



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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA HS-CRP VE VİSSERAL
ADİPOZİTE İNDEKSİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARLA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burak ÜN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU**

HATAY-2013

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA HS-CRP VE VİSSERAL
ADİPOZİTE İNDEKSİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARLA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burak ÜN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU**

TEZ ONAY SAYFASI

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

**Tez Adı : POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
HS-CRP VE VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİNİN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Burak ÜN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....

.....

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.

.....

Yrd. Doç. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
2. Yrd. Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN
3. Yrd. Doç. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU
4. Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk ŞİLFELER
5. Yrd. Doç. Dr. Ayşe Güler OKYAY

I. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

II. TABLO LİSTESİ.....	v
III. ŞEKİLVE RESİM LİSTESİ.....	vii
IV. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	viii
V. İTHAF.....	ix
VI. TEŞEKKÜR.....	x
VII. ÖZET.....	xi
VIII. ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.2.1. Sıklığı	3
2.2.2. Familyal Görüş.....	4
2.3. Tanı.....	4
2.4. Patofizyoloji.....	5
2.4.1. Hipotalamo-Pituiter-Over Aksında Değişiklikler	5
2.4.2. İntrinsik Over Patolojisi.....	7
2.4.3. Ekzajere Adrenarş	8
2.4.4. Obezite	9
2.4.5. İnsülin Rezistansı.....	9
2.4.6. Beta-Hücre Disfonksiyonu	10
2.4.7. Genetik	10
2.5. Patoloji	11
2.6. Klinik	11
2.6.1. Menstrüel düzensizlikler ve kronik anovulasyon	11
2.6.2. Klinik Hiperandrojenizm	11
2.6.3. İnfertilite	13
2.6.4. Obezite	13
2.7. Uzun Dönem Riskler	13
2.7.1. Endometrial hiperplazi ve neoplazi	14
2.7.2. Tip 2 Diyabet	14
2.7.3. Dislipidemi	15
2.7.4. Hipertansiyon	15
2.7.5. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık	15
2.8. Laboratuvar	16
2.9. Görüntüleme	20
2.10. Ayırıcı Tanı	21
2.10.1. Tiroid Bozuklukları	21
2.10.2. Hiperprolaktinemi	21
2.10.3. Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi	22
2.10.4. Androjen Sekrete Eden Ovaryan ve Adrenal Tümörler	22
2.10.5. Şiddetli İnsülin Rezistans Sendromları	23
2.10.6. Cushing Sendromu	24
2.10.7. İdiopatik Hirsutizm	24
2.11. Laboratuvar	25

2.11.1. C-reaktif protein (CRP)	25
2.11.2. High Sensitivity C-reaktif protein (hs-CRP)	26
2.11.3. Visseral Adipozite İndeksi (VAI)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.1.1. AE-PCOS tanı kriterleri.....	28
3.1.2. Çalışmaya alınmama kriterleri	28
3.2. Klinik Parametreler.....	29
3.3. Ultrasonografi	29
3.4. Biyokimyasal ve Hormonal Tetkikler	30
3.5. İstatiksel İncelemeler	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik Özellikler	32
4.2. Jinekolojik Parametreler	34
4.3. Klinik ve Ultrasonografik Değerlendirme	35
4.4. Biyokimyasal Değerlendirme	38
4.5. Hormonal Değerlendirme	40
4.6. hs-CRP ve VAI	42
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZGEÇMİŞ.....	71

II. TABLO LİSTESİ

Tablo no		Sayfa no
Tablo 1	2 saatlik OGTT ve yorumları	19
Tablo 2	PKOS hastalarında yapılması gereken testler	20
Tablo 3	Gelecekte ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayların rölatif riskini değerlendirme açısından hs-CRP değerleri	26
Tablo 4	Bakılan parametreler ve normal laboratuvar değerleri	31
Tablo 5	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 6	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 7	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 8	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Jinekolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 9	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Jinekolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 10	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Jinekolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 11	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Hirsutizm Skorlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 12	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Hirsutizm Skorlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 13	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Hirsutizm Skorlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 14	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Ultrason Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	37
Tablo 15	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Ultrason Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	37

Tablo 16	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Ultrason Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	37
Tablo 17	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 18	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 19	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 20	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Hormonal Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 21	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Hormonal Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 22	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Hormonal Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 23	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının hs-CRP ve VAI Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 24	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının hs-CRP ve VAI Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 25	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının hs-CRP ve VAI Değerlerinin Karşılaştırılması	44

III. ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil no		Sayfa no
Şekil 1	Normal menstrüel siklus	6
Şekil 2	İki hücre iki gonadotropin teorisi, Teka hücrelerinden androjen ve Granüloza hücrelerinden estrojen üretimi	7
Şekil 3	Ferriman–Gallwey skorlama sistemi.....	12
Şekil 4	Androjen üretim yolağı.....	17
Şekil 5	hs-CRP düzeyleri ve kardiyovasküler risk	27
Şekil 6	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Şekil 7	Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının VAI Değerlerinin Karşılaştırılması.....	42
Şekil 8	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Şekil 9	Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının VAI Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Şekil 10	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması	44
Şekil 11	Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının VAI Değerlerinin Karşılaştırılması ..	44
Resim no		Sayfa no
Resim 1	Polikistik Overin Ultrasonografik Görünümü	20
Resim 2	Boyunda ve aksillada gözlenen akantozis nigrikans	23

IV. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

17-OH-P	: 17-Hidroksiprogesteron
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AE-PCOS	: Androgen Excess and PCOS Society
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMI	: Body Mass Index
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	: Dehidrotestesteron
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embriology
ET-1	: Endotelin-1
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GLUT-4	: Glukoz Transporter Protein-4
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
HAIR-AN	: Hiperandrojenik-İnsülin Rezistans-Akantozis Nigrikans
HDL	: High-Density Lipoprotein
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
hs-CRP	: High Sensitivity C-Reaktif Protein
IGF-1	: Insulin Like Growth Factor-1
IGFBP-1	: Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazminojen-Aktivatör-İnhibitör-1
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
SHBG	: Sex Hormone Binding Globuline
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
QUICKI	: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
VAI	: Visseral Adipozite İndeksi
TG	: Trigliserit
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TRH	: Tirotropin Releasing Hormone

V. İTHAF

TÜM EMEĞİ GEÇENLERE...

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi, Yrd. Doç. Dr. Arif Güngören, Yrd. Doç. Dr. Kenan Dolapçioğlu, Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk Şilfeler ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe Güler Okyay'a;

Uzmanlık eğitimim yanında tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında da emeği geçen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kenan Dolapçioğlu'na;

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimizin tüm hemşire ve personeline;

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

Dr.Burak ÜN

Antakya, 2013

VII. ÖZET

Polikistik over sendromlu hastalarda hs-CRP ve visseral adipozite indeksinin klinik ve laboratuvar bulgularla değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Bu çalışmamızda üreme çağındaki kadınların en sık reproduktif endokrinopatisi olan Polikistik Over Sendromlu hastalarda kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak hs-CRP ve visseral adipozite indeksinin klinik ve laboratuvar bulgularla değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal ve Yöntem: Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğimize başvurup PKOS tanısı konan 75 hasta ile 75 kontrol grubu kadın dahil edilmiştir. Rutin anamnez, fizik muayene ve ultrasonografinin ardından PKOS açısından biyokimyasal ve hormonal parametrelerle birlikte hs-CRP ve VAI değerlendirildi.

Bulgular: PKOS grubu ve kontrol grubunda hs-CRP ve VAI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). PKOS hastaları obez ve non-obez olarak gruplara ayrıldığında obez grupta hs-CRP ve VAI değerlerinin non-obez gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Kontrol grubu obez ve non-obez gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde ise; hs-CRP açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0,05$), obez grupta VAI değerlerinin olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: hs-CRP ve VAI, PKOS hastalarındaki metabolik komponentlerin ve kardiyovasküler hastalıkları öngörücü risklerin belirleyicisi olması açısından anlamlı parametreler olmakla birlikte hs-CRP daha spesifik ve iyi bir belirleyici özellik sergilemektedir. Özellikle genç PKOS'lu hastalarda bu riskleri belirlemek amacıyla uzun dönem çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PKOS, hs-CRP, Visseral Adipozite İndeksi (VAI), kardiyovasküler, belirleyici

VIII. ABSTRACT

Evaluation of the hs-CRP and visceral adiposity index in patients with polycystic ovary syndrome with clinical and laboratory findings

Background and Aim: In this study of us, we aimed to evaluate hs-CRP and visceral adiposity index as a marker of cardiovascular risk with clinical and laboratory findings in patients with polycystic ovary syndrome which is the most common endocrinopathy of reproductive age women.

Methods: 75 patients diagnosed with PCOS whom admitted to our Obstetrics and Gynecology Policlinic and 75 control group women included. hs-CRP and VAI were evaluated with biochemical and hormonal parameters of PCOS after routinely history, physical examination and ultrasonography.

Results: There was no significant difference between PCOS group and control group in terms of the values of hs-CRP and VAI ($p > 0,05$). The values of hs-CRP and VAI were found significantly higher in obese group when PCOS patients were divided into obese and non-obese groups ($p < 0,001$). There was no significant difference in terms of the value of hs-CRP between groups when control patients divided into obese and non-obese groups ($p > 0,05$), however VAI values were found significantly higher in obese group ($p < 0,05$).

Conclusion: hs-CRP and VAI are the significant parameters in patients with PCOS in terms of the predictive marker of metabolic components and cardiovascular diseases although hs-CRP exhibits more specific and significant feature. Especially in young PCOS patients, long-term studies are needed to determine these risks.

Key words: PCOS, hs-CRP, Visceral Adiposity Index (VAI), cardiovascular, significant

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) 1935 yılında ilk kez Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından; amenore, hirsutizm ve genişlemiş polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (1). PKOS, üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık reproduktif endokrinopati olup, prevelansının % 5-10 civarında olduğu düşünülmektedir (2).

PKOS; kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabete benzer kompleks bir bozukluk olup, patofizyolojisinde çok sayıda genetik varyantlar ve çevresel faktörlerin etkileşimi ve katkısının rolü olduğu düşünülmektedir (3). Oligo-amenore ve hirsutizm dışında uzun dönem riskleri arasında, infertilite, endometrium kanseri ve tip II diabet gelişme riski sayılabilir. Bu hastalıkta hiperinsülineminin rolü ve hiperandrojenizmin ve hiperinsülineminin kardiyovasküler hastalıklar ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişimi riskine olan katkısı yeni yeni anlaşılmaktadır (4).

PKOS, diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun dönemdeki sağlık problemleri ile ilişkisi iyi bilinen bir endokrin-metabolik hastalıktır. PKOS'taki kardiyovasküler risk artışının, insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağılı olduğu düşünülmektedir. Obezitenin ABD'deki erişkin kadınlar arasındaki prevelansı % 35 oranında iken, PKOS hastalarında bu oran % 60'a varmaktadır. PKOS hastalarının % 50-75 kadarında insülin rezistansı izlenmekte iken, % 35 kadarında bozulmuş glukoz toleransı ve % 7-10'unda ise tip 2 Diyabet izlenmektedir. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi hiperandrojenemiye sebep olmaktadır (5, 6). İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6, lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar markırların artışıyla kronik düşük derecede inflamasyon yaratmaktadır.

CRP, infeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıt gösteren, sistemik inflamatuvar aktivitenin hassas bir göstergesi olan bir proteindir. Geçtiğimiz yıllarda artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir prediktörü olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan esas mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. CRP başlıca karaciğerden sentezlenir ve doğal bağışıklık sistemi regülasyonunda önemli rol oynar. Düzeyleri çeşitli inflamatuvar stimuluslara yanıt olarak artmakla birlikte spesifik olarak bakteriyel enfeksiyonlar ve sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar durumlarda artış göstermektedir. Vasküler sistemdeki düşük dereceli inflamasyon durumlarında küçük artışlar sergilemektedir. CRP, LDL'ye bağlanıp ve aterosklerotik plak içerisinde bulunarak inflamatuvar aterojenik süreçte rol oynamaktadır. Bu nedenle CRP kardiyovasküler risk belirteçidir (7, 8). CRP'den daha hassas olarak çalışılan High Sensitivity C-reaktif protein (hs-CRP), 3 mg/L ve altındaki değerleri tespit etmeye olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar hs-CRP'nin kronik düşük dereceli inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğunu, kardiyovasküler hastalık insidansını öngörücü rol oynadığını ve kardiyovasküler olayların potensiyel bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (9, 10).

Santral (viseral) obezite, gövde ve bel çevresinde artmış yağlanmayı tanımlar ve cilt altı yağ dokusu ile birlikte bunu aslında omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan visceral adipozite sağlar. Visceral Adipozite, insülin sensitivitesinde bozulma, artmış diyabet riski, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz ve yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmaktadır (11). Visceral Adipozite İndeksi (VAI); visceral adipoz fonksiyonu değerlendirmek amacıyla rutin olarak kullanılan, bel çevresi, Body Mass Index (BMI) ve lipidler gibi klasik parametrelere oranla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, kardiyometabolik risk değerlendirmede faydalı bir göstergedir (12).

Çalışmamızın amacı; PKOS hastalarında kardiyovasküler risk parametreleri ile bağlantılı bulunan hs-CRP ve VAI değerlerinin, bir kontrol grubu ile kıyaslanarak, klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkilerini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Chereau tarafından 1844 yılında insan overindeki sklerotik değişiklikler tarif edilmiştir (13). Achard ve Thiers 1921 yılında hiperandrojenizm ve diyabet ilişkisini tanımlamıştır (14) . Chereau'dan 90 yıl sonra 1935 yılında ilk kez Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından; amenore, hirsutizm ve genişlemiş polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanımlanmıştır (1). Artmış LH seviyeleri ilk kez 1958 yılında rapor edilmiş ve 1971'de radyoimmunoessay çalışmaları ile kanıtlanmıştır.

PKOS ve insülin rezistansı ilişkisinin; 1976 yılında Khan ve arkadaşları, 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından gösterilmesi ileri bir kilometre taşı olmuştur. Swanson ve arkadaşları tarafından 1981 yılında ultrasonografik bulgular gösterilmiş, 1985 yılında ise Adams ve arkadaşları tarafından ultrasonografik PKOS tanı kriteri olarak tanımlanmıştır (13).

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. Sıklığı

Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlardaki en sık reproduktif endokrinopati olup % 5-10 oranında izlenmektedir (2). PKOS üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık görülen endokrin bozuklardan biridir. PKOS sıklığı incelenen popülasyon grubuna ve seçilen PKOS tanı kriterlerine göre değişkenlik gösterebilir (15). Siyah ve beyaz kadınlar arasında prevalans sıklığı açısından fark görülmemekle birlikte Hispanik ve Meksika orijinlilerde diğer etnik gruplara kıyasla artış izlenmektedir (16).

2.2.2. Familial Görüş

PKOS'un genetik temelini olduğu bildirilmiş ve PKOS'lu hastaların bayan yakınlarının yüksek sayıda etkilendiği belirtilmiştir (17, 18). PKOS'lu hastaların kızkardeşlerinde ve annelerinde, kontrol grubuna oranla daha fazla sayıda PKOS ve hiperandrojenemi gözlenmesi, ayrıca kromozom 19p13.3 üzerinde insülin geni yakınındaki bölgenin steroidogenez ve insülin üzerine etkili genlerdeki ekspresyonu değişikliği yarattığının saptanması, hastalığın genetik temeli ve ailevi yönü açısından kanıtlar sunmaktadır (19, 20).

2.3. Tanı

PKOS tanısı ilerleyen zaman ve gelişen teknolojilerle birlikte değişikliğe uğramıştır. İlk tanımlar; genişlemiş overler, hirsutizm ve menstrüel disfonksiyon bulgularına dayanır (1).

1990 yılında National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), 2003 yılında Rotterdam/Hollanda'da toplanan European Society for Human Reproduction and Embriology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM), 2006 yılında ise Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tarafından PKOS diagnostik tanı kriterleri belirlenmiştir (4).

1990 NICHD Kriterleri:

- Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- Menstrüel disfonksiyon
- Diğer benzer bilinen nedenlerin dışlanması

2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam) Kriterleri:

(Üç bulgudan en az ikisinin olması)

- Oligo/anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler (ultrasonografi ile tespit edilen)

2006 AES-PCOS Kriterleri:

- Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
- Ovaryan disfonksiyon (olgio/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
- Androjen salınımı ve ilgili diğer benzeri bozuklukların dışlanması

2.4. Patofizyoloji

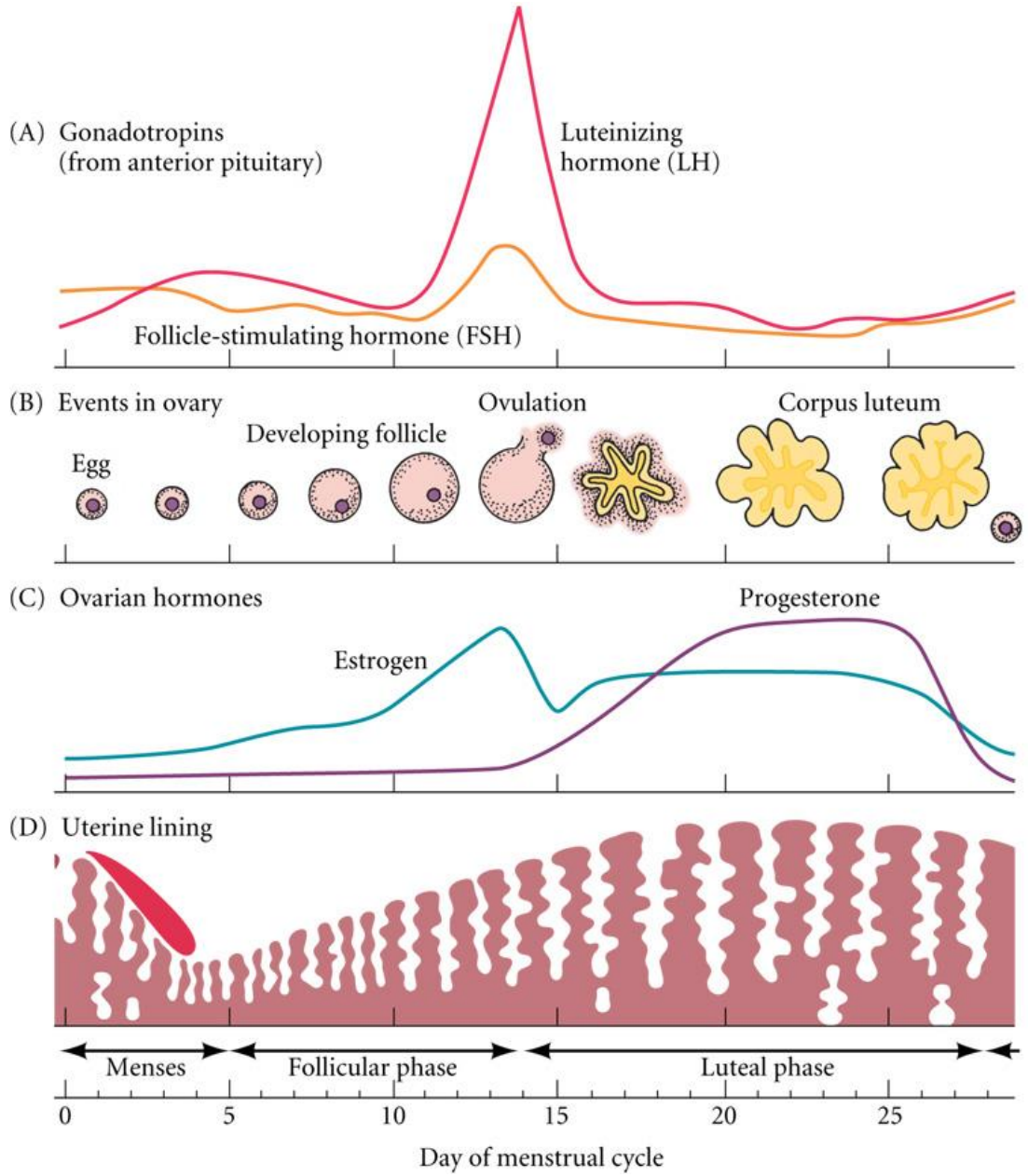
Mevcut bulgular PKOS'nun kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabete benzer bir kompleks bir bozukluk oluşunu göstermekte olup, patofizyolojisinin çok sayıda genetik varyantlar ve çevresel faktörlerin etkileşimi, birleşimi ve katkısıyla gerçekleştiğini gösterir (3).

Patofizyolojide rol alan nedenler:

- Hipotalamo-Pitüiter-Over Aks Değişiklikleri
- İntrinsik Over Patolojisi
- Ekzajere Adrenarş
- Obesite
- İnsulin Rezistansı
- Beta-Hücre Disfonksiyonu
- Genetik

2.4.1. Hipotalamo-Pitüiter-Over Aksında Değişiklikler

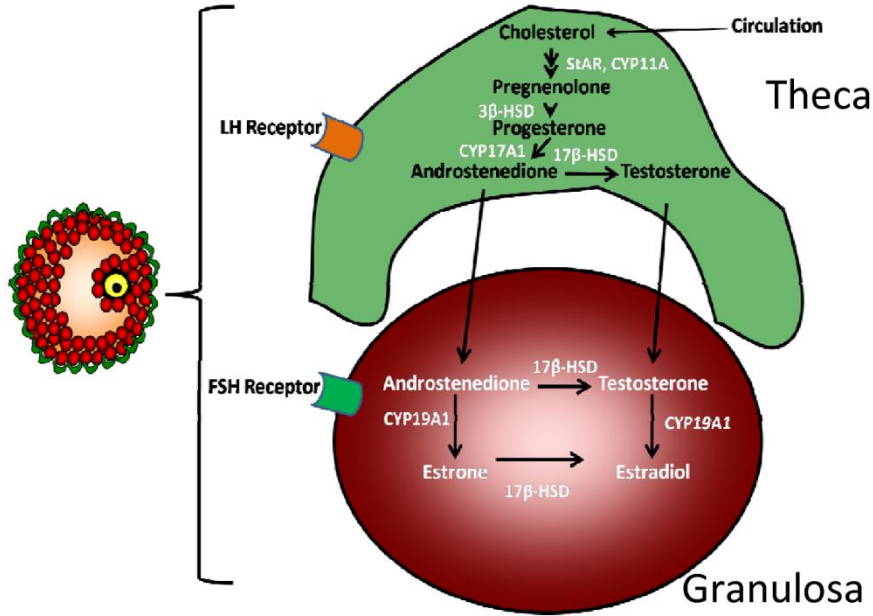
Normal menstrüel siklusta (Şekil 1), hipotalamus arkuat nükleustan pulsatil şekilde salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), ön hipofizden pulsatil bir şekilde FSH ve LH salınımına sebep olur (21).



Şekil 1: Normal menstrüel siklus (22)

Normal menstrüel siklusa sahip kadınlara göre PKOS'lu hastalarda serum LH konsantrasyonları artmış, FSH seviyeleri düşük-normal ve LH/FSH oranı artmış olarak izlenmektedir (23). PKOS vakalarında santral gonadotropin dinamiğinde sapma mevcuttur. Buna bağlı LH'nin puls frekans ve amplitüdünde artış meydana gelmekte olup LH/FSH oranı artışı izlenmektedir (24). PKOS'ta, yüksek LH seviyeleri nedeniyle teka hücrelerinin aşırı sentezi ve buna bağlı da yüksek androjen

seviyeleri izlenmektedir. Androjenik prekürsörler ise granüloza hücrelerinde FSH etkisi ile estradiol ve estrona dönüştürülürler (Şekil 2).



Şekil 2: İki hücre iki gonadotropin teorisi, Teka hücrelerinden androjen ve Granüloza hücrelerinden estrogen üretimi (25)

Hipofiz bezinin GnRH'ya olan duyarlılığında artış olup, PKOS'lu hastlardaki yüksek düzeyde bulunan karşılanmamış östrojen seviyeleri nedeniyle direkt ve indirekt etki ile GnRH'ın kendi reseptörlerini uyarıp pitüiter sensitiviteyi arttırması söz konusudur. Hastaların gonodotropin dinamiğindeki bu değişiklikler primer veya periferik hormonal düzensizlik neticesinde gelişen hipotalamus ve/veya hipofizin kronik bir şekilde yüksek seviyedeki östrojen düzeylerine maruziyeti sonucu gerçekleşmektedir (4, 26-28).

2.4.2. İntrinsik Over Patolojisi

Normal over dokusunda teka hücreleri testesteron ve androstenedion sentezler. Bu androjenler granüloza hücrelerinde aromatisasyona uğrayıp estradiol ve estrona dönüştürülürler. PKOS'lularda bulunan hiperandrojenizm intraovaryan androjen fazlalığı yaratıp anormal follikül maturasyonu ve atreziye eğilim yaratır.

Kaynağından bağımsız olarak artan androjen seviyelerinin normal folliküler gelişmeyi sekteye uğratarak prematür follikül atrezisini indükler. PKOS hastalarının over dokuları incelendiğinde; normale göre daha büyük, tunika albuginea ve subkortikal stromalarının daha kalın, gelişmekte olan follikül, atretik follikül ve hilar hücre sayılarının daha fazla olduğu saptanmıştır. FSH'nin tam olarak deplase edilememesi nedeniyle sürekli olarak follikülogenez uyarılır fakat oluşan folliküllerin maturasyonu ve ovulasyonu gerçekleşemez (29-31). Artmış sitokrom p450c17 enzimatik aktivitesine bağlı 17-hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzimlerinde aktivite artışı ile artmış ovaryan seks steroid sentezine sebep olur (32).

2.4.3. Ekzajere Adrenarş

Adrenarş; adrenal bezin pubertesi olup, adrenal bezin zona retikularis tabakasından salgılanan androjenler olan Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S)'in etkileriyle ortaya çıkan, pubik ve aksiller kıllanmanın gözlemlendiği bir evredir (33, 34). Bu gelişim kız çocuklarında 8 yaşın altında gerçekleştiğinde prematür adrenarş olarak adlandırılmaktadır. Peripubertal eksajere eksajere adrenarş ve beraberinde fizyolojik insulin rezistansı PKOS gelişiminde rol oynamaktadır.

Pubertede gelişen fizyolojik insulin ezistansı neticesinde Insulin like growth factor-1 (IGF-1) ve GH sekresyonları artarken, Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) ve Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) sekresyonlarında ise azalma meydana gelir. PKOS'lu vakalarda bütün androjenik hormonlar ve prekürsörlerinde yükselme gözlenir. Artmış olan adrenal androjenler extra glandüler olarak periferik dokularda estrojene dönüşüp hipofizin endojen GnRH'ya olan sensitivitesini arttırır. Böylelikle LH salınımı artar ve FSH salınımı negatif feed-back ile azalır. PCOS tablosu geliştikten sonra olguların % 50'sinde androjen seviyeleri yüksek olarak seyretmeye devam eder (35-39).

2.4.4. Obezite

Obezite, Vücut Kitle İndeksinin (Body Mass Index–BMI) 30 kg/m² üzerinde olmasıdır. PKOS hastalarında obesite % 30-50 arasında değişmektedir (40). Çeşitli yaş gruplarında farklılık göstermekle beraber ABD’de erişkin kadınların yaklaşık % 35’inde obezite görülürken bu oran PKOS hastalarında % 60’a varmaktadır (41).

Adipoz dokunun vücutta dağılımına göre jinekoid ve androjenik tipte obesite tanımlanmaktadır. Gluteal ve femoral bölgelerde birikimi ile jinekoid tipte obesite, abdomende birikimi ile androjenik tipte obesite gelişmektedir. Klinik pratikte bu iki tip obesitenin ayırımında bel/kalça oranı kullanılır. Androjenik tip obesitede bu oran 0.85’in üstünde, jinekoid tipte ise 0.75’in altında görülür.

PKOS’ta seks hormon metabolizmasında etkili olan androjenik tip obesite gözlenir. Plazma testosteron düzeyleri bel/kalça oranı ile korelasyon gösterir (26, 42, 43). Androjenik tip obesite, hiperinsulinemi, glukoz intoleransı, Tip 2 diyabet ve andojen yapımında artışa neden olmaktadır. Androjenlerin artışı neticesinde SHBG düzeyleri azalmakta, buna bağlı olarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Obezite PKOS gelişimi için predispozisyon yaratırken, hiperandrojenemi de obesiteye katkı sağlayıp PKOS ve obezite arasında kısır döngü yaratmaktadır. Obez hastaların kilo vermesi bu kısır döngüyü kırmaya yardımcı olup tedavinin bir parçası durumundadır (26, 42).

2.4.5. İnsülin Rezistansı

İnsülin rezistansı, insülin uyarımına normalden daha düşük biyolojik yanıt olarak tanımlanmıştır. PKOS’lu kadınlarda patolojik insülin rezistansı ve pankreatik beta hücre disfonksiyonu anovulatuvar süreç ve uzun dönem sağlık riskleri açısından belirleyici rol oynamaktadır.

Obez PKOS hastalarında zayıflara göre daha fazla görülmekle birlikte genel olarak PKOS hastalarının % 50-75 kadarında insülin rezistansı izlenmektedir (5). Yine PKOS hastalarının % 35 kadarında bozulmuş glukoz toleransı ve % 7-10’unda ise tip 2 Diyabet izlenmektedir (6).

Normal fizyolojide insülin reseptörlerine bağlandığında spesifik tirozin rezüdülerinin fosforilasyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz

transportu gerekleŒmiŒ olur. İnsülin reseptörlerinde tirozin yerine serin rezidüsü fosforile olursa da post-reseptör etki inhibe olup GLUT-4 transportu gerekleŒtirilemez (44, 45).

2.4.6. Beta-Hücre Disfonksiyonu

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi hiperandrojenemi gelişiminde rol oynamaktadır. İnsülin çeşitlik şekillerde etkilerle hiperandrojenizme neden olmaktadır. PKOS hastalarında beta hücrelerinde disfonksiyon saptanmıştır ve tip 2 diyabete benzer şekilde gözlenen postprandial insülin sekresyon amplitüdünde azalma mevcuttur (46, 47). Dolaşımdaki artmış olan insülin seviyeleri ovaryan androjen üretimini arttırarak ve hepatik SHBG üretimini azaltarak hiperandrojenizme yol açar. İnsülin ovaryan stromada bulunan teka hücrelerindeki insülin reseptörleri üzerinden etki gösterip ovaryan androjen üretimini arttırır (48). Yüksek konsantrasyonlarda insülin aynı zamanda yapısal olarak benzer olan IGF-1 reseptörlerine bağlanıp benzer sinyal iletim mekanizmaları sergiler (49). Sitokrom p450c17 ‘nin serin fosforilasyonu ile gerçekleşen enzim aktivitesi ile de androjen üretiminde artış meydana gelir (32, 50).

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi, hiperandrojeneminin sonucu olmayıp sebebi durumundadır. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi şüphesiz ki PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynamakla birlikte PKOS’lu kadınların % 20-50 kadarının insülin rezistansı göstermediğini vurgulamak gerekir. Yine yapılan çalışmalarda insülin rezistansı bulunan tüm kadınların yaklaşık % 15’inde PKOS saptanmıştır (51).

2.4.7. Genetik

PKOS hastalarında genetik yönden ailesel kümelenme olduğu gösterilmiş olup; hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon, erkek kardeşlerinde ise serum androjen seviyeleri artışı izlenmektedir (52). Yapılan çalışmalar PKOS’un tip 2 diyabete benzer şekilde kompleks multifaktöriyel bir geçişe sahip olduğunu gösterir. PKOS’lularda ayrıca Human Leukocyte Antigen (HLA) Drw 6 frekansında artış saptanmış ve 6. kromozomdaki HLA-DR bölgesinin de etkili olduğu saptanmıştır (53-55). İnsülin reseptör gen

lokusu yanındaki bölgenin PKOS ile ilişkisi tespit edilmiştir (54). Dopamin resptör gen değışiklikleri LH sekresyonuna etki ederek ve aktivini bağlayan follistatinin aşırı ekspresyonu neticesinde FSH düzeylerini azaltıp folliküler arreste neden olarak PKOS patofizyolojisine katkı sağlamaktadır (56, 57).

2.5. Patoloji

Polikistik over morfolojisinde; bir overde 12 veya daha fazla, 2-9 mm çapında follikülün bulunması ve over volümünün 10 ml.'nin üzerinde olması gerekmektedir. Makroskopik olarak normal over büyüklüğünün 2-5 katı kadardır. Gelişmekte olan ve atreziye giden follikül sayısında artış izlenir. Teka hücre hiperplazisi ve follikülerdeki aşırı atreziye bağlı olarak ovaryan stromada artış gözlenir (30, 58).

2.6. Klinik

PKOS'ta klinik bulgular; menstrüel bozukluklar, hiperandrojenizmin klinik bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi), infertilite ve obezite olarak karşımıza çıkmaktayken uzun dönemde ise endometriyal kanser, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda artmış risk gözlenmektedir (3).

2.6.1. Menstrüel düzensizlikler ve kronik anovulasyon

Normal ovulatuar kadınların menstrüel siklusleri 24-35 gün arasında değışim göstermektedir. PKOS'lu olgularda reproduktif yaşam sürecinde gözlenen en sık semptom adet düzenliğı olarak karşımıza çıkmaktadır. PKOS'lu kadınların yaklaşık % 60-85 kadarında menstrüel düzensizlik bulunmaktadır. Sıklıkla oligomenore ve amenore tarzında kendini gösterirken, polimenore ise sık rastlanmamakla birlikte tedavisiz olgularda % 2'den az sıklıkta gözlenir (3, 59).

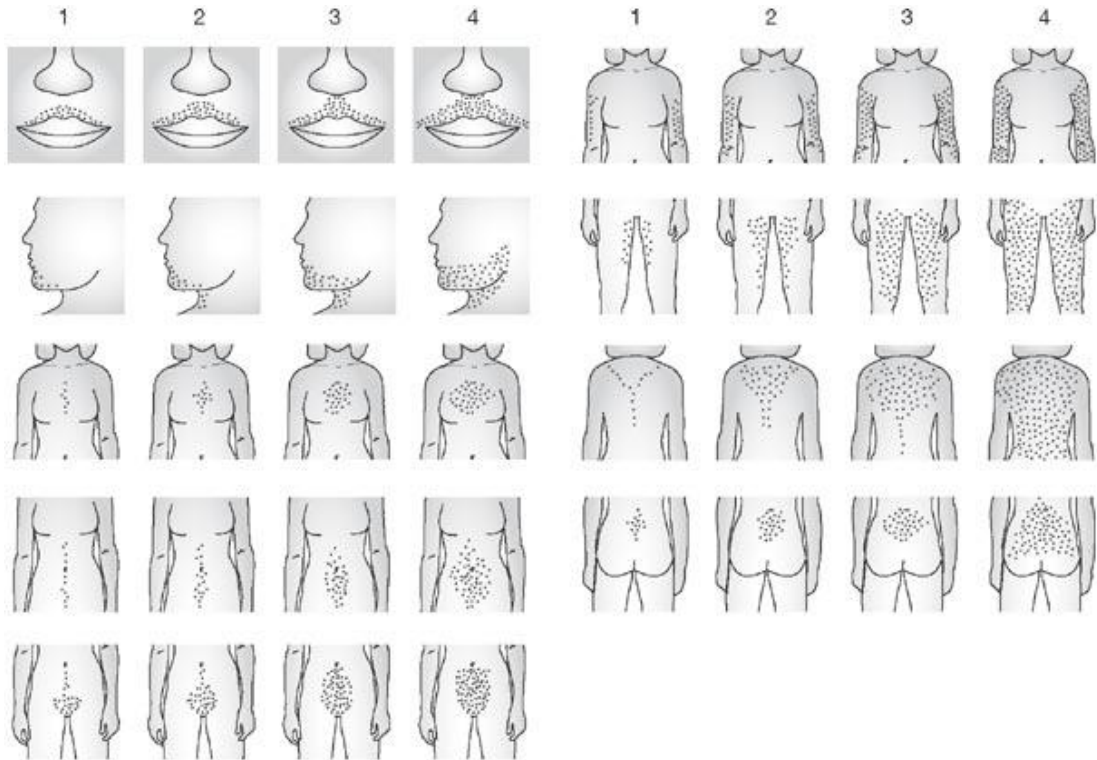
2.6.2. Klinik Hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenizm karşımıza hirsutizm, akne, androjenik tipte alopesi ve pilosebase üniteye androjenlerin etkileri şeklinde çıkmaktadır. Hirsutizm, PKOS'un önemli bir özelliğı olup androjen salınımının en sık rastlanan klinik belirtisi durumundadır (3, 60). Hirsutizm; beyaz, siyah ve Güneydoğı Asyalı kadınların % 65-70 kadarını etkilemektedir (61). Hirsutizm, kadınlarda normalde

kıllanmanın çok hafif olduğu veya hiç görülmediği androjene bağlı bölgelerde tipik olarak koyu ve kalın telli kıllardaki fazlalık olarak tanımlanmaktadır. Kıllanmanın arttığı bu androjen bağımlı bölgeler; dudak üst kısmı, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalça alt kısımları ve intergluteal bölge olarak sıralanabilir. Hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun olarak gözlenen bir artış söz konusudur.

Klinikte; teşhis ve tedavide objektif olmak için belirlenen, hirsutizmlili hastaların kıl büyümesinin şiddetini ve dağılımını tarifleyen, modifiye edilmiş Ferriman–Gallwey skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemi ile vücudun androjene duyarlı 9 bölgesindeki (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt abdomen, üst kol, uyluklar, üst ve alt sırt) kıl artış şiddeti 0-4 arasında skorlanmaktadır (Şekil 3).

Skorlamada 8'in altı hafif, 8-15 arası orta, 15'in üstü şiddetli olarak sınıflandırılır. Hirsutizm için modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sisteminin klinikte standart objektif belirleyici olarak kullanılması öngörülse de kılların alınması (traş, ağda, epilasyon gibi yöntemlerle) ve kıl çekimi sıklığı klinik pratikte en kolay ve pratik yöntem olarak fayda sağlamaktadır (60, 62, 63).



Şekil 3: Ferriman–Gallwey skorlama sistemi (64)

Kadınlardaki hirsutizmin % 70 kadarını PKOS oluştursa da diğer nedenleri de (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, over veya adrenal kökenli androjen salgılayan tümörler) dışlamakta fayda vardır. Akne, hiperandrojenizmin bir diğer klinik manifestasyonudur. Hirsutizmde olduğu gibi PKOS'lu kadınlardaki prevelansı etnisiteye göre değişiklik göstermektedir. PKOS'lu beyaz kadınlarda akne prevelansı % 12-14 arasında değişmekte, Asyalı ve Akdenizli kadınlarda % 25'li oranlara ulaşmış daha fazla görülürken Pasifik kadınlarında az sıklıkta görülmektedir (41, 65). Androjenik tipte alopesi ise PKOS'ta sık rastlanan bir özellik olmayıp % 5'ten az oranda gözlenmektedir (66).

2.6.3.İnfertilite

PKOS'ta meydana gelen kronik anovulasyon neticesinde anormal follükülogenez meydana gelmekte ve hastalar klinikte karşımıza infertilite şikayeti ile gelmektedir. PKOS'lu kadınların yaklaşık % 40-70'inde izlenmektedir. FSH'nın yetersiz olması, LH artışı, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi follükül içi mediatör dengesinde bozulmalara, anovulasyona ve implantasyon kusurlarına yol açmaktadır (4, 67, 68).

2.6.4.Obezite

Obezite PKOS'un önemli bir özelliği olup prevelansı % 30-50 arasında değişmektedir (40). Obezite ile PKOS riski artmaktadır (69). İnsülin rezistansının derecesini ve hiperinsülinemiyi arttırdığından dolayı obezite PKOS patofizyolojisinde rol oynamakta ve PKOS'a predispozisyon yaratmaktadır. Yüksek insülin seviyeleri ovaryan androjen yapımını uyarır ve hepatik SHBG yapımını azaltır. Neticede androjen seviyelerinde artış izlenir. Artmış androjen düzeyleri ve kronik olarak artmış estrojen düzeyleri (adipoz dokuda androjenlerin aromatzasyonu sonucu oluşan) anormal gonadotropin paternini indükleyip sürdürmektedir (artmış LH ve düşük FSH seviyeleri ile) (70).

2.7. Uzun Dönem Riskler

PKOS, intrauterin dönemden ölüme kadar geçen sürede çeşitli organ ve sistemlerde etkileri olan geniş bir sendromdur. İntrauterin dönemde yüksek androjen maruziyeti olan fetuslarda ileride adolesan dönemde PKOS gelişme riski artmaktadır.

Gebelik haftasına göre küçük doğan bebeklerde, gebelik haftasına göre normal doğanlara oranla serum androjen seviyelerinde yükseklik saptanmıştır (38, 71). PKOS; oligoamenore, anovulasyon ve infertilite ile seyreden reproduktif patolojiden, uzun dönemde ortaya çıkan diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve atheroskleroz gibi metabolik patolojiye yol açan multisistemik komponentli bir sendrom olarak kendini göstermektedir.

2.7.1. Endometrial hiperplazi ve neoplazi

Endometrium kadın genital kanserleri içinde ikinci sıraya yerleşmiş olup obezite, uzun süreli karşılanmamış estrogen maruziyeti, nulliparite ve infertilite endometrium kanserini arttıran risk faktörleridir. Yine PKOS'la bağlantılı olan hipertansiyon ve tip 2 diyabetin de endometrium kanseri etyopatogenezinde rol oynamaktadır.

PKOS'taki progesteronla karşılanmamış olan kronik estrogen maruziyeti endometrial hiperplazi ve adenolansinom riskini arttırmaktadır. Endometrium kanseri riski PKOS olmayanlara oranla yaklaşık dört kat artmış olarak izlenmektedir (72-74). Tedavi sürecinde oligoamenoresi olan hastalarda endometrial hiperplaziyi önlemek amacıyla suni siklus ile progesteron çekilme kanaması yaratılmalıdır.

2.7.2. Tip 2 Diyabet

PKOS patofizyolojisinde insülin rezistansı önemli rol oynamaktadır. İnsülin rezistansı ve beraberinde beta hücre disfonksiyonu neticesinde bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet geçişme riskinde artış gözlenmektedir (75, 76). Reproduktif dönem PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 31.1, tanı konmamış tip 2 diyabet prevalansı ise % 7.5 olarak saptanmıştır. PKOS olmayan normal olgularda ise bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 7.8 iken, tanı konmamış tip 2 diyabet prevalansı ise % 1'dir (77).

PKOS tip 2 diyabet için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilip PKOS hastalarına tip 2 diyabet için tarama yapılması önerilmektedir (78). PKOS hastalarının birinci derece akrabalarında da artmış insülin konsantrasyonları saptanmış olup, anne ve babalarında bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 46 iken tip 2 diyabet prevalansı % 58 olarak bildirilmiştir (79, 80).

2.7.3. Dislipidemi

Dislipidemi PKOS'lu kadınlarda izlenen en sık metabolik anormallik olarak görülmektedir. PKOS'u hastaların yaklaşık % 70'inde lipid panelinin en azından birinde bozulma izlenmektedir (77). PKOS'ta düşük HDL kolesterol, artmış total ve LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri görülmektedir (81, 82).

2.7.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar artmış risk nedeni olup birçok faktörden etkilenmekle birlikte; PKOS'lu kadınların yaştan bağımsız olarak PKOS olmayanlara göre % 40 daha fazla kan basıncı yüksekliği saptanmıştır. Hollandalı kadınlarda yaş bağımlı yapılan bir çalışmada, PKOS'lularda hipertansiyonun 2,5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Hispanik ve Asya kökenlilerde düşük düzeyde gözlenirken, siyah popülasyonda en yüksek düzeye ulaşmaktadır (16, 83).

2.7.5. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık

Dünya çapında kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin en sık nedenini oluşturmaktadır. 2004 yılında Amerika'da 17,1 milyon insan kardiyovasküler hastalıklardan ölmüştür. Metabolik Sendromun varlığı kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktördür (84).

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi kronik düşük derecede inflamasyon yaratıp C-reaktif protein (CRP), interlökin-6, lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar markırların artışıyla ilişkilidir. Hiperinsülinemi aynı zamanda hipertansiyon ve plazminojen-aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1) artışı ile ilişkili bulunmuştur. PAI-1, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazı inhibe ederek fibrinoliz inhibisyonuna neden olmaktadır (85, 86).

Yükselmiş androjen seviyeleri artmış LDL kolesterol düzeylerine neden olup ve insülin rezistansını arttırmaktadır. Yine PKOS hastalarında bulunan dislipidemi (düşük HDL kolesterol, artmış total ve LDL kolesterol ile trigliserit seviyeleri) ile kardiyovasküler hastalıklara predispozisyon hazırlanmaktadır (87). Metabolik Sendrom (orijinal ismi ile sendrom X olarak bilinir) , kardiyovasküler risk faktörleri ile yakından ilişkili olup PKOS'lu kadınlardaki sıklığı artmıştır. Metabolik Sendromda glukoz metabolizması (insülin rezistansı, hiperinsülinemi, glukoz

intoleransı, diyabetes mellitus), santral obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, artmış trigliseritler, düşük HDL kolesterol) gibi anormalliklere vurgu yapılmıştır (88, 89).

Metabolik Sendrom tanısında aşağıdaki beş klinik değerden üçünün bulunması gerekir;

- Artmış bel çevresi (≥ 88 cm)
- Artmış kan basıncı (Sistolik KB ≥ 130 mm Hg, Diyastolik KB ≥ 85 mm Hg)
- Artmış TG (≥ 150 mg / dl)
- Düşük HDL-C (≤ 50 mg / dl)
- Artmış açlık glikozu (≥ 100 mg /dl) veya önceden tanı konmuş DM

Endotel disfonksiyonu artmış olan ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Endotelden salınımı olan endotelin-1 (ET-1) artmış vazokonstriksiyona neden olmaktadır. PKOS hastalarında ET-1 seviyelerinde kilodan bağımsız olarak artış görülmüştür (90). CRP karaciğerde sentezlenen bir akuz faz proteini olup inflame dokudan salınan interlökin-6 (IL-6) ile sentezi artar. CRP endotel hücre inflamasyonuna yol açıp aterotromboza neden olmaktadır. Ateroskleroz ve tromboz gelişimindeki rolü kompleman aktivasyonu vasıtası ile gerçekleşmektedir (91, 92).

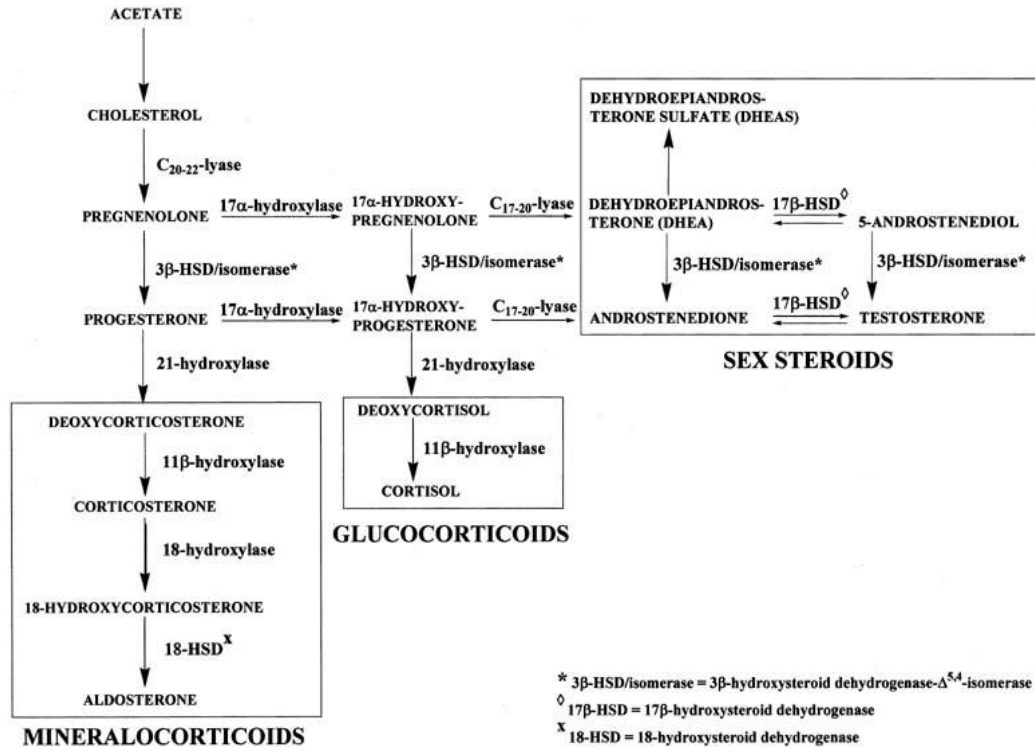
Kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan ilişkili olan karotis arter intima media kalınlığı ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve PKOS hastalarında belirin olarak arttığı gözlenmiştir. Aterosklerotik plak formasyonunun da iki kat fazla olduğu görülmüştür ve koroner arter kalsifikasyonunda artış saptanmıştır (93-95). Yine PKOS'lu kadınlar kontrollere kıyasla anlamlı derecede fazla myokard enfarktüsü geçirme riskine sahiptir (96).

2.8. Laboratuvar

Kadınlarda dolaşımda bulunan majör androjenler; dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion, testosteron ve dehidrotestosteron (DHT) olarak azalan şekilde sıralanır. DHEA-S sadece adrenal glanddan salgılanırken; DHEA adrenallerden (% 50), overlerden (% 20) ve

DHEA-S'in periferik dönüşümü ile (% 30) üretilir. Androstenedion, overler ve adrenallerden eşit şekilde üretilir.

Testesteron ise adrenallerden (% 25) , overlerden (% 25) ve androstenedionun periferik dönüşümü ile (% 50) üretilir. Normal serum konsantrasyonu 20-80 ng/dL arasında değişir. Normal kadınlarda dolaşımdaki testesteronun % 80'i SHBG'e, % 19'u ise albumine bağlı şekilde bulunurken % 1'i serbest şekilde bulunmaktadır.



Şekil 4: Androjen üretim yolu (97)

stimülasyonu ve insülin rezistansı neticesinde oluşan hiperinsülinemi neticesinde ovaryan androjen üretiminde artış gözlenmektedir. Adrenal androjen üretiminde (androstenedion, DHEA, DHEA-S) de artış izlenir (98, 99). Serum DHEA-S sadece adrenal glanddan salgılandığından dolayı adrenal androjen salınımının geleneksel belirteçidir. DHEA-S konsantrasyonları PKOS'lu kadınların yaklaşık yarısında orta derecede yükselmiştir (99). DHEA-S düzeyinin ≥ 700 µg/dL, total testesteron düzeyinin ise 200 ng/dL üzerinde olması androjen salgılayan tümör olasılığı akla getirmelidir (98, 100).

Foliküler faz sabah serum 17-hidroksiprogesteron (17-OH-P) ölçümü ile PKOS ile nonklasik konjenital adrenal hiperplazi ayırımı yapılır. 200 ng/dL altındaki değerler tanıyı dışlarken 800 ng/dL üzerindeki değerler tanı koydurucudur. Ara değerler için (200-800 ng/dL) ACTH stimülasyon testi uygulanır. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazili birçok kadında 17-OH konsantrasyonları 1500 ng/dL üzerinde seyreder (101, 102).

Normal siklus gören kadınlara göre PKOS hastaları serumlarında düşük LH, düşük veya normal FSH ve artmış LH/FSH oranı sergiler (23, 103). Anormal LH sekresyon dinamiği gözlenmekte olup LH puls frekansında artış ve ona göre daha az orandaki LH puls amplitüdünde artış izlenir (104, 105). GnRH puls frekansındaki artış (artmış androstenedionun periferal aromatzasyonu sonucu artmış estrojen düzeylerinin negatif feed back etkisi neticesinde) ve küçük folliküllerden salınan orta düzeyde artmış olan inhibin B seviyeleri ile FSH seviyelerinde azalma izlenir (106). PKOS'da karakteristik olarak HDL kolesterol seviyelerinde azalma izlenmekle birlikte total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerinde artma ile apoprotein a-1 düzeyinde ise azalma gözlenir (96, 107).

PKOS hastalarında insülin rezistansı obezlerde zayıflara oranla daha fazla sıklıkta görülmekle birlikte % 50-70 arasında değişmektedir. İnsülin sentivitesini ölçmede altın standart yöntem **hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi**dir (108). Artın standart yöntem olmasına rağmen zaman alıcı, invaziv ve pahalı olması, aynı zamanda eğitimli personel gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımı yoktur.

Açlık serum insülin konsantrasyonu öglisemik beyaz PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansını saptamada kullanılabilir. 20-30 µU/mL üzerindeki değerler insülin rezistansını yansıtır (109).

Açlık glukoz/insülin oranı PKOS'lu kadınlarda insülin sentitivite indeksi olarak kullanılabilir. 4.5'den düşük değerler insülin rezistansı için makul sentivite ve spesifiteyi yansıtır (110).

Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) insülin sentivitesini ölçmede büyük epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak kullanılan bir yöntemdir.

Glukoz (mg/dL) x İnsülin (µU/mL) / 405 veya

Glukoz (mmol/L) x İnsülin (µU/mL) / 22.5 formülleri ile hesaplanabilir.

3.2 – 3.9 üzerindeki değerler insülin rezistansını göstermektedir (111, 112).

Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) bir diğer insülin sensitivite ölçme yöntemidir.

$1 / [\log \text{ Glukoz} + \log \text{ İnsülin}]$ formülü ile hesaplanır. 0.33 üzerindeki değerler insülin rezistansını gösterir (3, 113).

İnsülin rezistansını göstermede birçok test tanımlanmış olmasına rağmen tek başına kabul edilmiş standart bir test saptanmamıştır (4).

Bozulmuş glukoz toleransını ve diyabetes mellitusu belirlemede standart **oral glukoz tolerans testi (OGTT)** kullanılır. Bazal olarak 2 saatlik OGTT PKOS'u olan tüm kadınlara önerilmektedir (Tablo 1). Zira PKOS'lularda % 35'lere varan oranda bozulmuş glukoz toleransı, % 10'lar civarında da diyabetes mellitus izlenmektedir (3, 114).

Tablo 1: 2 saatlik OGTT ve yorumları (3).

Yorum	2. Saat Glukoz	2. Saat İnsülin
Normal	< 140 mg/dL	
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199 mg/dL	
Diyabetes mellitus	≥ 200 mg/dL	
Normal		<80-100 µU/mL
İnsülin rezistansı		>80-100 µU/mL
Ciddi insülin rezistansı		>300 µU/mL

Prematür adrenarşi veya 2 yıldan fazla menstrüel düzensizliği persiste eden kızlar glukoz intoleransı yönünden araştırılmalıdır. Sebep sıklıkla hiperinsülinemi olup diyabet ve ciddi hiperandrojenizm için risk oluşturmaktadır (115, 116).

Sonuç olarak, polikistik over sendromundan şüphelenilen bir hastada aşağıdaki testler yapılmalıdır (Tablo2).

Tablo 2: PKOS hastalarında yapılması gereken testler (4)

1.	Serum TSH
2.	Serum prolaktin
3.	2 saatlik OGTT
4.	Açlık lipid profili
5.	Endometrial örnekleme (Uzun süre karşılanmamış estrogen maruziyeti olanlar)
6.	Foliküler faz sabah serum 17-OH-P (premenarşial veya perimenarşial başlangıçlı hirsutizm, konjenital adrenal hiperplazi aile öyküsü, yüksek riskli etnik gruba mensup olan hastalar)
7.	Gece deksametazon supresyon testi (hiperkortizolizm semptomları olanlar)

2.9. Görüntüleme

Polikistik overler ismini hiperandrojenik kronik anovulasyonu olan kadınların genişlemiş overlerinden almıştır (1). Rotterdam kriterlerine göre 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla sayıda total follikülün (iki overin ortalaması) gözlenmesi gerekmektedir (117, 118). Over volümünün $> 7.0-7.5$ mL üzerinde olması şeklinde de tanımlanmaktadır (119).



Resim 1: Polikistik Overin Ultrasonografik Görünümü (120)

Androjen salımını olan kadınlarda polikistik over görölme prevelansı % 80'in üzerindedir (121, 122). Normal kadınlarda % 8'den % 25'e varan oranda ve hatta oral kontraseptif kullanan kadınların % 14'ünde ultrasonografik olarak polikistik overler izlenebilmektedir. Bu yüzden tanısız olarak yalnızca polikistik overlerin görölmesi tek başına değelendirilmemelidir (123-125).

2.10. Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı kronik anovulasyon (primer tiroid bozuklukları ve hiperprolaktinemi) ve androjen salınımının diğer nedenlerini dışlayarak konulmalıdır. Konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, ciddi insülin rezistansı sendromları, Cushing sendromu ve idiopatik hirsutizm kadınlardaki hiperandrojenizmin yaklaşık % 10-30 kadarını oluşturmaktadır (41, 126).

2.10.1. Tiroid Bozuklukları

Tiroid hastalıkları kadınlarda erkeklerden 10 kat daha sıklıkta görölmektedir. Tiroid bozuklukları; menstrüel siklüs bozukluklarına yol açması, gebelik sonuçları ve çocuk gelişimine ciddi olumsuz etkileri olması nedeniyle önem arz etmektedir. Hipotiroidide tiroid hormonlarının inhibitör etkisinin azalması veya ortadan kalkması sonucunda artmış Tirotropin Releasing Hormone (TRH) salınımı sebebiyle prolaktin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Bu nedenle oluşan anovulatuvar siklüslerle ilgili menstrüel siklüs bozuklukları, amenore, galaktore görölebilmektedir (127, 128).

Hipertiroidili hastalarda da menstrüel siklüs bozuklukları, oligomenore ve amenore görölebilmektedir. Spontan abortus riskinde de artış izlenmektedir.

Hiperandrojenizmi olan tüm anovulatuvar kadınlarda serum TSH bakılarak tiroid disfonksiyonu dışlanmalıdır (129, 130).

2.10.2. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi menstrüel disfonksiyon ile yüksek derecede ilgili olup sekonder amenorenin en sık nedenlerinden biridir. İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda hiperprolaktineminin artmış adrenal androjen üretimine neden olduğu saptanmıştır.

Fakat hiperandrojenizm kliniği izlenen kadınlarda yapılan incelemelerde hiperprolaktinemi prevalansının yaklaşık % 3'ün altında olduğu görülmüştür (131, 132).

2.10.3. Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal steroidojenik enzim defekti sonucu oluşan aşırı androjen üretimi neticesinde oluşur. En sık rastlanan enzim eksiliği ise 21-hidroksilaz enzim defektidir. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Klasik konjenital adrenal hiperplazili olgularda (hem tuz kaybettiren hem de basit virilizan formlar) doğumda ambigus genitale bulunduğundan PKOS ile nadir olarak karışır (133). Fakat nonklasik veya geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili hastalar çocukluk çağı veya erken adolesan dönemde puberte prekoks ve hiperandrojenizm bulguları sergileyip PKOS ile karışabilmektedir (134). Bu yüzdendir ki; erken başlangıçlı hirsutizmi olan (prematür adrenarşi olan premenarşal veya perimenarşal kızlar), aile öyküsü bulunan ve yüksek riskli etnik gruba mensup olan (Hispanik, Akdenizli, Slav, Aşkenazi Yahudileri, Alaska Eskimoları) hiperandrojenemili kızlarda nonklasik konjenital adrenal hiperplazi ekarte edilmelidir (3, 59).

Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi prevalansı hiperandrojenizmi olan Amerikalı Beyaz ve Hispanik kadınlarda % 1-4 arasında değişmektedir. Kuzey İtalya'da bu oran % 0,3'ler düzeyinde iken İsrail, Hindistan ve Ürdün'de % 6-10'a çıkmaktadır (135, 136). Ayırıcı tanı için folliküler fazda sabah alınan serum 17-OHP düzeyine bakılmaktadır (101).

2.10.4. Androjen Sekrete Eden Ovaryan ve Adrenal Tümörler

Androjen sekrete eden ovaryan ve adrenal tümörler nadirdir. Hiperandrojenizmi olan kadınlar arasında ovaryan androjen salgılayan tümör prevalansı 1/300 – 1/1000 arasındadır. Androjen salgılayan tümörler ise daha az görülmektedir (137, 138).

Androjen sekrete eden tümörler genellikle hızlı şekilde progresyon gösteren ciddi hirsutizm veya virilizasyon (ses kalınlaşması, erkek tipi kellik, memelerde atrofi, kas kitlesinde artış ve kliteromegali) bulgu ve semptomları ile görülürler. Serum total testosteron düzeyi 150 ng/dL üzerindeki olgularda androjen üreten

tümörler düşünülmelidir. Transvajinal USG, adrenal CT ve selektif ovaryan venöz kateterizasyon ayrıca tanıda kullanılabilir (4).

2.10.5. Şiddetli İnsülin Rezistans Sendromları

Şiddetli insülin rezistans sendromları, spesifik karakteristik özellikleri olan bir sık görülmeyen bir grup klinik bozukluklardır.

Tip A : İnsülin reseptör defekti gözlenir ve primer olarak zayıf kadınlarda bulunur.

Tip B : İnsülin reseptörünü etkileyen otoimmün bozukluk mevcuttur.

Tip C : Akantozis nigrikans, hiperandrojenizm, obezite ve insülin reseptör defektleri yokluğu ile karakterize ve hiperandrojenik-insülin rezistans-akantozis nigrikans (HAIR-AN) sendromu olarak bilinip, Tip A'nın varyantı şeklindedir.

Daha nadir olarak bilinen insülin rezistans sendromları ise; leprechaunizm, Rabson-Mendenhall Sendromu ve bazı lipodistrofik sendromlardır (3).

Tip C sendromu, PKOS'un ciddi bir formu ya da fenotipi gibi görülebilmesi yanı sıra derin insülin rezistansı ve ilgili metabolik anormalliklerle seyretmektedir. Şiddetli hiperandrojenizm neticesinde gelişip ovaryan stroma boyunca dağınık halde ve ayrı kümeler halinde bulunan lüteinize teka hücreleri, ovaryan hipertekozis olarak duruma neden olmaktadır. Skin tag ve akantozis nigrikans (Genellikle boyun, kasık, aksilla ve meme altında görülen gri-kahverengi renkte, yumuşak, bazen verrüköz, soluk cilt lezyonu) da insülin rezistansı sendromunun diğer sık özellikleri olarak öne çıkmaktadır (139, 140).



Resim 2 : Boyunda ve aksillada gözlenen akantozis nigrikans (141)

İnsülin rezistans sendromlarının tanı kriteri spesifik olarak belirlenmemiş olmakla birlikte tipik olarak açlık insülin düzeyleri 80 µU/mL üzerinde ve oral glukoz yüklemesinin ardından 2. Saatte bakıldığında ise 300 µU/mL üzerinde saptanmaktadır (142).

2.10.6. Cushing Sendromu

Cushing sendromu; ACTH-bağımlı (pitüiter ve ektopik ACTH salgılayan tümörler) veya ACTH-bağımsız (adrenal adenomlar, ekzojen glukokortikoid tedavisi) olarak aşırı kortizol sekresyonu neticesinde olmaktadır. PKOS'lu kadınlarda olduğu gibi menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenizm ve santral obezite gibi benzer özellikler sergiler. Hiperandrojenizmi olan kadınlarda Cushing prevelansı % 1 civarındadır. Hiperkortizolizmi işaret eden (hipertansiyon, ciddi yorgunluk ve kas zayıflığı, cilt ve subkutan dokuda atrofi, hiperpigmentasyon, diyabet, bilişsel bozukluklar) belirti ve semptomlar da bulunmaktadır (59, 143). Gece uygulanan dexametazon supresyon testi ile ayırıcı tanısı yapılmaktadır. Gece saat 11 ile geceyarısı arasında uygulanan 1 mg'lık dexametazonun ardından sabah saat 8'de serum kortizol ölçümü yapılmakta ve 1,8 µg/dL altındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir (144).

2.10.7. İdiopatik Hirsutizm

İdiopatik hirsutizm; hiperandrojenemi olmadan normal ovuluar ve menstrüel sıklusa sahip kadınlarda gözlenen hirsutizmi tariflemektedir. Hirsut kadınların yaklaşık % 5-7'sinde idiyopatik hirsutizm gözlenmektedir. Periferal 5α-redüktaz enzim aktivitesinde artış neticesinde testesteronun androjenik olarak daha potent olan dehidrotesterona (DHT) dönüşümü söz konusudur. Tanısında serum androjen seviyelerine bakmak yardımcı olmaktadır (41, 145).

2.11. Laboratuvar

2.11.1. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından Rockefeller Üniversitesi'nde pnemonili hastaların kanlarında bulunan bir akut faz reaktanı olan proteindir (146). *Streptococcus pneumoniae*'nin C-polisakkariti ile reaksiyon verdiğinden dolayı bu adı almıştır. CRP pentaxrin yapısında olup 5 subniteden oluşur ve primer olarak karaciğerden sentezlenmektedir ve doğal bağışıklık sistemi regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (147).

Dolaşımdaki CRP seviyesi, çeşitli inflamatuvar stimuluslara yanıt olarak artmakla birlikte spesifik olarak bakteriyel enfeksiyonlar ve sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar durumlarda artış göstermektedir. Vasküler sistemdeki düşük dereceli inflamasyon durumlarında küçük artışlar sergilemektedir.

CRP, 25.106 Da ağırlığında olup CRP geni 1. kromozomda (1q21-q23) lokalize olarak bulunmaktadır (148). Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, romatizmal ve diğer inflamatuvar hastalıklar, kanser, doku zedelenmesi ve nekroz gibi sebeplerden ötürü damar duvarında inflamatuvar yanıt gerçekleşmekte ve bu yanıt neticesinde makrofajlardan sitokinler salgılanmaktadır. Özellikler interlökin-6 (IL-6) karaciğerde reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarmaktadır. Aynı zamanda IL-1, TNF- α ve prostoglandiler tarafından da sentez uyarılır (147, 149). Akut faz cevabı sırasında 2 saat içerisinde CRP düzeyinde akut hızlı artış izlenip 48. saatte pik düzeye erişmektedir. Ortalama yarı ömrü ise yaklaşık 19 saattir. Akut faz cevabı sırasında CRP düzeyi kısa sürede 50.000 katına yükselebilmektedir.

Aterosklerotik plak gelişimi immun sistemi de (monositler, sitokinler, hücre adezyon molekülleri) içine almaktadır. CRP, LDL'ye bağlanıp ve aterosklerotik plak içerisinde bulunarak inflamatuvar atherojenik süreçte rol oynamaktadır (150, 151). Bu nedenle CRP erkekler ve kadınlarda kardiyovasküler risk markırıdır. Bu risk arterial hastalıkları kapsamakta olup venöz tromboz veya pulmoner emboli ile ilgili bulunmamıştır. Normal lipid düzeyine sahip bireylerde bile artmış kardiyovasküler riski öngörücü rol oynamaktadır. 14 prospektif çalışmayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında CRP seviyeleri yüksek olan bireylerde düşük olanlara göre yaklaşık 2 katlık kardiyovasküler hastalık riski artışı saptanmıştır (7, 8).

CRP, damar endotelinde endotelial nitrik oksit sentetaz enzim sentezi ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Ayrıca vazodilatör ve trombosit aggregasyonunu azaltan prostosiklinler üzerine de negatif etkisi vardır (152). Koroner hastalıkların yanı sıra serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de CRP seviyeleri ilişkili olarak gösterilmiştir (153).

CRP normal düzeyi $\leq 3\text{mg/L}$ olup, bunun üzerindeki değerler artmış olarak tariflenmektedir (154). Yaş, yüksek kan basıncı, artmış BMI, sigara, kahve, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, kronik yorgunluk, defresif sendromlar, HDL düşüklüğü, TG yüksekliği, hormon replasman tedavisi, kontraseptifler, kronik enfeksiyon, yüksek proteinli diyet, kronik inflamatuvar hastalıklar ve malignite CRP düzeyinde artışa neden olmaktadır. Fiziksel aktivite, kilo vermek, sigarayı bırakmak ve statinler ise CRP düzeyinde düşüğe neden olmaktadır (155).

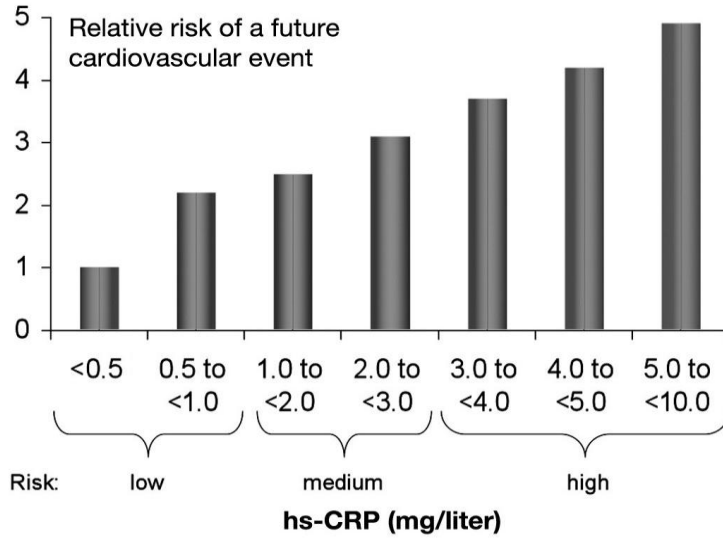
2.11.2. High Sensitivity C-reaktif protein (hs-CRP)

CRP'den daha hassas olarak çalışılan High Sensitivity C-reaktif protein, 3 mg/L ve altındaki değerleri tespit etmeye olanak sağlamaktadır (9). Çoklu prospektif epidemiyolojik çalışmalar hs-CRP'nin kronik düşük dereceli inflamasyonu gösteren bir markır olduğunu, kardiyovasküler hastalık insidansını öngörücü rol oynadığını ve kardiyovasküler olayların potansiyel bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (10, 156). Kardiyovasküler risk markırı olması yanı sıra atherogenezde de doğrudan rol almaktadır (157).

hs-CRP aynı zamanda metabolik sendrom özellikleriyle (insülin rezistansı, abdominal obezite, dislipidemi) yakından ilgili bulunmuştur ve yine PKOS hastalarında normal bireylere oranlar serum CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (158-161).

Tablo 3: Gelecekte ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayların rölatif riskini değerlendirme açısından hs-CRP değerleri (162).

Risk	hs-CRP değeri
Düşük Risk	$< 1.0 \text{ mg/L}$
Orta Risk	$1.0 - 3.0 \text{ mg/L}$
Yüksek Risk	$>3.0 \text{ mg/L}$



Şekil 5: hs-CRP düzeyleri ve kardiyovasküler risk ; Ridker ve arkadaşları (163).

2.11.3. Visseral Adipozite İndeksi (VAI)

Visseral obezite; artmış adipositokin üretimi, proinflamatuvar aktivite, insülin sensitivitesinde bozulma, artmış diyabet riski, dislipidemi (artmış TG ve düşük HDL kolesterol), hipertansiyon, atheroskleroz ve yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmaktadır (11).

Bel çevresi artmış visseral yağ dokusunu indirek olarak değerlendirme amacıyla klinik olarak kullanılan major bir parametredir (164). Fakat subkutan yağ dokusu ve visseral yağ dokusu ayırımında yardımcı olamamaktadır (165). Visseral Adipozite İndeksi (VAI); 2010 yılında Amato ve arkadaşları tarafından tanımlanan antropometrik ve fonksiyonel parametrelerden oluşan matematiksel bir model olup, visseral adipoz fonksiyonu değerlendirmek amacıyla rutin olarak kullanılabilir, bel çevresi, Body Mass Index (BMI) ve lipidler gibi klasik parametrelere oranla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, kardiyometabolik risk değerlendirmede faydalı olabilecek bir göstergedir. VAI, tüm metabolik sendrom parametreleri yanı sıra kardiyak ve serebrovasküler olaylarla ilgili durumlarla anlamlı derecede korelasyon göstermektedir (12).

Visseral adipozite indeksi bayanlarda aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$VAI = [\text{Bel çevresi} / 36.58 + (1.89 \times \text{BMI})] \times (\text{TG} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDL})$$

VAI'nin değeri ; sağlıklı, obez olmayan, normal adipoz doku dağılımı olan, normal TG ve HDL düzeylerine sahip bir kadında "1" olarak değerlendirilmektedir (12, 84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza 01.11.2011-30.05.2012 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Obstetri ve Jinekoloji Poliklinikleri'ne başvuran; adet görmeme, vücutta tüylenme kılınma artışı ve kilo alma gibi şikayetleri olan, 2006 Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tanı kriterleri ile PKOS tanısı konmuş 75 hasta ile kontrol grubu olarak belirlenen 75 sağlıklı kadın dahil edildi.

3.1.1. AE-PCOS tanı kriterleri;

- Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
- Ovarian disfonksiyon (olgio/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
- Androjen salınımı ve ilgili diğer benzeri bozuklukların dışlanması

Çalışma öncesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı. Çalışma, Helsinki Deklerasyon prensiplerine uygun olarak hastalara detaylı bilgi verildikten sonra, bilgilendirilmiş onam alınarak yapılmıştır (166).

3.1.2. Çalışmaya alınmama kriterleri

- Gebelik
- < 18 yaş , > 35 yaş
- Hipotiroidi ve Hipertiroidi
- Hiperprolaktinemi

* Androjen salınımı ile ilgili bozukluklar (Cushing Sendromu, Konjenital Adrenal Hiperplazi, Androjen Salgılayan tümörler)

3.2. Klinik Parametreler

Çalışmayı kabul edip katılan tüm olguların anamnezi alındı. Anamnezde yaş, obstetrik öykü, menarş, mens düzeni, özgeçmiş ve soygeçmiş, kardiyovasküler hastalık öyküsü, ilaç kullanımı ve infertilite hikyesi sorgulandı. Tüm olguların tansiyonları, boyları, kiloları, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Bel/Kalça çevresi oranları ve Body Mass Index (BMI)'leri hesaplandı. Bel çevresi; normal ekspiryumda iken en alt kostanın alt kenar hizası ile lateral iliak krest arasındaki mesafenin orta noktasından ölçüldü. Kalça çevresi ise major trokanterler hizasındaki en geniş çevre ölçülerek hesaplandı.

Ortalama kan basıncı (MAP) = Diastolik Kan Basıncı + (Sistolik Kan Basıncı – Diastolik Kan Basıncı) / 3 (mm Hg) formülü ile (21),

BMI = Kilo / (Boy)² (kg/ m²) formülü ile (Quetelet indeksi kullanılarak) (167),

VAI = [Bel çevresi / 36.58 + (1.89 x BMI)] x (TG / 0.81) x (1.52 / HDL) formülü ile değerlendirildi (12).

Hirsutizm skorlaması için Ferriman-Gallwey skorlama yöntemi kullanıldı. Vücudun androjene duyarlı 9 bölgesindeki (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt abdomen, üst kol, uyluklar, üst ve alt sırt) kıl artış şiddeti 0-4 arasında skorlanarak; skorlamada < 8 (hafif) , 8-15 (orta) , > 15 (şiddetli) olarak sınıflandırıldı. Skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsutizm olarak değerlendirildi (62, 63).

3.3. Ultrasonografi

Çalışmaya katılan tüm olgular TOSHIBA XARİO marka PVT-375BT 3,5 Mhz prob kullanılarak transabdominal ultrasonografi ile değerlendirildi. Ultrasonografide endometrial kalınlık, follikül sayıları ve overlerin boyutları değerlendirildi. Ultrasonografik olarak PKOS morfolojisi Rotterdam kriterlerine göre 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla sayıda total follikülün (iki overin ortalaması) gözlenmesi şeklinde değerlendirilmiştir. Over volümü > 7.0-7.5 mL üzerinde olmalıdır (4).

Over volüm hesabı yapılırken; transvers çapı x longitudinal çap x anterior-posterior çapı x 0.52 formülü kullanıldı (168). Her bir overin çapları ölçüldükten sonra ortalama over volümü hesaplandı.

3.4. Biyokimyasal ve Hormonal Tetkikler

Çalışılan olgulardan; spontan gelişmiş ya da progesteronla indüklenmiş menstrüel siklusun folliküler faz döneminde bir gecelik açlığı takiben sabah venöz kan örnekleri alındı.

Alınan örneklerden olguların; Açlık Kan Şekeri (AKŞ), Açlık İnsülin, HbA1C, Lipid paneli (Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid), High Sensitivity C- Reactive Protein (hs-CRP), Estradiol (E2), Follikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Prolaktin (PRL), Total Testesteron ve Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) düzeylerine bakıldı.

İnsülin rezistansını belirlemek için; Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) indeksi kullanıldı (111).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glukoz (mg/dL)} \times \text{İnsülin } (\mu\text{U/mL}) / 405$$

Tablo 4: Bakılan parametreler ve normal laboratuvar değerleri

PARAMETRELER	NORMAL DEğERLER
Açlık Kan Şekeri	70 - 105 mg/dL
Açlık İnsülin	2 – 18 uU/mL
HbA1C	% 4 – 6
Total kolesterol	0 – 199 mg/dL
HDL kolesterol	40 – 60 mg/dL
LDL kolesterol	0 – 130 mg/dL
Trigliserid	0 – 149 mg/dL
High Sensitivity C- Reactive Protein	0 - 0,744
Estradiol	21 – 251 pg/mL
Folikül Stimulan Hormon	3,03 – 8,08 mIU/mL
Luteinizan Hormon	2,89 - 6,30 mIU/mL
Tiroid Stimulan Hormon	0,35 - 4,94 uIU/mL
Prolaktin	3,34 – 26,72 ng/mL
Total Testesteron	0,13 – 1,08 ng/mL
Sex Hormone Binding Globuline	30 – 100 nmol/L

3.5. İstatiksel İncelemeler

Kolmogorov-Smirnov Z testi ile sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır. Tamamının normal dağılım göstermediği görüldü. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin gruplar arası değişimi Ki-Kare testi ile incelendi.

Veri analizi için ‘Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13 for Windows’ istatistik programı kullanılmıştır. Sonuçlar değerlendirilirken $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bulgular ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu.

4.BULGULAR

Çalışmamızda bulunan 18-35 yaş arası olgular; 75 hasta grubu (PKOS hastaları) ve 75 kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. BMI'i 25 ve üzerinde olanlar obez, 25 altında olanlar ise non-obez olarak değerlendirilip hasta grubu ve kontrol grubu da kendi içerisinde ikiye ayrılarak değerlendirmeye alınmıştır.

4.1. Demografik Özellikler

Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri Tablo 5'de karşılaştırılmıştır. Olguların menarş, kilo, boy ve BMI'leri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Olguların yaşları, tansiyon değerleri ve bel/kalça oranları açısından anlamlı derecede farklılık saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 5: Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (min-maks) (n=75)	Kontrol Ortanca (min-maks) (n =75)	p Değeri
YAŞ	21 (18-35)	22 (18-35)	0,043
MENARŞ (yaş)	13 (10-17)	13 (10-15)	0,073
KİLO (kg)	62 (40 – 126)	58 (41 – 95)	0,095
BOY (m)	1,63 (1,50-1,78)	1,64 (1,53-1,78)	0,466
BMI (kg/m ²)	22,77 (15,76-45,18)	21,41 (15,06-34,89)	0,090
TA (mmHg)			
Sistolik	110 (90-240)	110 (90-130)	0,003
Diastolik	60 (60-180)	70 (60-85)	0,002
MAP	76,67 (70- 200)	83,33 (70-96,67)	0,002
BEL/KALÇA	0,81 (0,65 - 1,33)	0,78 (0,65 -1,43)	0,011

PKOS hasta grubu obez ve non-obeز gruplar olarak değerlendirildiğinde (Tablo 6); obez grubun kilo, BMI ve bel/kalça oranı değerleri non-obeز gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p > 0,05$). Hastaların yaşı, menarşı, boy ve tansiyon değerleri değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 6: Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n=23)	Non-Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n= 52)	p Değeri
YAŞ	24 (18-35)	20 (18-32)	0,060
MENARŞ (yaş)	13 (12-17)	13 (10-16)	0,895
KİLO (kg)	80 (65-126)	55 (40-72)	0,000
BOY (m)	1,62 (1,50-1,78)	1,63 (1,52-1,78)	0,226
BMI (kg/m ²)	31,25 (25,15-45,18)	20,70 (15,76-24,92)	0,000
TA (mmHg)			
Sistolik	110 (90-240)	100 (90-120)	0,092
Diastolik	65 (60-180)	60 (60-80)	0,305
MAP	80 (70-200)	75 (70-93,33)	0,138
BEL/KALÇA	0,84 (0,65-0,98)	0,80 (0,65-1,33)	0,006

Kontrol grubu obez ve non-obeز gruplar olarak değerlendirildiğinde (Tablo 7); obezlerin yaşı, kilo, BMI, ve bel/kalça oranı, diastolik tansiyon ve MAP değerleri non-obezlere göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Obezlerin menarşı, boy ve sistolik tansiyon değerleri non-obezlerle kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 7: Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=12)	Non-Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=63)	p Değeri
YAŞ	29,5 (18-35)	22 (18-35)	0,042
MENARŞ (yaş)	12,5 (11-15)	13 (10-15)	0,628
KİLO (kg)	70 (63-95)	56 (41-72)	0,000
BOY (m)	1,63 (1,55-1,65)	1,65 (1,53-1,78)	0,096
BMI (kg/m ²)	27,44 (25,24-34,89)	20,70 (15,06-24,80)	0,000
TA (mmHg)			
Sistolik	115 (90-130)	110 (90-130)	0,099
Diastolik	75 (60-85)	70 (60-80)	0,004
MAP	88,33 (70-96,67)	83,33 (70-95)	0,021
BEL/KALÇA	0,83 (0,71-1,06)	0,77 (0,65-1,43)	0,002

4.2. Jinekolojik Parametreler

PKOS hastaları ve kontrol grubu jinekolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde (Tablo 8); hasta grubunda oligomenore, oral kontraseptif kullanımı ve infertilite parametreleri kontrol grubuna göre anlamı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$). Parite ve ailesel kardiyovasküler hastalık öyküsü değerlendirildiğinde ise gruplar arası anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 8: Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Jinekolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n= 75)	Kontrol (n= 75)	p Değeri
Parite	12 (% 16)	13 (% 17,3)	0,827
Oligomenore	62 (% 82,7)	2 (% 2,7)	0,000
Ailesel KVH öyküsü	23 (% 30,7)	13 (% 17,3)	0,056
OKS kullanımı	46 (% 61,3)	1 (% 1,3)	0,000
İnfertilite	7 (% 9,3)	0 (% 0,0)	0,007

PKOS hastaları obez ve non-obez gruplara ayrılıp jinekolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde (Tablo 9); obez grupta parite ve infertilite non-obez gruba oranla anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$). Oligomenore, ailesel kardiyovasküler hastalık öyküsü ve oral kontraseptif kullanımı açısından ise gruplar arasında anlamlı derecede farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 9: Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Jinekolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Obez Hasta (n =23)	Non-Obez Hasta (n = 52)	p Değeri
Parite	10 (% 43,5)	2 (% 3,8)	0,000
Oligomenore	19 (% 82,6)	43 (% 82,7)	0,993
Ailesel KVH öyküsü	5 (% 21,7)	18 (% 34,6)	0,265
OKS kullanımı	11 (% 47,8)	35 (% 67,3)	0,110
İnfertilite	5 (% 21,7)	2 (% 3,8)	0,014

Kontrol grubu obez ve non-obez olarak değerlendirildiğinde (Tablo 10); parite, oligomenore, ailesel kardiyovasküler hastalık öyküsü ve oral kontraseptif kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı derecede farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Obez ve non-obez kontrol gruplarında infertilite izlenmedi.

Tablo 10: Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Jinekolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Obez Kontrol (n= 12)	Non-Obez Kontrol (n = 63)	p Değeri
Parite	5 (% 41,7)	8 (% 12,7)	0,15
Oligomenore	0 (% 0,0)	2 (% 3,2)	0,532
Ailesel KVH öyküsü	2 (% 16,7)	11 (% 17,5)	0,947
OKS kullanımı	0 (% 0,0)	1 (% 1,6)	0,660
İnfertilite	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	-

4.3. Klinik ve Ultrasonografik Değerlendirme

PKOS hastaları ve kontrol grubu klinik ve ultrasonografik olarak değerlendirildi. Hirsutizm açısından yapılan incelemede; PKOS'luların kontrol grubuna oranla Ferriman-Gallwey skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 11). Hasta grubu ve kontrol grubunda obez ve non-obez

gruplar arasında hirsutizm skorlaması değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 12,13).

Tablo 11: Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Hirsutizm Skorlarının Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (min-maks) (n= 75)	Kontrol Ortanca (min-maks) (n= 75)	p Değeri
Ferriman-Gallwey Skoru	17 (8-27)	0 (0-6)	0,000

Tablo 12: Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Hirsutizm Skorlarının Karşılaştırılması

	Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n=23)	Non-Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n=52)	p Değeri
Ferriman-Gallwey Skoru	14 (8-27)	17 (8-27)	0,413

Tablo 13: Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Hirsutizm Skorlarının Karşılaştırılması

	Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=12)	Non-Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=63)	p Değeri
Ferriman-Gallwey Skoru	2 (0-6)	0 (0-6)	0,108

Hastalar ve kontrol grubu ultrasonografik olarak değerlendirildiğinde (Tablo 14), hastaların endometrium kalınlık, sağ over volümü ve ortalama over volümü değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). Sol over volümü değeri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 14: Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Ultrason Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (min-maks) (n=75)	Kontrol Ortanca (min-maks) (n= 75)	p Değeri
Endometrium Kalınlığı (mm)	5 (2-18)	4 (3-15)	0,006
Over volümü (mm ³)			
Sağ	25 (18-40)	22 (15-35)	0,034
Sol	23 (13-40)	22 (18-30)	0,162
Ortalama	24,5 (16,5-40)	22,5 (17,5–32,5)	0,030

PKOS hastalarında ve kontrol grubunda; obez ve non-obeز gruplar arasında endometrium kalınlığı ve over volümü değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 15,16).

Tablo 15: Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Ultrason Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

	Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n=23)	Non-Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n=52)	p Değeri
Endometrium Kalınlığı (mm)	5 (3-17)	5 (2-18)	0,747
Over volümü (mm ³)			
Sağ	23 (18-30)	25 (18-40)	0,178
Sol	22 (17-35)	24 (13-40)	0,51
Ortalama	22 (17,5-32,5)	25 (16,5-40)	0,64

Tablo 16: Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Ultrason Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

	Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=12)	Non-Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=63)	p Değeri
Endometrium Kalınlığı (mm)	4,5 (4-6)	4 (3-15)	0,408
Over volümü (mm ³)			
Sağ	23,5 (20-30)	22 (15-35)	0,273
Sol	22 (18-30)	22 (18-30)	0,924
Ortalama	23,25 (19-27,5)	22 (17,5-32,5)	0,309

4.4. Biyokimyasal Değerlendirme

PKOS hasta grubu; kontrol grubuyla biyokimyasal parametreler açısından kıyaslandığında (Tablo 17), hasta grubunun açlık kan şekeri düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p < 0,05$). Açlık İnsülin Seviyesi, HOMA-IR, HbA1C, T.Kolesterol, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol ve Trigliserit değerleri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 17: Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (min-maks) (n=75)	Kontrol Ortanca (min-maks) (n=75)	p Değeri
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	90 (71-213)	87 (61 -109)	0,005
Açlık İnsülin (uU/mL)	9,7 (4,0-50,4)	10,2 (3,41-72,60)	0,982
HOMA-IR	2,22 (0,72-11,83)	2,19 (0,76-15,95)	0,502
HbA1C (%)	5,2 (3,0-10,30)	5,2 (4,20-5,90)	0,282
T.Kolesterol (mg/dL)	164 (120,8-514,4)	157,2 (104,4-260,4)	0,191
HDL Kolesterol (mg/dL)	47 (23-86)	48 (30,6-85,0)	0,617
LDL Kolesterol (mg/dL)	102 (55-400)	96 (52-149)	0,102
Trigliserit (mg/dL)	75 (30-457)	77 (31-234)	0,882

PKOS hasta grubu obez ve non-obeز gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde (Tablo 18); Açlık İnsülin Seviyeleri, HOMA-IR, HbA1C, LDL Kolesterol ve Trigliserit düzeyleri obez grupta anlamlı derecede yüksek bulunurken; HDL Kolesterol seviyeleri ise non-obeز grupta anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$). Açlık kan şekeri ve T.Kolesterol seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 18: Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

	Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n= 23)	Non-Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n = 52)	p Değeri
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	91 (74 – 213)	90 (71 – 118)	0,549
Açlık İnsülin (uU/mL)	12,9 (5,2-50,4)	8,85 (4-28)	0,001
HOMA-IR	2,79 (0,95-11,83)	1,88 (0,72-5,19)	0,000
HbA1C (%)	5,6 (4,9-10,30)	5,1 (3-6,2)	0,005
T.Kolesterol (mg/dL)	169,8 (139,4-514,4)	162,3 (120,8-279,6)	0,184
HDL Kolesterol (mg/dL)	42 (23-76)	49 (31 -86)	0,009
LDL Kolesterol (mg/dL)	108 (70-400)	98 (55-172)	0,032
Trigliserit (mg/dL)	95 (55-457)	70,5 (30-271)	0,001

Obez ve non-obez kontrol grubu biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında (Tablo 19); Açlık Kan Şekeri, HbA1C ve HDL Kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Açlık İnsülin Seviyeleri, HOMA-IR, T. Kolesterol, LDL Kolesterol ve Trigliserit düzeyleri obez grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 19: Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

	Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=12)	Non-Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=63)	p Değeri
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	88,5 (73-105)	86 (61-109)	0,158
Açlık İnsülin (uU/mL)	13,32 (6,28-72,6)	9,8 (3,41-15,5)	0,023
HOMA-IR	2,945 (1,36-15,95)	2,05 (0,76-3,53)	0,022
HbA1C (%)	5,48 (4,4-5,9)	5,1 (4,2-5,9)	0,073
T.Kolesterol (mg/dL)	188,8 (135,2-260,4)	156,6 (104,4-215,6)	0,039
HDL Kolesterol (mg/dL)	47,5 (33-64,6)	48 (30,6-85)	0,701
LDL Kolesterol (mg/dL)	117,5 (69-149)	94 (52-144)	0,043
Trigliserit (mg/dL)	100 (56-234)	74 (31-193)	0,003

4.5. Hormonal Değerlendirme

PKOS hastaları ve kontrol grubunda hormonal parametreler değerlendirildiğinde (Tablo 20), PKOS'lu grupta LH, LH/FSH ve T.Testesteron değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). E2, FSH ve SHBG seviyeleri ise kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olarak saptandı. TSH ve PRL değerleri açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 20: Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının Hormonal Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (min-maks) (n= 75)	Kontrol Ortanca (min-maks) (n=75)	p Değeri
E2 (pg/mL)	35 (10-138)	46 (9-169)	0,009
FSH (mIU/mL)	4,76 (1,47-10,89)	5,38 (2,47-10,4)	0,026
LH (mIU/mL)	5,58 (1,73-30,9)	3,95 (0,29-10,71)	0,000
TSH (uIU/mL)	1,35 (0,47-4,02)	1,48 (0,26-5,58)	0,315
PRL (ng/mL)	16,7 (6,72-79,2)	15,86 (6-27,56)	0,267
T.Testesteron (ng/mL)	0,75 (0,21-1,65)	0,66 (0,03-1,52)	0,026
SHBG (nmol/L)	45 (8,4-332)	55 (20-88)	0,010
LH / FSH	1,24 (0,3-6,82)	0,72 (0,09-1,79)	0,000

PKOS hastalarında yapılan hormonal değerlendirmede (Tablo 21); obez grubun SHBG değerleri non-obeze gruba oranla anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p < 0,05$). Obez ve non-obeze grup arasında; E2, FSH, LH, TSH, PRL, T.Testesteron, LH/FSH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 21: Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının Hormonal Değerlerinin Karşılaştırılması

	Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n= 23)	Non-Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n = 52)	p Değeri
E2 (pg/mL)	34 (12-97)	36,5 (10-138)	0,841
FSH (mIU/mL)	5,6 (1,47-10,89)	4,66 (2-8,27)	0,065
LH (mIU/mL)	4,65 (2,03-28,1)	5,79 (1,73-30,9)	0,179
TSH (uIU/mL)	1,35 (0,47-3,46)	1,36 (0,49- 4,02)	0,650
PRL (ng/mL)	16,7 (6,72-27,7)	17,05 (7,3-79,2)	0,323
T.Testesteron (ng/mL)	0,73 (0,37-1,02)	0,75 (0,21-1,65)	0,621
SHBG (nmol/L)	42 (8,4-332)	48,7 (15,3-248)	0,032
LH / FSH	0,99 (0,3-2,81)	1,28 (0,41-6,82)	0,052

Kontrol grubunun hormonal parametrelerine bakıldığında (Tablo 22); obezlerde non-obezlere oranla T.Testesteron düzeyleri anlamlı derecede yüksek iken, SHBG seviyeleri ise anlamlı derecede düşük olarak izlendi ($p < 0,05$). E2, FSH, LH, TSH, PRL, LH/FSH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 22: Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının Hormonal Değerlerinin Karşılaştırılması

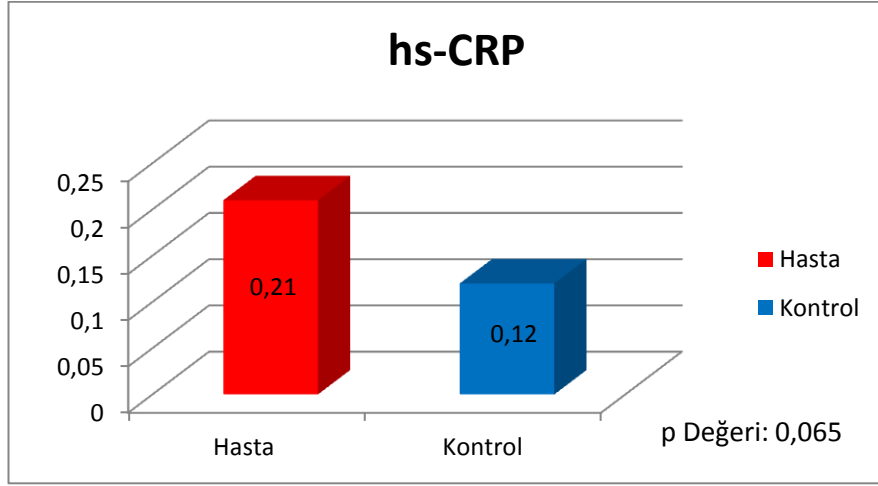
	Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=12)	Non-Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=63)	p Değeri
E2 (pg/mL)	61 (13-152)	46 (9-169)	0,161
FSH (mIU/mL)	5,67 (4,7-7,99)	5,38 (2,47-10,4)	0,266
LH (mIU/mL)	4,12 (2,3-10,71)	3,89 (0,29-10,16)	0,366
TSH (uIU/mL)	1,23 (0,26-3,89)	1,53 (0,47-5,58)	0,135
PRL (ng/mL)	17,79 (8,02-22,78)	15,8 (6-27,56)	0,885
T.Testesteron (ng/mL)	0,815 (0,28-1,52)	0,64 (0,03-1,11)	0,025
SHBG (nmol/L)	40 (20-45)	58 (31-88)	0,000
LH / FSH	0,73 (0,37-1,79)	0,7 (0,09-1,72)	0,659

4.6. hs-CRP ve VAI

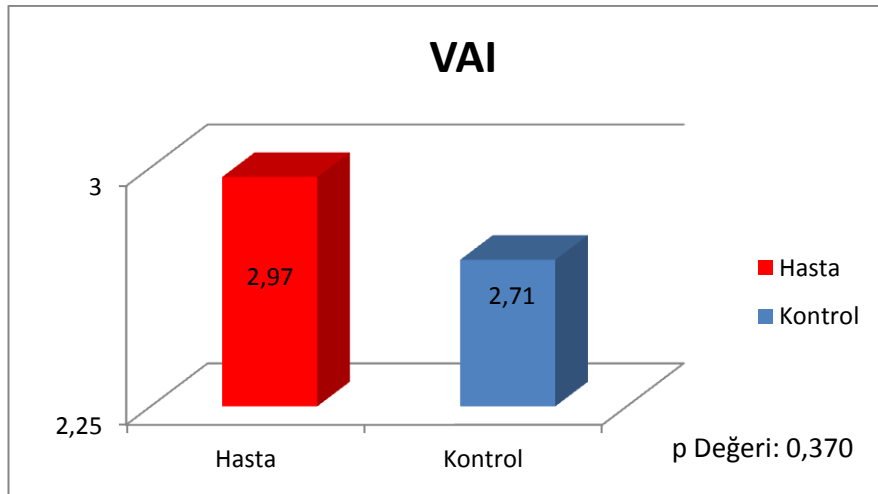
PKOS grubu ve kontrol grubunda, hs-CRP ve VAI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 23) (Şekil 6,7).

Tablo 23: Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının hs-CRP ve VAI Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (min-maks) (n=75)	Kontrol Ortanca (min-maks) (n =75)	p Değeri
hs-CRP	0,21 (0,02-2,9)	0,12 (0,02-7,07)	0,065
VAI	2,97 (0,77-40,55)	2,71 (0,78-7,19)	0,370



Şekil 6 : Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

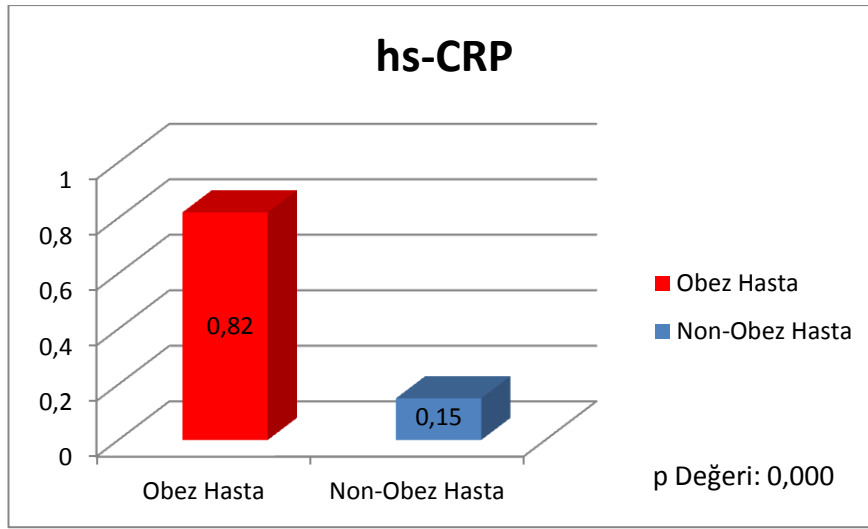


Şekil 7 : Hasta (PKOS) ve Kontrol Gruplarının VAI Değerlerinin Karşılaştırılması

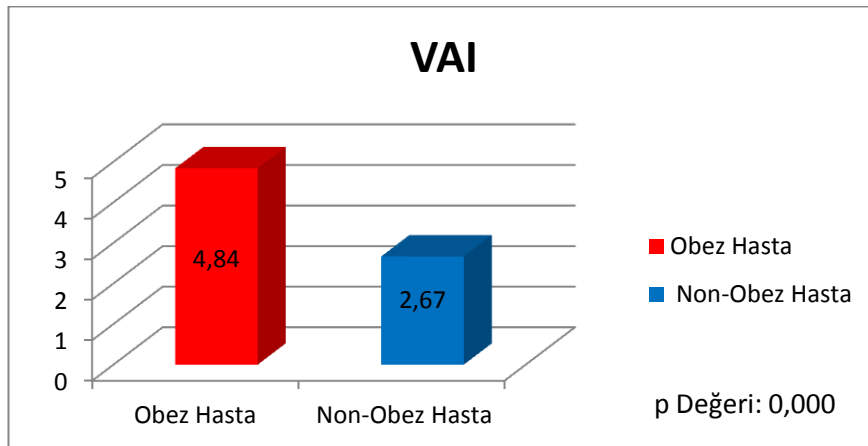
PKOS hastaları obez ve non-obez olarak gruplara ayrıldığında, obez grupta hs-CRP ve VAI değerlerinin non-obez gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 24) (Şekil 8,9).

Tablo 24: Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının hs-CRP ve VAI Değerlerinin Karşılaştırılması

	Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n= 23)	Non-Obez Hasta Ortanca (min-maks) (n = 52)	p Değeri
hs-CRP	0,82 (0,02-2,22)	0,15 (0,02-2,9)	0,000
VAI	4,84 (1,59-40,55)	2,67 (0,77-13,32)	0,000



Şekil 8 : Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

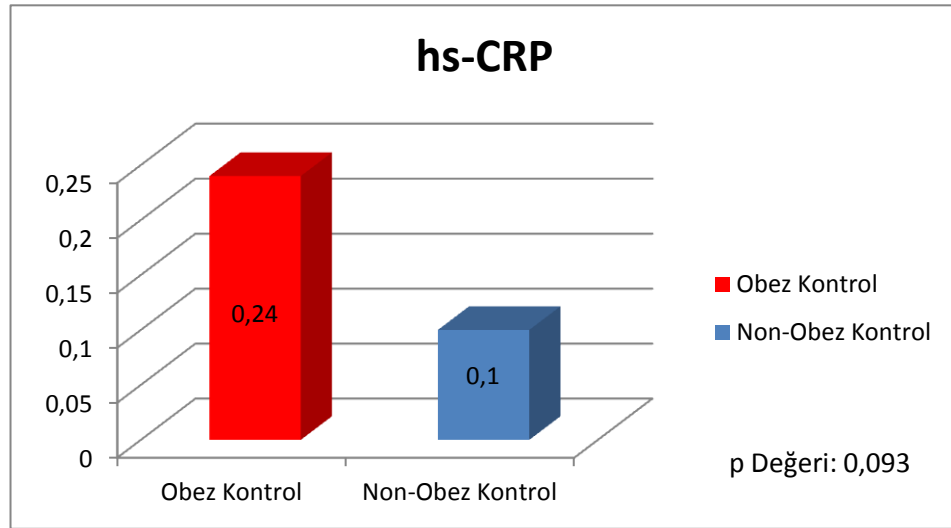


Şekil 9 : Obez ve Non-Obez Hasta (PKOS) Gruplarının VAI Değerlerinin Karşılaştırılması

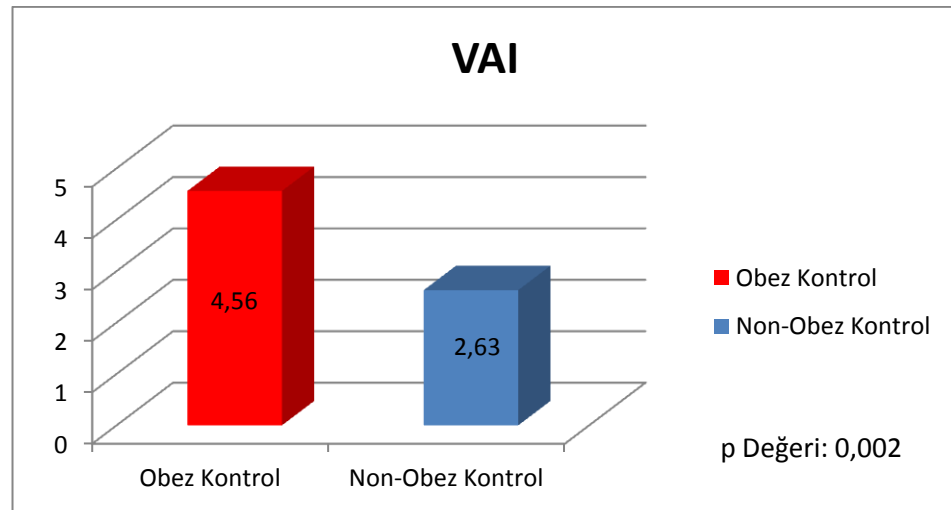
Kontrol grubu obez ve non-obeز gruplara ayrılıp değeriendirildiğinde ise; hs-CRP açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0,05$), obez grupta VAI değeri olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 25) (Şekil 10,11).

Tablo 25: Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının hs-CRP ve VAI Değeriinin Karşılaştırılması

	Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=12)	Non-Obez Kontrol Ortanca (min-maks) (n=63)	p Değeri
hs-CRP	0,24 (0,02-7,07)	0,1 (0,02-2,89)	0,093
VAI	4,56 (2,26-6,49)	2,63 (0,78-7,19)	0,002



Şekil 10 : Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının hs-CRP Değeriinin Karşılaştırılması



Şekil 11 : Obez ve Non-Obez Kontrol Gruplarının VAI Değeriinin Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu (PKOS), prevalansı % 5-10 oranında izlenen, üreme çağındaki kadınların en sık görülen reproduktif endokrinopatisidir (2). Polikistik Over Sendromu (PKOS) ilk kez 1935 yılında ilk kez Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından; amenore, hirsutizm ve genişlemiş polikistik overlerle karakterize reproduktif anormallikler gösteren semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (1).

PKOS hastalarında obezite % 30-50 arasında değişmektedir (40). PKOS'ta seks hormon metabolizmasında etkili olan androjenik tip obezite gözlenir.

PKOS hastalarının % 50-75 kadarında insülin rezistansı izlenmektedir (5). PKOS; oligoamenore, anovulasyon ve infertilite ile seyreden reproduktif patolojiden, uzun dönemde ortaya çıkan diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve ateroskleroz gibi metabolik patolojiye yol açan multisistemik komponentli bir sendrom olarak kendini göstermektedir. Bu özellikleri ile PKOS; obezite, oksidatif stres, artmış kardiyovasküler hastalıklar ve düşük dereceli kronik inflamasyonla ilgilidir.

PKOS hastaları; bozulmuş glukoz toleransı, adrojenik tipte obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyon nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadırlar. Kardiyovasküler hastalık gelişimini erken dönemde ortaya koyup önleyebilmek için erken dönem belirteçlerin araştırılması özellikle yüksek risk altında bulunan genç PKOS popülasyonu açısından önemli rol oynamaktadır.

C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanı olan bir protein olup inflamatuvar atherojenik süreçte rol oynayan kardiyovasküler risk belirteçidir (150, 151). hs-CRP kronik düşük dereceli inflamasyonu gösteren bir belirteç olup, kardiyovasküler

hastalık insidansını öngörücü rol oynar ve kardiyovasküler olayların potansiyel bir belirleyicisidir (10, 156).

Visseral obezite; artmış adipositokin üretimi, proinflamatuvar aktivite, insülin sensitivitesinde bozulma, diyabet riskinde artış, dislipidemi, hipertansiyon, atheroskleroz ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir (11). Visseral Adipozite İndeksi (VAI); visseral adipoz fonksiyonu değerlendirmek amacıyla rutin olarak kullanılabilir, bel çevresi, Body Mass Index (BMI) ve lipidler gibi klasik parametrelere oranla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, kardiyometabolik risk değerlendirmede faydalı olabilecek bir göstergedir (12).

PKOS'lu hastaların yaklaşık % 70'inde lipid panelinin en azından birinde bozulma izlenmektedir (77). Wild ve arkadaşları, PKOS hastalarında kontrol grubuna oranla total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerinin arttığını, HDL seviyelerinin ise düşük olduğunu göstermişlerdir (81, 82). Bickerton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PKOS hastaları ile kontrol grubu arasında total kolesterol, trigliserit ve HDL değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (169).

Legro ve arkadaşları, lipid profilinde anormallik saptanmasının obez PKOS hastalarında daha sıklıkta bulunduğunu belirtmişlerdir (170). Wijeyaratne ve arkadaşları, santral obezitesi olan PKOS'lu kadınlarda yüksek lipid seviyelerini saptamışlardır (171).

Rocha ve arkadaşları, PKOS'lu hastalarda normal kontrol grubuna oranla HDL kolesterol seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Total kolesterol, LDL kolesterol ve Trigliserit değerleri açısından ise her anlamlı farklılık gözlememişlerdir. Obezitenin lipid anormalliğinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu bildirmişlerdir (172).

Bizim çalışmamızda, PKOS hasta grubu ile kontrol grubu arasında lipid paneli açısından anlamlı farklılık saptanmadı. PKOS'lu obez hastalarda ise LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri non-obez PKOS grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. HDL kolesterol seviyeleri ise obez PKOS grubunda non-obez PKOS'lulara göre anlamlı derecede düşük seviyede idi.

Ehrmann ve arkadaşları, PKOS hastalarının % 35 kadarında bozulmuş glukoz toleransı ve % 7-10 'unda ise tip 2 Diyabet izlenmekte olduğunu bildirmişlerdir (6).

Dunaif ve arkadaşları, PKOS hastalarının % 50-75 kadarında insülin rezistansı saptamışlardır (5). Shi ve arkadaşları, aşırı kilolu ve obez PKOS hastalarında glukoz metabolizması anormalliklerini non-obezlere oranla daha sıklıkta saptamışlardır (173). Schachter ve arkadaşları (174), Wijeyaratne ve arkadaşları (171), obez PKOS'lu hastalarda obez olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek insülin rezistansı saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise insülin rezistansı HOMA-IR bakılarak değerlendirildiğinde, PKOS grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, obez PKOS'lularda non-obez PKOS'lulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Mohlig ve arkadaşlarının çalışmasında, PKOS grubu ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (175). Kelly ve arkadaşları (85), CRP düzeylerinin PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, PKOS grubunda kontrol grubuna göre serum CRP düzeylerinde artış saptanmıştır (176). Samy ve arkadaşları, obez PKOS'lu hastalarda non-obezlere göre CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (177). Boulman ve arkadaşları da, CRP düzeylerini obez PKOS ve kontrol PKOS grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (178). Toulis ve arkadaşları yaptıkları meta analiz çalışmasında, kontrollere oranla PKOS grubunda anlamlı derecede yüksek CRP konsantrasyonları göstermişlerdir (179). Moradi ve arkadaşları, PKOS hastalarındaki CRP seviyelerinin obezite ile anlamlı derecede korele olduğunu göstermişlerdir (92). Hu W. ve arkadaşları, kontrol gruba göre PKOS'lularda CRP düzeylerini anlamlı derecede artmış bulmuş ve BMI ile pozitif olarak korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (180).

Kronik düşük dereceli inflamasyonu yansıtan hs-CRP; insülin rezistansı, santral obezite ve kardiyovasküler riskte artışla yakından ilgilidir (181, 182).

hs-CRP düzeylerinde; Mohamadin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olarak bulunurken (183), Bickerton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (169). Puder ve arkadaşları, PKOS hastalarında hs-CRP

düzeyindeki artışta obezitenin rolü olduğunu saptamışlardır (181). Karaer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PKOS grubu ve kontrol grubu arasında hs-CRP, HDL kolesterol ve Trigliserit düzeyleri açısından anlamlı farklılık gösterilmemiştir (184).

Bizim çalışmamızda ise hs-CRP düzeyleri açısından PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($p = 0,065$). Obez PKOS hastalarında, non-obez PKOS hastalarına oranla hs-CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak belirlendi ($p = 0,000$). Kontrol grubunda ise obez ve obez olmayanlarda hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,093$).

Espinos-Gomez ve arkadaşları; bel çevresi, HDL kolesterol ve trigliserit değerlerini PKOS hastalarındaki metabolik sendrom riski belirleyicileri olarak tanımlamış ve bu testlerin kombinasyonunu PKOS hastalarındaki metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede etkili bulmuşlardır (185).

Amato ve arkadaşları; bel çevresi, BMI, trigliserit ve HDL kolesterol ölçümlerini kullanarak değerlendirdikleri Visseral Adipozite İndeksi (VAI)'ni günlük pratikte PKOS hastalarındaki kardiyometabolik riski değerlendirmek amacıyla kullanımını önermektedirler (186). Amato ve arkadaşları, VAI'nin kardiyovasküler olaylarla bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu, buna karşın BMI ve bel çevresinin ise anlamlı derecede ayırt edici rol oynamadığını belirtmişlerdir (12).

Bizim çalışmamızda, PKOS hastalarında ve kontrol grubunda VAI değerleri açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($p = 0,370$). Obez PKOS hastalarında, non-obez PKOS hastalarına oranla VAI değerleri anlamlı derecede yüksek olarak belirlendi ($p = 0,000$). Kontrol grubunda da, obez olanlarda non-obezlere göre VAI değerleri anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p = 0,002$).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; PKOS hastalarında uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklarla ilgili risk belirteci niteliğinde olan hs-CRP ve VAI düzeylerini inceledik. PKOS hastaları ve normal kontrol grubunu, obez ve obez olmayanlar olarak ayırıp değerlendirdik.

PKOS hastalarında ve kontrol grubunda, hs-CRP ve VAI değerleri açısından anlamlı istatistiki fark saptamadık. Obez PKOS hastalarını, non-obez PKOS hastalarıyla kıyasladığımızda ise hs-CRP ve VAI değerlerini obez grupta istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptadık. Kontrol grubuna baktığımızda ise, yine hs-CRP ve VAI değerlerinin obez grupta non-obez gruba oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik.

VAI; PKOS hastalarındaki metabolik komponentlerin ve kardiyovasküler hastalıkları öngörücü risklerin belirleyicisi olması açısından anlamlı bir parametre olarak görülmektedir. Bu belirleyiciliği obezite ile korelasyon göstermektedir.

hs-CRP; VAI ile benzer öngörücülüğü olması yanı sıra PKOS hastalarında daha spesifik ve iyi bir belirleyici olma özelliği göstermektedir.

hs-CRP; özellikle genç PKOS hastalarında uzun dönemde gelişmesi muhtemel kardiyovasküler riskler açısından anlamlı bir risk belirtecidir. Bu risklerin belirlenmesi amacıyla uzun dönemli araştırmalar faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Stein IF LM. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. American journal of obstetrics and gynecology. 1935;29:181-91.
2. McGowan MP. Polycystic ovary syndrome: a common endocrine disorder and risk factor for vascular disease. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2011 Aug;13(4):289-301.
3. 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 Feb;91(2):456-88.
4. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997 Dec;18(6):774-800.
6. 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 Jan;22(1):141-6.
7. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. Clinical chemistry. 2009 Feb;55(2):209-15.

8. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000 Jul 22;321(7255):199-204.
9. Camhi SM, Stefanick ML, Ridker PM, Young DR. Changes in C-reactive protein from low-fat diet and/or physical activity in men and women with and without metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2010 Jan;59(1):54-61.
10. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):363-9.
11. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2007 Mar;120(3 Suppl 1):12-8.
12. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010 Apr;33(4):920-2.
13. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod*. 1996 Jan;11(1):29-39.
14. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:295-308.
15. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010 Feb;25(2):544-51.
16. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011 Jun;40(2):433-49.
17. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998 Dec 8;95(25):14956-60.

18. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Genetic abnormalities in polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1999 Jul;60(2):131-3.
19. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):707-18.
20. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Jan;84(1):38-43.
21. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd Edition: McGraw-Hill; 2009.
22. <https://courses.stu.qmul.ac.uk/smd/kb/microanatomy/humandev/index.htm>.
23. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997 Jul;82(7):2248-56.
24. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clinical endocrinology*. 1989 Jul;31(1):87-120.
25. http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Receptors%2C+Lh&lang=1
26. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1998 Dec;27(4):877-902.
27. Barnes RB. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. *Journal of endocrinological investigation*. 1998 Oct;21(9):567-79.
28. Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Seminars in reproductive medicine*. 2007 Sep;25(5):352-9.

29. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RM, 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 and metabolism*. 1994 Nov;79(5):1355-60.
30. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982 Feb;37(2):59-77.
31. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2008 Jul-Aug;14(4):367-78.
32. Qin KN, Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 1998 Oct 25;145(1-2):111-21.
33. Rege J, Rainey WE. The steroid metabolome of adrenarche. *The Journal of endocrinology*. 2012 Aug;214(2):133-43.
34. Kousta E. Premature adrenarche leads to polycystic ovary syndrome? Long-term consequences. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec;1092:148-57.
35. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2010 Oct;8(5):375-94.
36. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertility and sterility*. 1991 Jun;55(6):1057-61.
37. Ibanez L, Potau N, Carrascosa A. Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1998 Feb;9(2):72-7.
38. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 May;91(5):1660-6.

39. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Mar;85(3):1206-10.
40. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1962 Mar;22:325-38.
41. Azziz R, Sanchez LA, Knochelhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Feb;89(2):453-62.
42. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv*. 1999 Jun;54(6):403-13.
43. Ostlund RE, Jr., Staten M, Kohrt WM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of the HDL2 cholesterol level in older adults. *The New England journal of medicine*. 1990 Jan 25;322(4):229-34.
44. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1995 Aug;96(2):801-10.
45. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SS. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997 May;82(5):1421-5.
46. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996 Mar;81(3):942-7.
47. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1988 May 12;318(19):1231-9.

48. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998 Jun;83(6):2001-5.
49. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Sep;84(9):3110-6.
50. Pandey AV, Miller WL. Regulation of 17,20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17. *The Journal of biological chemistry*. 2005 Apr 8;280(14):13265-71.
51. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001 Feb;184(3):289-96.
52. Lenarcik A, Bidzinska-Speichert B, Tworowska-Bardzinska U, Krepula K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynologia Polska*. 2011;62(2):129-33.
53. 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 Dec;167(6):1803-6.
54. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, Davies TF, et al. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Jan;86(1):446-9.
55. Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clinical endocrinology*. 1990 Oct;33(4):501-10.

56. Legro RS, Muhleman DR, Comings DE, Lobo RA, Kovacs BW. A dopamine D3 receptor genotype is associated with hyperandrogenic chronic anovulation and resistant to ovulation induction with clomiphene citrate in female Hispanics. *Fertility and sterility*. 1995 Apr;63(4):779-84.
57. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Jul 20;96(15):8573-8.
58. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod*. 2002 Sep;17(9):2219-27.
59. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 Jan;91(1):2-6.
60. DeUgarte CM, Woods KS, 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 and metabolism*. 2006 Apr;91(4):1345-50.
61. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2001 May;41(2):202-6.
62. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1961 Nov;21:1440-7.
63. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981 Aug 1;140(7):815-30.
64. <http://www.pcosdietsupport.com/lifestyle/hairy-pcos-and-hirsutism>

65. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Jun;89(6):2745-9.
66. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977 Sep;97(3):247-54.
67. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human reproduction update*. 2011 Jan-Feb;17(1):17-33.
68. Legro RS, Kunesman AR, Brzyski RG, Casson PR, Diamond MP, Schlaff WD, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOS II) trial: rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Contemporary clinical trials*. 2012 May;33(3):470-81.
69. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of internal medicine*. 2006 Oct 23;166(19):2081-6.
70. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jul;26(7):883-96.
71. Yii MF, Lim CE, Luo X, Wong WS, Cheng NC, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009 Oct;25(10):634-9.
72. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010 Dec;21(12):2303-8.
73. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1810-2.

74. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Aug 21;88(16):1127-35.
75. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology.* 2004 Jan;60(1):1-17.
76. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res.* 1998;53:217-56.
77. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1999 Jan;84(1):165-9.
78. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001 Mar;28(1):99-109.
79. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility.* 1996 Dec;66(6):942-7.
80. 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 and metabolism.* 2003 May;88(5):2031-6.
81. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1985 Nov;61(5):946-51.
82. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1992 Apr;166(4):1191-6.

83. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998 Jul;51(7):581-6.
84. Knowles KM, Paiva LL, Sanchez SE, Revilla L, Lopez T, Yasuda MB, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and Other Measures of Adiposity in Predicting Cardiovascular Disease Risk Factors among Peruvian Adults. *International journal of hypertension*. 2011 Jan;2011(2):1-10.
85. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Jun;86(6):2453-5.
86. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1996 Nov;45(5):623-9.
87. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 May;95(5):2038-49.
88. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
89. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006 Jan;154(1):141-5.
90. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *European journal of clinical investigation*. 2006 Oct;36(10):691-7.

91. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffei C, Spiazzi G, Zoppini G, et al. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009 Nov;161(5):737-45.
92. Moradi S, Mollabashi M, Kerman SR. Relation between C-reactive protein and body mass index in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2011 Jul;27(7):480-5.
93. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2414-21.
94. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1997 Jan 1;126(1):32-5.
95. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Jun;88(6):2562-8.
96. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertility and sterility*. 1992 Mar;57(3):505-13.
97. http://www.glowm.com/?p=glowm.cml/section_view&articleid=277.
98. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology*. 2005 Jun;62(6):644-9.

99. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998 Jul;83(7):2317-23.
100. Kamilaris TC, DeBold CR, Manolas KJ, Hoursanidis A, Panageas S, Yiannatos J. Testosterone-secreting adrenal adenoma in a peripubertal girl. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1987 Nov 13;258(18):2558-61.
101. Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1989 Sep;69(3):577-84.
102. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000 Jun;21(3):245-91.
103. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1976 May;57(5):1320-9.
104. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992 May;74(5):1053-61.
105. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988 Jan;66(1):165-72.
106. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998 May;83(5):1730-5.
107. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1992 May;7(5):597-600.

108. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes care*. 2001 Mar;24(3):460-4.
109. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):959-65.
110. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998 Aug;83(8):2694-8.
111. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
112. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Jan;89(1):135-41.
113. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004 Sep;82(3):661-5.
114. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract*. 2005 Mar-Apr;11(2):126-34.
115. Ibanez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinye M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin-like growth factor-I axis, and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. *Fertility and sterility*. 1995 Dec;64(6):1113-9.
116. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Oct;85(10):3526-30.

117. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004 Jan;81(1):19-25.
118. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology*. 1992 May;183(2):421-3.
119. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2893-8.
120. <https://www.healthtap.com/#topics/pcos-lh-fsh-ratio>
121. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Aug 9;293(6543):355-9.
122. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertility and sterility*. 2005 Jun;83(6):1717-23.
123. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999 Feb;78(2):137-41.
124. Lowe P, Kovacs G, Howlett D. Incidence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome amongst women in Melbourne, Australia. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2005 Feb;45(1):17-9.
125. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical endocrinology*. 1999 Dec;51(6):779-86.
126. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clinical endocrinology*. 1994 Aug;41(2):231-6.

127. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine*. 2000 Jun 12;160(11):1573-5.
128. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clinical endocrinology*. 1994 May;40(5):641-4.
129. Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2004;14 Suppl 1:5-15.
130. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treatments in endocrinology*. 2005;4(1):31-41.
131. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1984 Oct;59(4):714-8.
132. Barbieri RL. Hyperandrogenic disorders. *Clin Obstet Gynecol*. 1990 Sep;33(3):640-54.
133. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia (2). *The New England journal of medicine*. 1987 Jun 18;316(25):1580-6.
134. Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Seminars in reproductive medicine*. 2003 Aug;21(3):295-300.
135. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *The New England journal of medicine*. 2003 Aug 21;349(8):776-88.
136. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994 Apr;78(4):810-5.
137. Schweikert HU, Wilson JD. Regulation of human hair growth by steroid hormones. I. Testosterone metabolism in isolated hairs. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1974 May;38(5):811-9.

138. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *The New England journal of medicine*. 1994 Oct 13;331(15):968-73.
139. Borghi A, Maiello A, Giusti G. [A case of hyperthecosis with diffuse luteinization of the ovary (Geist and Gaines ovary). Clinical improvement with ovulatory flow and 2 pregnancies after bilateral wedge resection]. *Riv Ostet Ginecol*. 1969 Mar;24(3):101-11.
140. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986 Feb;154(2):384-9.
141. <http://www.aafp.org/afp/2001/0615/p2385.html>
142. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983 Sep 1;147(1):90-101.
143. Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia-Hernandez E, Bermudez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res*. 1994 Autumn;25(3):311-4.
144. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008 May;93(5):1526-40.
145. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and sterility*. 1998 Aug;70(2):274-8.
146. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med*. 1930 Sep 30;52(4):561-71.
147. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease--a perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:383-413.

148. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics: Elsevier Health Sciences; 2011.
149. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006 Jul;6(7):508-19.
150. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
151. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *The Journal of clinical investigation*. 1993 Apr;91(4):1351-7.
152. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):913-9.
153. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):209-14.
154. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart*. 2008 Apr;94(4):457-62.
155. Goi G, Baquero-Herrera C, Licastro F, Dogliotti G, Corsi MM. Advanced oxidation protein products (AOPP) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in an "atheroma-free model": Down's syndrome. *Int J Cardiol*. 2006 Nov 18;113(3):427-9.
156. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical chemistry*. 2001 Mar;47(3):403-11.
157. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):37-42.

158. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes care*. 2000 Dec;23(12):1835-9.
159. Kim JW, Han JE, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. High sensitivity C-reactive protein and its relationship with impaired glucose regulation in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012 Apr;28(4):259-63.
160. Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010 Jun;281(6):1009-14.
161. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertility and sterility*. 2011 Mar 1;95(3):1048-58.
162. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511.
163. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1955-9.
164. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *The American journal of cardiology*. 1994 Mar 1;73(7):460-8.
165. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Despres JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(5):821-36.

166. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008 Aug;86(8):650-2.
167. Heymsfield SB, Scherzer R, Pietrobelli A, Lewis CE, Grunfeld C. Body mass index as a phenotypic expression of adiposity: quantitative contribution of muscularity in a population-based sample. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Dec;33(12):1363-73.
168. Orsini LF, Venturoli S, Lorusso R, Pluchinotta V, Paradisi R, Bovicelli L. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertility and sterility*. 1985 May;43(5):709-14.
169. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of clinical pathology*. 2005 Feb;58(2):151-4.
170. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*. 2001 Dec 1;111(8):607-13.
171. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH, Sheriff R, Belchetz PE. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clinical endocrinology*. 2004 May;60(5):560-7.
172. Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, da Fonseca AM, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2011 Oct;27(10):814-9.
173. Shi YH, Zhao DN, Zhao JL, You L, Liu H, Sun M, et al. [Characteristics of glucose metabolism in non-obese and obese women with polycystic ovarian syndrome]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2010 Aug;45(8):575-7.
174. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 2003 Apr;18(4):721-7.

175. Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2004 Apr;150(4):525-32.
176. Kaya C, Erkan AF, Cengiz SD, Dunder I, Demirel OE, Bilgihan A. Advanced oxidation protein products are increased in women with polycystic ovary syndrome: relationship with traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2009 Oct;92(4):1372-7.
177. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Disease markers*. 2009;26(4):163-70.
178. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 May;89(5):2160-5.
179. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2011 Nov-Dec;17(6):741-60.
180. Hu W, Qiao J, Yang Y, Wang L, Li R. Elevated C-reactive protein and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with polycystic ovary syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011 Jul;157(1):53-6.
181. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Nov;90(11):6014-21.
182. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Sep;25(9):1327-31.

183. Mohamadin AM, Habib FA, Al-Saggaf AA. Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine. *Annals of Saudi medicine*. 2010 Jul-Aug;30(4):278-83.
184. Karaer A, Cavkaytar S, Mert I, Buyukkagnici U, Batioglu S. Cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2010 May;30(4):387-92.
185. Espinos-Gomez JJ, Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Llanos J, Calaf-Alsina J. Metabolic syndrome in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012 Apr;28(4):264-8.
186. Amato MC, Verghi M, Galluzzo A, Giordano C. The oligomenorrhic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardiometabolic risk. *Hum Reprod*. 2011 Jun;26(6):1486-94.

8. ÖZGEÇMİŞ

Burak ÜN, 1981 yılında Adana'da doğdu. İlköğretimi Adana Celalettin Sayhan İlköğretim Okulu'nda, ortaöğretimi ise Adana ÇEAŞ Seyhan Anadolu Lisesi'nde tamamladı. Lise eğitimini Adana Fen Lisesi'nde tamamlamasının ardından 1999 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı. 2005 yılında tıp doktoru olarak mezun oldu.

2008 yılında Hatay'da Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2013 yılında ihtisasını tamamlayarak mezun oldu.