinin katalaz değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği anlaşılmaktadır. Benzer bir ilişki glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz için gözlenmemektedir. Yine PKOS hastalarında kisspeptin seviyeleri ile insülin rezistansı ve hiperandrojenizm arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Ancak detaylı bir şekilde incelendiğinde PKOS olgularında, kisspeptin seviyelerinin homojen bir şekilde dağılmayıp farklı alt gruplar arasında değişkenlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu nedenle PKOS alt gruplarının daha detaylı bir karşılaştırması yapılmadan kisspeptin ile bahsi geçen parametreler arasındaki gerçek ilişkinin doğası hakkında kesin bir sonuca ulaşılması mümkün değildir. Bu amaçla kisspeptinin patofizyolojideki gerçek rolünü anlamak ve metabolik ilişkilerini çözümlenebilmek için PKOS fenotipleri ve alt gruplarını daha geniş serili bir şekilde değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-6.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 2745-9
3. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
4. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best practice and Research clinical endocrinology and metabolism.* 2006; 281-292
5. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, Culler MD, Mynatt RL, Butler AA. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1394-1402.
6. Meden-Vrtovec H, Vrtovec B, Osredkar J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(2):87-90.
7. Panidis D, Rouso D, Koliakos G. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85(6): 1-5.
8. Witchel SF, Tena-Sempere M. The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic implications. *Fertil Steril.* 2013;100(1):12–22.
9. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans; prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril.* 2005; 84(3): 766-9.
10. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):193–205.

- 11.** McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(11):1202-15.
- 12.** Khan CR, Flier JS, Bar RS, Archal JA, Gorden P. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. *New Engl J Med.* 1976;294:739-45.
- 13.** Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-116.
- 14.** Swanson M, Sauerbrie EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound.* 1981; 9:219-222.
- 15.** Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet.* 1985;1375-78.
- 16.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456–88. 153
- 17.** The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PKOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–7.
- 18.** Balen A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet.* 1999;354(9183):966–7.
- 19.** Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2004;60(1):1–28.

- 20.** Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(25):14956–90.
- 21.** Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2031–6. 65
- 22.** Daneshmand S, Weitsman SR, Navab A, Jakimiuk AJ, Magoffin DA. Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with polymorphisms in the cholesterol side-chain cleavage and 17 $\alpha$ -hydroxylase/C(17-20) lyase promoters. *Fertil Steril*. 2002;77(2):274–80.
- 23.** Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11(2):111–7.
- 24.** Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 1997;349(9057):986–90. **25.** Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Updat*. 2001;7(1):3–7.
- 26.** . Keleştimur F, Ünlühızarıcı K, Atmaca H. Polikistik over sendromu. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet* 2006; Bölüm 7:522-526.
- 27.** Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:1-17.
- 28.** Unluhızarıcı K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutuş A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:231-6.
- 29.** Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril*. 1999;71:671-4.
- 30.** Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39:151-5.

- 31.** Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1158-65.
- 32.** Keleştimur F, Sahin Y. Alternate pathway 17,20-lyase enzyme activity in the adrenals is enhanced in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;71:1075-8.
- 33.** Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 12. Anovulation and the Polycystic Ovary. 465-91.
- 34.** Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-64.
- 35.** Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:11925.
- 36.** Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107-11.
- 37.** Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, Nicolella DP, Resnick E, Berkley KJ, Sluka KA, Kwoh CK, Tosi LL, O'Connor MI, Coutts RD, Kohrt WM. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ.* 2013;4(1):3.
- 38.** Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, Nicolella DP, Resnick E, Berkley KJ, Sluka KA, Kwoh CK, Tosi LL, O'Connor MI, Coutts RD, Kohrt WM. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ.* 2013;4(1):3.

- 39.** Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity. *Metabolism*. 2004;53(3):358–76.
- 40.** Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(2):310–4.
- 41.** Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1988–92.
- 42.** Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41(10):1257–66.
- 43.** Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2694–8.
- 44.** Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroya E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999;72(1):32–40.
- 45.** Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030.
- 46.** Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Nov;31 Suppl 2:S8–S13; discussion S31–S32.
- 47.** Speroff L FM. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Sekizinci baskı. Günalp S, editor. 2014.
- 48.** Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for



insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1995;96(2):801–10.

**49.** Kobaly K, Vellanki P, Sisk RK, Armstrong L, Lee JY, Lee J, Hayes MG, Urbanek M, Legro RS, Dunaif A. Parent-of-origin effects on glucose homeostasis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2961-6.

**50.** Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, Mingrone G. Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index. *PLoS One.* 2014;9(4):e92995. 67

**51.** Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009;30(1):1–50.

**52.** Fuhmeister IP, Branchini G, Pimentel AM, Ferreira GD, Capp E, Brum IS, von Eye Corleta H. Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(3):156–62.

**53.** Markowska A, Pawalowska M, Filas V, Korski K, Grybos M, Sajdak S, Olejek A, Bednarek W, Spiewankiewicz B, Lubin J, Markowska J. Does metformin affect ER,PR,IGF-1R,B-catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer? *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):5-76.

**54.** Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obs Gynecol Clin North Am.* 2001;28(1):63–75.

**55.** Wang HS Wang TH. Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance and insulin-like growth factors (IGFs)/IGF-binding proteins (IGFBPs). *Chang Gung Med J.* 2003;26(8):540–53.

**56.** Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-1 levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(3):125–33.

- 57.** Pişkinçaya S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi. 2005;36:168-74.
- 58.** Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:397-408.
- 59.** Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.
- 60.** Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 504- 508
- 61.** Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 8 th ed. U.S.A: Lippincott Williams&Wilkins, 2011; 12: 495-533
- 62.** Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 295-304
- 63.** Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
- 64.** Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18: CD001122
- 65.** Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111-122
- 66.** 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: 141-146
- 67.** Huang I, Gibson M, Peterson CM. *Endokrin Hastalıklar. İçinde: Berek JS. (editör). Berek&Novak Jinekoloji. 14. baskı İstanbul: Nobel Matbacılık, 2011; 28: 1069-1137*

- 68.** Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453
- 69.** Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6061-6067
- 70.** Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs H. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 623- 629
- 71.** Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoproteins, and fatty acids. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 813-817
- 72.** Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062
- 73.** Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645
- 74.** TEMD Klavuzu Metabolik Sendrom, 2009.
- 75.** Judd HL, Scully RE, Herbst AL, et al. Familial hypertrichosis: Comparison of endocrinologic and histologic finding with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 117:976-982,1973.
- 76.** Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:1295-305.

- 77.** Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9:359-72.
- 78.** Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73:407-12.
- 79.** Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:137-55.
- 80.** Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:251-7.
- 81.** Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31:757-63.
- 82.** Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25-35.
- 83.** Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-66.
- 84.** Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*. 2005;20:2688-97.
- 85.** Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:749-56.
- 86.** Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1283-5.
- 87.** Bellot-Rojas P, Posadas-Sanchez R, Caracas-Portilla N, et al. Comparison of metformin versus rosiglitazone in patients with Acanthosis nigricans: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:884-9.

- 88.** Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:2696-8.
- 89.** Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80:255-8.
- 90.** Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*. 2003;79:956-62.
- 91.** Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:365-70.
- 92.** Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4593-8.
- 93.** Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002;17:2858-64.
- 94.** Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:596-609.
- 95.** Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, et al. Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2007;56:129-34.
- 96.** Helvacı MR, Sevinc A, Camcı C, Yalçın A. Treatment of white coat hypertension with metformin. *Int Heart J*. 2008;49:671-9.
- 97.** Calvert JW, Gundewar S, Jha S, et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes*. 2008;57:696-705.
- 98.** Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 2009;119:2568-77. 57

- 99.** Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:193-212.
- 100.** Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:763-75.
- 101.** 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.
- 102.** Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;92:849-52.
- 103.** Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:353-60.
- 104.** Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, et al. Efficacy of laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: relationships with chronological and ovarian age. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:329-35.
- 105.** Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update.* 2001;7:522-5.
- 106.** Nader S. Treatment for polycystic ovary syndrome: a critical appraisal of treatment options. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008; 3: 349-359.
- 107.** Azziz R. Use of combination estrogen-progestin contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. *UpToDate. Clinical Reference Library;* 2012. Accessed Dec 2, 2010.

- 108.** Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:36-42.
- 109.** Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod.* 2007;22:317-22.
- 110.** Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
- 111.** Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med.* 2008 Jan;26(1):111-20.
- 112.** Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in endstage renal disease. *Hypertension.* 2002;39:735-8.
- 113.** Creatsas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:245-52.
- 114.** Falsetti L, Gambera A, Platto C, Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:89-99.
- 115.** Kelestimur F. Diane 35 and spironolactone combination in the treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:699-700.
- 116.** Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril.* 1986;46:1015-20
- 117.** Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. A comparison between finasteride, flutamide, and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:37-40.
- 118.** Keleştimur F, Everest H, Unlühizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 2004 Mar;150(3):351-4.

- 119.** Cristello F, Cela V, Artini PG, Genazzani AR. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21:340-52.
- 120.** Haedersdal M, Wulf HC Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Jan;20(1):9-20.
- 121.** Malhotra B, Noveck R, Behr D, Palmisano M. Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:972-8.
- 122.** Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception.* 2006;73:23-9.
- 123.** Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. *N Engl J Med.* 2007;357:1620-30.
- 124.** Brown RE, Wilkinson DA, Imran SA, Caraty A, Wilkinson M. Hypothalamic kiss 1 mRNA and kisspeptin immunoreactivity are reduced in a rat model of polycystic ovary. *Brain Res.* 2012;1467:1-9.
- 125.** Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(9):448–53.
- 126.** Kriegsfeld LJ. Driving reproduction: RFamide peptides behind the wheel. *Horm Behav.* 2006;50(5):655–66.
- 127.** Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol.* 2007; 153(1-3): 132-40.
- 128.** Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration



of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys*

*Res Commun.* 2004; 320(2):383-8.

**129.** Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2004; 145(9):4073-7.

**130.** Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury

JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwino KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio

SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003; 349(17):1614-27.

**131.** De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E.

Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide

receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(19):10972-6.

**132.** Jeon YE, Lee KE, Jung JA, Yim SY, Kim H, Seo SK, Cho S, Choi YS, Lee BS.

Kisspeptin, Leptin and Retinol Binding Protein 4 in Women with Polycystic. *Gynecol Obstet*

*Invest.* 2013; 75(4):268-74.

**133.** Köşüş A, Kamalak Z, Köşüş N, Hizli D, Eser A. Clitoral and labial sizes in women with PCOS. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(1):97-101.

**134.**Emekci Ozay O, Acar B, Cagliyan E, Seçil M, Küme T. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol* . 2016 Sep ; 32(9) : 718-722 . Epub 2016 Mar 22.

**135.**Özer A, Bakacak M, Kıran H, Ercan Ö, Köstü B, Kanat-Pektaş M, Kılınç M, Aslan F. Increased



