



T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞERİF HÜRRIYETOĞLU

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR ALİ ULVİ HAKVERDİ

HATAY – 2018

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞERİF HÜRRIYETOĞLU

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. ALİ ULVİ HAKVERDİ

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu
Birimi tarafından desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Adı: Polikistik Over Sendromlu Hastalarda İnsülin Direnci ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Şerif Hürriyetoğlu

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof.Dr Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof.Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Prof.Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ
2. Doç. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU
3. Prof Dr Ali İrfan KUTLAR

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	I
II. TABLO LİSTESİ.....	III
III. ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
IV. RESİM LİSTESİ.....	V
V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	VI
VI. TEŞEKKÜR.....	IX
VII. ÖZET.....	X
VIII. ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polikistik Over Sendromu.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Tanı.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.1. Prevelans.....	5
2.1.3.2. Familyal Görüş.....	6
2.1.4. Klinik Bulgular.....	6
2.1.4.1. Hirsütizm.....	6
2.1.4.2. Menstrüel Düzensizlik.....	8
2.1.4.3. Ovaryan Morfoloji ve Polikistik Over.....	8
2.1.4.4. Obezite.....	10
2.1.4.5. Akantozis Nigrikans ve Akne.....	10
2.1.4.6. İnfertilite.....	11
2.1.5. Patofizyoloji.....	11
2.1.5.1. Hipotalamo-Hipofizer Etkileşim.....	11
2.1.5.2. Teka Hücre Fonksiyonu.....	14
2.1.5.3. Granüloza Hücre Fonksiyonu.....	14
2.1.5.4. Adrenal Fonksiyon.....	16
2.1.6. İnsülin Direnci.....	17
2.1.7. Genetik Faktörler.....	18
2.1.8. Uzun Dönem Sonuçlar.....	20

2.1.8.1 Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabetis Mellitus.....	20
2.1.8.2 Dislipidemi.....	20
2.1.8.3 Kardiyovasküler Hastalık.....	20
2.1.8.4 Kanser	21
2.1.8.5 Hipertansiyon.....	21
2.1.9 Ayırıcı Tanı.....	22
2.1.9.1 Ovaryan Hipertekozis.....	22
2.1.9.2 Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	23
2.1.9.3 Cushing Sendromu.....	23
2.1.9.4 Androjen Üreten Tümörler.....	24
2.1.10 Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme.....	25
2.1.11 Tedavi.....	29
2.1.11.1 Yaşam Tarzı Değişikliği.....	29
2.1.11.2 Hiperandrojenizm Tedavisi.....	29
2.1.11.3 Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi.....	30
2.1.11.4 İnsülin Duyarlılığını Artırıcı İlaçlar.....	30
2.1.11.5 Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi.....	31
2.2. Oksidatif Stres.....	31
2.2.1 Ürotensin 2.....	32
2.2.2 Katalaz.....	32
2.2.3 Süperoksid Dismutaz.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Klinik Değerlendirme.....	34
3.2. Kan Örneklerinin Saklanması ve Çalışılması.....	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	44

I. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: NIH/NICHHD PKOS Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2: Rotterdam PKOS Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 3: 2006 AE-PCOS Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 4: PKOS ile Ayırıcı Tanı Yapılması Gereken Klinik Durumlar.....	24
Tablo 5: ACOG 2009 Pcos Klinik Rehberi Değerlendirme Önerileri.....	28
Tablo 6: PKOS ve Kontrol Gruplarının Yaş, VKİ, Mens Sürelerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 7: PKOS ve Kontrol Gruplarının Akantozis Nigrikans, Hirşutizm, USG’de PKOS Görünümü Açısından Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 8: PKOS ve Kontrol Gruplarının İnsülin Direnci ve Fazla Kilolu Olma Açısından Karşılaştırılması.....	37
Tablo 9: PKOS ve Kontrol Gruplarının Fazla Kilolu Olma ile İnsülin Direncine Sahip Olma Açısından Karşılaştırılması.....	37
Tablo 10: PKOS ve Kontrol Gruplarının Hiperkolesterolemi ve Hipetrigiseridemi Açısından Karşılaştırılması.....	38
Tablo 11: PKOS ve Kontrol Gruplarının Hs-Crp, Ferritin, Rdw, Mpv, Demir, Prolaktin Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	38
Tablo 12: PKOS ve Kontrol Gruplarının LH/FSH Oranı Açısından Karşılaştırılması.....	39
Tablo 13: Çalışmaya Katılanların Antioksidan Değerleri Arasındaki İlişki.....	39

II. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Modifiye Ferriman Gallwey Hirşutizm Skalası.....	7
Şekil 2: Hipofizer-Ovaryan Aks ve Klinik Bulgular.....	13
Şekil 3:İnsülin Direnci ve Hiperinsülineminin PKOS'taki Yeri.....	19



III. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Polikistik Overin Ultrasonografi görüntüsü..... 9



IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AES	: Androgen Excess Society Rehberi
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ASKVH	: Atherosklerotik kardiyovasküler hastalık
ALT	: Alanin aminotransferaz
AN	: Akantozis nigrikans
Apo	: Apolipoprotein
ASRM	: American Society of Reproductive Medicine
AST	: Aspartat aminotransferaz
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKO	: Bel Kalça Oranı
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
HS-CRP	: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESHRE	: European Society of Human Reproduction
E2	: Estradiol
FGS	: Ferriman –Gallway Skorlaması
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GDM	: Gestasyonel diyabet
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	: High Density Lipoproteine
Hgb	: Hemoglobin
HOMA	: Homeostatik Model Assessment
Htc	: Hematocrit

IGF-I	: İnsülin like Growth Factor-I
IGF-2	: İnsülin like Growth Factor-2
IGFBP-I	: İnsülin like Growth Factor binding protein-I
IGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
IDF	: Uluslararası Diyabet Vakfı
IR	: İnsülin rezistansı (direnci)
K	: Potasyum
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Low Density Lipoproteine
LH	: Luteinizan Hormon
MPV	: Mean Platelet Volume
mRNA	: Messenger Deoksiribonükleik Asit
Na	: Sodyum
NIDDM	: İnsülin bağımsız diabetes mellitus
NIH	: National Institute of Health (Amerikan ulusal Sağlık Enstitüsü)
NKAH	: Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi
NO	: Nitrik Oksit
OKS	: Oral Kontraseptif
PAR	: Plazminojen Aktivatör reseptörü
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
RDW	: Red Cell Distribution Width
SHBG	: Seks Hormon Bağlayan Globülin
sT	: Serbest Testosteron
sT3	: Serbest Triiodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
TK	: Total kolesterol
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimüle edici hormon

tT : Total Testosteron
TURDEP : Türkiye Diabet Epidemiyolojisi
USG : Ultrasonografi
3 β -HSD : 3 β Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
17 α -HSD : 17 α Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
17 α -OHPG : 17 alfa Hidroksi Progesteron
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VLDL : Very Low Density Lipoproteine
WBC : White Blood Cell
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

V.TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma; Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ'ye, Doç. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU'na, Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN'e, Doç. Dr. Ayşe Güler OKYAY'a, Yrd. Doç. Dr. İlay GÖZÜKARA'ya, Yrd. Doç. Dr. Oya Soylu KARAPINAR'a, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan ÖZÇİL'e;

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, derin bilgi ve tecrübesinden sıkça yararlandığım, olgun kişiliğiyle örnek aldığım değerli tez hocam Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ 'ye;

Zorlu asistanlık sürecini paylaştığım ve çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı ; Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdullah ARPACI' ve Araştırma Görevlisi Dr Meryem Korkmaz'a ;

Fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgilerini her an yanımda hissettiğim bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anneme, babama ve kardeşlerime; hayatın her anını birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum eşim Duygu HÜRRIYETOĞLU'na teşekkür ederim.

VI.ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ

AMAÇ: Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların en sık endokrin bozukluklarından birisidir. Ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve polikistik overler ile karakterizedir. Dahası PKOS insülin direnci, obezite ve fibrinolitik profilde düzensizliklere neden olarak tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini attırır. PKOS patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Literatürdeki PKOS ile ilgili birçok çalışmada dolaşımdaki inflamatuvar moleküllerin ve oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ile oksidatif stress arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Ürotensin 2, katalaz, süperoksid dismutaz çalışmamız kapsamında incelenecek oksidatif stres radikalleridir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamız klinik ve prospektif bir çalışmadır. Örneklemeye 18 yaş üstü reproduktif çağıdaki 75 PKOS olmayan ve 75 PKOS hastası toplamda 150 kişi alınmıştır. Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde Eylül 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında başvuran hastalara yapılmıştır. Hastalara medeni durum, yaş ile ilgili sosyodemografik özellikleri içeren sorular soruldu. Sigara kullanımı soruldu. Boy ve kilo ölçümü yapıldı. Obstetrik öyküsü alındı. Mens özellikleri irdelendi. Hirşutizm ve akantozis nigrikans varlığı araştırıldı. Ultrasonografi ile ovaryan rezerv ve folikül miktarı bakıldı. Hastalardan mensin ilk beş gününde sabahleyin aç karnına kan örnekleme yapıldı. Hemogram, lipid profili, hormon profili, insülin ve açlık kan glukozu bakıldı. Ürotensin 2, süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz gibi oksidatif stres radikallerine bakıldı. Veriler toplanıp SPSS13 paket programı ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındı.

Çalışmamıza, okuma yazma bilmeyen ve onam veremeyecek durumda psikolojik rahatsızlığı olan hastalar dâhil edilmemiştir.

BULGULAR: Çalışmamıza katılan ve Rotterdam 2003 ESHRE/ASRM kriterlerine göre PKOS tanısı konan 75 hastamızın yaş ortalaması $23,1\pm 4,9$, vücut kitle indeksi ortalaması $23,6\pm 4,9$, mens süresi ortalaması $47,9\pm 26,6$ olarak bulunmuştur. Aynı şekilde PKOS tanısı dışlanan kontrol grubunu oluşturan normal bireylerdeki yaş ortalaması $27\pm 6,8$, vücut kitle indeksi ortalaması $24,1\pm 4,9$, mens süresi ortalaması $27,5\pm 8,2$ gün olarak bulunmuştur. Polikistik over sendromlu hastalarda dolaşımda çoğunlukla androjen miktarları artmış olarak tespit edilir. Çalışmamızda da total testosteron düzeyi artmış olarak bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışmamızda polikistik over sendromlu hastalarda artmış insülin direnci saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlılık arz etmektedir ($p<0,05$). Polikistik over sendromu olup vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olan (fazla kilolu) hastalarla normal kilodaki hastalar insülin direnci açısından değerlendirildiğinde fazla kilolu hastalarda insülin direnci daha çok görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). PKOS'lu hastalar hiperkolesterolemi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda beklenenin aksine daha yüksek bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). Çalışmamızda LH/FSH oranının 2' nin üzerinde olması cut-off değer olarak alınmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda hirşutizm %93 pozitif olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışma grubunda bulunan PKOS'lu hastalarda LDL kolesterol düzeyi ortalaması $94\pm 27,2$, HDL kolesterol düzeyi ortalaması $52,8\pm 13,4$, total kolesterol düzeyi ortalaması $167\pm 32,4$, trigliserit düzeyi ortalaması $97\pm 50,1$, RDW düzeyi ortalaması $13,1\pm 2,01$, MPV düzeyi ortalaması $10,1\pm 0,9$ olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$). Hs-CRP düzeyi ortalaması $3,1\pm 2,4$, ferritin düzeyi ortalaması $23\pm 20,5$, demir düzeyi ortalaması $67,4\pm 48$, prolaktin düzeyi ortalaması $10,9\pm 17,3$ olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak yine anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Oksidatif stres radikallerinden katalaz değeri ortalaması $37,4\pm 26,3$, ürotensin 2 değeri ortalaması $6,9\pm 4,8$, SOD değeri ortalaması $1,12\pm 0,55$ olarak bulunmuş olup kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek tespit edilmiştir. Bu yükseklik katalaz ve ürotensin 2

için istatistiksel olarak anlam ifade etmişken ($p<0,05$); SOD için istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

SONUÇ: Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı iken fazla kilolu ve normal kilolu hastalarda istatistiksel fark bulunamamıştır. Polikistik over sendromlu hastalarda hirsütizm ve ultrasonografide polikistik over görünümü yüksek oranda izlenmekte ve istatistiksel olarak anlamlı iken akantozis nigrikans varlığı istatistiksel olarak anlamsızdır. Polikistik over sendromlu hastalarda yüksek oranda hirsütizm (%93) izlenmekte ve istatistiksel olarak anlam ifade etmekte iken hiperkolesterolemi açısından istatistiksel olarak anlamsal fark bulunmamıştır. Androjen yüksekliği PKOS'lu hastalarda izlenmekteyken istatistiksel olarak fark yoktur. Oksidatif stres radikalleri yüksek bulunmuş olup katalaz ve ürotensin 2 için istatistiksel anlam var iken; SOD için istatistiksel olarak anlamsızdır. Geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler :PKOS, İnsülin, Ürotensin 2, Oksidatif Stres

VII.ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENT WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

OBJECTIVE: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. Ovulation is characterized by dysfunction, hyperandrogenism and polycystic ovaries. Furthermore, PCOS leads to insulin resistance, obesity, and irregularities in the fibrinolytic profession that increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. The pathophysiology of PCOS is not fully understood. Many studies on PCOS in the literature have shown increased circulating inflammatory molecules and oxidative stress markers. The aim of our study is to demonstrate the relationship between insulin resistance and oxidative stress in patients with polycystic ovarian syndrome. Urotensin 2, catalase and superoxide dismutase are an oxidative stress radicals to be investigated within the scope.

MATERIALS AND METHODS: Our study is a clinical and prospective study. Sampling A total of 150 people were enrolled in the reproductive ages of 18 years and over, 75 without PCOS patients and 75 PCOS patients. The study was performed in Mustafa Kemal University Health Practice and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between September 2016 and February 2017. Patient marital status, age questions about related sociodemographic characteristics were asked. The use of cigarette was asked. The size and weight measurement were done. Obstetrical story was taken. Hirsutism and acanthosis nigricans were investigated. Blood samples were taken on an empty stomach in the morning in the first five days of the menstrual cycles. Whole blood count, lipid profile, hormone profile, insuline and fasting blood glucose were examined. Urotensin 2, superoxide dismutase and catalase are the oxidative stress radicals were looked at. The data were collected and evaluated using the SPSS13 package program. $P < 0.05$ was considered

significant. Approval of Mustafa Kemal University Clinical Research Ethics Committee.

Patients with psychological distress were excluded if they were not able to work, illiterate or give approval.

RESULTS: In our study, the mean age of the 75 patients diagnosed with PCOS according to Rotterdam 2003 ESHRE / ASRM subjects was 23.1 ± 4.9 , the mean body mass index was 23.6 ± 4.9 , and average of mens time was 47.9 ± 26.6 . The mean age of the normal individuals constituting the control group excluding PCOS 27 ± 6.8 , average body mass index was 24.1 ± 4.9 , and average of mens time was 27.5 ± 8.2 days. In patients with polycystic over syndrome, the amount of androgens increased mostly in circulation. In our study, total testosterone level was found to be increased but not statistically significant ($p > 0.05$). In our study, increased insulin resistance was detected in patients with polycystic over sendrome and statistically significant ($p < 0.05$). Patients with polycystic over syndrome who had a body mass index greater than 25 (overweight) and normal weight patients had insulin resistance compared but not statistically significant ($p > 0.05$). Patients with PCOS were found to have lesser levels of hypercholesterolemia than the control group, but statistically insignificant ($p > 0.05$). In our study, the cut-off value of LH/FSH ratio was taken 2 and statistically significant ($p < 0.05$). In our study, hirsutism was found to be 93% positive in patients with PCOS and statistically significant ($p < 0.05$). In the study group, LDL cholesterol level averaged 94 ± 27.2 , HDL cholesterol level averaged 52.8 ± 13.4 , total cholesterol level averaged 167 ± 32.4 , triglyceride level averaged 97 ± 50.1 , RDW level averaged 13.1 ± 2.01 , MPV level averaged 10.1 ± 0.9 and when compared with the control group it was lesser but statistically insignificant ($p > 0.05$). The mean Hs-CRP level was 3.1 ± 2.4 , ferritin level was 23 ± 20.5 , iron level was 67.4 ± 48 , prolactin level was 10.9 ± 17.3 and compared with the control group, it was higher but statistically insignificant found again ($p > 0.05$). The oxidative stress radicals were found to have a catalase value of 37.4 ± 26.3 , a urotensin 2 value of 6.9 ± 4.8 and an SOD value of 1.12 ± 0.5 which was higher when compared with the control group. The height was statistically significant for catalase and urotensin 2 ($p < 0.05$); It is statistically insignificant for SOD ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: While insulin resistance was statistically significant in patients with polycystic ovary syndrome, there was no statistical difference in overweight and normal weight patients. In patients with polycystic ovary syndrome, hirsutism and usg were observed at high rate and statistically significant, while acanthosis nigricans was statistically insignificant. Patients with polycystic ovary syndrome (93%) were observed and statistically significant while there was no statistically significant difference in terms of hypercholesterolemia. There is no statistical difference when the androgen elevation is observed in patients with PCOS. Oxidative stress radicals were found to be high and there was statistical significance for catalase and urotensin 2; It is statistically insignificant for SOD. Large scaled studies are needed.

Keywords: PCOS, Insuline, Urotensine 2, Oxidative Stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu anovulasyon, klinik ve biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları ve anormal over morfolojisi ile karakterize bir sendromdur (1). Reprodüktif çağda en sık görülen endokrin hastalıktır. İnsülin direnci, dislipidemi, glukoz intoleransı ve obezite hastalığına eşlik edebilen metabolik durumlardandır (2).

Hastalığın patofizyolojisi net olarak ortaya konulamamıştır. Anormal Luteinizan Hormon (LH) sekresyonu ve insulin direncinin androjen üretimini desteklediği varsayılmaktadır. Ayrıca artmış insulin seviyeleri karaciğerden sex hormon bağlayıcı globülin (SHBG) sentezini azaltır. Bu değişiklikler biyolojik olarak serbest androjenlerin dolaşımında artmasına neden olur (3).

İnsülin direncinin nasıl oluştuğu da net olarak ortaya konulamamıştır. Bazı hastalarda insulin reseptör mutasyonu buna bağlı reseptör fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (4). Androjenler lokal folikül büyümesini bozduğu için bu hastalarda 4-8mm de foliküler arrest olmaktadır. Dominant folikül gelişmediği için ovulasyon olmamakta ve kliniğe anovulasyon semptomları ile başvuru yapılmaktadır. Artmış LH, hiperinsülinemi, overden aşırı androjen üretimi ve folikül büyümesinin bozulması kombinasyonu PKOS fenotipi, oligoovulasyon ve hiperandrojenizme neden olur (5). Hastalığın tedavisinde metformin kullanımının insulin direncini azalttığı ve ovulasyonu düzenlediği bilinmektedir (6). Metforminin hepatik glukoz üretimini azaltarak insulin sekresyonunu azaltma, glukozun intestinal emilimini azaltma, insulin duyarlılığını artırma ayrıca antilipolitik etkisi bulunmaktadır (7).

Tip 2 Diyabetis Mellitus (DM) tedavisinin kullanımının yanında PKOS hastalarında infertilite, hirsütizm, oligomenore, obezite ve Tip 2 DM önlenmesinde kullanılmaktadır. Hatta ovulasyon indüksiyonu veya İn vitro Fertilizasyon (IVF) tedavisi öncesinde metformin kullanımının gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (8). PKOS'un kronik inflamatuvar bir durum olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. İnflamatuvar mediatörlerin hastalıkta yükseldiği ve proaterojenik rol oynadığı bulunmuştur. Bu inflammatuar durumun obeziteden bağımsız olduğu zayıf PKOS'lu hastalarda da inflamasyonun olabildiği

gösterilmiştir (9).

PKOS, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı, infertilite ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir; düşükler, hiperlipidemi, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner ateroskleroz, endometriyal hiperplazi, ve endometrial kansere yol açabilir (10).

Her ne kadar PKOS, obez kadınlarda % 30-75 oranında görülsede obez olmayan kadınlarda da görülebilir (11).

Oksidatif stresin endometriyoziste açıklanamayan infertilite, oosit kalitesinde bozulma, yumurtlama düzensizliğinde rol oynadığı düşünülmektedir (12-14). Araştırmacılar PKOS ve komplikasyonlarının patogenezindeki oksidatif stresin rolünü araştırmışlardır (15). Oksidatif stres üzerinde yapılan çalışmalar, PKOS da meydana gelen komplikasyonların oksidatif ve nonoksidatif stres arasındaki dengede bozulmalara bağlanmıştır (15). Bu dengesizlik hücre membran lipidlerinde hasara yol açan lipid peroksidasyonunu sağlayan malondialdehid (MDA) gibi süperoksid radikallerini artırır. Oluşan bu zararlı süperoksid yolundaki artış katalaz ve süperoksid dismutaz gibi antioksidan moleküller tarafından daha az zararlı süperoksid radikallerine çevrilir. Aşırı süperoksid radikal oluşumu vücudun doğal antioksidan sistemini aştığı zaman, üreme hücre ve dokuları için dengesiz bir çevre oluşturur (16, 17). Bu nedenle PKOS ve infertil bayanlarda oksidan ve antioksidan durumu değerlendirmek önem arz etmektedir. Ürotensin 2 etkisini glukoz bağımlı insülin sekresyonunu inhibe ederek yapar (18). Ürotensin 2 ayrıca kendisi insülin direncine yol açar (19). Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ürotensin 2 antagonisti verilenlerde; insülin direnci ve lipid metabolizması üzerine olumlu etkiler izlenmiştir (20). Katalaz ve süperoksid dismutaz antioksidan sistemin enzimleri olup hücreleri oksidatif hasardan korur (21).

Bu çalışmamızda PKOS hastalarında insülin direnci ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik over ve Polikistik over sendromunun klinik öneminin ve patofizyolojisinin anlaşılması yaklaşık 150 yılın üzerinde bir geçmişe sahiptir. Düz, pürüzsüz kapsüllü, büyümüş, polikistik over tanımı ilk kez 1814 yılında yapılmıştır (22). 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L Leventhal, anovulasyonla bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardır. Bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler ve semptomların gerilediğini görmüşlerdir. Bunun sonucunda hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika olduğunu iddia etmişlerdir. Böylece bu durumdan etkilenmiş hastaların tanımlanmasında 'Stein–Leventhal Sendromu' terimi de kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış, Radyoimmunoassay tekniğinin gelişmesiyle birlikte biyokimyasal androjenizm belirlenebilmiş, ultrasonografi ile polikistik overler gösterilebilmiş, ilerleyen süreçte de insülin direnci – PKOS ilişkisi ortaya konmuş ve bozukluk, multisistem metabolik - reproduktif bir sendrom olarak kabul edilmiştir (23-25).

2.1.2 Tanı

PKOS'un tanısında 1990 yılında National Institutes of Health/National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferansı'nda konsensus sağlanan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu tanı kriterleri:

- 1) Kronik oligo-anovulasyon;
- 2) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi.

İlgili olabilecek diğer patolojilerin (Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi) ekarte edilmesidir.

3) Ultrasonografide polikistik over görünümü muhtemel bir kriter olarak not edilmiş olsa da bu parametrelerin gerekliliği tartışma konusudur. Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi PKOS'un en önemli

tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu tanılamada bazı PKOS'lu hastalarda hiperandrojenemi (kanda artmış androjen seviyeleri) varken klinik hiperandrojenizm (örneğin hirsütizm) bulgusu olmayabilir (Asya ırkıdaki PKOS'lu vakalar) ya da hiperandrojenizm varken beraberinde hiperandrojenemi olmayabilir. Bir diğer önemli nokta, bu konferansta oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperandrojenemi için hangi metodların kullanılacağına tanımlanmamış olmasıdır. Günümüzde oligo-anovulasyon için kabul edilen kriter yılda altı ya da daha az sayıda adet görmektir.

PKOS'lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayabileceği gibi, her polikistik overli olgu PKOS olmayabilir. NIH/NICHHD kriterine göre PKOS tanısı alan olguların yaklaşık %70'inde morfolojik olarak polikistik over izlenir. Normal menstrüel siklus öyküsü olan olguların ise %20-30'unda polikistik over görünümü olabilir.

Kan Folikül Stimüle edici Hormon (FSH) seviyesi düşük ya da normaldir. Luteinleştirici Hormon (LH) yüksekliği, LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması mutlak tanı kriteri değildir. Olguların yaklaşık yarısında kan Dehidroepiandesteron sülfat (DHEAS) seviyesi yüksektir. Kan prolaktin düzeyleri %20-30 olguda yüksektir. İnsülin direnci ve hiperinsülinizm tanı aracı olarak kullanılmaz, ancak sendromun fizyopatolojisinde major rol oynar.

European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 2003'te Rotterdam'da düzenlenen toplantı sonucunda yeni tanı kriterleri belirlenmiştir.

Hiperandrojenemi ile birlikte seyreden diğer durumlar ekarte edildikten sonra bu kriterlerden herhangi ikisinin bulunmasının PKOS tanısı için yeterli olacağı belirtilmiştir (26).

Tablo 1: NIH/NICHHD PKOS Tanı Kriterleri

1990 NIH/NICHHD Tanı Kriterleri	
1	Kronik anovulasyon
2	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve diğer kriterlerin dışlanması

Tablo 2: Rotterdam PKOS Tanı Kriterleri

Rotterdam ESHRE/ASRM Tanı Kriterleri (2003) *	
1	Oligo-anovulasyon
2	Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi
3	Ultrasonografik polikistik over görünümü

*Tanı için diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra yukarıdaki üç kriterden en az herhangi ikisinin bulunması gerekmektedir.

2006 yılında ise Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tarafından PKOS tanı kriterleri belirlenmiştir.

Tablo 3 : 2006 AE-PCOS Tanı Kriterleri

1	Hiperandrojenizm (hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi)
2	Ovaryan disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
3	Androjen salınımı ve ilgili diğer benzeri bozuklukların dışlanması

2.1.3 Epidemiyoloji

2.1.3.1. Prevelans

Polikistik over, polikistik over sendromu ile karıştırılmamalıdır. Polikistik overe herhangi bir klinik sendromda tanı konulabilmektedir (27). Polikistik over sendromunda amenore, oligomenore, hirsütizm, anovulasyon, akne ve yağlı cilt gibi androjen fazlalığının diğer bulgularını da içeren semptom topluluğuna sahip kadınlarda polikistik overler bulunabilir. Ama toplumdaki bazı normal kadınlarda da tesadüfi polikistik overler bulunabilir. İlk prevelans çalışmaları başlıca hastane çalışanları ve tıp öğrencileri olan gönüllü grupta yayınlanmıştır (27). Bu grupta polikistik over prevelansı %23 olarak bulunmuştur. En iyi prevelans çalışması 1998 de Alabama'da yapılan 18-45 yaş arası rastgele örneklenmiş 277 kadının bulunduğu; öykü, fizik muayene ve hormonal değerlerin araştırıldığı çalışma olup PKOS

prevelansı beyaz ırkta %4-4,7 siyah ırkta %3,4 olarak bildirilmiştir. Tanı kriteri olarak US-NIH kriterleri kullanılmıştır (28).

2.1.3.2. Familial Görüş

Birçok çalışmada kız kardeş ve annesi PKOS olan kadınlarda bu hastalığın ortaya çıkma olasılığının kız kardeş ve annesinde PKOS olmayan kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 29 PKOS'lu, 10 PKOS olmayan kadının ailelerinin incelendiği bir çalışmada; PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin %66'sında, annelerinin %52'sinde sendromun olduğu ve prevelansın PKOS olmayan kadınların ailelerindeki prevelanstan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (29). Kromozom 19p13.3 üzerinde insülin geni yakınındaki bölgenin; steroidogenez ve insülin üzerine etkili genlerdeki ekspresyonu değişikliği yarattığının saptanması, hastanın genetik temeli ve ailevi yönü açısından kanıtlar sunmaktadır (30, 31).

PKOS'lu hastaların erkek kardeş ve babalarının serum DHEAS düzeylerinin kontrol grubundaki kadınların erkek kardeş ve babalarınınkinden yüksek olduğu da gösterilmiştir (32).

Özet olarak bu sonuçlar PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında PKOS açısından belirgin bir risk artışının olduğunu ve bu hastalığın genetik temellerinin de olduğunu göstermektedir.

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1. Hirsütizm

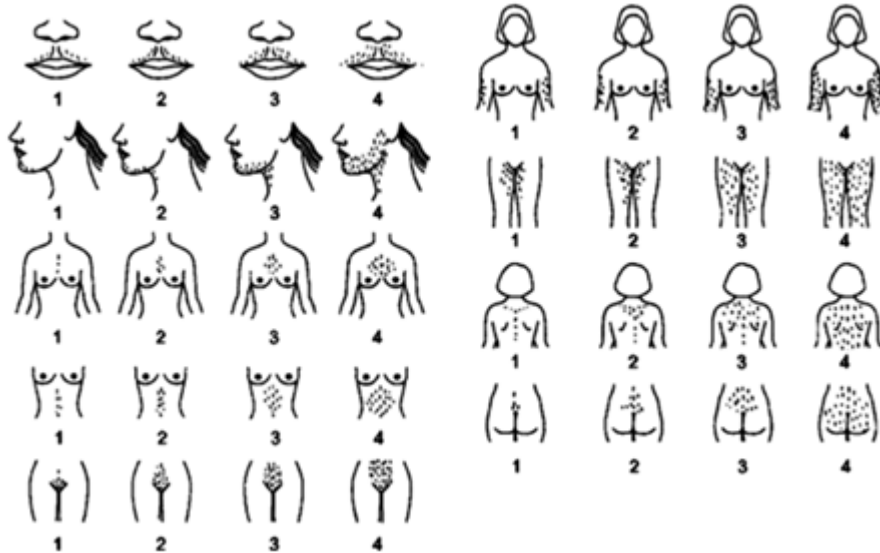
Polikistik over sendromunun en belirgin ve görsel klinik bulgusu hafiften ciddi dereceye kadar değişebilen düzeylerdeki hirsütizmdir. Hirsütizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle yüz bölgesinde üst dudaklar ve çenede, boyna uzanan tarzda, sırtın alt bölgesinde ve uyluk iç kısmında tüylenme artışı söz konusudur. Bu tüylenme paterni pubik kılların umbilikal bölgeye doğru orta hatta uzanması şeklinde de kendini gösterebilir. Daha ciddi vakalarda ise göğüs bölgesinde kıllanma görülmektedir. Seksüel kıllanma bölgesi olmadığı halde bazı vakalarda ekstremiteler ve karın

bölgesinde de kıllanma artışı görülebilir. Hirsütizm PKOS'lu hastaların yaklaşık % 70'inde görülür (33-35).

Hirsütizmin belirlenebilmesi için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman-Gallwey Skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması (mFGS) şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Bu 9 bölgedeki toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsütizm olarak kabul edilir. Hirsütizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değildir (36).

Hipotiroidizm ve obezite gibi androjen biyoaktivitesini etkileyen durumlarda da Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) seviyesindeki azalma sonucu serbest testosteron artışı nedeniyle kıllanma görülebilir. Ayrıca progresif tüylenme artışından ziyade kısa sürede, kalın, pigmente kılların ortaya çıkması neoplastik androjen üretimini akla getirmelidir.

Şekil 1: Modifiye Ferriman Gallwey Hirsütizm Skalası



2.1.4.2 Menstrüel Düzensizlik

PKOS'ta menstrüel bozukluk, düzensiz, uzun aralıklarla adet kanaması olması ya da adet kanamasının olmaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Anovulatuvar kanamalar için tipik olan, premenstrüel semptomların öncülük etmediği 'beklenmeyen, tahmin edilemeyen' kanamalar görülür. Kanama miktarı genellikle fazla değildir, ancak belirgin endometrial hiperplazi gelişen hastalarda anemi, ortostatik hipotansiyon gelişecek kadar miktar fazla olabilmektedir.

Oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarştan itibaren yılda 6'dan az adet görme şeklinde tarif edilmiştir. Amenore ise, gebelik yokluğunda, 3 ay ya da daha fazla süre menstruasyon kanamasının olmamasıdır (31).

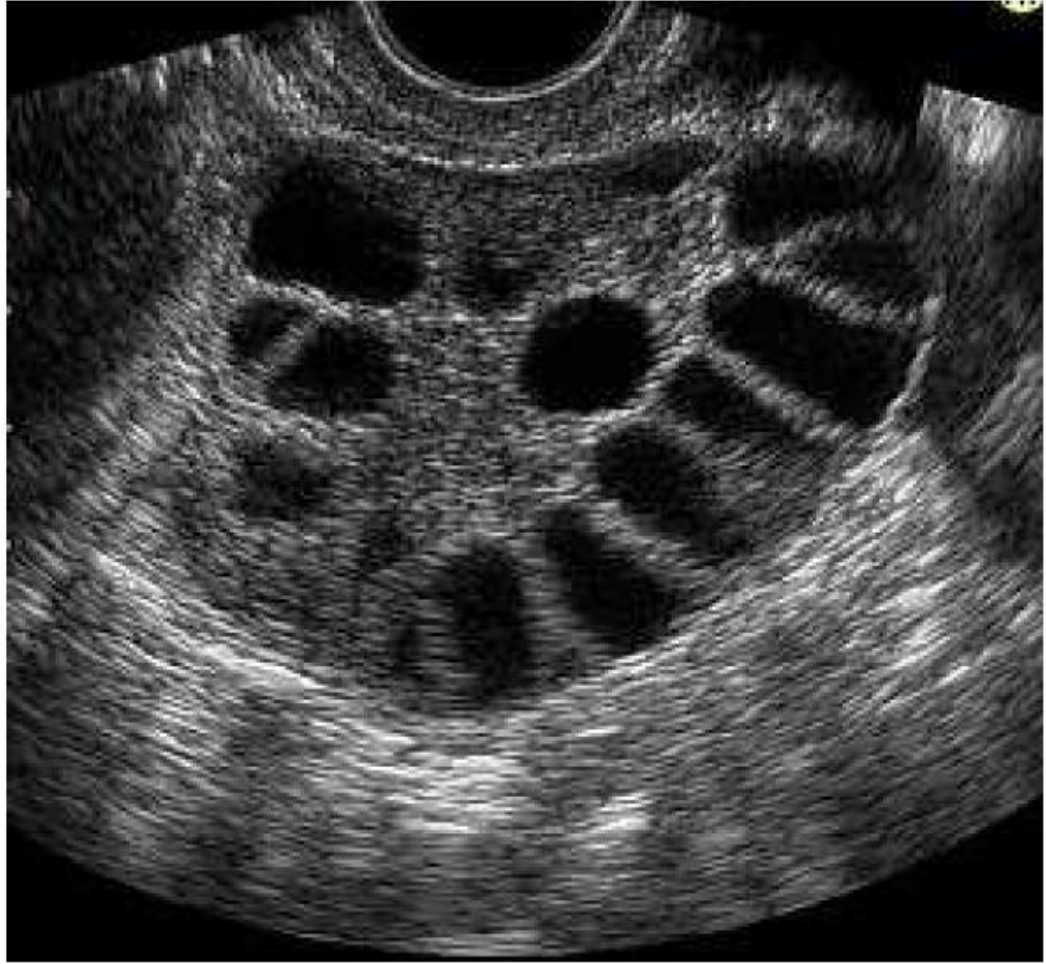
Yaklaşık %20 oranında amenore görülürken, % 5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir (37).

2.1.4.3. Ovaryan Morfoloji ve Polikistik Over

PKOS'ta overler büyümüştür. Çok sayıda periferal yerleşimli antral folikül içerirler ve merkezi stromada bir artış söz konusudur. Bu klasik polikistik over tanımı biraz modifiye edilerek; stromal alan ve foliküler dağılım göz önünde bulundurulmaksızın her bir over için 12 ve üzeri antral folikül görülmesi şeklinde düzenlenmiştir (38). Fazla miktarda antral folikül gelişiminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen normal foliküler büyümenin antral evreye kadar olduğu ve midantral evrede arrest olduğu düşünülmektedir (39).

Transforme edici büyüme faktörü beta süperaillesinin bir üyesi olan Anti-Mülleryan Hormon (AMH), küçük antral ve preantral foliküllerdeki granuloza hücreleri tarafından üretilir ve folikül gelişmesini önleyici yönde hareket eder (40, 41). PKOS'lu hastalarda AMH ekspresyonu normal kadınlara göre azalmıştır (42). Paradoksal olarak PKOS'lu hastalarda serum düzeyleri normal kadınlara göre yaklaşık iki, üç kat yüksektir. Bu da muhtemelen PKOS'taki artmış preantral folikül sayısına bağlı olan fazla üretimden kaynaklanmaktadır (43).

1986'da 10 ya da daha fazla, çapları 2 – 10 mm arasında, periferik yerleşimli antral foliküllerle birlikte %25 ve üzerinde merkezi stroma artışı olan overler, 'Polikistik Over' olarak tanımlanmaktaydı. 2004'te ise tanım 'Her bir overde 12'den daha fazla folikül izlenmesi ya da over volümünün 10 mL üzerinde olması' şeklinde modifiye edildi (44). Bu radyolojik tanımlama tedavi almakta olan hipogonadotropik hipogonadizmdeki spontan ovaryan foliküler aktiviteyi yansıtan ya da ovulasyon indüksiyonunda görülen foliküler stimülasyonu yansıtan 'Multikistik Over' görünümünü ile karıştırılmamalıdır. Normal ya da hafifçe büyümüş, 6 ya da daha fazla folikül içeren ancak bu foliküllerin periferik yerleşmediği overler; multikistik over olarak tanımlanmaktadır.



Resim 1: Polikistik Overin Ultrasonografi görüntüsü

2.1.4.4. Obezite

Obezite, ölçülen vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığının %20 üzerinde olmasıdır. Vücut kitle indeksininin 30 kg/m²'nin üzerinde olması olarak da tanımlanabilmektedir.

İlk çalışmalarda PKOS'lu kadınların yaklaşık % 50 kadarının obez olduğu saptanmış (45); fakat yakın tarihli çalışmalarda bu insidansın daha yüksek olduğu ve giderek de yükseldiği belirlenmiştir. PKOS'lu obezlerde belirgin visceral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle, kontrol obezlere göre bel-kalça oranı (BKO) daha yüksek bulunmuştur (46). Bu yağ dağılımı paterni 'Android Obezite' olarak adlandırılır ve diğer hiperandrojenizm yapan durumlarda, diabetes mellitusta ve hiperlipidemide görülebilir. 'Jinekoid Obezite'de yağ birikimi özellikle kalça ve uyluk bölgesinde olur ve sonuç olarak bunlarda bel-kalça oranı genellikle 1'den küçüktür. Bu iki obezite şeklinin ayırımında bel kalça oranı kullanılmaktadır. Bu oran, 0.85 üzerinde ise android obezite, altında ise jinekoid obezite olarak değerlendirilir (47).

Obezitenin varlığı PKOS'ta görülen klinik özellikleri etkileyen fonksiyonel anormalliklere neden olabilir. Bu durum PKOS'tan bağımsız olarak obezite ilişkili insülin direnci ve bunun sonucu olan hiperinsülinemi için de geçerlidir (46).

Obezitenin vücutta neden olduğu değişimler:

- 1) Periferal aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünün artması,
- 2) Karaciğerden SHBG yapımının azalması ve bunun sonucunda serum serbest östadiol ve testosteron düzeylerinin yükselmesi,
- 3) Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış

2.1.4.5. Akantozis Nigrikans ve Akne

PKOS'lu hastalarda artmış androjen üretimi nedeniyle pilosebace ünitelerinin aşırı uyarılması sonucunda yağlı cilt görülebilmektedir. Ancak ne yağlı cilt ne de aşırı androjen üretimi akne ile ilişkili değildir. Dolayısıyla izole bir semptom olan akne PKOS'un bir bulgusu olarak kabul edilmemelidir. Hiperandrojenemik kadınların % 5 – 50'sinde görülen Akantozis Nigrikans hiperinsülineminin şiddeti ile

doğru orantılı olarak ortaya çıkmaktadır (48-50). Ense, parmak araları, deri kıvrımları, diz ve dirsek gibi basıya maruz kalan bölgelerde simetrik, koyu, ipeksi plaklar şeklinde görölmektedir (51). Hiperandrojenik ve obez kadınlarda vulva genellikle etkilenmektedir. Akantozis Nigrikans, epidermal hiperkeratoz ve dermal fibroblast proliferasyonu ile meydana gelmektedir. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit artışı ya da melanin pigment birikimine rastlanmaz. Hiperinsülineminin regölasyonu ile birlikte koyu renk giderek açılır. Akantozis Nigrikans; hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır (52).

2.1.4.6 İnfertilite

Polikistik over sendromlu hastalarda FSH yetersizliği, LH'ın hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, folikül sıvısındaki birçok mediatör dengesinin bozulması sonucu anovulasyon veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sorun oluşturmaktadır (53, 54).

2.1.5 Patofizyoloji

2.1.5.1. Hipotalamo-Hipofizer Etkileşim

PKOS'lu kadınlarda LH'nın frekans ve amplitüdünde, 24 saat ortalama serum konsantrasyonlarında ve Gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yanıtında artış söz konusudur (55-57). Bu artmış LH salınımı ile ilgili mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kronik östrojen üretiminin, pozitif geri besleme mekanizmasıyla gonadotrop hücrelere direkt etki ederek GnRH sensitivitesini güçlendirip indirekt etki ile GnRH frekansını arttırarak LH artışına yol açabileceği de düşünölmektedir (55, 58, 59). Östradiol benzoat ile yapılan In vitro çalışmalarda östrojenin bahsi geçen etkisi gösterilmiştir. Ancak PKOS'lu hastalara uzun dönem uygulanan östronun LH seviyesini bazal değerlerin üzerine çıkaramadığı ve GnRH uyarımlı LH yanıtını arttırmadığı ortaya konmuştur (58). Alternatif olarak PKOS'lu hastalarda östrojenin GnRH salınım frekansını arttırdığı gösterilmiştir (60, 61).

Hiperandrojenizm de PKOS'taki LH artışının sorumlularından biri olarak düşünülmektedir. İn vitro androjen uygulamasının artmış GnRH salınımına neden olduğu gösterilmiştir (62). Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hiperandrojenemik hastalardaki serum LH yüksekliği ve GnRH'ya artmış LH yanıtının, hiperandrojenemi tedavisiyle androjen düzeylerinin düşmesiyle ilişkili olarak normale dönmesi de bunu desteklemiştir (63). Ancak diğer çalışmalarda androjen uygulanması ile LH artışı gösterilememiştir. Kısa süreli androjen infüzyonu gerek PKOS'lu gerek normal kadınlarda bazal LH düzeyini etkilememiştir (64). Yüksek doz androjen infüzyonu ise normal kadınlarda LH seviyelerinde düşüşe neden olmuştur (65, 66).

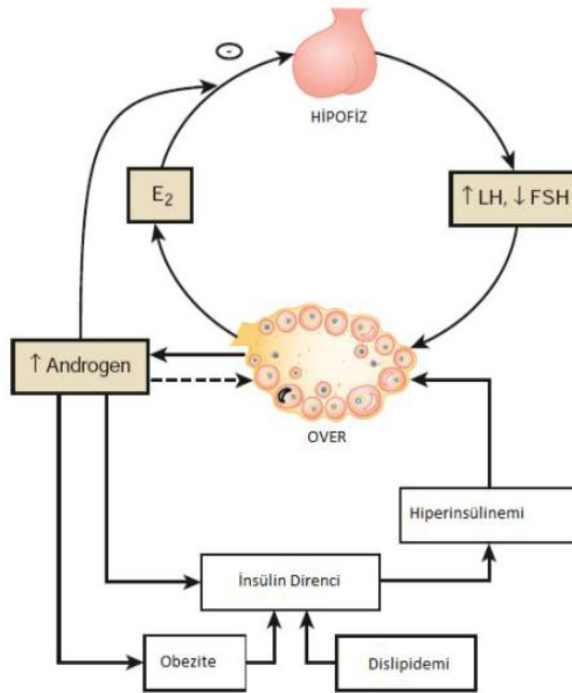
Yakın tarihli çalışmalarda aşırı androjen üretiminin PKOS'lu hastalarda LH salınım frekansı üzerinde derin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Daha önceden progesteronun tek başına ya da östrojenle kombine olarak verildiğinde hem PKOS'lu hem de normal kadınlarda ortalama serum LH düzeyini düşürdüğü, LH salınım frekanslarını azalttığı gösterilmiştir (67). Fakat LH'nın bu baskılanmasının PKOS olmayan kadınlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan sayısız çalışmada androjen bloke edici ilaç kullanımı ile ön tedavi almış olan PKOS'lu kadınlara midluteal düzeylerde östrojen ve progesteron verilmiş ve LH salınım frekansının normal kadınlardaki düzeylere indiği gözlemlenmiştir (68). Tüm bu bulgular artmış serum androjen düzeyinin, östrojen ve progesteronun LH salınım frekansı üzerine olan negatif geri besleme etkisini önlediğini göstermektedir.

Hiperinsülineminin, gonadotropin ve dolayısıyla LH salınımı üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak ortaya konmamıştır. İnsülin seviyesini düşürücü tedavi alan PKOS'lu hastaların bir kısmında ortalama serum androjen ve LH düzeylerinde düşme gözlenirken geri kalan kısmında ise bir değişme saptanamamıştır (46, 69, 70).

Antiepileptik tedavi alan ya da epileptik bozuklukları olan kadınlarda artmış LH salınım frekansı ve diğer PKOS özellikleri gösterilmiştir (71, 72). Yapılan gözlemler sonucunda şaşırtıcı bir şekilde epilepsi ya da antiepileptik ilaç tedavisi (özellikle sodyum valproat) ile PKOS arasında ilişki saptanmıştır. Epileptik nöbetlerle ilişkili uyarıcı nörotransmitterler, GnRH salınımına neden olan

hipotalamik çekirdekleri de uyarır. Böylece epileptik aktivite, artmış GnRH aktivitesi ile sonuçlanır ve PKOS'ta artmış LH seviyelerine yol açar (73, 74). Ek olarak, tedavi edilmiş ya da edilmemiş epileptik atakları olan kadınlarda bozulmuş LH sekresyonu, polikistik overler ve hiperandrojenizm rapor edilmiştir. Bu bulgular PKOS ve epilepsi arasındaki olası ilişkiyi güçlendirmektedir (71, 75, 76). Sodyum valproat başta olmak üzere antiepileptik tedavi alanlarda androjen artışı ve polikistik over gelişiminin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

PKOS'ta LH'nin aksine FSH salınımı, normal kadınlarla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun erken folliküler fazında belirgin olarak düşük tespit edilmiştir (55). Ayrıca bir kısım hastada GnRH uyarımlı FSH yanıtlarının azaldığı gözlemlenmiştir (77, 78). Azalmış FSH düzeylerinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kronik karşılanmamış östrojen alımının negatif geri besleme etkisinin buna yol açtığı düşünülmektedir (79). 2 hafta boyunca östradiol benzoat tedavisi alan PKOS'lu kadınlar ile yapılan bir çalışma bunu desteklemiştir (58). Ayrıca artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunun FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması da patogeneizde rol oynadığı düşünülen diğer bir mekanizmadır (80).



Şekil 2: Hipofizer-Ovaryan Aks ve Klinik Bulgular

2.1.5.2 Teka Hücre Fonksiyonu

Polikistik overde hiperplastik teka hücreleri ile çevrili çok sayıda antral folikül yer alır. Anormal LH salınımı bu teka hücrelerinden aşırı androjen salınımına neden olur. Bununla beraber teka hücrelerinin LH'ya duyarlılığının artmış olması ve lokal ko-gonadotropik faktörlerin de varlığı androjen üretiminin artışına katkı sağlamaktadır. Bu faktörlerden en önemli olanları 'İnsülin' ve 'İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF 1)'dir. Overlerde teka hücrelerinde İnsülin, IGF-1 ve 2 için reseptörler vardır. İn vitro çalışmalarda İnsülin ve IGF-1'in LH uyarımlı androjen üretimini arttırıcı etkisi gösterilmiştir (81, 82). Ancak bu etkiler in vivo çalışmalarda gösterilememiştir. En son yapılan çalışmalar insülinin, androjen üretimini arttırıcı etkisini inositoglukan ile ilişkili alternatif bir yol üzerinden arttırabileceğini göstermiştir. Son olarak insülin düzenleyici ajanlar ile tedavi edilen PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemideki iyileşme, LH düzeylerini değiştirmeden androjen seviyelerini belirgin olarak düşürmüştür. Bu da insülinin LH aracılı androjen sentezi üzerindeki indirek etkisini göstermektedir.

2.1.5.3. Granüloza Hücre Fonksiyonu

PKOS'ta ovulatuvar başarısızlıktan sorumlu mekanizmalar tam olarak bulunamamıştır. Histomorfomerik çalışmalara göre ovaryan folikül gelişimi midantral evrede durmuştur ve folikülleri saran granüloza hücreleri dejenerasyonun çeşitli evrelerinde bulunmaktadır. Erken dönem çalışmalarda folikül gelişim bozukluğu aromataz aktivitesinde yetersizlik ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çünkü folikül sıvısında östradiol düzeyleri düşük bulunmuş ve granüloza hücrelerinde aromataz enzim aktivitesi azalmış olarak ölçülmüştür. Fakat takip eden çalışmalarda bu hücrelerde steroidogenezisin yeterli olduğu saptanmıştır (83). PKOS'lu hastalardan elde edilmiş granüloza hücre kültürlerinde FSH ile uyarılma sonucunda normal kadınlara göre daha yüksek östradiol cevabı izlenmiştir. Ancak FSH'a yanıt karakteristik olarak pik östradiol seviyelerini sürdürmemeye şeklindedir ki bu da PKOS'larda suboptimal granüloza hücre fonksiyonunu göstermektedir.

Alternatif olarak PKOS'ta granüloza hücreleri FSH stimülasyonuna karşı aşırı duyarlıdır. PKOS'lu kadınlarda 150 internasyonel ünite (IU) FSH'a olan artmış granüloza hücre yanıtı normal kadınlarda gözlenenin yaklaşık 2 kat daha fazlasıdır.

Ancak daha düşük dozlarla rekombinant FSH uyarımına östradiol yanıtı her iki grupta da benzerdir. Bu da polikistik over mikroçevresinde bir aromataz inhibitörü varsayımı olasılığını arttırmaktadır. Hiperandrojenemik PKOS'lu kadınların aromataz substrat bolluğu nedeniyle rekombinant FSH'nın tüm dozlarına normal kadınlardan daha yüksek östradiol yanıtı vermesi beklenmektedir. Çok sayıda folikül uyarılma olasılığı, granuloza hücrelerinin artmış FSH duyarlılığı nedeniyle PKOS'lu hastalar ovaryan hiperstimülasyon sendromuna yatkınlık gösterir. Dişi primatlar ile yapılan çalışmalarda uygulanan yüksek doz androjenin granuloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunu arttırması androjenin PKOS'lularda granuloza hücrelerinin FSH'ya duyarlılığını arttırıcı yönde etkisinin olabileceğini akla getirmiştir. Bahsi geçen bu faktörler dışında İnsülin ve IGF'ler de overde ko-gonadotropik etki göstermektedir. PKOS'lu granuloza hücrelerinin insülinle birlikte inkübe edildiği bir çalışmada FSH uyarımlı östradiol salınımının hafifçe arttığı gözlemlenmiştir (84). Bu çalışmalar sonucunda granuloza hücreleri üzerinde insülinin çok minimal bir etkisi olabileceği düşünülmüştür.

FSH uyarımlı folikül gelişiminde IGF sistemi de yer almaktadır. Hem IGF-1 hem de IGF-2 granuloza hücrelerinin FSH'ya yanıtını arttırmaktadır. PKOS'ta hem FSH hem de IGF-1'e maruz kalan granuloza hücrelerindeki östradiol yanıtı bunlardan her birine ayrı ayrı maruziyet sonucunda ortaya çıkan östradiol yanıtından belirgin olarak daha fazladır. IGF bu etkilerini granuloza hücrelerindeki reseptörleri ile göstermektedir. IGF-2 mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ise overdeki bütün bölgelerde gösterilmiş olup en yoğun olarak granuloza hücrelerinde eksprese edilmektedir. İn vitro çalışmalarda insülin ile IGF-2 arasındaki ilişki ortaya konmuş olup İnsülinin hücre içindeki IGF-2 reseptörlerini hücre yüzeyine mobilize ederek IGF-2'nin etkisini arttırıcı yönde etki ettiği gösterilmiştir (85, 86). Bu gözlem ile uyumlu olarak PKOS'lu over dokusu ile yapılan yakın tarihli çalışmalarda, östrojen yanıtının IGF-2 ve İnsülinle birlikte inkübe edilen granuloza hücrelerinde sadece IGF-2 ile inkübe edilenlerden belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. İnsülin granuloza hücrelerinin IGF-1'e de yanıtını arttırır ancak bu artış IGF-2'deki kadar belirgin değildir. Özellikle PKOS'ta aşırı insülin üretimi insülin reseptör miktarını azaltıcı yönde etki oluşturur ve bunun sonucunda subsellüler yerleşimli IGF-2 reseptörlerinin translokasyonu gerçekleşemez ve granuloza hücreleri ko-

gonadotropik etkiden mahrum kalır. PKOS'ta serum IGF-1 seviyeleri artmıştır. IGF'ler insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) ile bağlı halde bulunurlar ve biyoaktiviteleri bu şekilde düzenlenir. PKOS'ta serum IGFBP-1 hiperinsülinemiye bağlı olarak azalmıştır ve bunun sonucunda serbest IGF-1 düzeyi artmıştır. Ek olarak IGFBP'ler over düzeyinde de IGF biyoaktivitesini düzenlemede kritik role sahiptir. Bununla uyumlu olarak PKOS'ta folikül sıvılarında IGFBP-2 ve IGFBP-4 düzeyleri azalmış olarak tespit edilmiş ayrıca IGFBP-4 proteaz saptanamamıştır. Bu sonuçlar folikül sıvılarında IGFBP-2 ve 4 proteaz düzeyi düşük olan sağlıklı kadınlardan belirgin olarak farklıdır. Bu IGF – IGFBP profilinin folikül sıvısındaki androjen düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır.

2.1.5.4 Adrenal Fonksiyon

PKOS'lu kadınların yaklaşık %50 kadarında adrenal bezin retiküler tabakasının aşırı androjen üretimine işaret eden, artmış serum DHEAS ve 11 beta hidroksiandrostenedion seviyeleri izlenir (87-89). Serum adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri ise normal kadınlar ile benzer bulunmuştur. Ek olarak serum DHEA ve kortizol düzeyleri de farklı bulunmamıştır. Bu bulgular adrenal hiperandrojeneminin artmış ACTH duyarlılığı ya da ACTH dışı bir mekanizma ile uyarıldığını desteklemektedir. İnsülin düzeyi normal olanlara göre hiperinsülinemik PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada ACTH uyarımlı serum 17 hidroksiprogesteron ve androstenedion düzeyleri belirgin olarak yüksek olarak bulunmuştur (90). Kortizol ve DHEA yanıtları ise her iki grup arasında benzerdir. Takiben bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda insülin infüzyonu esnasında ACTH uygulaması, serum fizyolojik infüzyonu esnasında ACTH uygulamasına göre belirgin olarak yüksek miktarda 17 hidroksiprogesteron ve 17 hidroksipregnenolon yanıtına neden olduğu belirlenmiştir (91). İnsülinin bu aktivitesinin C 17, 20 liyaz aktivitesini azaltıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca 'Egzajere Adrenarş' teorisinde peripubertal dönemde aşırı adrenarşın PKOS patogenezinde tetikleyici etken olduğu savunulmaktadır. Egzajere adrenarş teorisine göre PKOS geliştirmeye aday kızlar adrenarşı abartılı yaşarlar. Adrenarş, adrenal androjen (DHEA ve DHEAS) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiller kıllanma ile karakterize bir evre olarak tanımlanmaktadır.

PKOS'lu olgularda dolaşımda yüksek seviyelerde bulunan DHEA ve DHEAS,

deksametazon süpresyonu ile baskılanır. Oysa deksametazon verilmesini takiben testosteron ve androstenedion seviyeleri, 17-hidroksiprogesteron kadar baskılanmaz. DHEA ve DHEAS adrenal kaynaklıyken, testosteron ve androstenedion overlerden de sentezlenir. Bu durum adrenal ve overlerin venöz kanından alınan örneklerde de doğrulanmıştır. GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapıldığında artmış ovaryan 17-hidroksiprogesteron cevabının oluşması, PKOS'lu olgularda artmış p450c17 enzimatik aktivitesine işaret eder. Bu enzimatik hiperfonksiyonun adrenal ve overde beraber mi olduğu veya önce adrenalde olan bu durumun sekonder olarak overde mi devam ettiği konusu açık değildir. Pubertede fizyolojik olarak insülin direnci gelişir; IGF-1 ve IGFBP-1 sekresyonlarında düşüş meydana gelir. Artmış adrenal androjenler periferde ekstrasplandüler olarak östrojene dönüşür, bu artan östrojen de pubertede hipofizin endojen GnRH'ya duyarlılığını artırır. Bu da LH'ya bağımlı androjen yapımını artırır. Pubertal insülin direnci hiperandrojenizmin adrenalde overe taşınmasına yardım ediyor gibi yorumlanabilir. Sonuçta egzajere adrenarş ve fizyolojik insülin direnci PKOS gelişiminde rol oynamaktadır. Bir kez PKOS tablosu oluştuktan sonra olguların %50'sinde adrenal androjenler yüksek olarak devam eder. PKOS'lu olguların %50'sinde kombine adrenal ve overyan hiperandrojenizm gözlenir ki bu da zona retikularisin hiperfonksiyonuna ve 17,20-liyaz enzim hiperaktivitesine işaret eder.

PKOS'ta Görülen Hormonal Değişiklikler

- Artmış Androjenler (Testosteron, DHEAS, Androstenedion)
- Artmış LH
- Azalmış SHBG
- Artmış Östradiol
- Artmış İnsülin

2.1.6 İnsülin Direnci

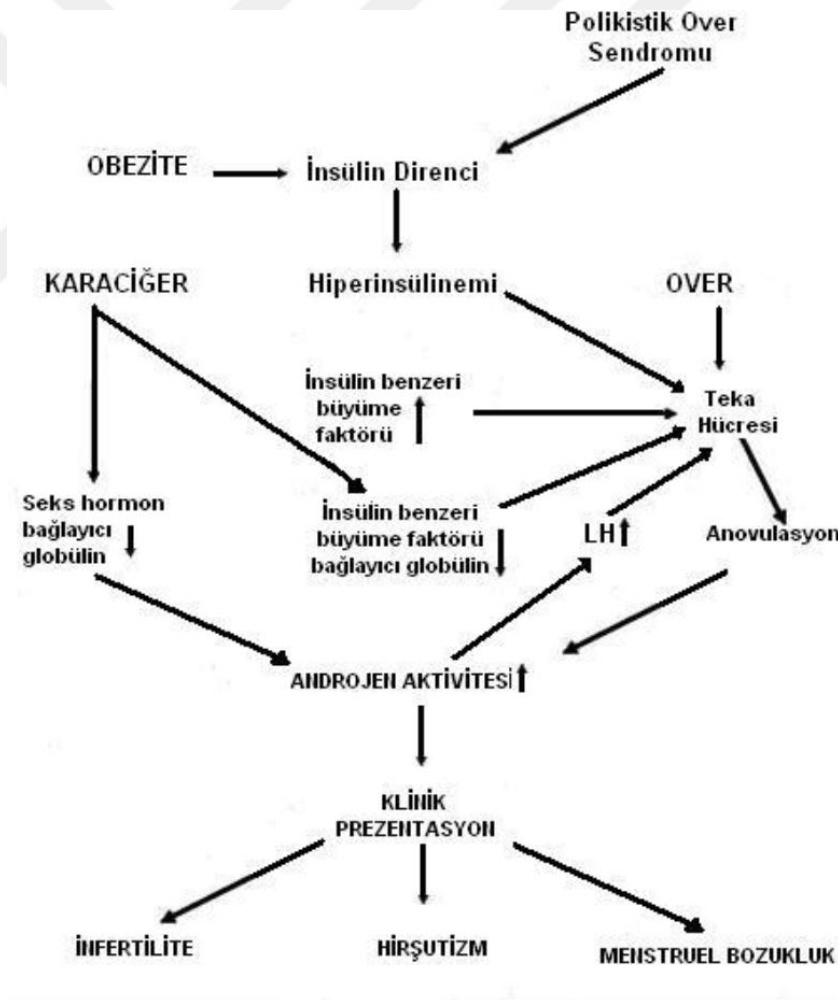
PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve bunun sonucu olarak hiperinsülinemi söz konusudur ve prevalansı %50–70 arasında değişmektedir (92). Artmış insülin direnci sadece artmış DM riski ile ilişkili olmayıp aynı zamanda da artmış lipid anormallikleri başta olmak üzere kötü klinik sonuçlarla da ilişkilidir.

İnsülin düzenleyici ilaç kullanımının insülin duyarlılığını arttırdığı, androjen seviyelerini azalttığı, hatta bazı olgularda ovulasyonu yeniden sağladığı gösterilmiştir (93). Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile karakterizedir (25). İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef doku direnci, karaciğerdeki klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır. PKOS'taki insülin direncinin fizyopatolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. İnsülin reseptör sayısında ya da afinitesinde azalma görünmemektedir (94). İnsülin salınımını inhibe eden diazoksit gibi insülin duyarlaştırıcıları verildiğinde androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır. Bu bilgilerin rehberliğinde PKOS'taki primer olayın insülin rezistansı olduğu hiperandrojenizmin insülin direncine sekonder geliştiği düşünülmektedir. Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme yol açmaktadır. İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini stimüle eder (94). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir (95). İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak arttırabilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir (96). Diğer bir mekanizma ise insülinin SHBG'nin karaciğerdeki üretimini azaltmasıdır (97). Bunun sonucunda serbest androjenlerin serum miktarı artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını arttırırken, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)' in hepatic üretimini azaltır. IGF-1, LH'nın ovaryan androjen üretimindeki etkisini doğrudan kuvvetlendirirken kendisi de bu üretimi dolaylı olarak stimüle eder (98).

2.1.7 Genetik Faktörler

Pek çok çalışmaya rağmen kalıtım şekli henüz gösterilememekle birlikte ailesel predispozisyon olması kalıtsal bir bozukluk olduğunu kanıtlamaktadır. Etkilenmiş ikizlerle yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonları açısından uyum gösterilmesine rağmen polikistik overler ile ilişkili genetik komponent ortaya konamamıştır. Benzer şekilde sayısal ya da yapısal kromozomal anomalilere de rastlanılamamıştır. Polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar,

sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (99). PKOS'un genetik araştırmalarında bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Bu genler içinde stereoid biyosentezinde rol oynayan CYP 17, CYP 11A ve CYP 21 genleri PKOS'la ilgili olup olmamaları ynnden incelenmiştir. Kapsamlı alışmalar olmamakla birlikte CYP 11A'nın allelik varyantlarının PKOS'lularda aşırı androjen üretiminde ve hırşutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır (100). Bir alışmada Human Lökosit Antijen (HLA) DRw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6.kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (101). Başka bir çalışmada ise PKOS' un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (102).



şekil 3:İnsülin Direnci ve Hiperinsülineminin PKOS'taki Yeri

2.1.8. Uzun Dönem Sonuçlar

2.1.8.1 Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabetis Mellitus

PKOS'lu hastalarda tip 2 diabet riski artmıştır. Yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranında artış ve birinci derecede akrabalarda diabet öyküsü bu riskin artmasında rol oynamaktadır (103). PKOS'lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %31-35; Tip 2 DM prevalansı %7,5-10 bulunmuştur (104, 105). Bu nedenlerle PKOS hastalarında diabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'da glukoz toleransı bozukluklarının belirlenmesinde halen en ideal metod oral glukoz tolerans testidir (106). PKOS hastalarının tüm birinci dereceden yakınlarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (32).

2.1.8.2 Dislipidemi

Dislipidemi PKOS hastalarında sık rastlanan bir metabolik bozukluktur ve prevalansı %70'lere ulaşabilmektedir. PKOS'lu kadınların karakteristik bir dislipidemiye sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konu olmakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle bu kadınların düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid (TG) düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir, daha az sıklıkla yüksek LDL ve yüksek total kolesterol düzeylerine rastlanır (107). Özellikle aterojenik küçük yoğun LDL seviyeleri artmıştır. Dislipidemi hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda izlenebilmektedir (108). Çalışmalarda daha sıklıkla gösterilmiş olan ve aterojenik lipid profili olarak anılan yüksek TG, LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri bu hastalarda var olan insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmektedir.

2.1.8.3 Kardiyovasküler Hastalık

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve androjenik obezite nedeniyle PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (109). PKOS'lu ve normal kadınlardan oluşan 206 kişilik bir çalışmada PKOS'lu kadınların, total kolesterol, LDL ve trigliserid değerlerinin kontrol grubundaki kadınlardan belirgin

olarak yüksek olduğu saptanmış. PKOS'ta kardiyovasküler hastalığın klinik olarak oraya konulabilirliği amacıyla PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubunda karotis arter doppler ultrasonu ile intima media kalınlıkları kıyaslanmıştır (110). Kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olan intimal kalınlık artışı PKOS grubunda belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca PKOS grubunda iki kat daha sık aterosklerotik plak belirlenmiştir.

Retrospektif çalışmalarda PKOS'lu hastaların koroner arterlerinde daha sık arteriyel lezyonlara rastlanmış ve miyokard enfarktüsü açısından belirgin risk artışı bulunmuştur.

2.1.8.4 Kanser

PKOS'lu hastalarda endometriyumun kronik karşılanmamış östrojene maruziyeti, bazı hastalarda endometriyal hiperplazi ya da endometriyal adenokarsinom ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca obezitenin ve hiperinsülineminin de SHBG düzeylerini düşürerek dolayısıyla biyoaktif serbest östradiol düzeylerini yükselterek buna katkısı olduğu düşünülmektedir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (111). PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda artmış risk ortaya konulamamıştır. Fakat bu çalışmalar incelendiğinde çoğu çalışmanın olgu seçimi ve tasarım açısından eksiklikler barındırdığı bulunmuştur. Kanser ve steroid hormon çalışması bulgularına dayanarak PKOS ile over kanseri arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısına sahiptir (104). Ancak tersine, uzun süreli takipli çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda artmış bir over kanser riski doğrulanamamıştır. Bu nedenle bu ilişki de henüz açıklık kazanmış değildir.

2.1.8.5 Hipertansiyon

PKOS'ta hipertansiyon gelişimine yol açan faktörler insülin direnci, hiperandrojenemi, obezite ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesidir.

Chen ve arkadaşlarının PKOS'lu hastalarla yaptığı bir çalışmada, serum serbest androjen indeksi veya total testosteron seviyelerinin hem sistolik hem de diastolik kan basıncı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (112).

2.1.9 Ayırıcı Tanı

PKOS için tanısız bir testin olmayışı, anovulasyon ve hiperandrojenizmi içinde barındıran geniş bir klinik spektrumla birliktelik göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıda benzer klinik görünümlü hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu benzer klinik tablolar fonksiyonel ve neoplastik olmak üzere iki tiptir. Fonksiyonel hastalıklar ovaryan hipertekozis, konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing Hastalığı'dır. Neoplastik grup ise over ve adrenal bezlerin androjen salgılayan tümörlerini içerir.

2.1.9.1 Ovaryan Hipertekozis

Hipertekozis, overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücre adacıklarının yer aldığı nadir görülen proliferatif bir durumdur (113). Teke hücrelerinin tutulumu minimal veya aşırı olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede sıkı yapılı, irileşmiş overlere neden olan yaygın ve kesif fibroblast gelişebilir. Bu bulgular PKOS'takinden belirgin derecede farklıdır. İlginç olarak hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddetiyle orantılı değildir (114). Bu hipertekotik dokunun gonadotropin stimülasyonuna hipersensitif olabileceğini gösterir. Çünkü serum LH değerleri genellikle normal seviyelerdedir.

Belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonları nedeniyle, bu kadınlarda şiddetli hirsutizm görülür. Bu hastaların önemli bir yüzdesi aynı zamanda kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri gösterir.

GnRH verilmesinin androjen yapımını dramatik bir şekilde azalttığına görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli ovaryan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle belirgin insülin rezistansı vardır. Ayrıca bu hastalar genellikle obezdirler.

2.1.9.2 Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) steroid sentezindeki enzimlerde eksiklik yada işlevsel bozukluğun olduğu durumdur. KAH'ın alt tipleri arasında klinik olarak PKOS'u en iyi taklit eden 21-hidroksilaz eksikliğidir. Otozomal resesif kalıtımla geçen bu eksiklikte 17-alfahidroksiprogesteron (17-OHP) birikir, bu da menstruel siklusun foliküler fazındaki değer ile karşılaştırıldığında, bu hormonun anormal yükselmesine yol açar (115). 17-OHP bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması artmış androstenedion, testosteron ve sonuçta hipeandrojenizme yol açar.

Klinik görünümün PKOS'tan ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsütizm, kliteromegali, familyal eğilim ve kısa boy gibi 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır. Kısa boy için açıklayıcı bir neden bilinmemektedir. Morfolojik olarak overlerin PKOS'takine benzer olduğu bildirilmiştir. Over kapsülü genellikle sıkı ve kalındır.

Diğer bir KAH formu 11 beta-hidroksilaz eksikliğidir. Bu enzim eksikliği 17-hidroksiprogesteron ve 11-deoksikortizol düzeylerinde artışa neden olarak hafif düzeyde hirsütizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon genellikle bu hastalığı KAH'ın 21-hidroksilaz eksikliği ile seyreden formundan ayırt ettirir.

2.1.9.3 Cushing Sendromu

Cushing sendromunun klinik görünümü, primer olarak adrenal tümör tarafından üretilen veya artmış ACTH üretimi nedeniyle adrenal bezlerin aşırı kortizol salgılaması sonucunda oluşur. Akciğer adenokarsinomunda olduğu gibi nadir durumlarda ektopik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakada, artmış ACTH üretimi hipofizer tümör nedeniyledir.

Kliniğe hakim olan bulgular, PKOS kliniğini hatırlatan obezite, hirsütizm, akne ve menstruel düzensizliklerdir. Ay benzeri yüz, bufalo hörgücü, hipertansiyon, adele kaybı, abdominal stria ve osteoporoz gibi ilave belirti ve bulgular kortizol aşırı salınımını işaret eder. Dolaşımdaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda

artmış bazal seviyeler, sirkadiyen ritmin kaybı ve deksametazon supresyon testinde baskılanamayan anormal kortizol sekresyonu vardır.

KAH'ın tersine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS' taki tipik morfolojik değişiklikler görülmez. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

2.1.9.4 Androjen Üreten Tümörler

Androjen üreten tümörler over veya adrenal kökenli olabilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo tedrici olarak ortaya çıkarken, neoplastik durumlarda oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içerisinde şiddetli hirsutizm ve virilizasyon bulguları ortaya çıkabilir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddetli 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 (116).

Semptomların genelde ani başlangıçlı olması tanıda önemli bir rol oynamaktadır. Bazı hastalarda, ovaryan tümörü düşündüren pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir. Testosteronun >200 ng/dL, DHEA-S'in >7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir.

Tablo 4: PKOS ile Ayırıcı Tanı Yapılması Gereken Klinik Durumlar

1. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
2. Cushing sendromu
3. Androjen salgılayan tümörler
4. Eksojen androjen alımı
5. Hipertekozis
6. Hiperprolaktinemi
7. Tiroid patolojileri
8. Akromegali
9. Primer hipotalamik amenore
10. Primer ovaryan yetmezlik

2.1.10 Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme

Polikistik over sendromuna tek başına tanı koyduracak bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Plazma testosteron düzeyi genellikle yüksek bulunur. SHBG'nin azalmasına bağlı olarak serbest testosteron düzeyi artar. Yüksek LH düzeyi ve normal FSH düzeyi ile LH/FSH >2 olması tanıda yardımcı zayıf bir parametredir. Laboratuvar testleri sadece tanı için değil ayırıcı tanı için de gereklidir. Amenore nedenleri için; beta HCG, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri görülmelidir. Hiperandrojenizmin diğer sebepleri için; DHEA-S, androstenedion, 17-OH progesteron düzeylerine bakılmalıdır.

Androjen fazlalığını saptamada erken foliküler dönemde dolaşımdaki total testosteron seviyesinin yüksek kalite immunoassay, gaz veya sıvı kromatografi ve spektrometri yöntemiyle ölçülmesi yeterlidir. Bazı çalışmalarda serbest testosteron seviyesinin klinik bulgular ile daha uyumlu olduğu savunulmuştur. Serbest testosteron seviyesini ölçmek için önerilen metodlar denge dializi, amonyum sülfat çöktürme, total testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) değerlerini kullanarak serbest androjen indeksinin (FAI) hesaplanmasıdır (117).

Polikistik over sendromunda bu laboratuvar bulgular arasından en belirgin olarak izlenen LH/FSH oranının 2/1 veya 3/1 olmasıdır. Polikistik over sendromlu hastaların %30-50'sinde LH/FSH oranı 2/1'den daha fazla olma eğilimindedir. Bu durum zayıf PKOS hastalarında daha belirgindir(118). Serum testosteron için pek çok laboratuvar normal sınırlar 20-80 ng/dL'dir. Anovulasyon ve hirsütizmi olan hastaların %70'inde testosteron yüksek izlenir (119). Polikistik over sendromunda serbest testosteron seviyeleri de artmıştır. Normalde fizyolojik olarak siklus ortasında 1-2 gün testosteron yüksek seyredebilir. Östrojen üretimi de testosteronu yükseltebilir.

Amerikan Endokrinologlar Cemiyeti PKOS'u olan hastaların 75 gr glukoz yükleme testi ile taranmasını önermiştir (120). Bu hastalarda sıklıkla 110-126 mg/dl arasında glukoz seviyeleri bulunur, yani bozulmuş glukoz toleransı tespit edilir. Bu kişilerde 10 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişeceği anlamına gelmektedir. Polikistik over sendromlu bayanlar aynı zamanda kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı gelişimi için risk faktörlerine sahiptirler. Bunlar; hiperandrojenemi, artmış insülin direnci, glukoz intoleransı, obezite ve artmış yağ depolanmasına bağlıdır. Bu

nedenlerle PKOS sadece kozmetik ve infertilite problemlerine neden olan endokrin bir bozukluk değil aynı zamanda uzun dönemde metabolik risk ve komplikasyonların öncüsü olarak da görülmelidir (121).

İnsülin direncini klinik olarak değerlendirmede yaygın olarak kabul görmüş bir kılavuz, bir kriter ya da sayısal bir değer bulunmamaktadır. Polikistik over sendromu tanısında ve rutin klinik takipte de insülin direnci ölçümü önerilmez. Polikistik over sendromunda insülin direnci ölçümleri, sendromun patofizyolojisini, uzun dönem sağlık risklerini, genetik özelliklerini ve PKOS'lu hastaların değişik tedavilere yanıtlarını değerlendiren çalışmalarda araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. İnsülin direnci ölçüm metotları arasında hiperinsülinemik glukoz klemp, sık örnekleme intravenöz glukoz tolerans testi, insülin infüzyon duyarlılık testleri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bazı insülin duyarlılık testleri sayılabilir.

Oral glukoz tolerans testi, diabetes mellitus tanısı için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu test esnasında eğer insülin konsantrasyonları da ölçülürse insülin duyarlılığı hakkında bilgi edinilebilir. İnsülin duyarlılığı glukoz eğrisinin altındaki alan ve insülin eğrisinin altındaki alan kullanılarak hesaplanabilir (122). OGTT, uygulanması kolay ve ucuz bir testtir. Bu metotla insülin duyarlılığını oldukça doğru bir şekilde ölçmek mümkündür. En çok kullanılan açlık tabanlı insülin duyarlılık indeksleri ise homeostatik model-insülin direnci (HOMA-IR), açlık glukozunun insüline oranı, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) ve açlık insülin konsantrasyonudur. HOMA-IR'de açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak insülin duyarlılığı hesaplanır (123). Bu değer hesaplanırken aşağıdaki formülden yararlanılır.

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{açlık kan şekeri (mmol/l)} / 22.5$$

Açlık kan şekeri/açlık insülin oranı insülin duyarlılığını açlık durumlarında değerlendiren kolay ve yararlı bir metottur. Normal açlık kan şekeri aralığında açlık insülin seviyesinin yüksek olması insülin direncini gösterir. Açlık insülini konsantrasyonu insülin duyarlılığını test etmek için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsülin değerleri eş zamanlı kan şekeri değerleri de göz önüne alınarak yorumlanmalıdır. Polikistik over sendromu çalışmalarında hangi insülin

direnci ölçüm metotunun kullanılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur. Yukarıda bahsedilen metotların tümü avantaj, dezavantaj ve model sınırlılıkları bilinmek kaydıyla geçerlidir. Hangi metotun kullanılacağına hipoteze, amaçlara, deneysel kısıtlılıklara ve yapılacak çalışmanın tipine ve büyüklüğüne göre karar verilir. Hiperinsülinemik glukoz klempi veya sık örnekleme intravenöz glukoz tolerans testi az sayıdaki hastada periferik insülin duyarlılığını ölçmek amaçlı intensif fizyolojik çalışmalarda tercih edilirken, geniş katımlı klinik veya epidemiyolojik çalışmalarda açlık ya da OGTT bazlı ölçümler gibi daha basit metotlar kullanılmaktadır (124).

Dislipidemi PKOS hastalarında sık rastlanan bir metabolik bozukluktur ve prevalansı %70'lere ulaşabilmektedir. PKOS'lu kadınların karakteristik bir dislipidemiye sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konu olmakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle bu kadınların düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid (TG) düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir, daha az sıklıkla yüksek LDL ve yüksek total kolesterol düzeylerine rastlanır(107).Özellikle aterojenik küçük yoğun LDL seviyeleri artmıştır. Dislipidemi hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda izlenebilmektedir (108). Çalışmalarda daha sıklıkla gösterilmiş olan ve aterojenik lipid profili olarak anılan yüksek TG, LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri bu hastalarda var olan insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmektedir. İnsülin arteriyal doku ve yağ dokusunda acetyl-CoA'nın yapımını ve glukoz ile TG'nin hücre içine girişini arttırarak lipogenezi uyarmaktadır (125). Kardiyometabolik sendromda ortaya çıkan yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri insülinin kolesterol ester transfer protein üzerindeki etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu protein kolesterolun HDL'den VLDL'ye transferine neden olmakta ve sonuç olarak apolipoprotein A katabolize edilmektedir (126). Dietschy ve Brown tarafından, insülinin kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan hidroksi-3-metil-glutaril-Coenzim A (HMG CoA) redüktaz düzeylerini arttırdığı ve bunun da hiperinsülineminin neden olduğu kolesterol artışında etkili olabileceği belirtilmiştir (127). İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir.

Ultrasonografik incelemede PKOS'lu kadınların overlerinde bilateral büyüme, sayıca artmış periferik yerleşimli kistler ve artmış santral stroma izlenir. Bu

ultrasonografik bulgular sendroma özgü olduğundan, ultrason bulguları olan anovulasyonlu ve hiperandrojenemili kadınlarda tanı rahatça konulur. Aslında PKOS olgularının çoğunda sadece klinik semptomlarla tanı konulabilmesi ve polikistik over görünümünün normal kadınlarda da görülebilmesi, tanı için illa ki pelvik ultrasonografi kullanımının gerekli olmadığını gösterir. Bunun dışında kronik östrojen maruziyetinin endometriyuma etkisi ultrasonografi ile izlenebilmektedir.

Tablo 5:ACOG 2009 PKOS Klinik Rehberi Değerlendirme Önerileri

A) Fizik Muayene:

- Kan basıncı:
- Vücut kitle indeksi (BMI): (BMI: 25–30 = fazla kilolu, BMI>30 =obez)
- Bel çevresi: (Vücut yağ dağılımını ölçmek için kullanılır ve 88 cm üzeri anormaldir.)
- Hiperandrojenizm ve insülin direnci bulguları: (Hirsutizm, akne, androjenik alopesi, akantozis nigrikans.)

B) Laboratuvar Ölçümleri

- Biyokimyasal hiperandrojeneminin gösterilmesi (Total ve/veya serbest testosteron)
- Hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi:
 - o TSH (Tiroid disfonksiyonu ekartasyonu için)
 - o PRL (Hiperprolaktinemi ekartasyonu için)
 - o 17-Hidroksiprogesteron (NKAH ekartasyonu için. Random normal =<3–4 ng/ml, açlık sabah normal=<2 ng/ml.).
 - o Cushing Sendromu'nu düşündürecek bulgular varsa; (24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi)
- Metabolik ölçümler
 - o 2 saatlik OGTT:
 - açlık glukoz*: <110mg/dl=normal, 110-125mg/dl=açlık glukoz intoleransı, >126mg/dl=tip 2 diyabet
 - 2 saatlik glukoz*: <140mg/dl=normal, 140–199 mg/dl= bozulmuş glukoz toleransı, >200mg/dl=tip 2 diyabet
 - o Açlık lipid ve lipoprotein düzeyleri (Total kolesterol, HDL, trigliserid)

C) Ultrasonografi

- Polikistik overlerin görülmesi
- Hızlı bir şekilde hirsutizm gelişmişse androjen salgılayan overyan bir tümörün tesbiti

D) Opsiyonel testler

- Amenore varsa Bhcg, gonadotropin tayini
- Açlık insülin ve/veya OGTT sırasında 60.dak insülin düzeyi

2.1.11 Tedavi

Günümüzde PKOS için önerilen tedavi hastanın şikayetine göre planlanmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların başvuru şikayetleri genellikle hirsutizm, oligo-amenore ve infertilite problemleri olmaktadır. Kullanılan tedavi

protokolleri hirsütizm başta olmak üzere hiperandrojenizmin klinik bulgularını azaltmaya, adetleri düzenlemeye ve gebe kalmayı sağlamaya yönelik olmaktadır.

2.1.11.1 Yaşam Tarzı Değişikliği

Polikistik over sendromlu hastalarda kilo kaybı ile insülin direncinde azalma ve insülin düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Kilo kaybı, fertilité ve menstrüel döngüde de düzelmeler sağlamakta, serbest testosteron düzeylerini azaltarak ve SHBG düzeylerini arttırarak kıllanmayı azaltmaktadır. Polikistik over sendromunda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar; erken tedavi seçenekleri ile tip 2 diyabete progresyonu geciktirilebilir ya da önleyebilmektedir. Özellikle obez PKOS'lu hastalarda kilo kaybı en etkili tedavidir. BGT'si olan üç binden fazla bireyin değerlendirildiği bir diyabet önleme çalışmasında, tip 2 diyabet gelişmesini plaseboya göre egzersiz ve diyetten oluşan yaşam tarzı değişikliklerinin %58, metformin tedavisinin %31 oranında azalttığı gösterilmiştir (128). Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır (129). Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye sağlamaktadır. Yine kilo kaybı lipid profilinde düzelmeye sağlar (130).

2.1.11.2 Hiperandrojenizm Tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar ovaryan steroidogenezin baskılanması, hedef organdaki androjenik etkilerin giderilmesi ve hiperinsülineminin azaltılması şeklinde olmaktadır. Tedavi sonuçlarının en erken altı ay sonunda ortaya çıkabileceğinin hastaya anlatılması önemlidir. Ayrıca, başarılı tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik ya da kozmetik yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır. Androjen baskılayıcı tedavide oral kontraseptif ajanlar (OKS), uzun etkili GnRH analogları ve insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar kullanılabilir. Oral kontraseptif ajan kullanımında androjenik etkisi olmayan progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Hirsütizm tedavisinde OKS kullanımı etkili bir seçenektir. Tedaviye cevap hirsütizmin şiddeti ile yakından ilişkilidir. OKS'ler ovaryan steroidogenezin baskılanmasının yanı sıra SHBG düzeylerinde de

artış sağlamaktadır. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabının alınmasını kolaylaştırmaktadır. Bu ilaç grubunda androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamid) ve 5 α -redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır.

2.1.11.3 Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi

OKS'ler menstrüel siklusu düzenlerler, endometriyum üzerinde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, ideal tedavi şemasında düşük maliyetli, invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınmazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır.

Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtız hastalarda ikinci basamak tedavide ekzojen gonadotropinler kullanılabilir (131). Overdiyatermisi gibi cerrahi ovulasyon indüksiyon metodları, PKOS'ta küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarıyla kullanılmıştır. Bu yöntemlerin postoperatif yapışıklık gelişimi gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle sadece klomifene dirençli ve gonadotropin tedavisi almak istemeyen seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.

2.1.11.4 İnsülin Duyarlılığını Artırıcı İlaçlar

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ve bozulmuş follükülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını artırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (132). Bir biguanid analogu olan metformin en sık kullanılan ajanlardan biri olup etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca, kas ve yağ dokusunda insülin-aracılı glukoz alımını artırır. PKOS'ta metformin tedavisi ile androjen düzeylerinde azalma, spontan ovulasyon oranlarında artma ve klomifen yanıtını artırıcı etki, klinik çalışmalarla gösterilmiştir (132). Metforminin overde steroidogenezis üzerinde insülininden bağımsız olarak direkt etkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (133). Metformin, klomifen sitrat ile beraber kullanıldığında ovulasyon ve gebelik oranlarında artış

sağlamakta, ancak gonadotropinlerle beraber kullanıldığında ovulasyon yanıtı açısından etkili olmamaktadır. Tiazolidindionlar, “Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ)”ya bağlanarak insülin duyarlılığını artırır. Bu ajanların moleküler etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Grubun ilk temsilcisi olan troglitazon karaciğer yetmezliğine neden olduğu için artık kullanılmamaktadır. Halen kullanımda olan rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış çalışmalar, bu ajanların PKOS'ta hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (132).

2.1.11.5 Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi

PKOS hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 DM riskine yönelik olarak tanı aşamasında oral glukoz tolerans testi uygulanmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır (133). Böylelikle bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi seçenekleriyle tip 2 diabete ilerleyiş geciktirilebilmekte ya da önlenmektedir. Gerek tip 2 diabet gerekse kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (134). Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir. PKOS'ta uzun dönem sağlık risklerinin önlenmesine yönelik stratejilerin belirlenebilmesi yönünden yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi seçeneklerini değerlendiren geniş ölçekli ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2 Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır (135). Oksidatif stresin endometriyozda açıklanamayan infertilite, oosit kalitesinde bozulma, yumurtlama düzensizliğinde rol oynadığı düşünülmektedir (12). Oksidatif stres üzerindeki yapılan çalışmalar, PKOS da

meydana gelen komplikasyonların oksidatif ve nonoksidatif stres arasındaki dengede bozulmalara bağlamıştır (13).

2.2.1 Ürotensin 2

Ürotensin 2, balık ürofizinden 1985 de elde edilen somatostatin benzeri bir nörepeptittir (136). Ürotensin 2'nin son zamanlarda insanlarda da varolduğu bulundu (137). Ürotensin 2 ve reseptörü UTR kardiyovasküler dokular ve renal yetmezlik, hipertansiyon, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklarda yaygın olarak bulunmuştur (138-141). Kardiyovasküler sistemdeki rolünün yanında metabolik regülasyonda, diyabet ve komplikasyonlarında önemli rol oynar. İnsan karaciğeri ve pankreas dokusu Ürotensin 2 ve UTR oldukça zengindir (137, 142, 143). Ürotensin 2 genindeki ve ürotensin 2 reseptör genindeki haplotipler, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilidir (143). Klinik çalışmalarda tip 2 DM ve renal yetmezliği olan hastalarda plazma ürotensin 2 miktarının arttığı gösterilmiştir (144). Ürotensin 2 etkisini glukoz bağımlı insülin sekresyonunu inhibe ederek yapar (18). Ayrıca insülin direncine yol açar (19).

2.2.2 Katalaz

En yaygın olarak bilinen antioksidan enzimlerden olan katalaz (CAT) ilk defa Sumner ve Dounce tarafından 1937 yılında sığır karaciğerinden izole edilmiştir (145). Bu enzim, yaygın olarak ökaryotlar, bitkiler ve mikroorganizmalarda bulunmaktadır (146). Değişik canlı familyalarından 74 türün CAT geni karşılaştırıldığında insan, sığır, fare ve ratlara ait CAT'ın hem baz dizilimi hem de amino asit dizilimi bakımından diğer 70 türe nazaran birbirine daha yakın olduğu bildirilmiştir (147). Dokulardaki CAT enzimi aktivitesi büyük değişiklikler göstermektedir. Karaciğer ve böbrek dokularında aktivitesi yüksek olan enzimin bağ dokusundaki aktivitesi oldukça düşüktür (148). Literatürde deneysel diabette, böbrek dokusunda CAT enzimi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Diabette böbrek CAT aktivitesindeki değişiklikler üzerinde farklı bulgular rapor edilmiştir. Alıcıgüzel ve ark. yaptığı çalışmada diabetik gruptaki böbrek CAT aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek seyrettiğini bulmuşlardır (149). Bazı çalışmalarda, STZ (streptozosin) ile oluşturulan deneysel diyabette, böbrekteki CAT aktivitesinin diabetik grupta

kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (150-152). Diyabette böbrek CAT mRNA düzeyi ile ilgili farklı bulgular rapor edilmiştir. Yapılan bazı deneysel diabet çalışmaları, diabetik grupta kontrol grubuna göre CAT mRNA düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (151, 153). Sonuç olarak, DM'nin böbreklerde CAT enzimi gen ekspresyonunda dolayısıyla doku aktivitesinde belirgin bir şekilde azalmaya, ayrıca böbreklerin histolojik yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere neden olduğu söylenebilir.

2.3 Süperoksid Dismutaz

SOD, aerobik organizmaları süperoksitin zararlı etkilerine karşı korumakla görevli antioksidan etkiye sahip bir enzimdir. Bu enzim kollojen dokuyu süperoksit radikalinin zararlı etkilerinden korur. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder (154). SOD, fizyolojik pH'da süperoksit radikalinin hidrojen perokside ve moleküler oksijene mutasyonunu, spontan dismutasyondan on bin kez daha hızlı oranda katalizler(155). Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi tüm önemli bileşenlerini etkilemektedir (156). Serbest oksijen radikalleri hücre zarında defektler oluşturarak lipid peroksidasyonuna neden olur (157). PKOS'lu hastalarda antioksidan sistem enzimlerinin; SOD düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir (158) (159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Klinik Değerlendirme

Çalışma öncesi Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmamız klinik ve prospektif bir çalışmadır. Örnekleme 18 yaş üstü reproduktif çağdaki 75 PKOS olmayan ve 75 PKOS hastası toplamda 150 kişi alındı. Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde Eylül 2016 – şubat 2017 tarihleri arasında başvuran hastalarda yapıldı. Hastalara medeni durum, yaş ile ilgili sosyodemografik özellikleri içeren sorular soruldu. Sigara kullanımı soruldu. Boy ve kilo ölçümü yapıldı. Obstetrik öyküsü alındı. Mens özellikleri irdelendi. Hirşutizm ve akantozis nigrikans varlığı araştırıldı. Ultrasonografi ile ovaryen rezerv ve folikül miktarı bakıldı. Hastalardan mensin ilk beş gününde sabahleyin aç karnına kan örnekleme yapıldı. Hemogram, lipid profili, hormon profili, insülin ve açlık kan glukozu bakıldı. Ürotensin 2, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi oksidatif stres radikallerine bakıldı.

3.2 Kan Örneklerinin Saklanması ve Örneklerin Çalışılması

Polikistik over sendromlu hastalarda rutin istenen hemogram, biyokimya ve hormon tetkikleri hastanemiz laboratuvarında aynı gün içerisinde değerlendirildi.

PKOS ve kontrol grubundan 6 ay içerisinde toplanan ve biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 4500 rpm de 10 dk santrifüje edilerek çalışma başlayıncaya kadar -80°C'de saklandı. Süperoksit dismutaz, ürotensin 2 ve katalaz testleri sırasıyla cayman kiti, sunredbio kiti ve elabscience kiti ile ve MİKRO ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilecek veriler SPSS Windows (version 21.0; SPSS, Chicago, IL) programı kullanılarak analiz edildi. Öncelikli olarak veriler tanımlayıcı

İstatistik yapılarak sıklık ve dağılım yönünden incelendi. Nicel veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak verildi. Veriler normal dağılıma uygunluğu açısından Kolmogorov-Smirnov testi ve histiogram eğrisi ile değerlendirildi. Veriler analiz edilirken kategorik değişkenler için Ki kare ve tekrar analizleri için Mc Nemar, normal dağılıma uyan değişkenler için Student t testi, One way Anova, paired t testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann Whitney U, Kruskal Wallis, Wilcoxon analizleri yapılarak değerlendirildi. İstatistik olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Tablolar ve grafikler çizilirken Excell programından yararlanıldı.

Bu tezin yapılması esnasında Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Biriminden 16693 numaralı proje adı altında destek alınmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Eylül 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında başvuran reproduktif çağıdaki 75 PKOS olmayan ve 75 PKOS hastası toplamda 150 kişi alınmıştır. Çalışmamızla ilgili tablolar aşağıda gösterilmiştir.

Aşağıdaki tabloda çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, vücut kitle indeksi ve mens süresi verilerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları gösterilmiştir.

Tablo 6:PKOS ve Kontrol Gruplarının Yaş, VKİ, Mens Sürelerinin Karşılaştırılması

	Yaş		VKİ		Mens Süresi	
	Ort	ss	ort	ss	Ort	Ss
Vaka	23,1	4,9	23,6	4,9	47,9	26,6
Kontrol	27	6,8	24,1	4,9	27,5	8,2
P değeri	p<0,05		p>0,05		p<0,05	

*vki: Vücut kitle indeksi *ss: standart sapma

Çalışmamıza katılan ve Rotterdam 2003 ESHRE/ASRM kriterlerine göre PKOS tanısı konan 75 hastamızın yaş ortalaması 23,1, vücut kitle indeksi ortalaması 23,6, mens süresi ortalaması 47,9 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde PKOS tanısı dışlanan kontrol grubunu oluşturan normal bireylerdeki yaş ortalaması 27, vücut kitle indeksi ortalaması 24,1, mens süresi ortalaması 27,5 gün olarak bulunmuştur.

Tablo 7: PKOS ve Kontrol Gruplarının Akantozis Nigrikans, Hirsütizm, USG'de PKOS Görünümü Açısından Karşılaştırılması

	Vaka(n=75)		Kontrol(n=75)		P değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
Akantozis Nigrikans	%16(n=12)	%84(n=63)	%8(n=6)	%92(n=69)	P>0,05
Hirsütizm	%93(n=70)	%7(n=5)	%30(n=23)	%70(n=52)	P<0,05
Usg'de pkos görünümü	%89(n=67)	%11(n=8)	%6(n=5)	%94(n=70)	P<0,05

Çalışmamıza katılan ve Rotterdam 2003 ESHRE/ASRM kriterlerine göre PKOS tanısı konan 75 hastamızın % 16'sında akantozis nigrikans, %93'ünde hirşutizm, %89'unda ultrasonografide PKOS görüntüsü saptanmıştır. Kontrol grubumuzun ise %8'inde akantozis nigrikans, %30'unda hirşutizm, %6'sında ultrasonografide PKOS görünümü saptanmıştır. Yapılan ki-kare test sonucunda hirşutizm ve PKOS'a ait istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış olmakla birlikte ($p<0,05$) akantozis nigrikans varlığı anlamsız olarak bulunmuştur ($p>0,05$).

Çalışmamızdaki PKOS tanılı hastaların %54'ünde insülin direnci saptanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmişken ($p<0,05$); %37'si fazla kilolu sınıfına dahil olup çalışmamızda fazla kilolu olmak PKOS açısından istatistiksel olarak anlam teşkil etmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 8: PKOS ve Kontrol Gruplarının İnsülin Direnci ve Fazla Kilolu Olma Açısından Karşılaştırılması

	PKOS(n=75)		Kontrol(n=75)		P Değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
İnsülin Direnci	%54(n=41)	%46(n=34)	%21(n=16)	%79(n=59)	$p<0,05$
Fazla Kilolu*	%37(n=28)	%63(n=47)	%28(n=21)	%82(n=54)	$p>0,05$

*vücut kitle indeksi >25 olanlar fazla kilolu sınıfına dahil edilmiştir.

Çalışmamızdaki PKOS'lu fazla kilolu hastaların %47'sinde insülin direnci saptanmış olup, PKOS'lu normal kilodaki hastaların %45'inde insülin direnci saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

Tablo 9: PKOS ve Kontrol Gruplarının Fazla Kilolu Olma ile İnsülin Direncine Sahip Olma Açısından Karşılaştırılması

		İnsülin direnci var	İnsülin direnci yok	P değeri
Kontrol	Fazla Kilolu	%25	%75	$p>0,05$
	Normal Kilolu	%15	%85	
Vaka	Fazla Kilolu	%47	%53	
	Normal Kilolu	%45	%55	

Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar analizlerini yaptığımızda ise; total testesteron düzeyi vaka grubunda 0,4 iken kontrol grubunda 0,3 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 10: PKOS ve Kontrol Gruplarının Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseridemi Açısından Karşılaştırılması

	Total testesteron ort±ss	LDL kolestrol ort±ss	HDL kolestrol ort±ss	Total kolestrol ort±ss	Trigliserit ort±ss
Kontrol	0,3±0,1	98±31	53±12	172±35	100±57
Vaka	0,4±0,2	94±27	53±13	167±32	97±53
P Değeri	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Tablo 11: PKOS ve Kontrol Gruplarının Hs-CRP, Ferritin, RDW, MPV, Demir, Prolaktin Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Hs-CRP ort±ss	Ferritin ort±ss	RDW ort±ss	MPV ort±ss	Demir ort±ss	Prolaktin ort±ss
Kontrol	2,1±3,1	17±13	13,7±1,9	12,6±20	56,9±35	9,6±5
Vaka	3,1±2,4	23±20	13,1±2	10,1±0,9	67,4±48	10,9±12,5
P Değeri	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Çalışma grubunda bulunan PKOS'lu hastalarda LDL kolestrol düzeyi ortalaması 94, HDL kolestrol düzeyi ortalaması 53, total kolestrol düzeyi ortalaması 167, trigliserit düzeyi ortalaması 97, RDW düzeyi ortalaması 13,1, MPV düzeyi ortalaması 10,1 olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$). Hs-CRP düzeyi ortalaması 3,1, ferritin düzeyi ortalaması 23, demir düzeyi ortalaması 67,4, prolaktin düzeyi ortalaması 10,9 olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak yine anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 12: PKOS ve Kontrol Gruplarının LH/FSH Oranı Açısından Karşılaştırılması

	LH/FSH>2	LH/FSH<2
PKOS(n=75)	%15(n=11)	%85(n=64)
Kontrol(n=75)	%0(n=0)	%100(n=75)
P Değeri	P<0,05	P<0,05

Çalışma kapsamındaki PKOS'lu hastaların %15'inde LH/FSH oranı 2'nin üzerinde bulunmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Çalışmamıza katılan PKOS'lu hastalarda katalaz değeri ortalaması 28,5 iken kontrol grubunda 37,4 olup istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunmuştur (p<0,05). PKOS grubunda süperoksit dismutaz ortalaması 1,12 iken kontrol grubunda 1,01 bulunmuştur. Çalışma grubunda SOD yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0,05). Ürotensin 2 ise PKOS grubunda ortalama 6,9 iken kontrol grubunda 5,1 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Tablo 13: Çalışmaya Katılanların Antioksidan Değerleri Arasındaki İlişki

	Katalaz ort±ss	Ürotensin 2 ort±ss	SOD ort±ss
PKOS	37,4±26,3	6,9±4,8	1,12±0,55
Kontrol	28,5±20,7	5,1±3,1	1,01±0,53
P Değeri	p<0,05	p<0,05	p>0,05

5 TARTIŞMA

Polikistik over sendromu anovulasyon, klinik ve biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları ve anormal over morfolojisi ile karakterize bir sendromdur (1). Reprodüktif çağda en sık görülen endokrin hastalıktır. İnsülin direnci, dislipidemi, glukoz intoleransı ve obezite hastalığına eşlik edebilen metabolik durumlardır (2). Polikistik over sendromunun patogenezi halen açıklanamamış olup bir çok hipotez ileri sürülmüştür. Çalışmamızda da bunlardan biri olan oksidatif stres ele alınmıştır.

Polikistik over sendromlu hastalarda dolaşımda çoğunlukla androjen miktarları artmış olarak tespit edilir. Çalışmamızda da total testesteron düzeyi artmış olarak bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Muhtemel sebepler içerisinde çalışmamızdaki örneklemin küçüklüğü düşünülmüş olup daha geniş çaptaki çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunabileceği tahmin edilmiştir.

Çalışmamızda polikistik over sendromlu hastalarda artmış insülin direnci saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlılık arz etmektedir ($p<0,05$). Polikistik over sendromu olup vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olan (fazla kilolu) hastalarla normal kilodaki hastalar insülin direnci açısından değerlendirildiğinde fazla kilolu hastalarda insülin direnci daha çok görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). PKOS'lu hastalar hiperkolesterolemi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda beklenenin aksine daha yüksek bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). Bunun muhtemel sebepleri içerisinde PKOS grubu hastaların yaş ortalamasının kontrol yaş grubundan daha düşük olması düşünülebilir. Çünkü hiperkolesterolemi hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Yaş ortalaması yakın olan kontrollü çalışmalarda PKOS grubunda hiperkolesteroleminin daha yüksek izlenmesi beklenmektedir.

PKOS'lu hastalarda sebebi net açıklanamayan LH pulsalitesinde artış izlenmektedir. LH artışı sonucu LH/FSH oranı artmakta bu durumda foliküler atrezi ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda LH/FSH oranının 2' nin üzerinde olması cut-off değer olarak alınmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Hirsutizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değildir (160). Ancak hirsutizm, PKOS'da androjen yüksekliği yönünden en önemli özelliktir. PKOS hastalarında hirsutizm görülme sıklığı çalışmalara göre farklı olarak %17–100 arasında geniş bir aralıkta belirtilmektedir (161). Hirsutizm skorlaması için Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) kullanıldı toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak kabul edilir. Azziz R ve ark.(2006) 3247 PKOS'lu olguyu kapsayan bir meta analizde, Ferriman-Gallway sistemine göre hirsutizm oranı %57 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda hirsutizm %93 pozitif olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Oksidatif stres üzerinde yapılan çalışmalar, PKOS da meydana gelen komplikasyonların oksidatif ve nonoksidatif stres arasındaki dengede bozulmalara bağlanmıştır (15). Bu dengesizlik hücre membran lipidlerinde hasara yol açan lipid peroksidasyonunu sağlayan malondialdehid (MDA) gibi süperoksid radikallerini artırır. Oluşan bu zararlı süperoksid yolundaki artış katalaz ve süperoksid dismutaz gibi antioksidan moleküller tarafından daha az zararlı süperoksid radikallerine çevrilir. Aşırı süperoksid radikal oluşumu vücudun doğal antioksidan sistemini aştığı zaman, üreme hücre ve dokuları için dengesiz bir çevre oluşturur (16,17). Bu nedenle PKOS ve infertil bayanlarda oksidan ve antioksidan durumu değerlendirmek önem arz etmektedir. Çalışmamızda antioksidan sistem enzimlerinden olan süperoksid dismutaz, katalaz, ürotensin 2 değerlerine bakılmış olup PKOS grubunda bu enzimlerin artışı tespit edilmiştir. Bu değerlerdeki artış ürotensin 2 ve katalaz için istatistiksel anlam ifade etmekte iken ($p<0,05$); süperoksid dismutaz için istatistiksel anlam ifade etmemiştir ($p>0,05$).

6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki sonuçlara bakacak olursak;

- Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı iken fazla kilolu ve normal kilolu hastalarda istatistiksel fark bulunamamıştır. Geniş ölçekli çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Polikistik over sendromlu hastalarda hirşutizm ve ultrasonografide polikistik over görünümü yüksek oranda izlenmekte ve istatistiksel olarak anlamlı iken akantozis nigrikans varlığı istatistiksel olarak anlamsızdır.
- Polikistik over sendromlu hastalarda yüksek oranda hirşutizm (%93) izlenmekte ve istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir.
- Hiperkolestrolemi açısından istatistiksel olarak anlamsal fark bulunmamıştır. Geniş ölçekli homojen gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Androjen yüksekliği PKOS'lu hastalarda izlenmekteyken istatistiksel olarak fark yoktur. Geniş ölçekli ve daha spesifik belirteçlerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (DHEA, androstenodion, serbest testesteron miktarı gibi).
- Antioksidan sistem enzimlerinden süperoksit dismutaz, katalaz ve ürotensin 2 değerleri bakılmış ve literatür ile uyumlu olarak bu enzim değerleri yüksek bulunmuştur. Katalaz ve ürotensin 2'deki artış istatistiksel olarak anlam ifade etmekte iken; SOD'taki artış istatistiksel anlam ifade etmemektedir. Geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; PKOS etyopatogenezi hakkında çeşitli hipotezler vardır. PKOS etyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. Günümüzde hastanın semptom ve bulgularına yönelik tedavi uygulamaktadır. Çalışmamızda, PKOS patogenezinde oksidatif stres ile artmış insülin direncinin önemli olduğunu saptadık. Patogenezi hakkında çeşitli nedenler öne sürülen PKOS' u aydınlatmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
2. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou S-A, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2011;17(6):741-60.
3. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1991;72(1):83-9.
4. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2002;78(3):569-76.
5. Fujiwara T, Sidis Y, Welt C, Lambert-Messerlian G, Fox J, Taylor A, et al. Dynamics of inhibin subunit and follistatin mRNA during development of normal and polycystic ovary syndrome follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(9):4206-15.
6. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Human Reproduction*. 2006;21(6):1426-31.
7. Patanè G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes*. 2000;49(5):735-40.
8. Tso L, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2(2).
9. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1048-58. e2.
10. Carmina E. PCOS: metabolic impact and long-term management. *Minerva ginecologica*. 2012;64(6):501-5.
11. Kirchengast S, Peterson B, Hauser G, Knogler W. Body composition characteristics are associated with the bone density of the proximal femur end in middle-and old-aged women and men. *Maturitas*. 2001;39(2):133-45.
12. Dhawan V, Sharma I, Mahajan N, Sangwan S, Jain S. Implication of endothelin-2 and oxidative stress biomarkers in essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;3(170):1095-2167.

13. Turan V, Sezer ED, Zeybek B, Sendag F. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(2):119-23.
14. Polak G, Koziol-Montewka M, Tarkowski R, Kotarski J. Peritoneal fluid and plasma 4-hydroxynonenal and malonyldialdehyde concentrations in infertile women. *Ginekologia polska*. 2001;72(12A):1316-20.
15. Karadeniz M, Erdoğan M, Tamsel S, Zengi A, Alper G, Cağlayan O, et al. Oxidative stress markers in young patients with polycystic ovary syndrome, the relationship between insulin resistances. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2008;116(04):231-5.
16. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of physiology*. 2003;552(2):335-44.
17. Turan V, Mizrak S, Yurekli B, Yilmaz C, Ercan G. The effect of long-term nicotine exposure on bone mineral density and oxidative stress in female Swiss Albino rats. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(2):281-7.
18. Silvestre RA, Egido EM, Hernandez R, Leprince J, Chatenet D, Tollemer H, et al. Urotensin-II is present in pancreatic extracts and inhibits insulin release in the perfused rat pancreas. *European journal of endocrinology*. 2004;151(6):803-9.
19. Wang HX, Zeng XJ, Liu Y, Wang J, Lu LQ, Hao G, et al. Elevated expression of urotensin II and its receptor in skeletal muscle of diabetic mouse. *Regulatory peptides*. 2009;154(1):85-90.
20. Clozel M, Hess P, Qiu C, Ding S-S, Rey M. The urotensin-II receptor antagonist palosuran improves pancreatic and renal function in diabetic rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;316(3):1115-21.
21. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
22. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1935;29(2):181-91.
23. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*: lippincott Williams & wilkins; 2005.
24. Rajkhowa M, Glass M, Rutherford A, Michelmores K, Balen A. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(1):11-8.
25. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Fortnightly Review: Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ: British Medical Journal*. 1998;317(7154):329.
26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a

- predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4237-45.
27. Polson D, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *The Lancet*. 1988;331(8590):870-2.
 28. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3078-82.
 29. Govind A, Obhrai M, Clayton R. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):38-43.
 30. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*. 2007;3(2):103.
 31. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(5):671-83.
 32. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(5):2031-6.
 33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.
 34. DeUgarte CM, Woods K, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1345-50.
 35. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001;41(2):202-6.
 36. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human reproduction update*. 2009;16(1):51-64.
 37. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Human Reproduction*. 2000;15(1):24-8.

38. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(3):781-5.
39. Zawadski J, Dunaif A. *The Polycystic Ovary Syndrome*, eds. Givens, JR, Haseltine, F. & Merriam, GR. Blackwell Scientific, Oxford; 1992.
40. Weenen C, Laven JS, von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2004;10(2):77-83.
41. Durlinger A, Visser JA, Themmen A. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124(5):601-9.
42. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, Stark J, Webber LJ, Flanagan AM, et al. Anti-müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(10):5536-43.
43. Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Chang RJ. Serum anti-müllerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(5):1871-4.
44. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(2):182-7.
45. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1962;22(3):325-38.
46. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 1989;83(1):23.
47. Bako AU, Morad S, Atiomo WA. Polycystic ovary syndrome: an overview. *Reviews in Gynaecological practice*. 2005;5(2):115-22.
48. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of Hyperandrogenic women with Acanthosis Nigricans, impaired glucose tolerance, and/or Hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;65(3):499-507.
49. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism: characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes*. 1985;34(2):101-7.

50. Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, Richards G, Cavallo A, Meyer WJ. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism*. 1986;35(3):197-205.
51. Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Archives of dermatology*. 1992;128(7):941-4.
52. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *The Scientific World Journal*. 2006;6:116-21.
53. Şahin N, Toylu A, Gülekli B, Doğan E, Kovali M, Atabey N. The levels of hepatocyte growth factor in serum and follicular fluid and the expression of c-Met in granulosa cells in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2013;99(1):264-9. e3.
54. Qiao J, Feng HL. Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human reproduction update*. 2010;17(1):17-33.
55. Rebar R, Judd H, Yen S, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 1976;57(5):1320.
56. Baird DT, Corker CS, Davidson DW, Hunter WM, Michie EA, Van Look PF. Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1977;45(4):798-809.
57. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley JR WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;66(1):165-72.
58. Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, Judd HL. Enhanced Disparity of Gonadotropin Secretion by Estrone in Women with Poly cystic Ovarian Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(3):490-4.
59. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, Manasco PK, Linsell C, Peart WS. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;52(1):156-8.
60. ElkindHirsch K, Ravnikar V, Veronica I, Tulchinsky D, Ryan K. Determinations of endogenous immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in human plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(3):602-7.
61. Karsch FJ, Foster DL, Bittman EL, Goodman RL. A role for estradiol in enhancing luteinizing hormone pulse frequency during the follicular phase of the estrous cycle of sheep. *Endocrinology*. 1983;113(4):1333-9.

62. Melrose P, Gross L. Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. *Endocrinology*. 1987;121(1):190-9.
63. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(5):1328-33.
64. Dunaif A. Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in the polycystic ovary syndrome? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;63(1):215-21.
65. Spinder T, Spijkstra J, Van Den Tweel J, Burger C, Van Kessel H, Hompes P, et al. The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;69(1):151-7.
66. Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;155(6):1288-92.
67. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(2):582-90.
68. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(11):4047-52.
69. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 1999;71(2):323-7.
70. Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck C. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647-54.
71. Isojarvi J, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen K, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(19):1383-8.
72. Murialdo G, Galimberti C, Magri F, Sampaolo P, Copello F, Gianelli M, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *Journal of endocrinological investigation*. 1997;20(9):519-26.

73. Bilo L, Meo R, Valentino R, Buscaino GA, Striano S, Nappi C. Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertility and sterility*. 1991;55(4):705-11.
74. Meo R, Bilo L, Nappi C, Tommaselli AP, Valentino R, Nocerino C, et al. Derangement of the hypothalamic GnRH pulse generator in women with epilepsy. *Seizure*. 1993;2(3):241-52.
75. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(7):2950-6.
76. Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D, Burt VK, Tanavoli S, Hendrick V, et al. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61(3):173-8.
77. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Annals of internal medicine*. 1989;110(5):386-99.
78. Cheung AP, Lu J, Chang RJ. Pulsatile gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(6):1156-64.
79. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen S. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;75(2):577-83.
80. Wierman ME, Rivier JE, Wang C. Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology*. 1989;124(1):272-8.
81. Hillier S, Yong E, Illingworth P, Baird D, Schwall R, Mason A. Effect of recombinant activin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;72(6):1206-11.
82. Magoffin DA, Weitsman SR. Differentiation of ovarian theca-interstitial cells in vitro: regulation of 17 alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid expression by luteinizing hormone and insulin-like growth factor-I. *Endocrinology*. 1993;132(5):1945-51.
83. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston R, Margara R, Franks S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(5):1355-60.
84. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal? *Human reproduction*. 1992;7(3):293-9.

85. Wardzala L, Simpson I, Rechler M, Cushman S. Potential mechanism of the stimulatory action of insulin on insulin-like growth factor II binding to the isolated rat adipose cell. Apparent redistribution of receptors cycling between a large intracellular pool and the plasma membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 1984;259(13):8378-83.
86. Oka Y, Czech MP. The type II insulin-like growth factor receptor is internalized and recycles in the absence of ligand. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(20):9090-3.
87. Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertility and sterility*. 1984;42(1):76-81.
88. Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstetrics & Gynecology*. 1981;57(1):69-73.
89. Hudson RW, Lochnan HA, Danby FW, Margesson LJ, Strang BK, Kimmitt SM. 11β -hydroxyandrostenedione: a marker of adrenal function in hirsutism. *Fertility and sterility*. 1990;54(6):1065-71.
90. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertility and sterility*. 1992;58(2):296-301.
91. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, et al. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17, 20-lyase activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(3):881-6.
92. Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;109(3):242-6.
93. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(8):2767-74.
94. Chang RJ, Nakamura RM, Juud HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1983;57(2):356-9.
95. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews*. 1995;16(3):322-53.

96. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. 1981;108(4):1441-9.
97. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(17):1314-20.
98. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology*. 1988;123(2):733-9.
99. Crosignani P, Nicolosi A. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Human reproduction update*. 2001;7(1):3-7.
100. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(3):397-402.
101. Hague WM, Adams J, Algar V, Drummond V, Schwartz G, Bottazzo G, et al. Hla associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Clinical endocrinology*. 1990;32(4):407-16.
102. Ober C, Weil S, Steck T, Billstrand C, Levrant S, Barnes R. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated with human leukocyte antigen DQA1*0501. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(6):1803-6.
103. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):66-71.
104. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1999;84(1):165-9.
105. 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(1):141-6.
106. Dikmen E, Tarkun I, Öztürk F, Arslan B, Cantürk Z. Plasma adiponectin and resistin levels in women with polycystic ovary syndrome: relation to body mass index and insulin resistance. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011;41(1):45-52.
107. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with

- polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertility and sterility*. 1999;72(6):990-5.
108. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2003;79(6):1358-64.
109. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine reviews*. 2003;24(3):302-12.
110. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(4):1224-32.
111. Hardiman P, Pillay O, Atiomo W. Erratum: Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma (*Lancet* (May 24, 2003) 361 (1810-1812)). *Lancet*. 2003;362(9389):1082-.
112. Chen M-J, Yang W-S, Yang J-H, Chen C-L, Ho H-N, Yang Y-S. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*. 2007;49(6):1442-7.
113. Culiner A, Shippel S. VIRILISM AND THECA- CELL HYPERPLASIA OF THE OVARY: A SYNDROME. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1949;56(3):439-45.
114. Judd HL, Scully RE, Herbst A, Yen SS, Ingersol FM, Kliman B. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1973;117(7):976-82.
115. Pehlivanoglu V, Bebek AK, Akalin A, Suer N. Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reprodüktif Çağdaki Anne ve Kız Kardeşlerinde Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;21(3):148-54.
116. Chetkowski RJ, Judd HL, Jagger PI, Nieberg RK, Chang RJ. Autonomous cortisol secretion by a lipoid cell tumor of the ovary. *JAMA*. 1985;254(18):2628-31.
117. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;92(2):405-13.
118. Aydos A, Öztumur Y, Dedeoğlu BG. Polycystic ovary syndrome and molecular approaches.
119. Speroff L, Fritz MA, Erk A, Günalp S, Bozdağ G. Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.

120. Cobin R, Futterweit W, Nestler J, Reaven G, Jellinger P, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice*. 2005;11(2):125-34.
121. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):48-53.
122. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Montella M, Crispo A, Maurea N, et al. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2013;32(1):14.
123. Kawada T. Insulin-related biomarkers to predict the risk of metabolic syndrome. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2013;11(4).
124. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reproductive biomedicine online*. 2004;8(6):649-56.
125. Pekala P, Kawakami M, Vine W, Lane M, Cerami A. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *Journal of Experimental Medicine*. 1983;157(4):1360-5.
126. Chen Y-D, Sheu WH, Swislocki AL, Reaven GM. High density lipoprotein turnover in patients with hypertension. *Hypertension*. 1991;17(3):386-93.
127. Dietschy JM, Brown MS. Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterogenesis. *Journal of lipid research*. 1974;15(5):508-16.
128. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamman R, Lachin J, Walker E, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2003;13(3):208.
129. Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ, editors. *Dietary therapy in polycystic ovary syndrome*. Seminars in reproductive medicine; 2008: © Thieme Medical Publishers.
130. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004;59(2):141-54.
131. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(1):227-35.
132. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62(1):29-38.

133. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *New England journal of medicine*. 1996;335(9):617-23.
134. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertility and sterility*. 1999;71(3):445-51.
135. Kopáni M, Celec P, Danišovič L, Michalka P, Biró C. Oxidative stress and electron spin resonance. *Clinica chimica acta*. 2006;364(1):61-6.
136. Bern H. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. "Urophysiology" and the caudal neurosecretory system of fishes. *Recent Prog Horm Res*. 1985;41:533-52.
137. Coulouarn Y, Lihrmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, et al. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(26):15803-8.
138. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *Journal of hypertension*. 2004;22(7):1341-4.
139. Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2002;37(6):767-72.
140. Lapp H, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Jaekel K, Scheffold T, Krakau I, et al. Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2004;94(1):93-7.
141. Ng LL, Loke I, O'brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation*. 2002;106(23):2877-80.
142. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. erratum: Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*. 1999;402(6764):898.
143. Sugo T, Murakami Y, Shimomura Y, Harada M, Abe M, Ishibashi Y, et al. Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;310(3):860-8.
144. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Masahiko S, Sadayoshi I, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clinical Science*. 2003;104(1):1-5.
145. Murthy MR, Reid III TJ, Sicignano A, Tanaka N, Rossmann MG. The structure of beef liver catalase. *The Biological Chemistry of Iron: Springer*; 1982. p. 439-58.

146. Masters C, Holmes R. Peroxisomes: new aspects of cell physiology and biochemistry. *Physiological Reviews*. 1977;57(4):816-82.
147. Klotz MG, Klassen GR, Loewen PC. Phylogenetic relationships among prokaryotic and eukaryotic catalases. *Molecular biology and evolution*. 1997;14(9):951-8.
148. Karabulut AB, Özerol E, Temel İ, Gözükara EM, Akyol Ö. Yaş ve Sigara İçiminin Eritrosit Katalaz Aktivitesi ve Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*. 2002;9(2).
149. Aliciguzel Y, Ozen I, Aslan M, Karayalcin U. Activities of xanthine oxidoreductase and antioxidant enzymes in different tissues of diabetic rats. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2003;142(3):172-7.
150. Wu Y-G, Lin H, Qi X-M, Wu G-Z, Qian H, Zhao M, et al. Prevention of early renal injury by mycophenolate mofetil and its mechanism in experimental diabetes. *International immunopharmacology*. 2006;6(3):445-53.
151. Reddi AS, Bollineni JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF- β 1 in normal and diabetic rats. *Kidney international*. 2001;59(4):1342-53.
152. Limaye PV, Raghuram N, Sivakami S. Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003;243(1):147-52.
153. de Haan JB, Stefanovic N, Nikolic-Paterson D, Scurr LL, Croft KD, Mori TA, et al. Kidney expression of glutathione peroxidase-1 is not protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2005;289(3):F544-F51.
154. Aslan R, Şekeroğlu M, Bayiroğlu F. Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Sağlık Bil Derg*. 1995;2:137-42.
155. Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek O, Tercan M, Özyazgan İ. Serbest radikaller. *Sendrom*. 1998;10(3):85-94.
156. Haidara MA, Ibrahim IM, Al-Tuwaijri AS, Awadalla SA, Yaseen H. Effect of α -tocopherol on glucose uptake and contractility in rat skeletal muscle. *Medical Science Monitor*. 2003;9(5):BR174-BR7.
157. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Selda T. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*. 2005;10(3):117-22.
158. Seleem AK, El Refaeey AA, Shaalan D, Sherbiny Y, Badawy A. Superoxide dismutase in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(4):499-504.

159. Liu J, Zhang D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Journal of Sichuan University Medical science edition*. 2012;43(2):187-90.
160. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101: 1995- 1007-10
161. Orio Jr F, Matarese G, Di Biase S. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5887-92.

