

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI

175312

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ADÖLESANLARDA İNSULİN
DİRENCİ VE SERUM GHRELİN DÜZEYLERİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ
DR. İLKER TOLGA ÖZGEN**

**TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. HASAN MURAT AYDIN**

SAMSUN/2007

TEŞEKKÜR:

Eğitimim sırasında emeği geçen başta anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Kemal Baysal, ocuk Endokrinoloğisi Bilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Murat Aydın ve oğretim üyesi Doç. Dr. Ayla Güven olmak üzere tüm oğretim üyelerine, tez için gerekli laboratuvar çalıŐmalarının yapılmasında emeği geçen Yrd. Doç Dr. Yüksel Ali Yazıcıoğlu ve tüm laboratuvar çalıŐanlarına, zor günlerimde beni yalnız bırakmayan ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İçindekiler:		Sayfa No
	Teşekkür	i
	İçindekiler	ii
	Kısaltmalar	iii
	Tablo listesi	iv
	Şekil listesi	v
	Özet	vi,vii
	Abstract	viii-ix
1.	Giriş ve Amaç	1
2.	Genel Bilgiler	2-15
2.1	Polikistik Over Sendromu	2-13
2.1.1	Epidemiyoloji	2
2.1.2	Patofizyoloji	2-6
2.1.2.1	İnsülin direnci ve hiperinsülinizmin patogenezdaki rolü	3,4
2.1.2.2	Abartılı LH salgılanmasına yol açan birincil nöroendokrin bozukluklar	4,5
2.1.2.3	Over kaynaklı androjen üretiminde artışa yol açan androjen sentez bozuklukları	5
2.1.2.4	Kortizol metabolizmasındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan artmış adrenal androjen üretimi	5,6
2.1.3	Genetik	6,7
2.1.4	Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri	7,8
2.1.5	Ayırıcı Tanı ve Laboratuvar	8-10
2.1.6	Prognoz	11
2.1.7	Tedavi	11-13
2.2	Ghrelin	13-14
2.3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler	14,15
3.	Hastalar ve Yöntem	16-18
4.	Bulgular	19-33
5.	Tartışma	34-43
6.	Sonuçlar	44
7.	Kaynaklar	45-60

KISALTMALAR:

ACTH: Adrenokortikotropin

BH: Büyüme hormonu

BHs: Büyüme hormonu salgılatıcıları

DHEA: Dehidroepiandrosteron

FGIR: Açlık glikoz/insülin oranı

FSH: Folikül stimülan hormon

GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR: "Homeostatic assessment model of insülin resistance"

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

IRS: İnsülin reseptör substratı

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Lüteinizan hormon

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

OKS: Oral kontraseptif

PKOS: Polikistik over sendromu

SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin

Star: Akut steroidojenik düzenleyici protein

TGF β : "Transforming growth factor beta"

TNF: Tümör nekroz faktörü

TSH: Tiroid stimülan hormon

TT4: Total tiroksin

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

β HSD: Beta hidroksisteroid dehidrogenaz

TABLO LİSTESİ

- Tablo I. Polikistik over sendromu ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri
- Tablo II. Obez PKOS ve obez kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo III. Obez olmayan PKOS ve obez olmayan kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo IV. Obez PKOS ve obez olmayan PKOS gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo V. Obez PKOS ve obez olmayan kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo VI. Obez olmayan PKOS ve obez kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo VII. Oral glikoz tolerans testi insülin toplamı ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon katsayıları
- Tablo VIII. Lüteinizan hormonun klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi
- Tablo IX. Oral glikoz tolerans testine ghrelin cevapları
- Tablo X. Ghrelin ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon katsayıları
- Tablo XI. Obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direncini gösteren çalışmalar.

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. Androjen biyosentezi

Şekil 2. OGTT insülin değerleri toplamı, bel/kalça oranı arasındaki ilişki

Şekil 3. OGTT insülin değerleri toplamı, vücut kitle indeksi arasındaki ilişki

Şekil 4. OGTT insülin değerleri toplamı, sistolik kan basıncı arasındaki ilişki

Şekil 5. OGTT insülin değerleri toplamı ve serbest testosteron arasındaki ilişki

Şekil 6. OGTT insülin değerleri toplamı ve ghrelin arasındaki ilişki

Şekil 7. HOMA-IR ve ghrelin arasındaki ilişki



Özet:

Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrinopatidir. Patogenezi hakkında halen elde edilen veriler tartışmalıdır. Ghrelin, PKOS patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülen yeni bir hormondur. Bu çalışmanın amacı adölesan yaş grubundaki PKOS'lu hastalarda insülin direnci ile klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisini araştırmak ve bu hasta grubunda ghrelin düzeylerini incelemektir.

Çalışmada yaş ve vücut kitle indeksleri (VKİ) benzer 30 PKOS'lu adölesan ve 20 kontrolden oluşan iki grup yer aldı. Her iki gruba oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Test sırasında alınan ilk serumdan glikoz, insülin, lipidler, total testosteron, serbest testosteron, 17 OH progesteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), Folikül stimülan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol, tiroid hormonları, İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)3 düzeyleri ölçüldü. Test öncesinde ve sonunda serum ghrelin düzeylerini ölçmek amacıyla kan örnekleri alındı. Ana gruplar obez ve obez olmamalarına göre alt gruplarına ayrılarak bu alt gruplardaki klinik ve laboratuvar özellikleri ayrıca analiz edildi.

Serbest testosteron, 17 OH progesteron, DHEA-S ve HOMA-IR ve OGTT'ye alınan insülin cevaplarının PKOS grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Polikistik over sendromu grubunda kardiyovasküler risk faktörleri [yüksek insülin direnci ($p=0,001$), dislipidemi ($p=0,050$)] diğer gruplara oranla daha yüksek olarak saptandı. İnsülin direnci görülme sıklığı obez PKOS'lu hastalarda %93,3 obez olmayan PKOS'lu hastalarda %46,6 obez kontrol grubunda %50,0 oranında idi. Obez olmayan kontrol grubunda ise insülin direncine rastlanmadı. Hiperinsülinizm varlığı ile bel/kalça oranı, VKİ, sistolik kan basıncı, serbest testosteron ve ghrelin ile pozitif korelasyon saptanırken HDL değerleri ile negatif korelasyon saptandı. Ghrelin düzeyleri kontrol grubu ile farklılık göstermemekle beraber, obez ve obez olmayan PKOS grubu karşılaştırıldığında obez grubun düşük ghrelin değerlerine sahip olduğu görüldü ($p=0,028$). Ghrelin ile hiperinsülinizm, serbest ve total testosteron arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Polikistik over sendromu grubunda ghrelin düzeyleri OGTT sonrasında $24,4\pm 10,6$ azalırken kontrol grubunda bu oran $32,9\pm 18,0$ olarak saptandı ($p=0,074$). Serum total IGF1 ve IGFBP3 düzeyleri açısından gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak adölesan yaş grubunda PKOS'lu hastalarda insölin direnci çok sık görölmektedir. Ghrelinin gerek insölin direnci parametreleri, gerekse androjenler ile negatif korelasyon göstermesi hastalığın patofizyolojisinde bu hormonunda rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Polikistik over sendromu, insölin direnci, ghrelin



Abstract:

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the common cause of endocrinopathy in women of reproductive age. There are different opinions about pathogenesis of disease. Ghrelin is a new hormone supposed that may have a role in pathogenesis of PCOS. The aim of this study is to investigate the relationship of insulin resistance with clinic and laboratory features of PCOS in adolescence and ghrelin status in this group.

Body mass index (BMI) and age matched thirty adolescent with PCOS (15 obese and 15 lean) and 20 control subjects (10 obese and 10 lean) were enrolled to the study. Oral glucose tolerance tests were performed both of PCOS and control groups. Serum insulin, glucose, lipids, total and free testosterone, 17 OH progesterone, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, thyroid hormones, insulin like growth factor (IGF)1, insulin like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) and ghrelin levels were studied. At second hour of OGTT serums were collected to investigate effect of glucose loading on ghrelin levels.

Free testosterone, 17 OH progesterone, DHEA-S and HOMA-IR and insulin responses to OGTT were higher in PCOS group than controls. Cardiovascular disease risk factors (insulin resistance, dyslipidemia) were higher in PCOS than non obese control. Prevalence of insulin resistance were %93,3, %46,6 and %50,0 in obese PKOS, non obese PCOS and obese control groups respectively. There wasn't any insulin resistant non obese control subject. Hyperinsulinism was positively correlated with waist to hip ratio, BMI, systolic blood pressure, free testosterone and negatively correlated with ghrelin and HDL. There was no statistically important difference between two main groups regarding ghrelin but obese PCOS group had lower ghrelin levels than lean PCOS group ($p=0,028$). Serum ghrelin levels were negatively correlated with HOMA-IR, free and total testosterone. Decrease ratio of serum ghrelin levels after OGTT were $24,4 \pm 10,6$ and $32,9 \pm 18,0$ in PCOS and control groups respectively ($p=0,074$). There was no difference between main groups regarding IGF1 and IGFBP3.

Conclusion: Adolescents with PCOS have high prevalence of insulin resistance. Obese PCOS patients have higher risks for cardiovascular diseases. Obtained correlations between ghrelin, insulin resistance and androgen levels suggested that ghrelin may have a role in pathogenesis of PCOS.

Key Words: Polycystic ovarian syndrome, insulin resistance, ghrelin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda sık görülen anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize kronik bir hastalıktır.¹²⁸ Adölesan ve erişkin yaş gruplarında PKOS klinik görünümünün benzer olduğu söylenmektedir.¹²² Bununla beraber menarş sonrası üçüncü yılda bile sağlıklı genç kızların %59'unda menstrüel siklüslerin anovülatuar olduğu gösterilmiştir.³ Ayrıca Tanner evrelerine göre hiperandrojenemi kriteri için kesin serum androjen sınır değerleri ortaya konulmamıştır. Bu özellikler göz önüne alındığında adölesan yaş grubunda PKOS'a farklı yaklaşmak gerekebilir.

Obezite ve insülin direnci PKOS'da sık görülmektedir.⁵⁰ Özellikle insülin direncine bağlı olarak bu hastalarda hiperinsülinizm gelişmektedir. Artan insülin androjenlerin yapımını uyarmakta ve hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır.¹³⁶ Patogeneizde rolü olduğu düşünülen bir başka sistem de nöroendokrin sistemdir. Özellikle lüteinizan hormon (LH) artışı ile beraber overlerde androjen salgılanmasının arttığı belirtilmektedir.^{14,148}

Ghreltin 28 aminoasitten oluşan midenin endokrin hücrelerinden salgılanan bir hormondur.⁸⁰ Büyüme hormonu salgılatıcı özelliği dışında glikoz metabolizmasını, besin alımını, vücut ağırlığı ayarını, endokrin pankreas ve over fonksiyonlarını düzenleyici rolü vardır.^{60,100} Son yıllarda ghreltinin üreme fonksiyonu üzerinde rolü olduğuna ilişkin bazı kanıtlar ortaya atılmıştır. Ghreltinin hem kendisinin hem de reseptörünün overlerde bulunması⁹⁴, LH'ü baskılayıcı özellikte oluşu⁵⁶, erişkin yaş grubunda yapılan az sayıda çalışmada PKOS'lu hastalarda azalmış ghreltin düzeyleri tespit edilmesi ve bu durumun insülin direnci ve obezite ile ilişkisine dikkat çekilmesi¹¹¹ hastalığın patogenezinde bu hormonun da rolü olabileceğini düşündürmüştür.

Hastalığın patogenezinde rol oynayan bir başka hormon insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1)'in LH etkisini artırarak hiperandrojenizme yol açtığı gösterilmiş ve PKOS'lu hastalarda serbest IGF1 düzeylerindeki artışa dikkat çekilmiştir.¹³⁷

Bu çalışmanın amacı adölesan yaş grubunda PKOS'lu hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırmak ve bu hasta grubunda ghreltin düzeylerini incelemektir. Ghreltin ile ilgili benzer bir çalışmaya adölesan yaş grubunda rastlanmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu

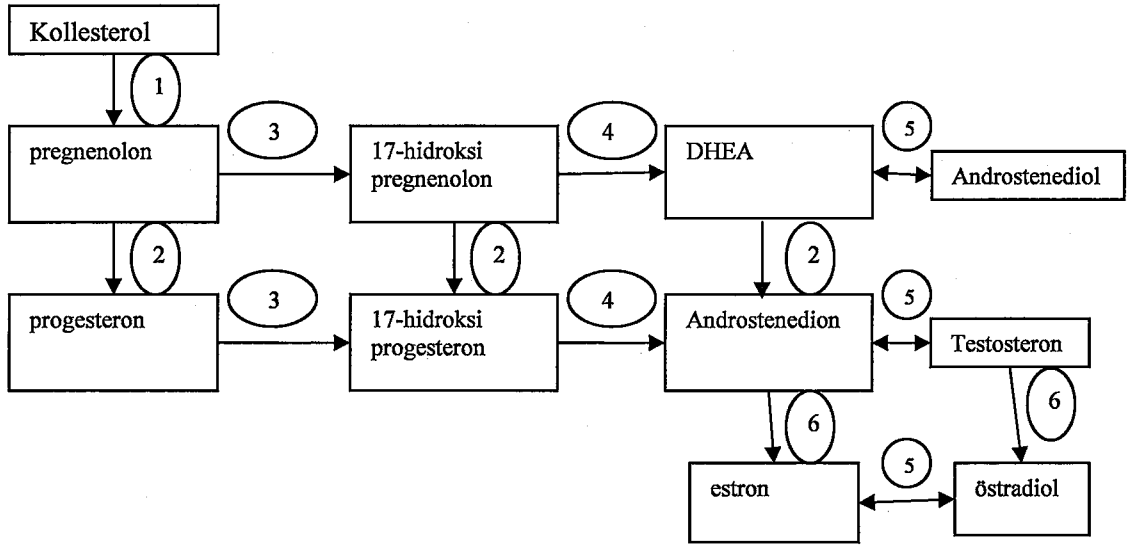
Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır.¹³³ Karmaşık bir hastalık olan PKOS'nun tanımlanmasından bu yana patofizyolojisine yönelik birçok araştırma yapılmasına rağmen etiopatogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla beraber hastalığın insülin direnci ve nöroendokrin bozukluklarla ilişkisi ortaya konmuştur.^{118,136} Üreme çağındaki kadınlarda oldukça sık görülen bu hastalığın patogenezinine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Erişkin yaş gruplarında yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı %4-13 arasında değişmektedir.^{54,63,79} Etnik köken, ırk hastalığın prevalansını etkileyen faktörlerdendir. Prevalans Afrika kökenli Amerikalılarda %8,0, beyazlarda ise %4,8 olarak saptanmıştır.⁸ Meksika kökenli Amerikalılarda ise bu oran %13'e kadar yükselmektedir.⁶³ İran'da adölesan yaş grubunda yapılan bir çalışmada ise hastalığın prevalansı %3 olarak saptanmıştır.⁶⁷ Adölesanlarda görülen daha düşük prevalans bu yaş grubunda PKOS tanısı konulmasındaki zorluklara bağlanmaktadır.

2.1.2. Patofizyoloji

Kadınlarda androjen biyosentezi over ve adrenal bezlerde gerçekleşir. Bütün steroid yapısındaki hormonların ilk sentez basamağında kolesterolden yan zincir kırıcı enzim ve akut steroidojenik düzenleyici protein (Star) aracılığı ile pregnanolon oluşur. Sitokrom p450c17 α ile katalizlenen iki basamaklı bir tepkime sonrası pregnanoldan dehidroepiandrosteron (DHEA) oluşurken, progesterondan androstenedion oluşur. (Şekil 1) Androstenedion ve DHEA teka hücrelerinde lüteinizan hormon (LH) etkisi ile salgılanırlar. Granülosa hücrelerinde ise folikül stimülan hormon (FSH) etkisi ile aromataz enzimi aktif hale geçer ve androstenediondan estron, testosterondan östradiol sentezi gerçekleşir.¹¹ Over içindeki androjen biyosentezinde LH'un çok önemli düzenleyici rolü vardır.¹¹ Ayrıca androjen biyosentezinde teka ve granülosa hücreleri birçok parakrin, otokrin ve hormonal faktörler ile kontrol altında tutulurlar. Androjenler, östrojenler, adrenokortikotropin (ACTH), "Transforming growth factor beta" (TGF β), tümör nekroz faktörü (TNF) ve bazı sitokinler LH etkisini azaltırken, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), insülin, inhibin, prostoglandinler ve anjiyotensin LH etkisi altındaki androjen biyosentezini artırır.¹¹



Şekil 1. Androjen biyosentezi

(1):p450scc (Akut steroidojenik düzenleyici protein ve kolesterol yan zincir kırıcı enzim), (2): 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz, (3): 17 α hidroksilaz, (4):17,20 liyaz, (5):17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, (6): Aromataz.

Polikistik over sendromu patofizyolojisini açıklayacak bazı teoriler ortaya atılmıştır.¹³⁹ Bu teorilerden bazıları aşağıda belirtilmiştir:

- İnsülin etki ve salgılanmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan hiperinsülinizm ve insülin direnci.
- Abartılı LH salgılanmasına yol açan birincil nöroendokrin bozukluklar.
- Over kaynaklı androjen üretiminde artışa yol açan androjen sentez bozuklukları.
- Kortizol metabolizmasındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan artmış adrenal androjen üretimi.

2.1.2.1 İnsülin direnci ve hiperinsülinizmin patogenezdaki rolü

İnsülin direnci ve PKOS arasındaki ilişki çok iyi tanımlanmıştır. Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda normal kadınlara oranla çok yüksek düzeyde insülin direnci saptanmıştır.^{28,47} Obez PKOS'lu kadınlardaki insülin duyarlılığı obez olmayan PKOS'lu kadınlara oranla azalmış olarak bulunmuştur.⁵¹ Obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direnci olmadığını gösteren değişik çalışmalar da vardır.^{39,70} Azalmış insülin duyarlılığına ek olarak PKOS'lu hastalarda β -hücre disfonksiyonu da rapor edilmiştir.¹⁰⁸ Beta hücre disfonksiyonu sonucunda açlıkta insülin salgılanması artarken, toklukta insülin direncini kompanse edecek düzeyde insülin salgılanması gerçekleşmemektedir.¹³⁹ Azalmış postprandial insülin cevabı tip 2 diyabetlerde görülen

β -hücre disfonksiyonunun özelliklerini taşır.¹³⁹ Ayrıca bu hastalardaki hiperinsülinizm bazı araştırmacılar tarafından insülin klirensindeki azalmaya bağlanmıştır.¹⁰⁸

Hiperandrojenizm ve hiperinsülinizm arasındaki ilişki değişik çalışmalarda gösterilmiştir.^{86,149} İnsülinin overlerde androjen yapımını arttırdığını gösteren çok sayıda kanıt olsa da hücresel düzeyde hangi mekanizmaların etkili olduğu tam olarak açıklık kazanmamıştır. İnsülinin, LH aktivitesini artırıcı etkisi olan IGF1'in reseptörleri ile çapraz reaksiyona girebilmesi olası bir mekanizma olarak sunulmuştur.²⁴ İnsülin, IGF1 reseptörlerine karşı 50-500 kat daha az afiniteye sahiptir. Bu nedenle bu etki çok yüksek insülin düzeylerinde ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber hem insülin hem IGF1 reseptörlerinin α ve β subünitlerinden hibrid reseptörlerin varlığı tespit edilmiştir.¹⁰⁷ Bu reseptörler aracılığı ile insülinin androjen yapımında artışa yol açtığı öne sürülmektedir. İnsülinin LH pulsasyonlarının amplitüdünü arttırdığını ancak salınım sıklığında değişikliğe yol açmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte¹⁰⁶ son yıllarda insülin etkisi ile PKOS'da, LH salınım sıklığının da arttığı gösterilmiştir.¹⁵⁰ İnsülinin androjen yapım artışına yol açan bir başka etkisi hem overlerde hem de adrenal bezde sitokrom p450c17a aktivitesini uyarmasıdır.^{106,152} Hiperandrojenizme yol açan diğer iki önemli mekanizma ise insülin etkisi ile seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)1'in hepatik üretiminin azalmasıdır.^{18,55} Azalan SHBG serbest testosteron ve östrojen düzeylerinde ve biyoyararlanımların da artışa yol açarken, azalan IGFBP1 ise serbest IGF1 düzeylerinde artışa yol açmaktadır.

2.1.2.2 Abartılı LH salgılanmasına yol açan birincil nöroendokrin bozukluklar

Polikistik over sendromunun karakteristik özelliklerinden biri de hem bazal hem de gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile uyarılmış aşırı LH salgılanmasıdır. Bu durum PKOS'da artmış androjen salgılanmasının esas sebebi olarak gösterilmiştir.^{14,148} Gonadotropinler üreme sisteminin en önemli üyelerindedir. Menstrüel siklus içerisinde değişik konsantrasyonlardaki östrojenin serum düzeyleri ve hipotalamik GnRH aracılığı ile salgılanmaları düzenlenir. Özellikle GnRH gün içerisinde dalgalanmalar gösterir. Bu dalgalanmalar kaybolup sürekli hal aldığı anda gonadotropin salgılayan hücrelerde reseptörlerde azalma ve duyarsızlık sonucu gonadotropin salgılanması azalmaktadır. GnRH dalgalanma frekansında artış ise LH salgılanmasında artış ile sonuçlanır.¹¹ Opiat

peptidler, β endorfin, anjiyotensin II, serotonin, nöropeptid Y, nörotensin, somatostatin, dopamin, melatonin, norepinefrin, oksitosin ve substans P gibi bazı maddelerin GnRH aktivitesi üzerine değişik etkileri vardır.¹¹ Polikistik over sendromlu kadınlarda opioidlerin ve dopaminin GnRH üzerindeki baskılayıcı etkilerini kaybetmeleri aşırı LH salgılanmasından sorumlu tutulmuştur.^{34,117} Dopamin antagonisti metoklopramid ve opiat reseptör antagonisti nalakson verilen sağlıklı kadınlarda, LH düzeylerinde önemli artışlar kaydedilmesi bu teoriyi desteklemektedir.³⁴ Hipofizer aşırı LH salgılanması ile ilgili birçok hipotez ortaya atılmış olmasına rağmen hiçbiri PKOS'da altta yatan esas nöroendokrin bozukluğu tam olarak açıklayamamaktadır. Over disfonksiyonu için her zaman aşırı LH salgılanması gerekmemektedir. PKOS'lu kadınların yaklaşık üçte birinde aşırı LH salgılanması söz konusudur.⁹ Bu özellik zayıf hastalarda daha belirgindir. Polikistik over sendromu kliniğine sahip hipogonadotropik hastalar da literatürde sunulmuştur.¹³⁰ Tüm bu bulgularla PKOS'da birincil bozukluğun overlerden kaynaklandığı ve aşırı LH salgılanmasının bu bozukluğa ikincil olarak geliştiği varsayılmaktadır.¹³⁹

2.1.2.3 Over kaynaklı androjen üretiminde artışa yol açan androjen sentez bozuklukları

Değişik çalışmalar özellikle insülinin tirozin kinaz aracılı reseptöründeki sinyalizasyon bozukluğu üzerine odaklanmıştır. Tirozin otofosforilasyonu insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini arttırırken, serin fosforilasyonu aktiviteyi azaltır. Fosforillenmiş tirozin, insülin reseptör substratı 1 ve 2'yi (IRS 1 ve 2) aktif hale getirir ve sinyal iletimini başlatmış olur. Polikistik over sendromlu hastaların en az %50'sinde insülin direncine yol açan olası mekanizmanın insülin reseptöründeki aşırı serin fosforilasyonu olduğu düşünölmektedir.⁴⁸ Serin fosforilasyonunu aynı zamanda hem overlerde hem de adrenal bezde sitokrom p450c17 enzim aktivitesinde artışa yol açar. Bu durum androjen yapımında artış ile sonuçlanır.¹⁵³

2.1.2.4. Kortizol metabolizmasındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan artmış adrenal androjen üretimi

Steroidogenez de ki anormal enzim aktivasyonu sonucunda LH'a artmış 17 OH progesteron ve androstenedion cevabı alınmaktadır. Bazı yazarlar buradan yola çıkarak

PKOS patogenezi için alternatif bir model sunmuşlar ve overlerde gonadotropinlere bağımlı artmış androjen üretiminin patogeneizde asıl bozukluk olduğunu ileri sürmüşlerdir.^{14,121} Ayrıca bir çalışmada sitokrom p450c17 ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz (β HSD) enzim aktivitelerinde sırasıyla %500 ve %1000 oranında artış saptanırken 17 β HSD aktivitesinde değişiklik olmadığı gösterilmiş.¹⁰⁵

Patogenezden sorumlu tutulan bir başka mekanizma ise intraüterin dönemde androjenlere maruz kalınmasıdır. Fetal dönemde artan androjenlerin etkisi ile LH programlanmasında bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Bu konu ile yapılan hayvan deneyleri ve klinik deneyimler bir derlemede toplanmıştır. Klinik olarak prenatal dönemde androjene maruz kalmış gruplarda (konjenital adrenal hiperplazi (KAH), annede androjen üreten tümör ya da PKOS varlığı) PKOS geliştiği gösterilmiştir.¹⁴⁶

2.1.3. Genetik

Polikistik over sendromlu hastaların akrabalarında ve bazı izole toplumlarda bu sendromun daha sık görülmesi hastalığın genetik bir temeli olduğunu düşündürmektedir. Yapılan aile çalışmalarında PKOS'lu hastaların kardeşlerinde kontrol gruplarına oranla daha yüksek oranda androjen tespit edilmesi de hastalığın genetik bir zemin üzerinde geliştiğini gösterir.¹

Polikistik over sendromu ile ilişkili olduğu düşünülen bazı aday genlerle ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu genler arasında 17 hidroksilaz/17-20 liyaz enzimlerini kodlayan CYP17, sitokrom p 450 yan zincir kırıcı enzimi kodlayan CYP 11A, 21 hidroksilaz enzimini kodlayan CYP 21, androjen, SHBG, insülin reseptörlerini kodlayan genler, follistatin, calpain 10, tümör nekroz faktörü reseptörü ve peroxisome proliferator-activated receptor-gamma sayılabilir.¹

Polikistik over sendromunun fenotipik olarak çok değişik şekillerde ortaya çıkabilmesi ve tipik Mendel kalıtımının özelliklerini göstermemesi sonucunda hastalığın mültifaktöriyel kalıtım özelliği olduğu görüşü öne çıkmaktadır. Son yıllarda hastalığın genetiği ile ilgili çalışmaların sayısı belirgin olarak artmıştır. Goodarzi ve arkadaşlarının⁶⁴ yapmış olduğu çalışmada 5 α redüktaz tip 1 ve tip 2'yi kodlayan SRD5A1 ve SRD5A2 genlerindeki değişik haplotipler ile PKOS arasında ilişki tespit edilmiştir. Aynı çalışmada SRD5A1 geni ile PKOS'lu kadınlardaki hirsütizm derecesi arasında ilişki tespit edilmiştir.⁶⁴ Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise insülin

reseptör genine yakın bir bölgede 19p13.2 lokalizasyonunda yer alan D19S884 ile PKOS arasında ilişki saptanmıştır.¹³⁴ Follistatin overlerde folikül gelişimi ve olgunlaşmasında rolü olan aktivinin fonksiyonlarını düzenleyen bir proteindir. Follistatin geni ile PKOS arasındaki ilişki daha önce bildirilmiştir.¹⁴⁰ Bununla beraber daha yeni bir çalışmada follistatin genindeki mutasyonlarla PKOS arasında ilişki saptanmamıştır.⁷⁸

Sonuç olarak kalıtsal bir hastalık olduğuna dair birçok kanıt olmasına ve birçok aday gen üzerinde çalışmaların devam etmesine rağmen günümüzde hastalığın genetik etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri

Klinik bulguların büyük bir kısmı kronik anovülasyona ve hiperandrojenizme bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama ve infertilite, kronik anovülasyon nedeni ile ortaya çıkan klinik bulgulardır. Bununla beraber PKOS'lu hastaların yaklaşık %20'sinde menstrüel sikluslar düzenlidir.³² Menstrüel anormallikler bu hastalarda menarş ile başlayıp çok uzun yıllar devam edebilmektedir. Bazı hastalarda ise menstrüel düzensizlik ancak yaş ilerlediğinde ve kilo artışı olduğunda ortaya çıkmaktadır. Birincil amenore ise çok sık görülen bir bulgu olmamasına rağmen başvuru nedenlerinden biri olabilmektedir.¹²⁸ Adölesan yaş grubunda PKOS'lu hastaların yaklaşık %66'sında menstrüel anormallikler vardır ve bu gruptaki hastaların yalnızca üçte biri bu yakınma ile kliniğe başvurmaktadır.¹²²

Hiperandrojenizmin yol açtığı en önemli klinik bulgu hirsütizmdir. Hirsütizm kadınlarda erkek tipi (üst dudak, çene, göğüs, göbek, sırt bölgelerinde) kaba tüylenme olarak tanımlanmaktadır. Ferriman-Gallwey tarafından geliştirilen bir hirsütizm skorlama sistemi ile standardizasyon sağlanmıştır.^{57,68} Ergenlik döneminde hirsütizme yol açan en önemli durum PKOS'dur.¹¹⁵ Hiperandrojenizmin bir başka bulgusu da akne gelişimidir. Akne özellikle adölesan yaş grubunda herhangi bir patoloji olmadan görülebildiği için bu grubun çok dikkatli incelenmesi gerekmektedir. Kız adölesanlarda akne görülmesine karşın genelde hafif seyirlidir. Ciddi düzeyde akneleri olan adölesanların hiperandrojenizm açısından tetkik edilmeleri gerekmektedir. Erkek tipi alopezi hiperandrojenizm ile birlikte görülen diğer bir bulgudur.¹²⁸ Hiperandrojenizme yol açan tek durumun PKOS olmadığı unutulmamalıdır.

Polikistik over sendromunun önemli klinik özelliklerinden biride obezitedir. Hastaların büyük bir çoğunluğu obez ya da fazla kiloludur ve bazen obezite ilk başvuru yakınması olabilmektedir. Dramusic ve arkadaşlarının⁴⁶ bir çalışmasında adölesan dönemde PKOS'da obezite prevalansı %27 olarak saptanmıştır. Obezitenin bir özelliği de android tipte olmasıdır (bel/kalça oranı>0,85). Obezite ile insülin direnci arasında büyük ilişki saptanmıştır. İnsülin direnci olan hastalarda özellikle boyun ve aksiler bölgede hiperpigmentasyon (akantozis nigrikans) görülebilmektedir.¹⁴³

Erişkin yaş grubunda tanımlanmış kriterler adölesan yaş grubu için her zaman geçerli olamamaktadır. Örneğin ilk menarş sonrası 2-3 yıl menstrüel siklusler anovülatuar olabilmektedir.¹⁴³ Bu yaş grubunda hiperandrojenizm bulguları çok daha siliik olabilmektedir. Standardizasyonun sağlanması ve yanlış tanıların önlenmesi amacıyla değişik gruplar arasında yapılan anlaşma toplantısında bazı kriterler belirlenmiştir.¹²³ Pediatrik hastalar için ise aşağıdaki kriterlerden en az dördünün bulunması ile tanı koymanın uygun olacağı belirtilmiştir.¹³⁵

- Menarştan iki yıl sonra devam eden oligomenore amenore
- Hiperandrojenizmin klinik bulguları (persistan akne, ciddi hirsütizm)
- Biyolojik hiperandrojenizm (plazma testosteron>50ng/dl, artmış LH/FSH oranı>2)
- İnsülin direnci, hiperinsülinizm: akantozis nigrikans, abdominal obezite, glikoz intoleransı
- Ultrason ile artmış over boyutları, periferik yerleşimli mikrokistlerin varlığı, artmış stroma

2.1.5 Ayırıcı Tanı ve Laboratuvar

Polikistik over sendromu tanısı, klinik olarak konulan bir hastalık tablosudur. Tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir takım hastalıkları dışlamak için laboratuvar bulgularından yararlanılmaktadır. Ayrıca tedavi seçimi içinde laboratuvar bulguları önem taşır.

Polikistik over sendromu tanısı konulurken bazı adrenal ve hipofizer hastalıkların dışlanması şarttır. Hamilelik, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi gibi hormonal bozukluklar ikincil amenoreye yol açabildiğinden PKOS tanısı konulmadan önce dışlanması gereken tanılar arasında yer alırlar.¹²⁸ Ayırıcı tanı için bu hastalıklara

özel fizik inceleme bulguları da (kuru cilt, zayıf saçlar, galaktore vb...) dikkatle incelenmelidir.

Laboratuvar tetkikleri olarak her hastadan ilk tanı sırasında gebelik testi, tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, 17 OH progesteron, total testosteron, DHEA-S, FSH, LH, estradiol, glikoz ve insülin düzeyleri görülmesi önerilmektedir.¹²⁸

Total testosteron düzeyleri PKOS'da genelde 150ng/dl'nin altındadır. Testosteron seviyesinin 200ng/dl'nin üzerinde bulunduğu hallerde adrenal ya da over kaynaklı tümörlerin araştırılması gerekmektedir.⁴³ Benzer olarak PKOS'da DHEA-S düzeyleri normal ya da hafif yüksek olması beklenirken 800 µg/dl'den yüksek değerler adrenal kaynaklı tümörleri düşündürmelidir.⁴³

Polikistik over sendromlu hastaların %5-30'unda orta dereceli prolaktin yüksekliği rapor edilmiştir.^{58,89} Prolaktin düzeyleri normalin üst sınırının %50'sinden daha yüksek saptanmaz. Prolaktinomalı hastaların polikistik görünümlü overleri olabileceği de bildirilmiştir.¹²⁸

Geç başlangıçlı KAH klinik olarak PKOS taklit edebilir. Ayırıcı tanısı yapılması gereken en önemli hastalıklardan biridir. Özellikle Türkiye gibi akraba evliliklerinin çok yaygın olduğu ülkelerde daha dikkatli olmak gerekir. Ayırıcı tanıda 17 OH progesteron düzeyleri yardımcı olmaktadır. Geç başlangıçlı KAH tanısını dışlamak için 17 hidroksi progesteron düzeyinin 200 ng/dl'den düşük olması yeterlidir. Bu değer 200 ng/dl üzerinde ise 250 µg ile ACTH uyarı testi yapılır. Uyarılmış 17 hidroksi progesteron düzeyi 1000 ng/dl üzerine çıkarsa geç başlangıçlı KAH tanısı konulmuş olur.¹²⁸

Gonadotropin düzeyleri özellikle LH/FSH oranının ikiden yüksek olması PKOS için destekleyici bir bulgudur. Ancak oral kontraseptiflerin gonadotropin düzeylerini etkilediği unutulmamalıdır.

İnsülin direncinin PKOS patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünüldüğünde hastalardaki insülin direncini saptamak tanısız yararının yanı sıra tedavi için de büyük önem taşımaktadır. İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde standart yöntem hiperinsülinemik öglisemik klamp yöntemidir. Ancak bu yöntemin invazif olması nedeni ile çocukluk yaş grubunda uygulanması zordur. Bu nedenle daha az invazif olan çok sayıda yöntem ve formül geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin bir kısmında açlık glikoz ve insülini kullanılırken, bazı yöntemler oral glikoz tolerans testi

yapmayı gerektirir. İnsülin direncini değerlendirmede kullanılan bazı yöntemler aşağıda verilmiştir.¹³⁶

- “Homeostatic assessment model of insülin resistance”:
-HOMA-IR: [Açlık glikozu (mmol/L)xAçlık insülini (U/ml)] /22,5
- “Açlık glikoz/insülin oranı:
-FGIR: Açlık glikozu/Açlık insülini
- “Quantitative Insulin Sensitivity Check Index”
-QUICKI:1/[log(Açlık glikozu)+log (Açlık insülini)]

Çocuklarda ve adölesanlarda açlık glikoz insülin oranını hesaplamanın çok basit bir yöntem olması nedeni ile bu yöntemin kullanılmasını öneren yazarlar vardır. Bu yazarlara göre çocukluk yaş grubunda FGIR<7,0 olmalıdır.¹³¹ Bununla beraber HOMA-IR değerlerinin FGIR değerlerine göre daha güvenilir olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada HOMA-IR için sınır değer 3,16 olarak bildirilmekte ve insülin direnci tanısı için bu değerden yüksek bir değer olması gerektiği bildirilmiştir.⁷⁷

Radyolojik görüntüleme yöntemleri de PKOS tanısı için çok sık kullanılan laboratuvar yöntemleri arasında yer alır. Özellikle suprapubik pelvik ultrasonografi (USG) adölesan yaş grubunda en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Polikistik over sendromunun ultrasonografik tanı kriterleri over boyutlarına ve overlerdeki kist sayısı ve boyutlarına göre değerlendirilmektedir. Çalışmaların büyük bir kısmı erişkin hastalarda yapılmakla beraber adölesan yaş grubunda yaşlara göre over boyutlarının farklılık göstermesi bu çalışmalardaki sınır değerlerin adölesan yaş grubunda kullanılmasını zorlaştırmaktadır.

Erişkinler için yapılan bu çalışmalarda over hacminin 10 ml den daha yüksek olması, periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla kist olması tanı kriteri olarak önerilmektedir.¹⁰ Adölesan yaş grubunda transvajinal ultrason her zaman uygulanamamaktadır. Suprapubik pelvik ultrason ile periferik yerleşimli kistlerin sayısını ve ölçülerini saptamak çok zordur. Bu nedenle bu yaş grubu için ultrasonografik kriter olarak over volümü ölçümünün daha değerli olduğu ancak sınır değerinin 10 ml yerine 7 ml olmasının daha uygun olduğu belirtilmektedir.^{75,120}

2.1.6. Prognoz

Polikistik Over sendromlu kadınlarda %65-80 arasında sikl sler anovülatuar olduğundan infertilite g r lmektedir. Tedavi ile bu grup hastaların büyük kısmında fertilit  sağlanabilmektedir.⁶⁶

Uzun dönem takiplerinde PKOS'lu hastalarda tip II diyabetes mellitus gelişme riski normal topluma oranla yedi kat daha fazla saptanmıştır.^{38,49} Uzun dönem etkilerinden biri de artmış kardiyovasküler hastalık riskidir. Artmış androjen ve insüline eşlik eden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) d ş kliliği PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır.^{31,85} Hiperinsülinizm ve insülin direnci ile ilişkili olarak görülen bir başka risk ise artmış metabolik sendrom prevalansıdır. Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık %46'sında metabolik sendrom g r lmektedir.⁵³

Polikistik over sendromlu hastalar kronik anovülasyon sonucunda baskılanamayan ve sürekli yüksek seviyelerde östrojene maruz kalmaktadırlar. Bu durumda endometrial hiperplazi ve kanser gelişme riski oluşturmaktadır.⁶⁶ Bu hipotezi destekleyen çok sayıda kanıt olmamakla birlikte androstenedion yüksekliliği olanlarda endometriyum kanseri gelişme riskinin 3,6 kat daha fazla oluşu bu hipotezi destekleyen bulgulardır.¹¹⁶ Aynı hipotezden yola çıkararak bu hastalarda ileri yaşlarda meme kanseri riskinin de daha yüksek oranda görülebileceği  ne sürülmüştür. Ancak bu hipotezi kanıtlayan bir veri yoktur.⁶⁶

2.1.7. Tedavi

Polikistik over sendromlu hastaların büyük bir kısmında insülin direnci ve obezite bulunmaktadır. Hastaların daha fazla kilo alması semptomlarda şiddetlenmeye yol açmaktadır. Obeziteyi engellemek için hastaların yaşam şekillerini değiştirmeleri ve diyet yapmaları gerekmektedir. Diyet ile % 5 oranında ağrılık kaybının dahi hiperinsülinizm, hiperandrojenizm üzerine olumu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁹¹ Hastalara doymuş yağ oranı düşük, lifli gıdalardan zengin ve glisemik indeksi düşük karbonhidratlardan oluşan diyet önerilmektedir.⁹¹

Polikistik over sendromlu hastalarda değişik medikal tedavi seçenekleri sunulmuştur. En yaygın kullanılan tedavi yöntemi oral kontraseptiflerdir (OKS). Tedavi için değişik formlarda OKS uygulamaları yapılmıştır. Non androjenik progestinler ile

kombine OKS kullanımı ile menstrüel sıklıklar düzene girmekte ve androjen yapımı azalmaktadır.¹⁴³ Üçüncü kuşak OKS kullanımı hiperandrojenizm bulguları belirgin olan hastalarda kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak OKS'ler, etinil östradiol ve anti androjen özellikli siproteron asetat içermektedir. Bu grup ilaçların Ferriman Gallway hirsütizm skorunda belirgin düzelme sağladığı belirtilmektedir.⁶⁶ Ancak hem desogestrel hem de siproteron asetat ile kombine edilmiş etinil östradiol tedavisinin insülin direncini arttırdığı ve hiperinsülinizme yol açtığı gösterilmiştir.⁹³ Son yıllarda kullanımı hızla artan dördüncü kuşak OKS'ler ise etinil östradiol ve anti androjenik özellikli drospirenon içermektedir. Bu grup ilaçların üçüncü kuşak OKS'lere oranla insülin direncini, lipid profilini, obeziteyi kötüleştirici etkileri bulunmamaktadır.¹⁴³

İnsülin direnci ve hiperinsülinizmin hastalığın patogenezindeki önemi düşünüldüğünde insülin duyarlılığını artırıcı tedavilerin yararlı olacağı düşünülmüştür. Adölesan yaş grubunda en sık kullanılan ilaç metformindir. Metformin birçok araştırmacı tarafından değişik prosedürler ile uygulanmış ve hemen hepsinde obezite, hiperinsülinizm, hiperandrojenizm bulgularında azalma saptanmıştır.^{62,74} İnsülin duyarlılığını arttıran bir başka ilaç tiazolidinedion ile adölesan yaş grubunda yapılmış çalışma yoktur. Erişkinlerde tiazolidinedionun insülin direnci ve hiperandrojenizm üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir.⁵

Antiandrojen kullanımı PKOS için önerilen tedavi seçeneklerinden biridir. Siproteronasetat, etinil östradiol ile kombine olarak kullanılmaya başlanması ile en sık kullanılan antiandrojen tedavi haline gelmiştir. Flutamid ise son yıllarda kullanıma girmiş androjen reseptörünü çekirdek seviyesinde bloke eden bir ajandır. Adölesan yaş grubunda 18 ay 250mg/gün dozunda kullanılması ile hiperandrojenizm bulgularında belirgin düzelme tespit edilmesine karşın adet düzeni, insülin direnci üzerine hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁷⁴ Tedavide kullanılan diğer bir antiandrojen sprinolaktondur. Metformin ile sprinolaktonun karşılaştırıldığı bir çalışmada sprinolaktonun adet düzeni ve hiperandrojenizm üzerine metformine oranla daha iyi yanıt verdiği ancak metabolik anormallikleri düzeltmediği gösterilmiştir.⁵⁹

Son yıllarda değişik özellikteki ilaçların kombinasyonu ile yeni tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunların arasında metformin/flutamid, metformin /flutamid/ etinil östradiol drospirenon, metformin/ etinil östradiol

drospirenon kombinasyonları sayılabilir. Bu kombinasyonların etkileri konusunda çok az sayıda çalışma vardır.¹⁴³

Polikistik over sendromu tedavisindeki tartışmalı konulardan biride tedavi süresidir. Metformin ve flutamid tedavileri kesildikten 3 ay gibi kısa süre sonra androjen seviyelerinin tedavi başındaki değerlere geri döndüğü bildirilmiştir. Bununla beraber siproteron asetat kullanan hastaların tedavi kesilmesinden 24 ay sonra dahi %44'ünde hirsutizm skorunun kötüleşmediği belirtilmektedir. Tüm bu bulguların ışığı altında PKOS'lu hastaların ömür boyu tedavi almaları gerekebileceği vurgulanmaktadır.¹⁴³

2.2 Ghrelin

Büyüme hormonu (BH) salgılanması iki hipotalamik peptid, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin ile düzenlenmektedir. GHRH arkuat nükleustaki nöronlarda sentezlenerek hipotalamik portal venlere dökülür ve hipofizer BH salgılanmasını uyarır. Somatostatin ise bu uyarıyı inhibe ederek BH salgılanmasını engeller. Hipofizde somatotrop hücrelerde GHRH için özel reseptörler vardır. Bu reseptörlere GHRH bağlanması ile siklik AMP düzeylerinde belirgin artış olur.⁷¹ Büyüme hormonu salgılanmasında GHRH dışında bazı sentetik moleküllerinde etkili olduğu görülmüştür. Büyüme hormonu salgılatıcıları (BHs) olarak adlandırılan bu sentetik peptidlerin 1996 yılında farklı bir reseptör aracılığı ile fonksiyon gösterdikleri gösterilmiş ve BHs reseptörünün geni kopyalanmıştır.⁷³ Bu reseptör, GHRH reseptöründen farklı olarak hücre içi ikinci aracı olarak siklik AMP yerine inositol 1,4,5 trifosfatı kullanmakta ve hücre içi kalsiyum düzeylerini arttırarak etki göstermektedir.⁷¹ Büyüme hormonu salgılatıcılarının reseptörünün keşfinden sonra bu reseptörün endojenik bir ligandı olması gerektiği düşünülerek değişik doku gruplarından elde edilen ekstreler ile reseptörün endojen ligandı tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu dokuların arasında mideden elde edilen materyalin, reseptörü belirgin olarak aktive ettiği görülmüş. Çalışmaların sonucunda ghrelin adını verdikleri ligand keşfedilmiştir.⁸⁰

Ghrelin 28 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormondur. Biyolojik olarak aktif hale gelmesi için 3. pozisyondaki serin üzerindeki hidroksil grubunun oktanoik asit ile esterifikasyonu gerekmektedir.⁷¹ Ghrelin salgılayan hücrelerin büyük kısmının midede olmasına rağmen barsaklar, pankreas, hipofiz, böbrek ve plasentada da düşük

seviyelerde ghrelin üretimi olduğu gösterilmiştir.^{4,40,72,81} Mide eksizyonu yapılan farelerde ghrelin üretimini %80 oranında azalması asıl üretim merkezinin mide olduğunu göstermektedir. Ghrelin salgılayan hücreler diğer endokrin bezlerden farklı yapıdadır. Ghrelin bir lümen içine salgılanmaz. Bu hücreler genel olarak lamina propriada kapiller damarlara çok yakın yerleşimlidirler.⁷¹

Ghrelin üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda tek etkisinin BH salgılatmak olmadığı değişik sistemler üzerine farklı metabolik ve fonksiyonel etkileri olduğu gösterilmiştir. Ghrelin BH, ACTH, Kortizol salgılanmasını artırırken tiroid stimulan hormon (TSH), LH, FSH, insülin salgılanması üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Mide asit salgısını ve motilitesini düzenleyici etkisi de bulunmaktadır.⁷¹ Tüm bu etkilerinin yanı sıra en önemli özelliklerinden biri iştah düzenleyici özelliğidir. İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucunda iştah düzenleyici bölge olarak bilinen hipotalamusun arkuat nükleusunda ghrelin içeren nöronlar tespit edilmiştir.⁸⁸ Ghrelin içeren nöronlar iştah açıcı peptidleri uyaran nöropeptid Y ve “agouti-related protein” (AgRP) içeren nöronlara uyarıcı uzantılar gönderir. Ayrıca iştah kapatıcı peptidlerin salgılanmasını sağlayan proopiomelanokortin salgılayan hücrelere de uyarıcı uzantılar gönderir. Ratlarda yapılan bir çalışmada intraventriküler ghrelin enjeksiyonu sonrası aşırı iştah artışı görülürken anti ghrelin IgG verildiğinde iştahın baskılandığı gösterilmiştir.¹⁰³ Ghrelinin iştah açıcı bir nöropeptid olan oreksin salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir.⁷¹

Ghrelin salgılayan hücrelerin pankreasta da bulunması ghrelin ve insülin salgılanması üzerine bazı araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda ortaya tartışmalı sonuçlar çıkmıştır. Bazı araştırmacılar ghrelinin insülin salgılanmasını inhibe ettiğini, diğerleri ise insülin salgılanmasını uyardığını göstermişlerdir.^{22,84,119}

Son yıllarda ghrelinin gonadlarda da tespit edilmesiyle üreme fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Ghrelinin hem sistemik hem de parakrin etki ile üreme fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir.¹⁵ Ratar üzerinde yapılan bir çalışmada ghrelinin intraserebroventriküler uygulanmasından sonra FSH düzeylerinde belirgin bir değişiklik saptanmazken LH düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır.⁵⁶ Ghrelinin over ve testis dokusunda immünohistokimyasal yöntemlerle hem kendisinin hem de reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır. Bu bulgu ghrelinin üreme fonksiyonları üzerine parakrin bir rolü olduğunu düşündürmektedir.⁹⁴

2.3 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I Ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ve IGFBP'ler birçok biyolojik ve metabolik fonksiyonu olan oldukça karmaşık bir sistemin parçalarıdır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, 70 aminoasitten oluşan, B, C, A ve D alanlarından oluşan tek zincirli bir polipeptid yapısında bir hormondur. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, %99 oranında IGFBP'lere bağlanmış olarak dolaşımında görülür.⁴² Büyük bir kısmı karaciğerde BH uyarısı ile sentezlenen IGF-1'in hücresele büyüme, çoğalma, farklılaşma apoptozise karşı korunmada değişik fonksiyonları vardır. Karaciğer dışında akciğer, böbrek, timus, dalak, kalp, kas ve gonadlarda da sentezlenebilmektedir.^{87,101,114} Somatotropik aksta üçüncü hormon olan IGF1 somatik büyümede anahtar rol oynamaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörünün kas, over, hipofiz, beyin gibi çok farklı organlarda dağılım göstermesi çok farklı fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir.^{20,41,142,144}

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I'in GnRH üzerine direk düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Aynı zamanda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın değişik basamaklarında rol oynadığı gösterilmiştir. Somatotropik aksta da önemli fonksiyonları olduğu göz önüne alındığında, IGF1'in somatik büyüme ve üreme fonksiyonları arasında köprü rolü oynadığı düşünülmektedir.³⁷

Daha önce yapılan çalışmaların ışığı altında IGF1'in PKOS patogenezinde rol oynadığı görülmüştür. Polikistik over sendromunda IGFBP1 miktarı azalmakta ve dolayısı ile serbest IGF1 miktarı artmaktadır.¹³⁷ Overlerde IGF1'in artmış LH ile birlikte hiperandrojenizme yol açtığı gösterilmiştir.⁶⁵

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Haziran 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda PKOS tanısı alan 62 adölesan incelendi. Bu hastalardan metformin kullanan 12, OKS kullanan 10, hipotiroidi saptanan 2, hiperprolaktinemi saptanan 4 ve dosya bilgileri yetersiz olan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 30 adölesan (15 obez olmayan, 15 obez) ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kız adölesan (10 obez olmayan, 10 obez) çalışmaya alındı.

Aşağıdaki beş kriterden dördünün varlığında PKOS tanısı konuldu:¹³⁵

- İlk menarştan iki yıl sonra devam eden oligomenore amenore
- Hiperandrojenizmin klinik bulguları (persistan akne, ciddi hirsütizm)
- Biyolojik hiperandrojenizm (plazma testosteron>50ng/dl, artmış LH/FSH oranı>2)
- İnsülin direnci, hiperinsülinizm: akantozis nigrikans, abdominal obezite, glikoz intoleransı
- Ultrason ile artmış over boyutları, periferik yerleşimli mikrokistlerin varlığı, artmış stroma

Çalışmaya giren tüm adölesan ailelerinden izinli onay formu alındı.

Hastaların oligomenore, amenore öyküsü sorgulandı. Fizik inceleme bulgularından vücut ağırlığı, boy, ideal ağırlık, rölatif ağırlık (% ideal ağırlık), vücut kitle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı, akantozis nigrikans varlığı kaydedildi. Yenilenmiş Ferriman Gallwey skorlama sistemine göre tüm çalışma grubuna hirsütizm skorlaması yapıldı, skor 8 ve üzerinde ise hirsütizm tanısı konuldu.^{57,68} Obezite kriteri olarak rölatif ağırlığın %120 ve üzeri olması ya da VKİ yaş ve cinsiyetine göre 85. persantilin üzerinde olması kullanıldı.

Tüm adölesanların over hacimleri (En x Boy x Derinlik) x 0,523 formülü kullanılarak suprapubik pelvik ultrason ile hesaplandı¹⁰⁴ ve periferik yerleşimli kist varlığı araştırıldı. Adölesan yaş grubu için over boyutu 7 ml ve üzerinde ise PKOS lehine yorumlandı.^{75,120}

Her iki gruptan serumlar foliküler fazda (spontan ya da progesteron ile uyarılmış menarşın 3-5. günleri arasında) toplandı. Her iki gruba da üç günlük 300gr/gün karbonhidrat içeren diyet sonrası bir gecelik açlığı takiben oral glikoz tolerans testi

(OGTT) yapıldı. Test sırasında ilk kan sabah saat 08.00-09.00 saatleri arasında alındı. Test sırasında alınan ilk serumdan glikoz ve insülin dışında lipidler (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), total testosteron, serbest testosteron, FSH, LH, östradiol, total tiroksin (TT4), TSH, prolaktin, IGF1 ve IGFBP3 çalışıldı. Test öncesinde ve sonunda serum ghrelin düzeylerini ölçmek amacıyla kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra 1 saat içinde 4°C’de, 5000 devirde, 5 dakika santrifüj edilerek (Jouan CR3) serumlar ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışılincaya kadar -80°C’de saklandı. Geç başlangıçlı KAH dışlanması için serum 17 OH progesteron düzeyi ölçüldü ve elde edilen değer 2,0ng/ml ve üzerinde bulunduğu ACTH uyarı testi yapıldı. Test sırasında 17 OH progesteron düzeyi 10 ng/ml altında kalan adölesanlarda KAH ekarte edildi.¹²⁸ Prolaktin seviyeleri yüksek olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İnsülin direncini belirlemek için OGTT’de elde edilen insülin değerlerinin toplamının 300 µU/mL üzerinde olması tanı kriteri olarak kullanıldı.^{92,151}

Oral glikoz tolerans testinin 120. dakikasında PKOS [n=22 (obez 13, obez olmayan 9)] ve kontrol gruplarından [n=15 (obez 8, obez olmayan 7)] ghrelin için serum ayrıldı. Bazal ghrelin ve 120. dakika ghrelin düzeyleri arasında ki düşüş yüzdesi hesaplanarak gruplar arasında OGTT sonrası ghrelin değerlerinde farklılıklar araştırıldı.

Estradiol, FSH, LH, total testosteron, DHEA-S, insülin, “immünochemiluminescence assay” (ICMA), 17 OH progesteron ve serbest testosteron ise “Diagnostic Systems Laboratories (DSL)” kit ile “radioimmunoassay” (RIA) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Total kolesterol, trigliserid, HDL “Roche/Hitachi autamated clinical chemistry analyzer MOD/D” sistemi kullanılarak çalışıldı.

Total ghrelin Linco RIA kit, IGF1 ve IGFBP3 “immulite 2500 Analyzer” ile ICMA yöntemi ile çalışıldı.

Çalışma için yerel etik komiteden onay alındı.(29.03.2005) Proje Ondokuz Mayıs Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklendi. (Proje no: T-485, Karar no:2006/33-34)

İstatistiksel değerlendirmeler:

İstatistik incelemeleri SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışılan tüm parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri tablo olarak verildi. Serum ghrelin düzeyi ile serum androjen, LH, FSH, estradiol, IGF1, IGFBP3, lipid düzeyleri, FGIR, HOMA-IR, VKİ, yaş arasındaki korelasyona parametrik testlerden “Pearson’s

test” kullanılarak bakıldı. Aynı parametreler için “çoklu regresyon analizi” uygulandı. Obez, obez olmayan PKOS, obez ve obez olmayan hasta gruplarının klinik ve laboratuvar parametreleri “one way ANOVA” ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak fark saptanan normal dağılım gösteren alt grup parametreleri Tukey test göstermeyenler Tamhane analiz yöntemleri ile karşılaştırıldı.



4. BULGULAR

Polikistik over sendromlu hasta ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri aşağıda verilmiştir (Tablo I). Yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, bel/kalça oranı incelendiğinde iki ana grup arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı. Kontrol grubuna oranla PKOS'lu hasta grubunda akantozis nigrikans görülme sıklığı daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Hiperandrojenizm bulguları hasta grubunda %90 oranında saptanırken (hirsütizm %80, akne %10) kontrol grubunda hiperandrojenizm klinik bulgusu olan hasta yoktu. Hasta grubunda LH/FSH oranı, sağ ve sol over hacimleri, serum 17 hidroksi progesteron, DHEA-S, LDL ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Tiroksin düzeyleri her iki grupta da normal referans aralığında olmakla beraber hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Tiroid stimulan hormon düzeyleri arasında fark saptanmadı. Total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri hasta grubunda daha yüksek saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. İnsülin direnci hasta grubunun %70'inde saptanırken kontrol grubunun %25'inde görüldü. İnsülin direnci kontrol grubunda yalnız obezlerde saptandı. Hasta grubunda insülin direnci parametrelerinden HOMA-IR ve OGTT sırasında elde edilen insülin değerlerinin toplamı anlamlı derecede yüksek, FGIR değerleri önemli derecede düşük saptandı.

Alt gruplar arasında yaş açısından farklılık yoktu. Hem obez PKOS, hem obez olmayan PKOS grubunda total testosteron, DHEA-S, total kolesterol, 17 OH progesteron düzeyleri daha yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. Alt gruplar arasında VKİ, % ideal ağırlık, sistolik ve diyastolik kan basınçları, hirsütizm skoru, akantozis nigrikans görülme oranları, LH/FSH oranları, serbest testosteron, TT4, HDL, LDL, HOMA-IR, FGIR, OGTT insülin değerleri toplamı, sağ ve sol over hacimleri arasında istatistiksel olarak önemli fark saptandı. İstatistiksel fark saptanan parametreler için gruplar ikili olarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

Tanı kriterleri açısından incelendiğinde PKOS tanısı alan hastaların %86,6'sında oranında adet düzensizliği, %90'ında hiperandrojenizm bulgusu (klinik ya da laboratuvar olarak) saptandı. Hastaların %76,7'sinde LH/FSH oranı ikiden yüksek saptandı. Ultrasonografik incelemede hastaların tümünde PKOS bulgusu saptandı. Her

iki over hacminde büyüme 20 hastada (%66,7) saptanırken tek taraflı büyüme 8 hastada (%26,7) saptandı. İki hastada ise over hacimleri normal olmakla beraber periferik yerleşimli çok sayıda kist görüldü.

Tablo I. PKOS ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

	<i>PKOS (n=30)</i>	<i>KONTROL (n=20)</i>	<i>p</i>
Yaş*	15,24±1,06	15,15±1,26	0,786
VKİ (kg/m²)*	26,54±7,24	26,00±6,71	0,933
% ideal ağırlık*	133,90±36,30	134,94±37,23	0,793
SKB (mmHg)*	122,00±19,59	118,25±14,44	0,467
DKB (mmHg)*	77,50±12,22	75,7±9,63	0,593
Hirsütizm skoru*	12,13±7,56	0,90±2,07	0,001
Bel/kalça oranı*	0,81±0,10	0,78±0,21	0,391
Akantozis nigrikans	%40,0 (12/30)	%15,0 (3/20)	0,055
Adet düzensizliği	%86,6 (26/30)	%0,0 (0/20)	0,001
LH/FSH oranı	2,80±1,41	0,97±0,51	0,001
Total testosteron (ng/ml)	0,80±0,56	0,65±0,34	0,407
Serbest testosteron (pg/ml)	2,52±1,64	1,94±1,29	0,222
DHEA-S (µg/dl)	191,38±104,07	126,43±84,74	0,028
17 OH progesteron (ng/ml)	3,29±1,77	2,57±2,28	0,230
TT4 (µg/dl)	8,22±1,28	9,18±1,29	0,015
TSH (µIU/ml)	2,30±1,43	2,25±1,00	0,899
HDL(mg/dl)	45,26±11,69	46,84±14,56	0,688
LDL(mg/dl)	90,34±29,61	71,56±25,10	0,032
Total kolesterol(mg/dl)	157,30±29,49	135,60±27,72	0,015
Trigliserid (mg/dl)	105,42±55,62	83,26±32,35	0,128
Sağ over hacmi (ml)	11,57±5,0	4,72±1,04	0,001
Sol over hacmi (ml)	8,79±3,03	5,24±0,83	0,001
İnsülin direnci sıklığı	%70 (21/30)	%25 (5/20)	0,003
OGTT insülin toplam değeri*	485,60±294,74	308,16±204,50	0,024
FGIR	5,73±3,47	8,62±5,24	0,025
HOMA-IR	4,11±2,91	2,72±2,30	0,080
Ghrelin (pg/ml)	1060,02±355,09	1048,06±317,66	0,907
IGF1	282,29±80,14	331,15±107,92	0,085
IGFBP3	5,10±0,76	4,94±1,11	0,582

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, TT4: total tiroksin, DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat, HDL: "High density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", OGTT: Oral glikoz tolerans testi, FGIR: Açlık glikoz/insülin oranı, HOMA-IR: "Homeostatic assessment of insülin resistance" IGF: "insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

* Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Obez PKOS ve obez kontrol grupları karşılaştırıldığında VKİ, %ideal ağırlık, sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel olarak farklı değildi. Bel/kalça oranı 0,85 üzerinde olanların oranı obez PKOS grubunda %46,66 iken obez kontrol grubunda %20 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p=0,174$). Akantozis nigrikans obez PKOS grubunda daha yüksek oranda saptandı. Obez PKOS grubunda serbest testosteron düzeyi, LH/FSH oranı sağ ve sol over hacimleri obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksekti. Obez PKOS grubunda insülin direncine daha sık rastlandı. İnsülin direncini gösteren FGIR, HOMA-IR, OGTT insülin toplamı iki grup arasında istatistiksel olarak önemli derecede farklı bulundu (Tablo II).

Obez olmayan PKOS ve obez olmayan kontrol grupları karşılaştırıldığında VKİ, % ideal ağırlık, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından önemli fark bulunmadı. Hirşutizm skoru hasta grubunda daha yüksek bulundu. Laboratuvar parametrelerinden LH/FSH oranı, sağ ve sol over hacimleri hasta grubunda daha yüksekti. Serum LDL düzeyi obez olmayan PKOS grubunda daha yüksek saptanmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. Obez olmayan PKOS grubunda insülin direnci saptananların oranı kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekti. Ancak insülin direnci parametreleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı. (Tablo III).

Obez PKOS ve Obez olmayan PKOS'lu hastalar karşılaştırıldığında hirşutizm skoru açısından önemli fark yoktu. Obez PKOS grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları daha yüksek bulundu. Obez PKOS grubunda akantozis nigrikans görülme oranı da daha yüksekti. Her iki grupta da adet düzensizliği görülme oranı benzerdi. Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında obez PKOS grubunda serbest testosteron düzeyi daha yüksek saptandı. Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu. Obez PKOS grubunda obez olmayan PKOS grubuna göre yüksek oranda insülin direnci saptandı (Tablo IV).

Tablo II. Obez PKOS ve Obez kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Obez PKOS</i>	<i>Obez Kontrol</i>	p
Yaş*	14,90±0,90	14,98±1,55	0,998
VKİ (kg/m²)*	32,67±4,97	31,63±4,75	0,898
% ideal ağırlık*	158,50±23,71	161,89±25,63	0,980
Bel/kalça oranı	0,86±0,10	0,81±0,12	0,325
SKB (mmHg)*	127,50±17,25	125,56±16,67	0,702
DKB (mmHg)*	78,33±11,14	80,55 ±8,81	0,992
Hirsütizm skoru*	13,58±9,71	1,89±2,85	0,001
Akantozis nigrikans	%73,33 (11/15)	%30,00 (3/10)	0,032
Adet düzensizliği	%86,66 (13/15)	%0,00 (0/10)	0,001
LH/FSH oranı	2,96±2,01	0,87±0,44	0,009
T. testosteron (ng/ml)	0,91±0,45	0,68±0,46	0,961
S. testosteron (pg/ml)	4,24 ±2,21	1,34 ±0,61	0,004
DHEA-S (µg/dl)	183,03±104,71	115,71±24,68	0,302
17OHprogesteron (ng/ml)	3,26±1,89	1,71±1,22	0,150
TT4 (µg/dl)	8,40±1,58	9,69±1,15	0,031
TSH (µIU/ml)	2,53±1,84	2,53±0,67	0,701
HDL(mg/dl)	44,88±11,94	35,61±10,88	0,978
LDL(mg/dl)	97,96±40,02	75,58±38,88	0,299
Total kolesterol(mg/dl)	165,66±31,03	129,66±43,68	0,124
Trigliserid (mg/dl)	115,50±64,28	91,83±22,83	0,762
Sağ over hacmi (ml)	12,85±2,62	4,76±0,79	0,001
Sol over hacmi (ml)	11,20±1,69	5,01±1,03	0,001
İnsülin direnci sıklığı	%93,3 (14/15)	%50,0 (5/10)	0,013
OGTT insülin toplam*	670,38±317,34	406,48±294,64	0,020
FGIR*	3,44±1,53	6,30±3,51	0,233
HOMA-IR*	5,97±3,09	3,51±3,03	0,048
Ghrelin* (pg/ml)	888,7±330,4	1020,4±226,0	0,766
IGF1* (ng/ml)	291,00±87,06	327,11±133,87	0,807
IGFBP3* (µg/ml)	5,39±0,63	4,44±0,92	0,050

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, TT4: total tiroksin, DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat, HDL: "High density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", OGTT: Oral glikoz tolerans testi, FGIR: Açlık glikoz/insülin oranı, HOMA-IR: "Homeostatic assessment of insülin resistance" IGF: "insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

* Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo III. Obez olmayan PKOS ve obez olmayan kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Obez olmayan PKOS</i>	<i>Obez olmayan kontrol</i>	p
Yaş*	15,45±1,26	15,37±0,96	0,945
VKİ (kg/m²)*	20,39±2,16	20,41±1,54	0,898
% ideal ağırlık*	97,00±10,01	100,29±9,96	0,989
SKB (mmHg)*	113,75±9,16	110,71±9,32	0,999
DKB (mmHg)*	70,00±7,55	71,42±6,90	0,992
Hirsütizm skoru*	11,50±7,84	0,00±0,00	0,001
Akantozis nigrikans	%6,66 (1/15)	%0,00 (0/10)	0,060
Adet düzensizliği	%86,66 (13/15)	%0,00 (0/10)	0,001
LH/FSH oranı	3,11±0,92	1,15±0,79	0,001
T. testosteron (ng/ml)	0,88±0,79	0,54±0,15	0,782
S. testosteron (pg/ml)	1,84±0,85	1,56±0,53	0,788
DHEA-S (µg/dl)	233,44±65,77	110,89±91,28	0,167
17OHprogesteron (ng/ml)	2,91±1,37	1,83±0,28	0,557
TT4 (µg/dl)	8,47±0,73	8,40±1,42	0,523
TSH (µIU/ml)	1,61±0,94	2,09±1,29	0,805
HDL(mg/dl)	52,01±13,19	43,92±8,84	0,503
LDL(mg/dl)	80,34±17,09	60,37±15,84	0,072
Total kolesterol(mg/dl)	150,44±13,11	121,25±26,96	0,660
Trigliserid (mg/dl)	86,22±45,81	84,75±35,53	0,776
Sağ over hacmi (ml)	11,15±5,13	3,95±0,90	0,001
Sol over hacmi (ml)	8,16±2,82	5,27±0,67	0,001
İnsülin direnci sıklığı	%46,6 (7/15)	%0,0 (0/15)	0,011
OGTT insülin toplam*	300,82±77	209,84±66,96	0,760
FGIR*	8,03±3,36	10,70±5,82	0,286
HOMA-IR*	2,25±0,78	1,94±0,80	0,986
Ghrelin* (pg/ml)	1244,5±289,4	1072,9±393,6	0,577
IGF1* (ng/ml)	272,92±74,29	334,80±85,64	0,413
IGFBP3* (µg/ml)	4,78±0,78	5,39±1,11	0,327

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, TT4: total tiroksin, DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat, HDL: "High density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", OGTT: Oral glikoz tolerans testi, FGIR: Açlık glikoz/insülin oranı, HOMA-IR: "Homeostatic assessment of insülin resistance" IGF: "insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

* Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo IV. Obez ve obez olmayan PKOS gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Obez PKOS</i>	<i>Obez olmayan PKOS</i>	p
Yaş*	14,90±0,90	15,45±1,26	0,378
VKİ (kg/m²)*	32,67±4,97	20,39±2,16	<0,001
% ideal ağırlık*	158,50±23,71	97,00±10,01	<0,001
SKB (mmHg)*	127,50±17,25	113,75±9,16	0,001
DKB (mmHg)*	78,33±11,14	70,00±7,55	0,018
Hirsütizm skoru*	13,58±9,71	11,50±7,84	0,539
Akantozis nigrikans	%73,33 (11/15)	%6,66 (1/15)	0,001
Adet düzensizliği	%86,66 (13/15)	%86,66 (13/15)	0,989
LH/FSH oranı	2,96±2,01	3,11±0,92	0,615
T. testosteron (ng/ml)	0,91±0,45	0,88±0,79	0,992
S. testosteron (pg/ml)	4,24 ±2,21	1,84±0,85	0,009
DHEA-S (µg/dl)	183,03±104,71	233,44±65,77	1,000
17OHprogesteron (ng/ml)	3,26±1,89	2,91±1,37	0,888
TT4 (µg/dl)	8,40±1,58	8,47±0,73	0,808
TSH (µIU/ml)	2,53±1,84	1,61±0,94	0,257
HDL(mg/dl)	44,88±11,94	52,01±13,19	0,055
LDL(mg/dl)	97,96±40,02	80,34±17,09	0,139
Total kolesterol(mg/dl)	165,66±31,03	150,44±13,11	0,577
Trigliserid (mg/dl)	115,50±64,28	86,22±45,81	0,332
Sağ over hacmi (ml)	12,85±2,62	11,15±5,13	0,189
Sol over hacmi (ml)	11,20±1,69	8,16±2,82	0,302
İnsülin direnci oranı	%93,3 (14/15)	%46,6 (7/15)	0,005
OGTT insülin toplam*	670,38±317,34	300,82±77	0,001
FGIR*	3,44±1,53	8,03±3,36	0,006
HOMA-IR*	5,97±3,09	2,25±0,78	0,001
Ghrelın* (pg/ml)	888,7±330,4	1244,5±289,4	0,028
IGF1* (ng/ml)	291,00±87,06	272,92±74,29	0,959
IGFBP3* (µg/ml)	5,39±0,63	4,78±0,78	0,253

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, TT4: total tiroksin, DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat, HDL: "High density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", OGTT: Oral glikoz tolerans testi, FGIR: Açlık glikoz/insülin oranı, HOMA-IR: "Homeostatic assessment of insülin resistance" IGF: "insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

* Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo V. Obez PKOS ve obez olmayan kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Obez PKOS	Obez olmayan kontrol	p
Yaş*	14,90±0,90	15,37±0,96	0,808
VKİ (kg/m²)*	32,67±4,97	20,41±1,54	0,001
% ideal ağırlık*	158,50±23,71	100,29±9,96	0,001
SKB (mmHg)*	127,50±17,25	110,71±9,32	0,004
DKB (mmHg)*	78,33±11,14	71,42±6,90	0,014
Hirsutizm skoru*	13,58±9,71	0,00±0,00	0,001
Akantozis nigrikans	%73,33 (11/15)	%0,00 (0/10)	0,001
Adet düzensizliği	%86,66 (13/15)	%0,00 (0/10)	0,001
LH/FSH oranı	2,96±2,01	1,15±0,79	0,007
T. testosteron (ng/ml)	0,91±0,45	0,54±0,15	0,639
S. testosteron (pg/ml)	4,24 ±2,21	1,56±0,53	0,036
DHEA-S (µg/dl)	183,03±104,71	110,89±91,28	0,169
17OHprogesteron (ng/ml)	3,26±1,89	1,83±0,28	0,232
TT4 (µg/dl)	8,40±1,58	8,40±1,42	0,488
TSH (µIU/ml)	2,53±1,84	2,09±1,29	0,852
HDL(mg/dl)	44,88±11,94	43,92±8,84	0,588
LDL(mg/dl)	97,96±40,02	60,37±15,84	0,017
Total kolesterol(mg/dl)	165,66±31,03	121,25±26,96	0,077
Trigliserid (mg/dl)	115,50±64,28	84,75±35,53	0,049
Sağ over hacmi (ml)	12,85±2,62	3,95±0,90	0,001
Sol over hacmi (ml)	11,20±1,69	5,27±0,67	0,001
İnsülin direnci sıklığı	%93,3 (14/15)	%0,0 (0/15)	0,001
OGTT insülin toplam*	670,38±317,34	209,84±66,96	0,001
FGIR*	3,44±1,53	10,70±5,82	0,001
HOMA-IR*	5,97±3,09	1,94±0,80	0,001
Ghrelın* (pg/ml)	888,7±330,4	1072,9±393,6	0,505
IGF1* (ng/ml)	291,00±87,06	334,80±85,64	0,679
IGFBP3* (µg/ml)	5,39±0,63	5,39±1,11	0,909

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı LH: Lütteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, TT4: total tiroksin, DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat, HDL: "High density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", OGTT: Oral glikoz tolerans testi, FGIR: Açlık glikoz/insülin oranı, HOMA-IR: "Homeostatic assessment of insülin resistance" IGF: "insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tablo VI. Obez olmayan PKOS ve obez kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Obez olmayan PKOS</i>	<i>Obez kontrol</i>	p
Yaş*	15,45±1,26	14,98±1,55	0,578
VKİ (kg/m²)*	20,39±2,16	31,63±4,75	0,001
% ideal ağırlık*	97,00±10,01	161,89±25,63	0,001
SKB (mmHg)*	113,75±9,16	125,56±16,67	0,010
DKB (mmHg)*	70,00±7,55	80,55 ±8,81	0,012
Hirsütizm skoru*	11,50±7,84	1,89±2,85	0,001
Akantozis nigrikans	%6,66 (1/15)	%30,00 (3/10)	0,010
Adet düzensizliği	%86,66 (13/15)	%0,00 (0/10)	0,001
LH/FSH oranı	3,11±0,92	0,87±0,44	0,001
T. testosteron (ng/ml)	0,88±0,79	0,68±0,46	0,995
S. testosteron (pg/ml)	1,84±0,85	1,34 ±0,61	0,192
DHEA-S (µg/dl)	233,44±65,77	115,71±24,68	0,301
17OHprogesteron (ng/ml)	2,91±1,37	1,71±1,22	0,402
TT4 (µg/dl)	8,47±0,73	9,69±1,15	0,002
TSH (µIU/ml)	1,61±0,94	2,53±0,67	0,925
HDL(mg/dl)	52,01±13,19	35,61±10,88	0,043
LDL(mg/dl)	80,34±17,09	75,58±38,88	0,787
Total kolesterol(mg/dl)	150,44±13,11	129,66±43,68	0,780
Trigliserid (mg/dl)	86,22±45,81	91,83±22,83	0,934
Sağ over hacmi (ml)	11,15±5,13	4,76±0,79	0,001
Sol over hacmi (ml)	8,16±2,82	5,01±1,03	0,009
İnsülin direnci sıklığı	%46,6 (7/15)	%50,0	0,870
OGTT insülin toplam*	300,82±77	406,48±294,64	0,136
FGIR*	8,03±3,36	6,30±3,51	0,245
HOMA-IR*	2,25±0,78	3,51±3,03	0,138
Ghrelin* (pg/ml)	1244,5±289,4	1020,4±226,0	0,374
IGF1* (ng/ml)	272,92±74,29	327,11±133,87	0,553
IGFBP3* (µg/ml)	4,78±0,78	4,44±0,92	0,805

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimülan hormon, TSH: Tiroid stimülan hormon, TT4: total tiroksin, DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat, HDL: "High density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", OGTT: Oral glikoz tolerans testi, FGIR: Açlık glikoz/insülin oranı, HOMA-IR: "Homeostatic assessment of insülin resistance" IGF: "insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

* Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Klinik özellikler açısından obez PKOS ve obez olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ, % ideal ağırlık, hirsütizm skoru, sistolik ve diyastolik kan basınçları, akantozis nigrikans görülme sıklığı hasta grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Obez PKOS grubunda serum serbest testosteron, LDL düzeyleri daha yüksek, HDL düzeyleri daha düşük saptandı. Obez PKOS grubundaki hastaların over hacimleri daha büyüktü. Obez PKOS grubunda obez olmayan kontrol grubuna göre çok yüksek oranda insülin direnci saptandı. (Tablo V).

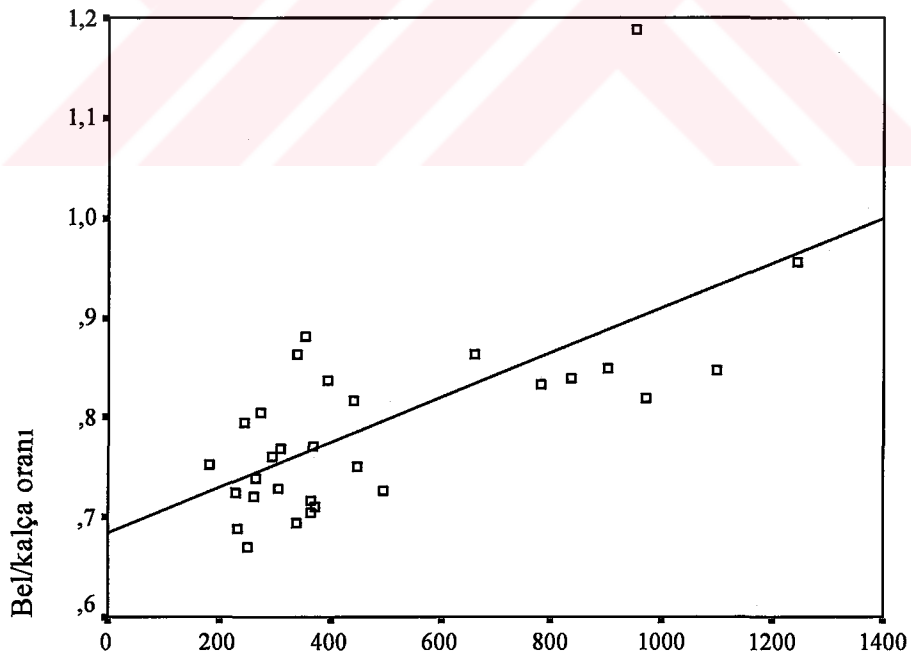
Obez olmayan PKOS ve obez kontrol grupları karşılaştırıldığında obez kontrol grubunda VKİ'nin çok daha yüksek olmasına rağmen, akantozis nigrikans görülme oranı, sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel olarak farklı değildi. Hirsütizm skoru, adet düzensizliği görülme oranı, LH/FSH oranı, sağ ve sol over hacimleri, obez olmayan PKOS grubunda obez kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. İnsülin direnci görülme oranları ve insülin direnci parametreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo VI).

Hasta grubunda oral glikoz tolerans testinde elde edilen beş serum insülin değerinin toplamı ile değişik klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlara bakıldı. Klinik parametreler arasında özellikle, bel/kalça oranı ve VKİ ile önemli korelasyon saptandı (Şekil 2 ve 3). Sistolik kan basıncı ile pozitif korelasyon bulunduğu halde (Şekil 4), diyastolik kan basıncı korelasyon yoktu. Hirsütizm skoru, sağ ve sol over hacimleri ile korelasyon saptanmadı. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında LH/FSH oranı, total testosteron, 17 hidroksi progesteron, DHEA-S ile önemli korelasyon bulunmazken serbest testosteron (Şekil 5) ile belirgin korelasyon saptandı. Serum lipidleri arasında HDL ile negatif korelasyon saptanırken total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri ile korelasyon saptanmadı. İlgili parametrelerin korelasyon katsayıları r ve p değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo VII).

Tablo VII. OGTT insülin toplamı ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon katsayıları

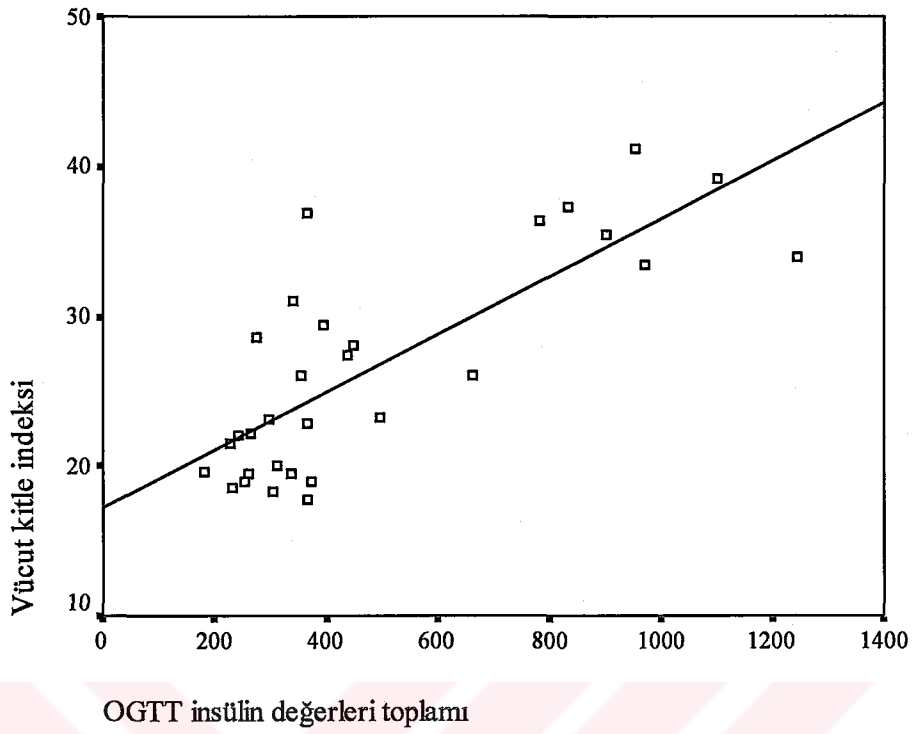
	r	p		r	p
VKİ	0,785	0,001	Total testosteron	-0,023	0,906
Bel/kalça oranı	0,657	0,001	Serbest testosteron	0,620	0,001
SKB	0,708	0,001	DHEA-S	0,138	0,476
DKB	0,287	0,124	HDL	-0,457	0,022
Hirsütizm skoru	0,169	0,373	LDL	0,114	0,586
Sağ over hacmi	-0,115	0,544	Total kolesterol	0,023	0,912
Sol over hacmi	-0,024	0,899	Trigliserid	0,293	0,146
LH/FSH oranı	-0,299	0,108	IGF1	0,096	0,684
17 OH progesteron	0,059	0,766	IGFBP3	0,314	0,111

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, LH: lüteinizan hormon, FSH: folikül stimulan hormon, HDL: "high density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

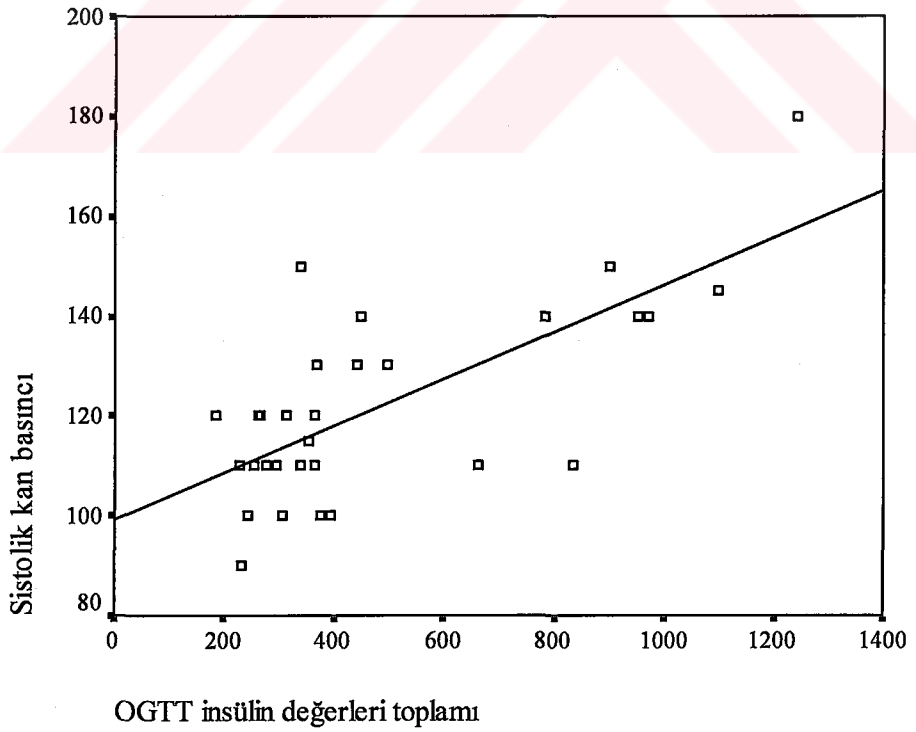


OGTT insülin değerleri toplamı

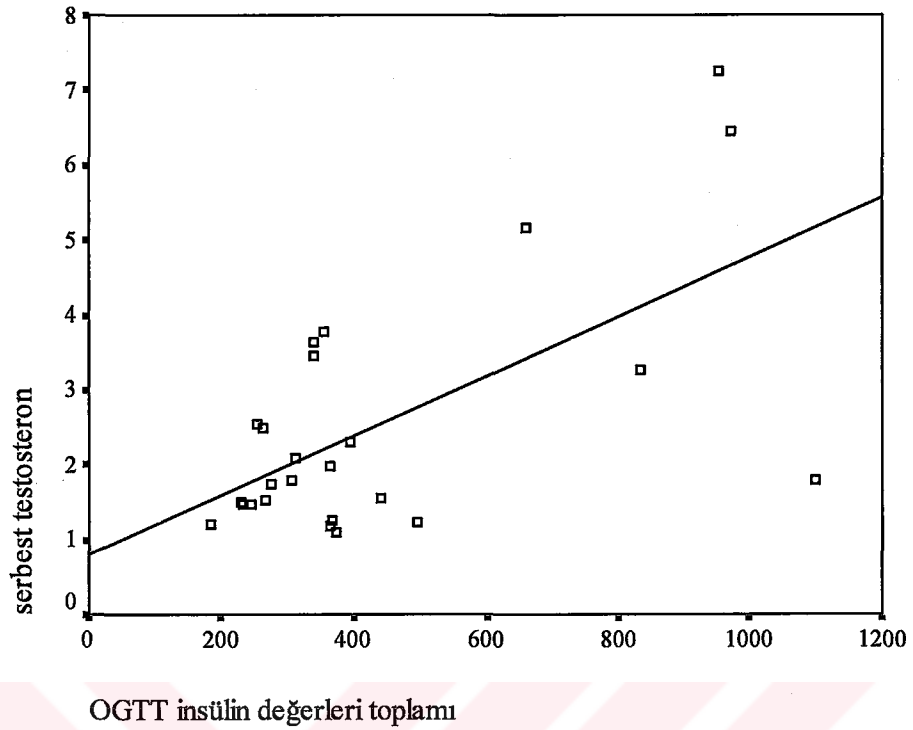
Şekil 2. OGTT insülin değerleri toplamı, bel/kalça oranı arasındaki korelasyon (p=0,001 r=0,657)



Şekil 3. OGTT insülin değerleri toplamı, vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon
($p=0,001$ $r=0,785$)



Şekil 4. OGTT insülin değerleri toplamı, sistolik kan basıncı arasındaki korelasyon
($p=0,001$ $r=0,708$)



Şekil 5. OGTT insülin değerleri toplamı ve serbest testosteron arasındaki korelasyon ($p=0,001$ $r=0,620$)

Patogenezde etkili olduğu düşünülen LH ile herhangi bir parametre arasında korelasyon saptanmadı. Klinik ve laboratuvar parametreleri ile LH arasındaki korelasyon kat sayıları ve p değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo VII).

Tablo VIII. Lüteinizan hormonun klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

	r	p		r	P
VKİ	0,224	0,233	Total testosteron	0,292	0,055
Bel/kalça oranı	0,117	0,539	Serbest testosteron	0,022	0,919
SKB	0,090	0,637	HDL	0,045	0,832
DKB	0,060	0,754	LDL	0,059	0,778
Hırşutizm skoru	0,257	0,170	Total kolesterol	0,107	0,604
Sağ over hacmi	0,094	0,621	Trigliserid	0,045	0,828
Sol over hacmi	0,151	0,427	IGF1	0,103	0,609
DHEA-S	-0,179	0,353	IGFBP3	-0,018	0,930
17 OH progesteron	0,206	0,293	HOMA-IR	0,055	0,772

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, LH: lüteinizan hormon, FSH: folikül stimülan hormon, HDL: "high density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein, HOMA-IR: "Homeostatic assessment model of insülin resistance"

Serum ghrelin düzeyleri obez PKOS grubunda diğer alt gruplara oranla daha düşük olarak bulunmakla beraber, obez olmayan PKOS grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark önemli iken hem obez hem de obez olmayan kontrol grupları ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Hasta ve kontrol gruplarına OGTT uygulandıktan sonra 120. dakikada ölçülen ghrelin düzeyleri 0. dakikada ölçülen düzeylere göre PKOS grubunda %24,4±10,6, kontrol grubunda ise %32,9±18,0 oranında azalma saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi (p=0,074). Alt gruplarda OGTT ile alınan ghrelin cevapları aşağıda verilmiştir (Tablo IX). Ghrelin 120.dakika değerleri karşılaştırıldığında obez olmayan PKOS grubunda hem obez PKOS grubuna göre (p=0,012) hem de obez kontrol grubuna göre (p=0,021) daha yüksek bulundu.

Tablo IX. Oral glikoz tolerans testine ghrelin cevapları

	Obez PKOS	Obez olmayan PKOS	Obez kontrol	Obez olmayan kontrol	p
0.dakika Ghrelin	901,0±340,6	1312,2±191,7	1034,0±225,4	1134,7±400,1	0,032
120. dakika ghrelin	683,4±244,8	954,2±170,3	662,1±97,0	712,9±155,8	0,008
Delta Ghrelin	217,6±144,9	357,9±146,2	371,8±187,8	421,7±413,2	0,232
Düşüş oranı (%)	22,5±10,5	27,1±9,8	34,8±9,4	31,3±23,8	0,273

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

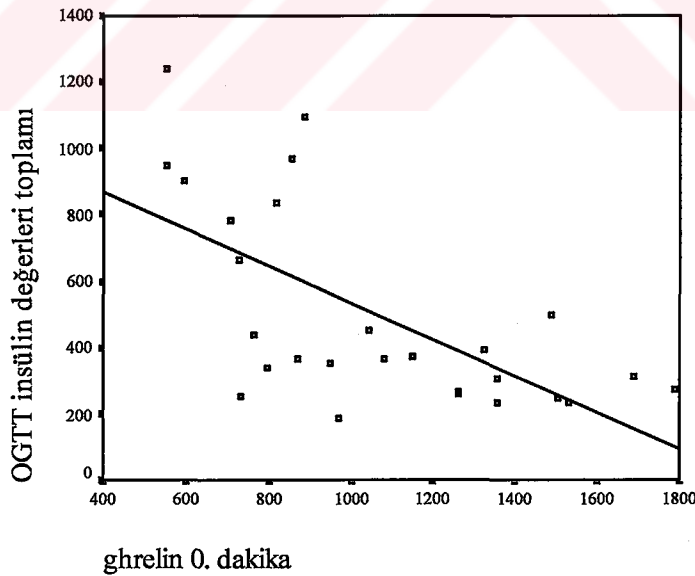
Tablo X. Ghrelin ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon katsayıları

	r	P		r	P
VKİ	-0,508	0,007	Total testosteron	-0,461	0,015
Bel/kalça oranı	-0,488	0,010	Serbest testosteron	-0,512	0,013
SKB	-0,549	0,003	DHEA-S	-0,240	0,237
DKB	-0,251	0,207	HDL	0,143	0,515
Hirşutizm skoru	-0,303	0,124	LDL	-0,212	0,331
Yaş	0,233	0,241	Total kolesterol	-0,086	0,690
LH	-0,138	0,703	Trigliserid	-0,135	0,528
FSH	-0,186	0,352	IGF1	-0,070	0,730
LH/FSH oranı	0,077	0,493	IGFBP3	-0,205	0,305
HOMA-IR	-0,652	<0,001	17 OH progesteron	-0,396	0,050
OGTT insülin toplamı	-0,628	<0,001	Estradiol	0,251	0,227

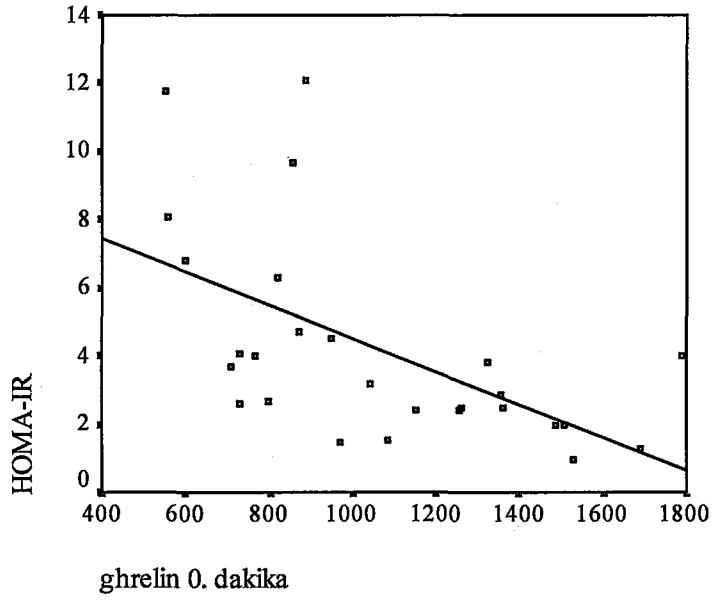
VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, LH: lüteinizan hormon, FSH: folikül stimulan hormon, HDL: "high density lipoprotein", LDL: "low density lipoprotein", IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

Klinik parametreler içinde VKİ, sistolik kan basıncı, bel/kalça oranı ile ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Laboratuvar parametreleri içinde ise özellikle insülin direncini gösteren HOMA-IR ve OGTT’de elde edilen insülin değerleri toplamı ile arasında çok kuvvetli negatif korelasyon bulundu ($p<0,001$). İnsülin direnci yanında total ve serbest testosteron düzeyleri, 17OH progesteron düzeyleri arasında da korelasyon görüldü (Tablo X). İnsülin direnç parametreleri ile ghrelin arasındaki ilişki aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir (Şekil 9 ve 10).

Çoklu regresyon analizlerinde laboratuvar parametreleri arasında, ghrelin hiperinsülinizm göstergelerinden OGTT sırasında elde edilen insülin değerleri toplamı ile negatif korelasyon ($p<0,001$), hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olan serbest testosteron düzeyleri hiperinsülinizm göstergelerinden OGTT sırasında elde edilen insülin değerleri toplamı ile pozitif korelasyon ($p<0,001$), kardiyovasküler risk faktörlerinden bel/kalça oranı serbest testosteron ile pozitif korelasyon ($p<0,001$), sistolik kan basıncı VKİ ile ($p=0,010$) kuvvetli pozitif korelasyon gösteriyordu.



Şekil 6. OGTT insülin değerleri toplamı ve ghrelin arasındaki ilişki ($r=-0,628$, $p<0,001$)



Şekil 7. HOMA-IR ve ghrelin arasındaki ilişki
($r = -0,652$, $p < 0,001$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akantozis nigrikans PKOS grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda bulundu. İnsülin direnci olan PKOS'lu hastalarda akantozis nigrikans görülme oranı daha da yüksekti. Klinik özellikler incelendiğinde, erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda akantozis nigrikansın PKOS'lu hastalarda insülin direncini gösteren çok önemli bir klinik bulgu olduğu vurgulanmış²⁹ ve insülin direnci tespit edilen PKOS'lu hastalarda akantozis nigrikans görülme oranını daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁹⁵

Çalışmamızda abdominal obezitenin saptanma oranı obez PKOS grubunda obez kontrol grubuna oranla istatistiksel fark saptanmamakla beraber daha yüksekti. Obez PKOS'lu hastalarda daha sık görülen bu klinik bulgu serbest testosteron düzeyleri ve hiperinsülinizm ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Yapılan bir çalışmada hiperandrojenizm ve hiperinsülinizm olan hastalarda abdominal obezitenin daha yüksek oranlarda görüldüğü rapor edilmiştir.¹¹³

Hasta grubumuzda ise menstrüel bozukluklar %86,6 oranında saptandı. Bilindiği gibi adölesanlarda menarşi takip eden üç yıl adet düzensizliği çok sık karşılaşılan bir bulgudur. Avvad ve arkadaşları⁷ menarş sonrası adetlerin geç düzene girmesinin PKOS açısından erken bir gösterge olabileceğini düşünmüşlerdir. Van Hooff ve arkadaşları¹⁴¹ benzer şekilde adölesan kızlarda menarş bozuklukları ile polikistik over görünümü arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda adetleri düzenli olanların %9'unda, adetleri düzensiz olanların %28'inde ve oligomenoresi olan adölesanların %45'inde Polikistik over görünümü olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁴¹ Bir başka çalışmada polikistik over sendromlu adölesanlarda menstrüel bozukluklar %66'lık bir oranda rapor edilmiştir.¹²² Bu çalışmalar göz önüne alındığında PKOS'lu hastaların tümünde adet düzensizliği olması beklenmemelidir. Bunun yanı sıra adölesan dönemde çok sık görülen düzensiz adetlerinde ilerideki PKOS kliniğine gidişin ön bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hasta grubumuzda hiperandrojenemi bulguları %80 olarak saptandı. Hirsütizm ya da akne görülme oranı literatürde %66 olarak verilmiştir.¹¹⁵ Aradaki farkın hastaların eski çalışmalarda hirsütizm derecesinin Ferriman Gallwey skorlaması kullanılarak belirlenmiş olmasına karşın günümüzde modifiye edilmiş Ferriman Gallwey

sisteminin⁶⁸ kullanılması, aynı zamanda Akdeniz ülkelerinde yaşayan toplulukların daha esmer olması nedeni ile ortaya çıktığı düşünüldü.

Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basınçları obez PKOS ve obez kontrol gruplarında normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarına oranla daha yüksek bulundu. Özellikle insülin direnci ile hipertansiyon arasında pozitif korelasyon gösterildi. Polikistik over sendromlu hastalarda metabolik sendrom ve hipertansiyon sık görülmektedir. Hiperinsülinizm ile hipertansiyon arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir.³⁵ Hiperinsülinizm değişik yollarla kan basıncını yükseltebilmektedir. Obezlerde hipertansiyonun daha sık görülmesi değişik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu mekanizmalar arasında genetik ve metabolik mekanizmalar ön sıralarda yer almaktadır.¹²⁷ En önemli mekanizmalardan biri insülin direncidir. İnsülin renal sodyum geri emiliminin artmasına, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, nitrik oksidın vazodilatatör etkisinin azalmasına neden olmaktadır.¹³⁶ Nöroendokrin mekanizmalarında etkili olduğu özellikle leptinin sempatik sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkisinin bulunduğu düşünülmektedir.¹²⁷ Böbrek fonksiyonları da obezite ile etkilenmekte ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Kilo alımı sırasında ilk olarak artmış renin-anjiyotensin sistem aktivasyonuna bağlı olarak renal sodyum geri emilimi artmaktadır. Böbrek dokusunun içindeki ve etrafındaki birikmiş yağ dokusunun yapmış olduğu mekanik bası hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır.¹²⁷ Polikistik over sendromlu hastalarda obezitenin ve insülin direncinin çok sık görüldüğü göz önüne alındığında bu hastaların hipertansiyon açısından yakından takip edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda hastalarımızın %66,7'sinde çift taraflı, %26,7'sinde ise tek taraflı olarak over boyutlarının büyümüş olduğu %6,6'sında ise over boyutlarında büyüme olmamasına karşın tipik morfolojik yapıya sahip olduğu görüldü. Her PKOS'lu hastada ultrasonografik bulguya rastlanmayabilindiği gibi hiçbir bulgusu olmayan hastalarda dahi over boyutları PKOS tanı kriteri için kullanılan 10 ml ve üzerinde olabilmektedir. Mortensen ve arkadaşları⁹⁹ 22 asemptomatik adölesan kız üzerinde yapmış oldukları çalışmada 10 hastanın over hacminin 10 ml ve altında olduğunu, 12 hastanın ise over boyutlarının büyük olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada semptomu olmayan USG'de over boyutları artmış hastaların serum androjen düzeyleri over boyutları küçük olan adölesanlarla farklılık göstermemiştir.⁹⁹ Bununla beraber GnRH uyarı testine over

boyutları büyük olan hastaların yaklaşık yarısında artmış 17 OH progesteron cevabı alınması bu grup hastaların ileride anovülasyon riski taşıdığını düşündürmüştür.⁹⁹ Murphy ve arkadaşları¹⁰² kırk sağlıklı erişkin kadının USG bulgularını incelemişler ve %57,5 oranında overlerin polikistik görünümünde olduğunu saptamışlardır. Hasta takiplerinde normal over yapısı olan hastalarda PKOS gelişiminin beklenen bir bulgu olmadığı ve polikistik over görünümüne sahip kadınların ise yaklaşık yarısında uzun zaman geçmeden PKOS semptomlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir.¹⁰² Carmina ve arkadaşlarının²⁵ yapmış olduğu bir çalışmada 326 PKOS'lu kadın incelenmiş ve bu hastaların %60'ında over boyutlarının büyümüş olduğu, %35'inde over boyutları normal olmakla beraber morfolojik olarak tipik PKOS görünümünde olduğu ve % 5 hastada ise hiçbir ultrasonografik özellik olmadığı rapor edilmiştir.²⁵ Tüm bu veriler göz önüne alındığında her PKOS'lu hastada mutlak olarak ultrasonografik bulgu olmayabileceği ya da farklı ultrasonografik bulgularla hastaların karşımıza çıkabileceği söylenebilir. Başka bir yönden bakıldığında ise over ölçüleri büyük her hastanın PKOS olarak yorumlanmaması gerektiği ancak bu gruptaki adölesan ya da erişkinlerin PKOS gelişimi açısından takip edilmeleri gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda LH/FSH oranı kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak saptandı. Ayrıca VKİ ile LH/FSH arasında bir ilişki olmadığı obez ve obez olmayan PKOS grupları arasında LH/FSH oranları karşılaştırıldığında önemli fark olmadığı görüldü. Laboratuvar parametreleri PKOS tanısı için büyük önem taşımaktadır. Geçmiş yıllarda özellikle LH/FSH oranının ikiden yüksek olması tanı için çok önemli destekleyici kriter olarak görülmekteydi.^{14,69,148} Morales ve arkadaşlarının⁹⁶ yapmış olduğu bir çalışmada VKİ 23kg/m² ve altında olan hastalarla VKİ 30 kg/m² ve üzerindeki PKOS'lu kadınlar karşılaştırılmış ve obez olmayan kadınlarda 24 saatlik LH salınımında obezlere oranla 2 kat yükseklik saptandığı rapor edilmiştir.⁹⁶ Arroyo ve arkadaşları⁶ tarafından yapılan bir başka çalışmada 33 PKOS'lu hasta ve 32 kontrolden oluşan iki çalışma grubu karşılaştırılarak, hasta grubunda VKİ ile LH arasında negatif korelasyon gösterilmiş, aynı ilişkinin normal kadınlarda saptanmadığı rapor edilmiştir. Banaszewska ve arkadaşları¹² hastalarını %45'inde LH/FSH oranını iki ve daha yukarısında bulmuşlar ve LH/FSH oranı düşük olan hastaların hiperinsülinizm ve obezitenin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmaların yanında Buyalos ve

arkadaşları²³ yapmış oldukları çalışmada hiperinsülinizm ve LH düzeyleri arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda bazal 17 OH progesteron düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek olma eğilimindeydi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi. Ayırıcı tanıda PKOS'un karıştığı ve mutlaka dışlanması gereken önemli hastalıklardan biride geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazidir (KAH). Serum 17 OH progesteron düzeyleri PKOS'lu hastalarda kontrol gruplarına göre yüksek saptanabilmektedir. Türk toplumunda hirsütizm ile gelen hastalar arasında geç başlangıçlı KAH prevalansının çok yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁷ Daha önce yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalarda adrenal kökenli androjenlerin arttığı gösterilmiştir.¹²⁵ Adrenal bezin 17 OH progesteron artışına katkıda bulunduğunu gösteren başka çalışmalarda vardır.¹⁵³ Malecka-Tandera ve arkadaşlarının⁹⁰ yapmış olduğu çalışmada ise düzensiz menarşi olan 24 adölesan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada bazal 17 OH progesteron ve GnRH uyarısı verildikten sonra ki 17 OH progesteron cevabı hasta grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Adölesan PKOS'lu hastalarda 17 OH progesteron seviyelerindeki artış overlerdeki ve adrenal bezdeki anormal seks hormonu biyosentezinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Hasta grubunda serbest testosteron ve DHEA-S düzeylerindeki artış çalışmamızda ki önemli bulgulardan biriydi. Total testosteron düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek saptanmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi. DHEA-S düzeylerindeki artışın PKOS'lu hastalarda görülen sitokrom p450c17 enzim aktivitesindeki artışa bağlı olabileceği düşünüldü.¹⁵³ İnsülin düzeyleri ile serbest testosteron düzeyleri arasında literatürle uyumlu olarak pozitif korelasyon gösterildi. Literatürdeki değişik çalışmalarda androjenleri arttıran en önemli etkenin hiperinsülinizm olduğu gösterilmiştir. İnsülin teka hücrelerinde LH etkisini arttıran uyarıcı IGF1 reseptörleri ile çapraz reaksiyona girerek²⁴, IGFBP1 düzeyini düşürüp serbest IGF1 düzeyinde artışa yol açarak¹⁸, hem sürrenallerde hem de overde sitokrom p450c17 enzimini uyararak^{106,152} androjenlerin artmasına yol açmaktadır. İnsülinin bir diğer etkisi de SHBG düzeyini azaltmasıdır.⁵⁵ Bu nedenle aktif serbest testosteron düzeyleri yükselmektedir. Tüm bu verilerin yanı sıra Toscano ve arkadaşları¹³⁸ 54 PKOS'lu kadın hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada yüksek insülin düzeyleri ile androjenlerin artışı arasında lineer bir ilişki bulamamışlardır. Buyalos ve arkadaşları²³

ise hiperinsülinizm ile androstenedion, total ve serbest testosteron düzeyleri ile hiperinsülinizm arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Kumar ve arkadaşları⁸³ DHEA-S düzeylerinin kontrol grubuna oranla %20-30 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada PKOS'lu hastalarda görülen bu adrenal bez kökenli androjen artışı ile insülin direnci ve VKİ arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.⁸³ Artan androjenler klinik tablonun gelişmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Aynı zamanda androjenlerin obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişmesine katkıda buldukları gösterilmiştir.³³

Çalışmamızda LDL ve total kolesterol yüksekliğinin ön planda olduğu dislipidemi saptandı. İnsülin direnci ile LDL ve total kolesterol arasında ilişki gösterilemedi. Daha önce yapılan çalışmalarda PKOS ve dislipidemi beraberliği rapor edilmiş ve obezite ile dislipideminin ilişkisine dikkat çekilmiştir. Erişkin hasta gruplarında genellikle karşılaşılan dislipidemik özelliğin yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri olduğu gösterilmiştir.^{2,85} Adölesan yaş grubunda yapılan ve kardiyovasküler risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada PKOS'lu hastalar rastlantısal olarak seçilen kontrol grubuna göre yüksek LDL ve düşük HDL düzeylerine sahipken VKİ ile eşleştirilmiş kontrol grubu arasında lipidler açısından önemli fark bulunmamıştır.⁶¹ Adölesan yaş grubunda yapılan bir başka çalışmada da obez PKOS ve obez kontrol grubu arasında serum lipidleri açısından önemli fark bulunmamıştır.¹³¹ Banaszewska¹² ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hiperinsülinizmi olan grupta HDL %11 oranında daha düşük saptanırken, trigliserid %57 oranında daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada altı aylık metformin tedavisi sonucunda lipid düzeylerinin hiperinsülinizm olan grupta kontrol grubuna benzer düzeylere gerilediği gösterilmiştir.¹² Berneis ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmalarında yüksek LDL değerleri ile seyreden dislipidemi rapor etmişlerdir. Tüm bu çalışmalarda dislipidemi ile insülin direnci ve obezite arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Kalra ve arkadaşları⁷⁶ ise obeziteden bağımsız olarak insülin direnci ile dislipidemi arasında ilişki bulmuşlardır. Total kolesterol ve özellikle LDL yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Genç kadınlar arasında yapılan bir çalışmada PKOS olan hastaların sol ventrikül performanslarının azaldığı, sol ventrikül kitlesinin arttığı gösterilmiştir.¹¹⁰ Kardiyovasküler hastalık açısından PKOS'lu hastalarda birçok risk faktörü olmakla beraber dislipideminin önemli faktörlerden biri

olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle PKOS'lu hastaların adölesan yaş grubunda olsalar dahi dislipidemi açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir.

Çalışmamızda obez PKOS grubunda insülin direnci parametrelerinden HOMA-IR ve OGTT sırasındaki elde edilen insülin değerleri toplamı obez kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak saptandı. Obez PKOS'lu hastalardaki insülin direnci obez olmayan PKOS grubuna oranla daha yüksekti. Obez olmayan PKOS grubu ve obez olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında insülin direnci parametrelerinden PKOS grubunda FGIR daha düşük ve HOMA-IR toplam insülin değeri daha yüksek bulunmuş olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. Bununla beraber insülin direnci tanı kriteri olarak OGTT de insülin değerleri toplamının 300 µU/mL ve üzeri olarak kabul edildiğinde obez olmayan PKOS grubunda %46 gibi yüksek bir oranda insülin direnci saptandı.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda yüksek oranda insülin direnci saptanmıştır. Obez PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin kontrol gruplarına göre daha sık saptandığı gösterilmiştir.⁵¹ Obez olmayan PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve PKOS arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Obez ve obez olmayan PKOS gruplarında insülin direncinin araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır (Tablo XI). Bu çalışmaların sonucunda hem obez PKOS hem de obez olmayan PKOS grubunda insülin direnci görüldüğü ancak obezlerde insülin direncinin daha şiddetli olduğu görülmektedir. Tüm bu veriler göz önüne alındığında hem obez hem obez olmayan PKOS'lu hastalarda daha yüksek oranda insülin direnci görüldüğü ve obezitenin insülin direncini arttırmada belirgin bir sinerjistik etki gösterdiği söylenebilir.

Çalışmamızda yalnız bir hastada bozulmuş glikoz toleransı bulunurken tip 2 diyabetes mellitus hiçbir hastamızda yoktu. Tip 2 diyabetes mellitus ve bozulmuş glikoz toleransı prevalansı adölesan yaş grubunda gün geçtikçe artmaktadır. Erişkin PKOS'lu hastalarda tip 2 diyabetes mellitus beraberliğini gösteren çok sayıda çalışma vardır.²¹ Adölesan yaş grubunda bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diyabetes mellitus varlığının gösterilmesi ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok diyabetik komplikasyonun önlenmesi için önem taşır. Palmert ve arkadaşlarının¹¹² yapmış oldukları çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde adölesan yaş grubunda yirmi yedi hastadan birinde tip 2 diyabetes mellitus ve dokuzunda (%33) bozulmuş glikoz toleransı saptamışlardır.

Tablo XI. Obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direncini gösteren çalışmalar.

Chang et al ²⁸	10 obez olmayan PKOS'lu hasta ve 10 sağlıklı kadın karşılaştırılmış ve hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin hiperinsülinizm saptanmış.
Dunaif et al ⁴⁹	19 obez, 10 obez olmayan PKOS'lu hasta 11 obez 8 obez olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hem obez hem de obez olmayan grupta glikoz tütilizasyonunu kontrol grubuna oranla belirgin bozulmuş olduğu görülmüştür
Herbert et al ⁷⁰	6 obez olmayan PKOS ve 5 sağlıklı kontrol grubu intravenöz glikoz tolerans testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında insülin direnci açısından önemli bir fark bulunamamıştır.
Dale et al ³⁹	30 obez 19 obez olmayan PKOS'lu hasta ve 7 obez 7 obez olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve obez olmayan grupta belirgin bir insülin direnci saptanmamıştır.
Morin-Papunen et al ⁹⁸	28 obez ve 15 obez olmayan PKOS'lu hasta ile 17 obez ve 17 obez olmayan kontrol grubu karşılaştırmışlardır. Hem obez olmayan PKOS hem de obez PKOS grubunda insülin direncinin daha sık görüldüğü ancak aradaki farkın yalnız obez PKOS grubunda istatistiksel olarak önemli olduğu gösterilmiştir
Morales et al ⁹⁶	İnsülin duyarlılığı obez olmayan PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre %50 oranında azalmış olarak görülmüş, obez PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığının obez olmayan PKOS'lu hastalara göre iki kat daha fazla görülmüştür.
Silfen et al ¹³¹	Adölesan yaş grubunda obez PKOS ve obez kontrol grupları arasında insülin direnci açısından istatistiksel olarak önemli fark bulunamamışlardır.
Van Hooff et al ¹⁴¹	Polikistik over görünümü olan ve olmayan adölesanları karşılaştırmışlar ve gruplar arasında insülin direnci açısından önemli fark bulunamamışlardır.

Prevalans bildirmek için hasta sayısı yetersiz olmakla beraber insülin direnci PKOS'lu hastalarımızda %70 olarak bulundu. Bu oran obez PKOS grubunda %93,3 obez olmayan grupta %46,6 olarak saptandı. De Ugarte ve arkadaşları⁴⁴ PKOS'lu hastalarda %64 oranında insülin direnci tespit etmişler ve insülin direncinin obezite ile çoğaldığını bildirmişlerdir. Erişkin PKOS'lu kadınlarda yapılan bir başka çalışmada insülin direncini belirlemede FGIR kullanıldığında prevalans tüm grupta %65,4 yalnız obezler değerlendirildiğinde %76,7 olarak saptanmış, HOMA-IR kullanıldığında ise tüm grupta %77, obez PKOS'lu hastalarda ise %95,3 olarak saptanmıştır.²⁶ Carmina²⁵ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise etnik köken ile insülin direnci prevalansı arasında ki ilişki araştırılmış ve herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki prevalans değerleri literatürdeki bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Adölesan yaş grubunda dahi bu derece yüksek oranlarda insülin direnci saptanması ileri dönemde gelişebilecek tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar açısından çok erken yaşlardan itibaren önlem alınması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Ghreltin düzeyleri açısından PKOS ve kontrol gruplarımız arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Obez PKOS grubundaki ghreltin düzeyleri diğer alt gruplara oranla daha düşük olmakla beraber aradaki fark yalnız obez olmayan PKOS grubu ile karşılaştırıldığında önemli bulundu. Obez olmayan PKOS grubunda ghreltin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Literatürdeki çalışmalarla benzer olarak hiperinsülinizm ve serbest testosteron düzeyleri ile ghreltin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Ghreltin büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin yanında iştah düzenleyici rolü de olan bir moleküldür. Bilindiği üzere PKOS'lu hastalarda obezite oldukça sık görülmektedir. Erişkinlerde yapılan ilk çalışmalarda özellikle obezite ile ghreltin düzeyleri ile ilişkili olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipotezi desteklemek üzere Schofl ve arkadaşları¹²⁶ PKOS grubunda ghreltin düzeylerinin kontrol grubuna oranla belirgin olarak düşük olduğunu ve ghreltin düzeyleri ile insülin direnci arasında negatif bir korelasyon olduğu göstermişlerdir. Benzer bir başka çalışmada Pagotto ve arkadaşları¹¹¹ da PKOS'lu hastalarda ghreltin düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada İnsülin direnci ve testosteron ile ghreltin arasında önemli derecede negatif korelasyon saptanmıştır.¹¹¹ Moran ve arkadaşlarının⁹⁷ yapmış oldukları bir başka çalışmada da obez PKOS'larda daha düşük oranlarda ghreltin düzeyi saptamışlardır. Bu çalışmada ayrıca yemek sonrası ghreltin cevabının PKOS'lu hastalarda bozulmuş olduğu ve kilo vermenin bu grupta tokluğa bozulmuş ghreltin cevabını belirgin olarak düzelttiği gösterilmiştir.⁹⁷ Tüm bu çalışmaların yanında Orio ve arkadaşları¹⁰⁹ yapmış olduğu çalışmada 33 PKOS'lu hasta ve 32 obez kontrol karşılaştırılmış ve gruplar arasında ghreltin düzeyleri açısından önemli fark saptanmamıştır. Bu çalışmada insülin direnci ile ghreltin arasında korelasyonda gösterilememiş, ghreltin düzeyinin yalnız VKİ ile ilişkili olduğu söylenmiştir.¹⁰⁹ Adölesan yaş grubunda benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ghreltinin hiperglisemiye yol açtığı ve insülin seviyesini düşürdüğü insanlarda gösterilmiştir.¹²⁴ Buradan yola çıkarak obez PKOS'lu hastalarda hiperinsülinizmin daha

sık görülmesinin nedenlerinden biride ghrelin düzeylerindeki düşüklük olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda VKİ ile ghrelin arasında negatif korelasyon gösterildi. Daha önce yapılan birçok çalışmada VKİ ile ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.^{109,129} Schöfl ve arkadaşları¹²⁶ ise yapmış oldukları çalışmada VKİ aralığı dar olan bir grupta ghrelinin daha çok hiperinsülinizm ile negatif korelasyon gösterdiği ve obezlerde daha sık insülin direnci olması nedeni ile bu grupta ghrelin düzeylerinin zayıf kişilere oranla daha düşük bulunduğunu savunmuşlardır.¹²⁶ Çalışmamızda özellikle insülin direnci ile ghrelin düzeyleri arasında ilişki gösterilmesi ve obez popülasyonda insülin direncinin daha yüksek olması Schofl ve arkadaşlarının¹²⁶ hipotezini destekleyen bir bulguydu.

Çalışmamızda ghrelin ile DHEA-S arasında önemli bir ilişki saptanmazken ghrelin ile total ve serbest testosteron arasında negatif korelasyon saptandı. Ghrelinin PKOS patofizyolojisi üzerine etkisine yönelik yapılan bir çalışmada Pagotto ve arkadaşları¹¹¹ ghrelin ile androstenedion arasında önemli derecede negatif korelasyon gösterilmiştir. Aynı çalışmada total testosteron ve ghrelin arasında bir ilişki saptanmamıştır.¹¹¹ Kos-Kudla ve arkadaşları⁸² ise ghrelin ve androjenler arasında herhangi bir korelasyon saptamamışlardır.

Ghrelinin nöroendokrin fonksiyonlar üzerine de etkili olabileceği düşünülerek Fernandez ve arkadaşlarının⁵⁶ yapmış olduğu ratlar üzerinde ki bir çalışmada ghrelinin intraserebroventriküler uygulanmasından sonra FSH düzeylerinde belirgin bir değişiklik saptanmazken LH düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır. Buradan yola çıkarak PKOS'lu hastalarda ghrelin düzeylerindeki düşüklüğün LH yükselmesi ile sonuçlanabileceği ve PKOS patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünüldü. Ancak çalışmamızda gerek serum LH düzeyleri gerekse LH/FSH oranı ile ghrelin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi. Bu konunun daha geniş bir hasta popülasyonunda araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda obez PKOS grubunda obez kontrol grubuna göre daha yüksek IGFBP3 düzeyleri saptandı. Bu durumun obez PKOS'lu hastalarda görülen daha yüksek insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündük ancak hiperinsülinizm ile IGFBP3 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi. Ayrıca çalışmamızda total IGF1 ve IGFBP3 düzeyleri obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalar arasında fark

göstermiyordu. Daha önce erişkin yaş gruplarında bakılan total IGF1 ve IGFBP3 düzeyleri obez ve obez olmayan PCOS gruplarında farklı bulunmamıştır.^{16,96} Silfen ve arkadaşlarının¹³¹ adölesan yaş grubunu inceledikleri çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Silfen ve arkadaşları¹³¹ serbest IGF1 düzeylerini obez olmayan PKOS grubunda düşük bulmuşlardır. Bu bulgunun daha önce bildirilen hiperinsülinizme bağlı IGFBP1 düşüklüğü ve bunun sonucunda serbest IGF1 düzeylerinde artış olduğunu bildiren çalışmalarla çeliştiğini bildirmişlerdir.¹³¹ Obez olmayan PKOS'lu adölesanlardaki serbest IGF1 artışını bu hastalardaki obez hastalara oranla rölatif olarak artmış IGFBP3 proteolizisine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bereket ve arkadaşları¹⁷, tip 1 diyabetikler ile yapmış oldukları çalışmada insülin tedavisi verilmeden önce IGFBP3 proteolizisinde bir artış olduğu, insülin tedavisi ile artmış proteolizisin düzeldiğini bildirmişlerdir. Buradan yola çıkarak daha belirgin hiperinsülinizm olan obez PKOS'lu grupta insülin etkisi ile IGFBP3 proteolizisinde baskılanma olabileceği ve dolayısı ile serbest IGF1 düzeylerinde azalma olabileceği düşünülebilir.

SONUÇLAR:

1. İnsülin direnci PKOS'lu adölesanlarda daha sık görülmekte ve obezite insülin direncini daha ağırlaştırmaktadır.
2. Hastalarda total testosterondan daha çok serbest testosteron artmaktadır ve bu artışın LH'dan daha çok insülin direnci ile ilişkili olduğu görülmüştür.
3. Hasta grubundaki adrenal kaynaklı androjenlerden DHEA-S düzeylerindeki artış adrenal bezinde hastalığın klinik bulgularının gelişmesinde katkısı olduğunu göstermiştir.
4. Hiperinsülinizm ile bel/kalça oranı ve akantozis nigrikans, kan basınçları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve PKOS'lu adölesanlarda obezitenin daha çok android tipte olduğu görülmüştür.
5. Kardiyovasküler risk faktörlerine (dislipidemi, insülin direnci) PKOS grubunda daha sık rastlanmıştır. Obezite ile beraber hipertansiyonunda tabloya eklendiği görülmüştür. Özellikle LDL yüksekliği saptanması toplumumuzda diğer toplumlardan daha yüksek kardiyovasküler risk altında olduğumuzu göstermiştir.
6. Kontrol grupları ile PKOS grupları arasında ghrelin düzeyleri açısından önemli fark bulunmamıştır.
7. Ghrelin düzeyleri obez PKOS'lu hastalarda obez olmayanlara oranla daha düşük bulunmuştur.
8. Ghrelin ile hiperinsülinizm, total ve serbest testosteron arasında negatif korelasyon saptanmıştır. En kuvvetli ilişki insülin direnci ile arasındaki ilişkidir.
9. Serum total IGF1 düzeyleri gruplar arasında farklılık görülmemiştir.
10. Serum IGFBP3 düzeyleri obez PKOS grubunda obez kontrollere oranla daha yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR:

1. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18: 707-718.
2. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-1935.
3. Apter D, Vihko R. Premenarcheal endocrine changes in relation to age at menarche. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985; 22: 753-760.
4. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4753-4758.
5. Arlt W, Auchus RJ & Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta -hydroxysteroid dehydrogenase. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 16767-16771.
6. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ. and Yen SSC. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3728-3733
7. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordallo MA, Breitenbach MM. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol.* 2001; 15: 170-177.
8. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2745-2749.
9. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995; 10: 2107-2111
10. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 505-514.

11. Balen AH. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18: 685–706.
12. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: Role of hyperinsulinemia and effects of metformin *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 1266-1272.
13. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2003; 48: 131-134.
14. Barnes, R.B., Rosenfield, R.L., Burstein, S. & Ehrmann, D.A. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 1989; 320: 559-565.
15. Barreiro ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 226: 1-9.
16. Battaglia C, Artini PG, Genazzani AD, Sgherzi MR, Salvatori M, Giulini S, Volpe A Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 342-346.
17. Berek A, Lang CH, Blethen SL, Fan J, Frost RA, Wilson TA. Insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis in children with insulin-dependent diabetes mellitus: a possible role for insulin in the regulation of IGFBP-3 protease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2282-2288.
18. Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 19: 125-133.
19. Berneis K, Rizzo M, Lazzaroni V, Fruzzetti F, Carmina E. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 186-189.
20. Bondy C, Werner H, Roberts CT Jr, LeRoith D. Cellular pattern of type-I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat

- brain: comparison with insulin-like growth factors I and II. *Neuroscience* 1992; 46: 909-923.
21. Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep.* 2006; 6: 77-83.
 22. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5083-5086.
 23. Buyalos RP, Geffner ME, Watanabe RM, Bergman RN, Gornbein JA, Judd HL. The influence of luteinizing hormone and insulin on sex steroids and sex hormone-binding globulin in the polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.* 1993; 60: 626-633.
 24. Cara, J.F., Fan, J., Azzarello, J. & Rosenfield, R.L. Insulin-like growth factor-I enhances luteinizing hormone binding to rat ovarian theca-interstitial cells. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 86: 560-565.
 25. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 1807-1812.
 26. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 82: 661-665.
 27. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril.* 2005; 84: 413-419.
 28. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 356-359
 29. Charnvises K, Weerakiet S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Chanprasertyothin S, Rojanasakul A. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21: 161-164.

30. Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Atkin SL. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43: 217-219.
31. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy 2nd PF & Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2562-2568.
32. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989; 30: 459-470.
33. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 492-497.
34. Cumming DC, Reid RL, Quigley ME, Rebar RW, Yen SS. Evidence for decreased endogenous dopamine and opioid inhibitory influences on LH secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984; 20: 643-648.
35. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Metabolic Syndrome and Cardiometabolic Risk in PCOS. *Curr Diab Rep.* 2007 ;7: 66-73.
36. Daftary SS, Gore AC. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005; 230: 292-306.
37. Daftary SS, Gore AC. The hypothalamic insulin-like growth factor-1 receptor and its relationship to gonadotropin-releasing hormones neurones during postnatal development. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 160-169.
38. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G 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; 57: 505-513.
39. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril.* 1992; 58: 487-491.

40. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000; 141: 4255-4261.
41. Delafontaine P. Growth factors and vascular smooth muscle cell growth responses. *Eur Heart J*. 1998; 19: 18-22.
42. Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16: 421-439.
43. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med*. 1994; 331: 968-973.
44. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005; 83: 1454-1460.
45. Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. Steroidogenic alterations and adrenal androgen excess in PCOS. *Steroids*. 2006; 71: 751-759.
46. Dramusic V, Goh VH, Rajan U, Wong YC, Ratnam SS.. Clinical, endocrinologic, and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Singaporean adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 10: 125-132.
47. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989; 38: 1165-1174.
48. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995; 96: 801-810.
49. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98: 33-39.
50. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism of action and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1996; 18: 774-800.

51. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 86: 13-14.
52. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL & Polonsky KS Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-527.
53. Essah PA. and Nestler J E. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2006; 86: 18-19.
54. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med*. 1999; 44: 870-874.
55. Fendri S, Arlot S, Marcelli JM, Dubreuil A, Lalau JD. Relationship between insulin sensitivity and circulating sex hormone-binding globulin levels in hyperandrogenic obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18: 755-759.
56. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro VM, Barreiro ML, Castellano JM, Aguilar E, Pinilla L. Effects of Ghrelin upon Gonadotropin-Releasing Hormone and Gonadotropin Secretion in Adult Female Rats: In vivo and in vitro Studies. *Neuroendocrinology*. 2006; 82: 245-255.
57. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447.
58. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87-120.
59. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2756-2762.
60. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 879-887.

61. Glueck CJ, Morrison JA, Friedman LA, Goldenberg N, Stroop DM, Wang P. Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. *Metabolism*. 2006; 55: 508-514.
62. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R et al. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *The Journal of Adolescent Health* 2001; 29: 160-169.
63. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril*. 2005; 84: 766-769.
64. Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Guo X, Azziz R. Variants in the 5-Alpha-Reductase Type 1 and Type 2 Genes Are Associated with Polycystic Ovary Syndrome and the Severity of Hirsutism in Affected Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4085-4091.
65. Guidice LC. Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 325-329.
66. Hart R, Norman R. Polycystic ovarian syndrome - prognosis and outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20: 751-778.
67. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14-18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res*. 2004; 62: 278-282.
68. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-830
69. Heineman MJ, Thomas CM, Doesburg WH, Rolland R. Hormonal characteristics of women with clinical features of the polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1984; 17: 263-271.
70. Herbert CM 3rd, Hill GA, Diamond MP. The use of the intravenous glucose tolerance test to evaluate nonobese hyperandrogenemic women. *Fertil Steril*. 1990; 53: 647-653.
71. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci*. 2006; 100: 398-410.

72. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 279: 909-913.
73. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996; 273: 974-977.
74. Ibanez L, Potau N, Marcos MV et al. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-3255.
75. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005; 20: 2893-2898.
76. Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Med Sci.* 2006; 60: 447-453.
77. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115: 500-503.
78. Kimura F, Takebayashi K, Fujiwara M, Akiyama M, Takahashi K, Noda Y. Mutational analysis of the follistatin-related gene in women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85: 885-886.
79. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082.

80. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
81. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 881-887.
82. Kos-Kudla B, Malecka-Mikosz O, Foltyn W, Ostrowska Z, Kudla M, Mazur B. Plasma ghrelin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome before and after 6 months therapy: Correlation with androgen levels. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27: 763-767.
83. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62: 644-649.
84. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology.* 2002; 143: 185-190.
85. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001; 111: 607-613.
86. Lobo RA, Granger LR, Paul WL, Goebelsmann U & Mishell DR. Jr. Psychological stress and increases in urinary norepinephrine metabolites, platelet serotonin, and adrenal androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 496-503.
87. Lowe WL Jr, Lasky SR, LeRoith D, Roberts CT Jr. Distribution and regulation of rat insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acids encoding carboxyterminal E-peptides: evidence for differential processing and regulation in liver. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 528-535.
88. Lu S, Guan JL, Wang QP, Uehara K, Yamada S, Goto N, et al. Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neurosci Lett.* 2002; 321: 157-160.

89. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984; 41: 719-725.
90. Malecka-Tendera E, Zachurzok A, Wrzesniewski N, Kurkowska M. Ovarian hyperandrogenism in adolescent girls with menstrual disorders. *Ginekol Pol.* 2002; 73: 93-101.
91. Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *Br J Nutr.* 2005; 94: 154-165.
92. Maruhama Y, Abe R. A familial form of obesity without hyperinsulinism at the outset. *Diabetes.* 1981; 30: 14-18.
93. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 85: 420-427.
94. Miller DW, Harrison JL, Brown YA, Doyle U, Lindsay A, Adam CL, Lea RG. Immunohistochemical evidence for an endocrine/paracrine role for ghrelin in the reproductive tissues of sheep. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3: 60-69.
95. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, Tourgeman DE, Zhang C, Stanczyk FZ, Paulson RJ. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 1654-1660.
96. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854-2864.
97. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, Luscombe ND, Norman RJ. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3337-3344.
98. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1266-1274.

99. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3786-3790.
100. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235-254.
101. Murphy LJ, Bell GI, Duckworth ML, Friesen HG. Identification, characterization, and regulation of a rat complementary deoxyribonucleic acid which encodes insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1987; 121: 684–691.
102. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3878-3884.
103. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198.
104. Nardo LG, Buckett WM, Khullar V. Determination of the best-fitting ultrasound formulaic method for ovarian volume measurement in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003; 79: 632-633.
105. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5925-5933.
106. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod.* 1997; 12: 53-62.
107. Nitert MD, Chisalita SI, Olsson K, Bornfeldt KE, Arnqvist HJ. IGF-I/insulin hybrid receptors in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 229: 31-37.
108. O'Meara, N.M. Blackman, J.D. Ehrmann, D.A. Barnes, R.B. Jaspán, J.B. Rosenfield, R.L. & Polonsky, K.S. Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1241-1247.

109. Orio F Jr, Lucidi P, Palomba S, Tauchmanova L, Cascella T, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi G, De Feo P. Circulating ghrelin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 942-945.
110. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3696-3701.
111. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschop M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5625-5629.
112. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1017-1023.
113. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril.* 2006; 85: 1319-1340.
114. Perks CM, Denning-Kendall PA, Gilmour RS, Wathes DC. Localization of messenger ribonucleic acids for insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and the type 1 IGF receptor in the ovine ovary throughout the estrous cycle. *Endocrinology* 1995; 136: 5266-5273.
115. Plouffe Jr. L. Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2000; 27: 79-99.
116. 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; 88: 1127-1135.
117. Quigley ME, Rakoff JS, Yen SS. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52: 231-234.
118. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320-1329.

119. Reimer MK, Pacini G, Ahren B. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2003; 144: 916-921.
120. Reyss AC, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Rotterdam consensus in adolescent girls: which investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS? *Gynecol Obstet Fertil*. 2006; 34: 341-346.
121. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990; 53: 785-791.
122. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1285-1289.
123. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
124. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3997-4000.
125. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha dysregulation. *Hum Reprod*. 1997; 12: 910-913.
126. Schofl C, Horn R, Schill T, Schlosser HW, Muller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4607-4610.
127. Sharma AM. Second International Symposium on Obesity and Hypertension: Genetic and Molecular Mechanisms, 25-27 October 2001, Berlin, Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 1283-1288.
128. Sheehan MT. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. *CM&R* 2004; 2; 13-27.
129. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 240-244.

130. Shoham Z, Conway GS, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: similarity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1992; 58: 37-45.
131. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4682-4688.
132. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2863-2868.
133. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
134. Stewart DR, Dombroski B, Urbanek M, Ankener W, Ewens KG, Wood JR, et al. Fine Mapping of Genetic Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome on Chromosome 19p13.2 and Tests for Regulatory Activity *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4112-4117
135. Sultan C and Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls *Fertil Steril* 2006; 86: 6.
136. Ten S and Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
137. Thierry Van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, Guidice LC. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3030-3035.
138. Toscano V, Bianchi P, Balducci R. et al. Lack of linear relationship between hyperinsulinaemia and hyperandrogenism. *Clin. Endocrinol* 1992; 36: 197-202.
139. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60: 1-17.

140. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Norman RJ. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 8573-8578.
141. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaar C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril*. 2000; 74: 49-58.
142. Vendola K, Zhou J, Wang J, Bondy CA. Androgens promote insulinlike growth factor-1 and insulin-like growth factor-1 receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod* 1999; 14: 2328-2332.
143. Warren-Ulanch J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20: 311-330.
144. Werther A, Hogg A, Oldfield BJ, McKinley MJ, Figdor R, Mendelsohn FAO. Localization and characterization of IGF-1 receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry. A distinct distribution from insulin receptors. *J Neuroendocrinol* 1989; 1: 369-377.
145. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinaemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930 -1935.
146. Xita N and Tsatsoulis A. REVIEW: Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical, and Genetic Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1660-1666.
147. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J*. 2004; 51: 31-36.
148. Yen, S.S. Vela, P. & Rankin, J. Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970; 30: 435-442.
149. Yildiz BO, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 100: 62-66.

150. Yoo RY, Dewan A, Basu R, Newfield R, Gottschalk M, Chang RJ. Increased luteinizing hormone pulse frequency in obese oligomenorrheic girls with no evidence of hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 2006; 85: 1049-1056.
151. Zannolli R, Rebeggiani A, Chiarelli F, Morgese G. Hyperinsulinism as a marker in obese children. *Am J Dis Child*. 1993;147:837–841
152. Zhang G, Veldhuis JD. Insulin drives transcriptional activity of the CYP17 gene in primary cultures of swine theca cells. *Biol Reprod*. 2004; 70: 1600-1605.
153. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S. & Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarache and the polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995; 92: 10619–10623.

