

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLGULARINDA
SERUM SCUBE-1 SCUBE-2 VE SCUBE-3
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Dudu DEMİREL

Trabzon, 2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLGULARINDA
SERUM SCUBE-1 SCUBE-2 VE SCUBE-3
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Dudu DEMİREL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman GÜVEN

Trabzon, 2018

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, sahip olduğu bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, hekim olarak örnek aldığım, yüksek enerjisiyle yoluma ışık tutan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Hasan BOZKAYA'ya; Sn. Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e, Sn. Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Cavit KART'a ve Sn. Doç. Dr. Turhan ARAN'a;

Bu çalışmanın oluşumunda katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. S.Caner KARAHAN ve Sn. Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE ye;

Aynı çalışma ortamını paylaştığım, iyi ve zor günleri birlikte aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize, teknisyenlerimize ve tüm personelimize;

Ve tabii ki tüm hayatım boyunca bana emek veren, hep yanımda olan, aile olmanın değerini her geçen gün daha da hissettiren ailem ve sevgili eşim Mustafa Burak Demirel ve tüm dostlarıma;

en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Dudu DEMİREL

Trabzon, 2018

ÖZET

Polikistik over sendromu olgularında serum scube-1 scube-2 ve scube-3 düzeylerinin değerlendirilmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2018

Amaç: Bu çalışmada amaç, yaş ve vücut kitle indeksi açısından benzer olan non-PCOS sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak üzere PCOS ve non-PCOS olgularında serum SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Yöntem: Bu çalışma prospektif klinik laboratuvar bir araştırma niteliğindedir ve 01 Ocak 2017 - 31 Aralık 2017 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, jinekoloji polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası PCOS tanısı (2003 Rotherdam kriterlerine göre) alan olgulardan araştırmaya katılım açısından onam alındıktan sonra araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan üreme çağındaki 40 olgu çalışma grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu olarak jinekoloji polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası herhangi bir şikayeti olmayan ancak PCOS veya başka herhangi bir sistemik problemi olmayan sağlıklı olup çalışma grubu ile yaş, vücut kitle indeksi açısından benzer özellik gösteren 40 olgu araştırmaya katılım açısından onam alındıktan sonra araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerden sadece serum SCUBE-1, SCUBE-2 SCUBE-3 tayini için katkısız biyokimya tüpüne 5 ml kan alınmıştır. Alınan kanlar 1000 g'de 10 dakika santrifüjedilip serum kısmı elde edilmiş ve tüpler çalışma gününe kadar saklanmak üzere -80 C de bırakılarak serum SCUBE-1 SCUBE-2 SCUBE-3 düzeyleri tayini için ELISA kitleri kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Tüm veriler SPSS ortamına girilip, uygun testler yapılmıştır.

Bulgular: PCOS olguları ile Non-PCOS olguları arasında yaş, gravida, abortus, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak hirsutizm skoru (Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemine göre) PCOS grubunda non-PCOS grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Parite sayısı PCOS grubunda non-PCOS

grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. PCOS olguları ile Non-PCOS olguları arasında açlık kan şekeri, HDL, LDL, Kolesterol, adetin üçüncü günü hormon profili (TSH, FSH, Prolaktin, DHEA-SO₄, 17-OH progesteron) parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum açlık insülin düzeyi, HOMA-IR oranı, serum LH, E₂, total testosteron, serbest testosteron, androstenedion düzeyleri PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek, D₂₁ progesteron düzeyi ise PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PCOS olguları ile Non-PCOS olguları arasında serum SCUBE 1 ve 3 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum SCUBE 2 düzeyleri PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. SCUBE 2 düzeyi ile hirsutizm skoru, serum LDL, Kolesterol, trigliserid, LH, serbest testosteron (istatistiksel anlamlı noktaya yakın olmak üzere) arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Bu vaka kontrol çalışmasında, yakın zamanda miyokardiyaliskemi ve oksidatif stresin klinik belirteci olarak önerilen serum SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerinin PCOS'lu kadınlarda yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle serum SCUBE-2 düzeyleri PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu, PCOS'ta gözlenen yüksek androjen konsantrasyonlarına bağlı olabilir. Özellikle hirsutizm skoru yüksek olan serum LDL, Kolesterol, trigliserid, LH, serbest testosteron düzeyleri yüksek olan hastalarda serum SCUBE-2 düzeyinin yüksek olması bu bireylerin hiperkoagülabile duruma yatkın olduklarını ve sonuç olarak kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Akut iskemik olaylar olmasa bile, bu tür hastalarda iskeminin yaygın olarak kullanılan yeni markırı da artmıştır ve bu, PCOS'un kronik iskemik durumunun bir yansıması olabilir.

Anahtar kelimeler: PCOS, SCUBE, Kardiyovasküler hastalık

SUMMARY

Evaluation of serum scube-1 scube-2 and scube-3 levels in patients with Polikistik over syndrome , Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Trabzon, 2018

Objective: The aim of this study was to investigate serum SCUBE-1 and SCUBE-3 levels in PCOS and non-PCOS cases compared with non-PCOS healthy controls with similar age and body mass index.

Material and Methods: This is a prospective clinical laboratory study, and it is a prospective clinical laboratory study and it is reported that between 18th and 35th year of PCOS diagnosis (according to the 2003 Rotherdam criteria), between January 2017 and December 31, 2017, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, 40 cases of reproductive age were included in the study group, which were included in the survey after being approved for participation in the survey from field trials. Forty patients who did not have any complaints between the ages of 18-35 who applied to the gynecology polyclinic as a control group but who had no PCOS or any other systemic problems and were similar in terms of age group and body mass index were included in the study after being approved for participation in the study. From the study and control group, 5 mL of blood was taken from the untreated biochemical tube for serum SCUBE-1 SCUBE-2 SCUBE-3. The blood samples were centrifuged at 1000 g for 10 minutes and the serum fraction was obtained and the serum was stored at -80 ° C to be stored until the day of the tube operation. Serum SCUBE-1, SCUBE-2 SCUBE-3 levels were measured using ELISA kits. , appropriate tests were performed.

Results: No statistically significant difference was found between PCOS cases and non-PCOS cases in terms of age, gravida, abortus, body mass index, waist circumference, and hip circumference parameters. However, the hirsutism score (according to the Modifiye Ferriman Gallwey scoring system) was statistically significantly higher in the PCOS group than in the non-PCOS group. The number of parity was higher in the PCOS group than in the non-PCOS group. There were no

statistically significant differences between the PCOS cases and the non-PCOS cases in terms of fasting blood glucose, HDL, LDL, cholesterol, hormone profiles (TSH, FSH, Prolactin, DHEA-SO₄, 17-OH progesterone) on the third day of menstruation. However, serum fasting insulin level, HOMA-IR ratio, serum LH, E₂, total testosterone, free testosterone, androstenedione levels were statistically higher in PCOS cases compared to non-PCOS cases and D21 progesterone level was statistically significant in PCOS cases compared to non-PCOS cases found low. There was no statistically significant difference between the PCOS cases and Non-PCOS cases in terms of serum SCUBE levels 1 and 3. However, serum SCUBE-2 levels were statistically significantly higher in PCOS cases compared to non-PCOS cases. There was a statistically significant correlation between SCUBE-2 level and hirsutism score, serum LDL, cholesterol, triglyceride, LH, free testosterone (close to statistically significant point).

Conclusion: This case-control study showed that serum SCUBE-1 SCUBE-2 and SCUBE-3 levels, recently suggested as clinical indicators of myocardial ischemia and oxidative stress, were elevated in women with PCOS. Especially serum SCUBE 2 levels were statistically significantly higher in PCOS cases compared to non-PCOS cases. This may be due to the high concentrations of androgens observed in PCOS. High serum SCUBE-2 levels in patients with elevated serum LDL, cholesterol, triglyceride, LH, free testosterone levels, especially with high hirsutism scores indicate that these individuals are predisposed to the hypercoagulable state and consequently have an increased risk of cardiovascular disease. The wide spread use of ischemic new markers in such patients has also increased and may be a reflection of the chronic ischemic condition of PCOS.

Keywords: PCOS, SCUBE, Kardiovascular disease

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİL ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.Etyopatogenez.....	4
2.1.3.Genetik.....	5
2.1.4.Gonadotropin Salgılanması.....	5
2.1.5.İnsülin Direnci.....	6
2.1.6.Obezite.....	6
2.1.7.Androjen sentezi.....	7
2.2.KLİNİK ÖZELLİKLER.....	7
2.2.1.Menstruel Düzensizlik.....	7
2.2.2.Hiperandrojenizm.....	7
2.2.3.Polikistik Overler.....	8
2.2.4.Metabolik sorunlar / Kardiyovasküler riskler.....	8
2.3.DEĞERLENDİRME.....	9
2.3.1.Fiziksel Özellikler.....	9
2.3.2. Biyokimyasal Testler.....	11
2.4.TEŞHİS.....	15
2.4.1.Rotterdam Kriterleri.....	15

2.4.2.Önerilen diğer kriterler.....	17
2.4.3.Postmenapozal Kadınlar.....	17
2.5. AYIRICI TANI	17
2.5.1.NKKAH.....	18
2.5.2.Androjen salgılayan tümörler / Ovaryanhipertrikozis.....	18
2.5.3.Diğer Nedenler.....	19
2.6.TANI SONRASI DEĞERLENDİRME.....	19
2.6.1.Kardiyometabolik risk değerlendirmesi.....	19
2.6.2.Uyku apnesi.....	20
2.6.3.Transvajinal Ultrasonun Rolü	20
2.6.4.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	21
2.6.5.Depresyon ve anksiyete bozuklukları.....	21
2.6.6.Anovulatuvar infertilite.....	21
2.6.7.Endometrium kanseri riski.....	22
2.6.8.Dislipidemi.....	22
2.6.9.Koroner Kalp Hastalığı.....	23
2.6.10.Venöz Tromboembolizm.....	24
2.7. SCUBE ve Fonksiyonları.....	24
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
3.1.Çalışma Tasarımı.....	26
3.2.Hasta seçimi.....	26
3.3.Çalışma prosedürleri.....	27
3.4.Biyokimyasal ölçümler.....	28
3.5.Diğer bilgiler.....	35
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ.....	42
7.KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AACE:American Association of Clinical Endocrinologists
ACOG :The American College of Obstetricians and Gynecologists
ACTH:Adrenokortikotropik Hormon
AES : Androjen Excess Society
AMH: Anti-müllerian hormon
ASRM : American Society for Reproductive Medicine
CRP: C-reaktif Protein
DHEA-S : Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM : Diabetes Mellitus
EBCT :Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografi
ELISA:Enzyme-linked immunosorbent assay
ESHRE : European Society for Human Reproduction and Embryology
FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon
GLUT-4 : Glukoz Transporter Protein 4
GnRH : Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment for İnsulin Resistance
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
KVH:Kardiyo Vasküler Hastalık
KKH:Koroner Kalp Hastalığı
LC-MS-MS:Sıvı Kromatografisi - Kütle - Kütle Spektrometresi
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH : Lüteinize Edici Hormon
NAFLD : Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NIH : National Institutes of Health
NKKAH:Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi
OC: Oral Kontraseptif
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS : Polikistik Over Sendromu
PCOM :Polikistik Ovaryan Morfoloji
SHBG : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TG : Trigliserid
TK : Total Kolesterol
TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon
TVUS:Transvajinal Ultrason
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VTE:Venöz Tromboembolizm
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL ve GRAFİKLER DİZİNİ

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: FerrimanGallweySkorlaması.....	10
Şekil 2: SCUBE-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	30
Şekil 3: SCUBE-2 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	32
Şekil 4: SCUBE-3 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	34
Resim 1: PCOS ta Hirsütizm görüntüsü.....	8

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kadınlarda Hirsütizm Nedenleri.....	13
Tablo 2: PCOS İçin Önerilen Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 3: Grup1 (PCOS)ve 2 (Non-PCOS)'de bazı demografik faktörlerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4: Grup 1 (PCOS) ve 2 (Non-PCOS) 'de bazı laboratuvar faktörlerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 5: Grup 1 (PCOS) ve 2 (Non-PCOS) 'de serum SCUBE 1, 2 ve 3 düzeylerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 6: Tüm grupta SCUBE 2 düzeyi ile bazı parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçları.....	39

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS) etiyolojisi net olmayan heterojen bir hastalık grubu olup kadınlarda adet düzensizliği ve androjen yüksekliğinin en sık nedenidir. Klinik olarak; ovulatuvar disfonksiyon, androjen fazlalığı, ultrasonografik olarak polikistik over bulgusu ve obezite temel bulgu ve belirtileridir. Tam olarak ifade edildiğinde, belirtiler ovulatuvar disfonksiyon, androjen fazlalığı, polikistik overler ve obeziteyi içerir (1). PCOS kadınlarda en sık görülen endokrin/metabolik hastalıktır. Santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplanduler dokular arasındaki endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen; reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, endometrial karsinom, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık (KVH) , tip 2 diyabetes mellitus (DM) gibi gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hastalıklara da zemin hazırlayan, kompleks bir hastalıktır (2). PCOS hastalarında diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi çeşitli kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde de artış vardır.(3). PCOS olgularında subklinik inflamasyonun arttığı ve bunun insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır (4-5). PCOS hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı %46-47 olarak bildirilmiştir, bunların %91'inde ilk muayene esnasında metabolik sendrom parametrelerinden en az bir tanesi tespit edilmiştir (6-9). Oligomenore, polikistik over ve hiperandrojenizmin birlikte mevcut olduğu hastalarda, kontrol grubuna göre metabolik sendrom prevalansının 6-8 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (10). PCOS'ta insülin direnci ve düşük dereceli inflamasyon, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. PCOS hastalarında ileride oluşabilecek yüksek tansiyon , dislipidemi ve artmış kan şekeri gibi bireysel risk belirleyicilerinin önemi belirlenmeye devam etmektedir. PCOS'un, KVH, tip-2 DM ve çoklu genetik varyantların ve çevresel faktörlerin, bozukluğun gelişimini teşvik etmek için etkileştiği metabolik sendrom gibi, karmaşık bir genetik özellik olduğu düşünülmektedir (11). PCOS'lu kadınlar, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi bazı kardiyovasküler risk faktörlerinin artan prevalansına sahiptir. PCOS'lu kadınlar kontrollerle karşılaştırıldığında bu faktörler artmış endotel disfonksiyonuna, artmış karotis arter intimamedia kalınlığına ve koroner arter kalsifikasyonuna, sebep olmaktadır. PCOS'lu kadınların kontrollerle karşılaştırıldığında, metabolik sendrom prevalansının anlamlı düzeyde yüksek

olduğu gösterilmiştir (12). PCOS'lu kadınlarda KVH riskinin artması için kesin patobiyolojik mekanizma daha az belirgin olmakla birlikte, hiperlipidemi, hiperandrogenaemia, hipertansiyon, protrombotik durum belirteçleri ve inflamasyon belirteçleri de dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörleri önemli ölçüde artmıştır (13). Total kolesterol ve YüksekDansiteliLipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonları gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleri, obezite ile birlikte PCOS (14), paraoksonaz1 (15), homosistein, majör kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Plazma CD40 ligand konsantrasyonları (16), diyastolik disfonksiyon (17) ve sol ventrikül hipertrofisinin (18) bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, şu anda PCOS'lu hastalarda gelişen KVH riskini değerlendirmek için basit bir serum markeri yoktur.

SCUBE [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF(epidermal growth factor)-like domain-containing protein] yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenezis süresince belirlenen hücre yüzey proteini(19). SCUBE1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein N terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur(20). Etkisi ve biyolojik fonksiyonu hakkında bilinenler azdır. Bu güne kadar 3 farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 olarak isimlendirilmiştir. SCUBE genlerin, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında extremitte tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokulardan ekspresyonu gösterilmiştir. Embriyonik ekspresyona ek olarak, SCUBE-1'in endotelyum ve plateletlerde eksprese olduğu bulunmuştur(21).SCUBE-1 molekülleri inaktif plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözüner parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE-1 birikimi saptanmıştır. SCUBE1in yeni platelet endotelyal adezyon molekülü olabileceği düşünölmektedir.

Bu çalışmadaki temel amaç yaş ve vücut kitle indeksi açısından benzer olan non-PCOS sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak üzere PCOS ve non-PCOS olgularında serum SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerinin araştırılmasıdır. PCOS da kardiyovasküler hastalık riski ile ilgili olası ilişkilendirme için PCOS olgularında artmış androjen düzeyi ile SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeyleri arasındaki korelasyon da araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PCOS, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatilerden biridir ve kadınların toplamda % 6,5 ila 8' ini etkilemektedir (22). Prevalansı üreme çağındaki kadınların popülasyonları arasında çarpıcı bir şekilde benzerdir: Güneydoğu Amerika Birleşik Devletleri, Midilli Adası ve İspanya da sırasıyla yüzde 6.6, 6.8 ve 6.7 idi. (23).

PCOS'un çoklu potansiyel etiyolojileri ve değişken klinik sunumları yansıtan bir sendrom olduğunu kabul etmek önemlidir. Temel özellikleri oligo veya anovülasyon ve hiperandrojenizmdir. Diğer özellikler pelvik ultrasonografide polikistik overler, oligoovülasyon, obezite ve insülin direncine bağlı infertilitelerdir.

Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden 55 nüfus temelli çalışmanın meta analizinde, hirsutizm, hiperandrojenemi, polikistik overler ve oligoovülasyon oranları sırasıyla yüzde 13, 11, 28 ve 15'ti. (24) .

Kadınlarda en sık görülen endokrin / metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. Sklerokistik overlerin varlığı raporlardan en az 90 yıl önce tanınmasına rağmen, bu sendrom ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (25).

2.1.1. Epidemiyoloji

PCOS, kadınlarda en sık görülen endokrin / metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. Prevalansı kısmen bozukluğu tanımlamak için kullanılan tanı kriterlerine bağlıdır (26). Örnek olarak, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıf II

oligoovülasyonu (östrojenik normogonadotropik ovulatuvar disfonksiyonu) olan 827 kadının değerlendirdiği bir raporunda, 456 kadın (% 55) Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) 1990 kriterleri tarafından PCOS olarak sınıflandırılırken, 754 (% 91) kadının daha geniş Rotterdam 2003 kriterlerini kullanarak PCOS'a sahip olduğu düşünülmüştür (27).

Yüksek riskli gruplar (Artmış PCOS riski ile ilişkili durumlar):

- Oligoovulatuvar infertilite

- Obezite ve / veya insülin direnci

-Tip 1 , tip 2 veya gestasyonel diabetes mellitus

- Erken adrenarş öyküsü

- PCOS ile birinci derece akrabalık ilişkisi

-Bu gözlemin daha büyük ve daha çeşitli toplumlarda doğrulanması gerekmesine rağmen, Kafkas ya da Afrikalı Amerikalı kadınlarla karşılaştırıldığında belirli etnik gruplar (örneğin, Meksikalı, Amerikan, Avustralya aborjinleri)

- Antiepileptik ilaçların kullanımı - Antiepileptik ilaçlar alan epilepsili kadınlarda PCOS sıklığı artmaktadır. Not olarak, valproik asidin teka hücrelerinde androjen biyosentezini güçlendirdiği görülmektedir (28) .

2.1.2.Etyopatogenez

Stein ve Leventhal, orijinal raporlarında "bilateral polikistik overlerin büyük olasılıkla bazı hormonal uyarıların bir sonucu olduğunu ve büyük olasılıkla hipofiz bezinin ön lobuna bağlı olduğunu", bulmuşlardır (25) . 1958'de McArthur,Ingersoll ve Worcester ilk olarak PCOS'lu kadınlarda idrar LH (Lüteinize Edici Hormon) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koydular (29). 1971 yılında radyoimmunoassay tekniğinin kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme geldi.Polikistik overlerin Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmasından önce, sklerokistik overlerin varlığının bir takım farklı etiyolojilere bağlı olduğu düşünülmüştür (25) .

1910'da Fogue ve Massabuau üç potansiyel mekanizmayı tanımladı: inflamasyon, konjesyon ve distrofi (30). İnflamasyon teorisi, mikrokistik overlerin iç ya da dış kaynaklı bir enfeksiyonun sonucu olduğunu öne sürdü. Konjesyon teorisi, lezyonun basınç, kısmi torsiyon veya over dolaşımındaki diğer kesintilerin sonucu olduğunu ileri sürdü. Son olarak, distrofi teorisi, anormalliklerin, overlerin beslenmesindeki modifikasyonlardan veya anormalliklerden kaynaklandığını öne sürdü.

Diğerleri, polikistik overlerin gelişiminin, overlerde gözlenen ve normal ovulasyonu engelleyen kalınlaşmış bir tunika albuginea da dahil olmak üzere morfolojik değişikliklere bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (31); bununla birlikte, bu anatomik değişiklikler esas olarak endokrin ortamını yansıtmaktadır ve endokrin ortamının kломifen, gonadotropinler veya insulin sensitizörleri ile modüle edilmesiyle etkili ovulasyon elde edilebilir.

2.1.3.Genetik

PCOS'un, KVH, tip 2 DM gibi kompleks bir genetik özellik olduğu ve birçok genetik varyantın ve çevresel faktörlerin bozukluğun gelişimini teşvik ettiği bir metabolik sendrom olduğu düşünülmektedir.

2.1.4.Gonadotropin Salgılanması

Değiştirilmiş LH eylemi, aşağıdakiler ile gösterildiği gibi PCOS patogenezinde rol oynar gibi görünmektedir:

PCOS hastaları sıklıkla daha yüksek serum LH konsantrasyonlarına (32) ve eşleştirilmiş kontrollerden daha yüksek LH nabız frekansına ve genliğine (33) sahiptir. Bununla birlikte, serum LH'si, obez kadınlarda, PCOS'lu yağsız kadınlarla karşılaştırıldığında daha düşük olma eğilimindedir (34) .

LH reseptörü polikistik overlerden gelen teka ve granuloza hücrelerinde aşırı eksprese edildiğinden, over seviyesinde LH aksiyonu PCOS'ta artabilir (35).

Artan LH ile Folikül stimüle edici hormon (FSH) oranı, over foliküllerindeki teka hücrelerinde androjenlerin hipersekresyonunu daha da artırır. Foliküler

androjenlerdeki artış folliküler gelişimi bozar ve GonadotropinSerbestleştirici Hormon(GnRH) nabız frekansının progesteron tarafından normal inhibisyonunu azaltır ve PCOS fenotipinin gelişimini destekler (36).

2.1.5.İnsülin Direnci

İlk olarak PCOS'lu hastaların oral glukoz tolerans testine yanıt olarak hiperinsülinemik olduğu gözlenmiştir (37). İnsülin direncinin ve kompensatuar hiperinsülineminin gelişmesinin PCOS'ta sık rastlanan bir bulgu olduğu bilinmektedir (38) .

Genel olarak, PCOS'lu kadınların yüzde 50 ila 70'i, vücut ağırlıkları (yani, obezite derecesi) ile belirlenen, yukarıda ve ötesinde in vivo olarak klinik olarak ölçülebilir insülin direncini göstermektedir. İnsülin, androjenlerin hücre sekresyonunu uyarır (39) ve hepatik Seks Hormon Bağlayıcı Globulin(SHBG) üretimini inhibe eder (40), serbest androjenlerde artışa neden olur.

İnsülin direncinin artması için etiyoloji ve sonuç olarak PCOS'ta hiperinsülinizm belirsizliğini koruyor. Adipoz doku, kas ve muhtemelen over gibi klasik insülin hedef dokularında metabolik değil, mitojenik yolları seçici olarak etkileyen reseptör sinyallemede post-bağlanma kusuru tanımlanmıştır (41). Bu kusurlar GlukozTransporter Protein 4 (GLUT4) ifadesini etkiliyor gibi görünüyor. Ek olarak, epigenetik disfonksiyon , PCOS'un insülin direncinde rol oynayabilir (42).

2.1.6.Obezite

Obezitenin varlığı insülin direncini, hiperinsülinemi düzeyini, ovulasyonun şiddetini ve menstrüel disfonksiyonu ve PCOS'ta gebelik sonucunu kötüleştirmekte ve metabolik sendrom, uyku apnesi, glukoz intoleransı, kardiyovasküler risk faktörlerinin giderek artan bir prevalansı ile ilişkilidir (43).

PCOS riskinin obezite derecesi ile ılımlı bir şekilde artmasına (44) ve obezitenin eşlik eden varlığı ile PCOS'un metabolik özelliklerinin daha da kötüleşmesine rağmen, obezitenin kendisinin nedensel olup olmadığı hala net değildir.

2.1.7.Androjen sentezi

Hiperandrojenizm, PCOS'un çoğu formu (fenotip) için merkezi bir özelliktir. Androjenler öncelikle overler ve ikincil olarak adrenaller tarafından salgılanırlar . Her ne kadar hiperinsülinizm PCOS'ta hiperandrojenizmle ilişkili olsa da, insülin direnci tek başına PCOS gelişimi için yeterli değildir (44) , bu da hiperandrojenizmin alta yatan (genetik) bir yatkınlığın da mevcut olması gerektiğini düşündürmektedir.

2.2.KLİNİK ÖZELLİKLER

Sendrom, klinik olarak oligomenore ve hiperandrojenizmin yanı sıra obezite, glikoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer ve obstrüktif uyku apnesi gibi kardiyovasküler hastalık için ilişkili risk faktörlerinin sık görülmesiyle karakterizedir. Diğer özellikler şunlardır:

2.2.1.Menstruel Düzensizlik

Adet düzensizliği genellikle peripubertal dönemde başlar ve menarş gecikebilir. Menstrüasyon şekli tipik olarak oligomenore (bir yılda dokuzdan az adet dönemi) ve daha az sıklıkla amenore (üç veya daha fazla ardışık ay boyunca adet görememe) şeklinde görülür. PCOS'lu kadınlar, 40 yaşından sonra genellikle daha düzenli döngüler yaşarlar.

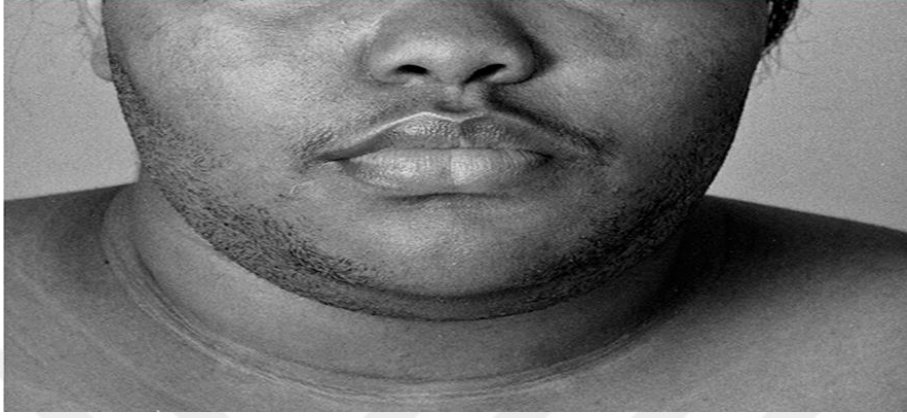
2.2.2.Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm klinik işaretleri (akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi) ve / veya artmış serum androjen konsantrasyonlarını (yani hiperandrojenemi) içerebilir. PCOS'lu kadınların çoğu, hiperandrojenizmin klinik ve biyokimyasal kanıtlarına sahiptir. Sesin ve klitoromegali'nin derinleşmesi gibi daha şiddetli androjen fazlalığı (virilizasyon) belirtileri nadiren görülür ve overian hipertrikozis veya androjen salgılayan bir tümör olasılığını gösterir.

Hirsutizm, erkek tipi terminal (kalın, pigmentli) vücut tüyü olarak tanımlanır ve üst dudak, çene, periareolar alanın üstünde, midsternumda ve alt karın bölgesindeki linea alba boyunca görülebilir (Resim 1). Hirsutizmde önemli etnik

değişkenlikler vardır; PCOS'lu Asyalı kadınlar, örneğin, İspanyol olmayan beyaz veya Afrikalı Amerikalı kadınlardan daha az bir hirsutizm derecesine sahiptir.

Resim-1:PCOS ta Hirsütizm



2.2.3.Polikistik Overler

Overlerin tipik polikistik görünümü, düzensiz adetlerde ve hiperandrojenizmi olan kadınların çoğunda transvajinal ultrasonda (TVUS) görülür. Bununla birlikte, bu ultrason görüntüsü normal siklik adet gören kadınlarda da görüleceği üzere nonspesifiktir.

2.2.4.Metabolik sorunlar / Kardiyovasküler riskler

PCOS'lu kadınların yaklaşık yüzde 40 ila 85'i, yaş ile eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında aşırı kilolu veya obezdir (45) . İnsülin direnci, hem zayıf hem de obez PCOSlu kadınlarda,(sırasıyla yüzde 30 ve 70), yaş ve kilo eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında saptanmıştır (45) .

PCOS'lu kadınlar da tip 2 diyabet için yüksek risk altındadır. PCOS'lu kadınların, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı için PCOS bulunmayan kadınlardan daha yüksek risk altında olduğu konusunda kaygılar vardır, ancak veriler sonuçsuzdur.

PCOS ile ilişkili diğer klinik bulgular alkolsüz steatohepatit ve uyku apnesidir.

2.3.DEĞERLENDİRME

Düzensiz adet görme şikayeti ve hiperandrojenizm semptomları (akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi) ile başvuran herhangi bir üreme çağındaki kadınlarda PCOS tanısından şüphelenilmelidir. Aşırı kilolu veya obezite varlığı şüpheyi daha da arttırmalıdır. Bazı kadınlar ya sadece oligomenore ya da hiperandrojenik semptomlarla başvururlar. Ayrıca PCOS için, özellikle hiperandrojenizmi olanlarda da değerlendirilmelidir (hirsutizimli kadınların çoğu PCOS'a sahiptir). Ultrasonografide polikistik over görünümü olan ve PCOS'un başka bir klinik özelliği olmayan (hiperandrojenizm veya menstrual disfonksiyon) kadınlar PCOS'a sahip değildir ve daha fazla değerlendirmeye gerek yoktur. Son olarak, PCOS için yüksek bir şüphe indeksi olması önemlidir, çünkü bu kadınlar, obezite, glikoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer ve değerlendirme ve tedavi gerektiren obstrüktif uyku apnesi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık için ilişkili risk faktörlerine sahip olabilir.

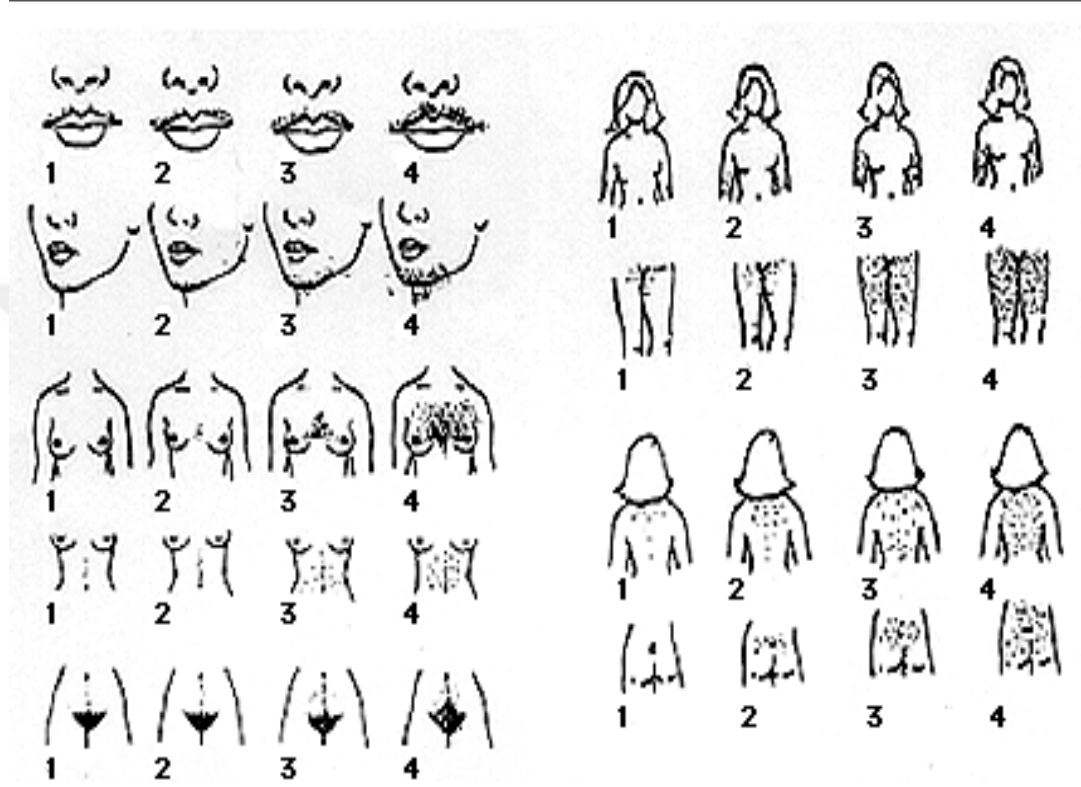
2.3.1.Fiziksel Özellikler

Rotterdam kriterlerini kullanarak, birçok hasta, öykü ve fiziki muayeneye(ör. düzensiz adet görme öyküsü ve hiperandrojenizmin klinik belirtileri: akne, hirsutizm ve / veya erkek tipi saç dökülmesi) göre teşhis edilebilir. Yukarıda belirtildiği gibi, düzensiz adetler tipik olarak genç yıllarda başlar. Oligomenore çok daha ileri yaşlarda (örneğin, > 30 yıl) gelişen kadınların PCOS'a sahip olma olasılığı daha azdır.

Fizik muayenede hirsutizm derecesini değerlendirmek için Ferriman-Gallwey skorunu kullanması önerilir (şekil-1). Bununla birlikte, klinik pratikte bu yaklaşımın bir takım kısıtlamaları vardır. En önemlisi, saç büyümesinin ifadesi ırk / etnik gruplar arasında değişir. Doğu Asya ve Yerli Amerikalı kadınların çoğunun vücut kılları az, beyaz ve Afrikalı Amerikalı kadınlar orta miktardadır ve çoğu Akdeniz, Güney Asya ve Ortadoğulu kadınlar vücutta daha büyük miktarlarda saçlara sahiptirler. Bu nedenle, bir Doğu Asya veya Kızılderili kadınlarında en az miktarda akne veya yüz

kılları bile, en yaygın olarak PCOS gibi bir hiperandrojenik bozukluk için şüphe uyandırmalıdır.

şekil-1:Ferriman Gallywey Skorlaması



Total skor: 0-36
Hafif hirsutizm: 15' e kadar
Orta hirsutizm: 16 – 25
Şiddetli hirsutizm: 25 – 36

Hızla ilerleyen yakın zamanlı virilizasyon ve / veya hirsutizm kanıtı olan kadınlar, hiperandrojenizmin (ovaryan hipertrikoiz ve adrenal androjen salgılayan tümörler) en ciddi nedenleri için hemen değerlendirmeye ihtiyaç duyarlar.

2.3.2. Biyokimyasal Testler

a)Hiperandrojenizmi olan kadınlar : Hiperandrojenizm semptomları olan kadınlarda (oligomenore ile veya oligomenore olmadan) serum androjenlerinin ölçülmesi önerilir.Hirsutizm ile başvuran kadınların çoğunun PCOS'ları vardır, ancak Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi (NKKAH) veya daha ciddi bir nedeni olan (androjen salgılayan tümörler) diğer hastalıkları olanların belirlenmesi önemlidir.

b)Normal menstrüel sikluslar : Hiperandrojenizm semptomları (genellikle hirsutizm) ve normal menstrüel siklusları olan kadınların PCOS veya idiopatik hirsutizm kategorisine girmeleri ve hirsutizmleri için daha ciddi bir nedene sahip olma ihtimalleri yüksektir. Bu kadınlar için sadece serum total testosteronunu ölçülmesi önerilir.

c)Oligomenore : Hiperandrojenizm semptomları ve oligomenore olan kadınlar için, düzensiz adetlerin diğer nedenlerini araştırmak için serum total testosteron, 17-hidroksiprogesteron ve rutin laboratuvar tetkiklerinin ölçülmesi önerilir.

d)Total testosteron - Hiperandrojenizmin klinik kanıtı olan kadınlarda (muayenede hirsutizm, akne veya erkek tipi saç dökülmesi), serum total testosteronunu ölçülmesi önerilir. Serum total testosteronu, doğru ve spesifik bir yöntem olan Sıvı Kromatografisi - Kütle - Kütle Spektrometresi (LC-MS / MS) ile en iyi şekilde değerlendirilir. LC-MS / MS ile, kadınlarda serum testosteron için normalin üst sınırı 45 ila 60 ng / dL aralığındadır (1.6 ila 2.1 nmol / L); Serum testosteronu > 150 ng / dL olan kadınlar, hiperandrojenizmin (ovaryan ve adrenal androjen salgılayan tümörler) en ciddi nedenleri için değerlendirmeyi gerektirir .

e) Diğer Androjenler

i) Serbest Testosteron : Serum serbest testosteronun rutin ölçümünü önerilmemektedir. Bazı gruplar toplam testosteron yerine veya buna ek olarak serbest testosteron ölçmeyi önermektedir, çünkü hiperandrojeneminin varlığını belirlemek için en hassas test olabilir. SHBG ün ölçümü başka yollarla faydalıdır. PCOS'lu kadınlarda anormal derecede düşük SHBG, biyolojik olarak aktif testosteron için artmış bir risk faktörü ve bu nedenle daha şiddetli bir fenotiptir(46)..

ii) **DHEAS** - DHEAS'ların hafif yükselmiş düzeylerinin yönetimini etkilememesi nedeniyle, dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEAS) PCOS olduğu düşünülen kadınlarda rutin ölçümünü önerilmemektedir. Bununla birlikte, ciddi hiperandrojenizmde DHEAS'ı ölçmenizi öneririz çünkü adrenokortikal karsinomda aşırı derecede yüksek olabilir.

iii) **Androstenedion**: PCOS ve / veya hirsutizm değerlendirmesinde serum androstenedionun rolü açık değildir. Bununla birlikte, PCOS'lu bazı popülasyonlardaki ölçümleri, örneğin İzlandalı kadınlar, hiperandrojenizmi belgelemek için önemli olabilir (47) .

iv) **Serum 17-hidroksiprogesteron** : 21 hidroksilaz eksikliğinden dolayı NKKAH yi ekarte etmek için olası PCOS'lu tüm kadınlarda erken foliküler fazda sabah serumu 17-hidroksiprogesteron ölçümü önerilmektedir. Bazı spontan adet döngüsü olan kadınlar için bu, erken foliküler fazda yapılmalı, döngü olmayanlar için ise rastgele bir günde bakılabilir.

NKKAH nin klinik prezentasyonu PCOS'la benzerdir(hiperandrojenizm, oligomenore ve polikistik overler). NKKAH, PCOS'dan daha azdır fakat daha ciddi olan klasik 21-hidroksilaz eksikliğinden dolayı bireylerin etkilenebileceği ve riskleri olduğu için göz ardı edilmemelidir (tablo 1).

Tablo 1: Kadınlarda Hirsutizm Nedenleri

Etiyoloji	Klinik özellikleri
Sık	
PCOS	Semptomların preripubertal başlaması, oligomenore, obezite, ultrasonda polikistik over görüntüsü
İdiopatik Hirsutizm	Normal menstrual siklus, normal serum androjenleri, açıklanabilir hirsutizm nedenlerinin olmaması
Nonklasik 21-Hidroksilaz Eksikliği	PCOS la benzer bulgular, yüksek serum 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonu, daha yaygın görülen etnik grupta bulunma
Nadir	
Klasik 21-hidroksilaz eksikliği	İnfant döneminde tanı alması, ambigus genitalya
Androjen sekresyonu yapan ovarian tümörler	Üçüncü dekattan daha geç bir dönemde olması(genellikle postmenapozal), hızlı ilerleyen hirsutizm, virilizasyon
Androjen sekresyonu yapan adrenal tümörler	Virilizasyonla beraber adrenakortikal tümör bulgularının varlığı
Ovarian Hipertekozis	Üçüncü dekattan daha geç bir dönemde olması(genellikle postmenapozal), hızlı ilerleyen hirsutizm, virilizasyon
Nadir insülin rezistan sendromları	Virilizasyon, amenore,infertilitte, hipertokozisteki overdeki histolojik değişikliklerin varlığı
Cushing Hastalığı	Kortizol ve adrenal androjenlerin artışı
İlaçlar	Ekzojen androjenlerin kullanımı(testesteron ve DHEA), akne
Akromegali	Ellerde ve ayaklarda büyüme, makrognati, hipofiz tümörü olan olgularda baş ağrısı, görsel ve sinirsel defekt bulguları

f) Diğer oligomenore nedenlerini dışlamak için yapılan testler

Oligomenore / oligoovülasyonu olan herhangi bir kadında, düzensiz adetlerin başka nedenleri araştırılmalıdır. Test, insan koryonik gonadotropin (hCG), prolaktin, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve FSH içermelidir. Genel olarak, LH ' ı ölçmek gerekli değildir; yüksek bir LH: FSH oranı, PCOS tanısı için bir kriter değildir.

Geçmişte birçok klinisyen LH ve FSH' ı ölçtü ve PCOS tanısı için kanıt olarak LH: FSH oranı ≥ 2 'den 3: 1'e yükseldi. Bununla birlikte, LH: FSH oranı tanı için hiçbir zaman bir kriter değildi ve kullanımı yanıltıcı olabilir (örneğin, yeni bir ovulasyon olmuşsa, LH bastırılacak ve oran ≤ 2 : 1 olacaktır).

g) Anti-müllerian hormon (AMH) : Serum AMH konsantrasyonları, PCOS'lu kadınlarda genellikle normal veya üst sıralardadır . Şu anda, AMH deneyleri uluslararası bir standardın yokluğu ile sınırlıdır; AMH şu anda PCOS'un laboratuvar değerlendirmesinin bir parçası değildir.

h) Şiddetli hiperandrojenizm / virilizasyon

Şiddetli hiperandrojenizm özellikleri olan kadınlar için (hızlı bir şekilde ilerleyen yeni başlangıçlı virilizasyon ve / veya hirsutizm), ideal olarak merkezlere katılan bir laboratuvar serum total testosteronun ölçülmesi önerilir. Bu kadınlarda genellikle androjen salgılayan bir tümör (over veya adrenal) veya ovarian hipertrikozis (her ikisi de menopoz öncesi kadınlarda postmenapozalde daha yaygın olmasına rağmen) vardır.

D) Diğer endokrin bozuklukların özellikleri olan kadınlar : Bazen, Cushing sendromu gibi diğer endokrin rahatsızlıkları olan kadınlar, PCOS (oligomenore, hirsutizm ve obezite) ile benzer özelliklere sahip olabilirler. Bununla birlikte, tipik olarak, aynı zamanda, kortizol fazlalığı, örneğin santral obezite, hipertansiyon, mor stria ve proksimal kas zayıflığı gibi semptom ve bulgulara da sahiptirler. Bu durumlarda, iki bozukluk arasında ayrım yapmak için daha fazla değerlendirme gereklidir.

i) Transvajinal ultrason - Transvajinal ultrason (TVUS) bazı kadınlarda polikistik over morfolojisine sahip olup olmadıklarını belirlemek için yapılır (PCOM, örn.,

PCOS'un ultrasonografide görünümü).Hastada hem oligomenore, hem de hiperandrojenizm kanıtı ve PCOS dışında bir neden gözardı edilirse, PCOS tanısı için kriterleri karşılar ve bir ultrason gerekli değildir. Hiperandrojenik semptomlar ve normal adet döngüsü olan kadınlarda, TVUS genellikle PCOM aramak için yapılır.Transabdominalden ziyade transvajinal, mümkün olduğunda kullanılmalıdır.

Polikistik overler veya PCOM için ultrason kriterleri 1986'da ilk ultrason tanımından beri gelişmiştir. Kistlerin değil, folikül sayısının ve boyutunun ultrason tanısı ile ilgili olduğunu unutmamak önemlidir. PCOM'u tanımlamak için yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu düşünülen Rotterdam kriterleri arasında, 2 ila 9 mm çapındaki overlerde 12 veya daha fazla folikülün ve / veya artan over hacminin (> 10 mL; uzunluk x genişlik x kalınlık). Bu tanıma uyan bir over, PCOM'u tanımlamak için yeterlidir.

2014'te yapılan sistematik bir çalışmaya dayanarak, çok daha yüksek bir eşik (over başına ≥ 25 folikül) önerilmiştir, ancak sadece klinisyen maksimum çözünürlük sağlayan bir transdüser frekansı kullanıyorsa (örneğin, MH8 MHz) bu teknoloji çoğu klinisyen için uygun değildir ve bu nedenle 2003 kriterlerinin (over başına 12 veya daha fazla folikül) kullanılmaya devam edilmesi önermektedir.

Kadınlara bazen pelvik ultrason veya diğer abdominal görüntülerde kistik overlerin rastlantısal bulgularına dayanan PCOS tanısı için başvurulur. PCOS'un başka klinik özelliği yoksa, sonografik veya radyografik olarak saptanan polikistik overler nonspesifik bir bulgu olduğundan daha fazla değerlendirmeye gerek yoktur.

PCOS olan ve olmayan kadınlarda artan yaşla beraber over folikül sayısı azalır. Bu nedenle polikistik overlerin tanımlanması için temelli kriterler, 40 yaşın altındaki kadınlarda önerilmiştir.

2.4.TEŞHİS

2.4.1.Rotterdam Kriterleri

PCOS tanısını koymak için 2003 Rotterdam kriterleri daha sık olarak kullanılmaktadır. Tanı koymak için aşağıdaki kriterlerin üçünden ikisi gereklidir:

i) Oligo ve / veya anovülasyon

ii) Hiperandrojenizmin klinik ve / veya biyokimyasal bulguları

iii) Polikistik overler (ultrason ile)

Düzensiz adetlerde ve hiperandrojenik semptomları olan birçok kadın, tek başına öykü ve fiziksel muayeneye göre teşhis edilebilir. Bununla birlikte, PCOS tanısı sadece PCOS'u taklit eden diğer durumlar hariç tutulduğunda (örn. Tiroid hastalığı, NKKAH, hiperprolaktinemi ve androjen salgılayan tümörler gibi oligo / anovülasyon ve / veya hiperandrojenizme neden olan bozukluklar) doğrulanır.

Birkaç profesyonel grup, ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm, polikistik overler ve diğer kombinasyonların değişken kombinasyonlarda dışlanması kriterlerini kullanarak PCOS için başka tanı kriterleri önermiştir. Tümü tabloda açıklanmıştır (tablo 2). 2012 Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Çalıştayının özet raporu desteklenmekle beraber ve Rotterdam 2003 kriterlerinin şimdilik kullanımında yaygın görülmektedir. (tablo2)(48) .

Tablo 2: PCOS İçin Önerilen Tanı Kriterleri

NIH Konsensus Kriterleri 1990(kriterlerin tamamı gerekli)	Rotterdam Kriterleri 2003 (2 ya da 3 tanesi gerekli)	AES Tanımlaması 2008 (kriterlerin tamamı gerekli)
Oligo veya anovülasyonun sebep olduğu menstrual düzensizlik	Oligo veya anovülasyon	Klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları
Klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları	Klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları	Ovarian disfonksiyon- oligo veya anovülasyon, ve-veya ultrasonda polikistik overlerin görülmesi
Diğer hastalıkların dışlanması: NKKAH, Androjen salgılayan tümörler	Ultrasonda polikistik overlerin görülmesi	Androjen fazlalığı ve diğer over patolojilerinin dışlanması

2.4.2.Önerilen diğer kriterler

Önerilen diğer kriterler şunlardır:

Bir görüntüleme çalışması kullanmadan bir klinik tanıya izin veren 1990 Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH kriterleri). Ek olarak, NIH kriterleri düzensiz adetlerin varlığını gerektirirken, diğer kriterler ise değildir (48) .

2006 yılında, AndrojenExcessSociety(AES) ve PCOS Society, AE-PCOS Kriterlerini önermiştir (tablo 2) (49) . Rotterdam ölçütlerinin aksine, AE-PCOS görev gücünün çoğunluğu, ovulatuvar disfonksiyonu ve polikistik overleri olan kadınları tanımlamak için yeterli veri bulunmadığına karar vermiştir, ancak PCOS'a sahip olduğu gibi hiperandrojenizm olduğuna dair bir kanıt yoktur (49) .

Çoklu sınıflandırma sistemlerinin kullanımı, klinisyenler ve hastalar için karışıklık yaratır. Aralık 2012'de Kanıt Tabanlı Metodoloji Atölyesi'nden özet bir rapor, Rotterdam kriterlerinin şimdilik benimsenmesi gerektiği sonucuna varmıştır, çünkü en kapsamlı olanıdır (50).

2.4.3.Postmenapozal Kadınlar

2013 Endokrin Derneği Polikistik Over Sendromu Tanısı ve Tedavisi için Klinik Uygulama Rehberi, yetişkin menopoz öncesi kadınlarda PCOS tanısı için Rotterdam kriterlerini önermektedir (51) . Bununla birlikte, PCOS olan ve olmayan kadınlarda over hacmi ve folikül sayısı yaşla birlikte azalmaktadır. Postmenopozal kadınlarda yeni başlangıçlı veya kötü hirsutizm ya da diğer şiddetli hiperandrojenizm semptomları ile ortaya çıkan transvajinal ultrasonografi (TVUS), ovarian hipertrikozisi ve androjen salgılayan tümörler gibi bozuklukların ekartasyonu için her zaman yapılmalıdır.

2.5.AYIRICI TANI

PCOS tanısı, nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKKAH), tiroid hastalığı ve hiperprolaktinemi gibi PCOS'a benzer özelliklere sahip tanılar dışlandıktan sonra konulur. Şiddetli hiperandrojenizmi ve virilizasyonu olan kadınlar, androjen

fazlalığının (androjen salgılayan over ve adrenal tümörler ve ovaryan hipertrikozis) en ciddi nedenleri için daha kapsamlı bir değerlendirme gerektirir .

2.5.1.NKKAH

Nonklasik konjenital adrenal hiperplazinin (NKKAH) klinik prezentasyonu PCOS'unkine benzerdir(hiperandrojenizm, oligomenore ve polikistik overler). NKKAH, PCOS'dan daha az sıklıkta görülmektedir fakat daha ciddi riskleri olduğu için göz ardı edilmemelidir. Sabah erken saatlerde 17-hidroksiprogesteron ölçerek NKKAH eksikliğini test edilmesi önerilmektedir. Bu test, Akdeniz, İspanyol ve Aşkenaz Yahudi kadınları da dahil olmak üzere yüksek riskli kadınlarda en önemlisidir.

Erken foliküler fazda 200 ng / dL'den (6 nmol / L) daha düşük bir değer bu teşhis dışıdır. Erken foliküler fazda 200 ng / dL'den daha büyük bir 17-hidroksiprogesteron sabah değeri, yüksek dozda (250 mcg) Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) 1-24 (cosyntropin) stimülasyon testi ile doğrulandığı zaman tanı konulur.

2.5.2.Androjen salgılayan tümörler / Ovaryan hipertrikozis

Androjen salgılayan over veya adrenal tümörler veya ovaryan hipertrikozis, tipik olarak son zamanlarda ciddi hirsutizm, hirsutizmin aniden ilerlemesi, kötüleşmesi ve frontal saçsızlık, şiddetli akne, klitoromegali, artmış kas kitlesi veya sesin derinleşmesi de dahil olmak üzere virilizasyon belirtileri veya semptomları ile birlikte görülür.

Serum testosteron konsantrasyonları hemen hemen her zaman 150 ng / dL (5.2 nmol / L) 'den daha büyüktür (121) ve adrenal tümörleri olanlarda tipik olarak 800 mcg / dL'den (21.6 mikromol / L) daha yüksek serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) konsantrasyonları vardır. Tüm bu bozukluklar öncelikle postmenopozal kadınlarda görülürken, menopoz öncesi kadınlarda da görülür.

2.5.3.Diğer Nedenler

Oligomenore, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve hiperprolaktinemi ile görülebilir. Bununla birlikte, hiperandrojenik semptomlar bu bozuklukların ortak özellikleri değildir. Bu bozukluklar klinik özellikleri ve biyokimyasal testleri (yüksek Tiroid Stimulan Hormon (TSH) , düşük TSH, yüksek prolaktin) ile ayırt edilir.

2.6.TANI SONRASI DEĞERLENDİRME

PCOS tanısı konulduktan sonra, kardiyometabolik risk değerlendirmesi, duygudurum bozuklukları, yağlı karaciğer ve obstrüktif uyku apnesi için polisomnografi ile tarama da dahil olmak üzere ek değerlendirme önerilmektedir. Doğurganlığı sürdüren kadınlar için, adet tarihini ve gerektiğinde serum progesteron ölçümü ve / veya transvajinal ultrason (TVUS) kullanarak ovulasyon durumunun değerlendirilmesi önerilir.

2.6.1.Kardiyometabolik risk değerlendirmesi- PCOS'lu kadınlarda obezite ve insülin direnci riski yüksektir; Tip 2 diyabet, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı (KKH) için artmış risk grubu içindediler.Bu nedenle, aşağıdaki değerlendirmeler önerilir:

i) İlk tanı ve sonrasında kan basıncı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü.

ii) İlk tanı anında açlık lipit profili bakılması.

iii) İlk tanıda PCOS'lu tüm kadınlarda iki saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) (açlık ve iki saatlik glukoz ölçümü ile). Bu mümkün değilse, glikolize hemoglobin (A1C) konsantrasyonunun bir ölçümü ile birlikte açlık glikozu alınmalıdır.

Bu yaklaşım, [The American College of Obstetricians and Gynecologists](#)

(ACOG), [American Association of Clinical Endocrinologists](#) (AACE) (52) , Androgen Excess Society (53) European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society of Reproductive Medicine (ASRM) ve Avrupa'yı temsil eden bir konsensüs paneli de dahil olmak üzere bir dizi mesleki organizasyonla uyumludur .

Bir OGTT'nin mantığı, standart bir açlık glikoz ölçümünün, PCOS'lu kadınların önemli bir kısmında bir OGTT'de bulunacak bozulmuş glukoz toleransı veya erken tip 2 diyabetin saptanması için önemlidir.

Androgen Excess Society ayrıca aşağıdakileri önermektedir (53):

- Normal glukoz toleransı olan hastalar, ek risk faktörleri tespit edilirse, en az iki yılda bir veya daha sık tekrar taranmalıdır.

- Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar, tip 2 diyabet gelişimi için yılda bir kez taranmalıdır.

- PCOS tanısı koymak için hiçbir insülin direnci testi gerekli değildir . Ek olarak, şu anda klinik bir ortamda insülin direncini ölçmek için geçerli bir test bulunmamaktadır. Açlık insülini ve glukoz konsantrasyonları kullanılarak hesaplanan bazı endeksler ([Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance](#) (HOMA-IR) kullanılmakla beraber kullanımlarında sınırlamalar vardır.Sonuç olarak, rutin insülin direnci değerlendirmesi önerilmemektedir.

2.6.2.Uyku apnesi

PCOS'lu kadınlarda obstrüktif uyku apnesi yaygındır. Bu nedenle, PCOS'lu kadınlar uyku apnesi bulguları ve semptomları (horlama, aşırı gündüz uyku hali, sabah baş ağrıları) hakkında sorgulanmalıdır. İşaretler ve semptomlar tanıyı düşündürüyorsa, hasta bir tıbbi uyku klinisyenine yönlendirilmelidir.

2.6.3.Transvajinal Ultrasonun Rolü

PCOS'lu kadınlar artmış anovülasyon ve infertilite riski altındadır.

- Gebelik planlayan anovulatuvar infertilitesi olan ve ovulasyon indüksiyonu yapılan kadınlarda, TVUS ile foliküler büyüme ve sayısı takip edilir.

Aksine, PCOS'lu premenopozal kadınlarda rutin ultrason kullanımının endometriyal hiperplazi veya kanserin varlığının taraması önerilir.

2.6.4.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

PCOS'lu kadınlarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) için yüksek risk altında görünse de, bu bozukluk için rutin tarama önerilmemektedir . Mevcut rehberler, bu bozukluğun yüksek risk altındaki gruplarının taranmasını önermektedir (örneğin, obezite veya tip 2 diyabetli bireyler), çünkü tanısal testin kullanılacağı konusunda belirsizlikler vardır (çünkü NAFLD'li hastalarda karaciğer enzim düzeyleri normal olabilir). Keşfedilmişse, NAFLD'nin nasıl tedavi edileceği ve taramanın maliyet etkin olup olmadığı ve bununla birlikte, yaşam tarzı değişiklikleri şu anda yönetimin odak noktasıdır.

2.6.5.Depresyon ve anksiyete bozuklukları

PCOS'lu kadınlar, PCOS olmayan benzer VKI'lı kadınlarla karşılaştırıldığında duygudurum bozukluklarına (depresyon ve anksiyete) sahip olma olasılıkları daha yüksek olabilir. Ayrıca yeme bozuklukları için risk altındadırlar . Endocrine Society and the Androgen Excess ve PCOS Derneği PCOS'lu tüm kadınların depresyon ve anksiyete için taranmasını önermektedir. Tarama için, hastaların poliklinik ziyaretleri öncesinde veya sırasında doldurabilecekleri basit anketler mevcuttur.

2.6.6.Anovulatuvar infertilite

35 gün aralıklarla adet olan kadınlarda ovulasyon ve gebe kalmak için kilo kaybı ve / veya ovulasyon indüksiyon ajanları gerekebilir. Ovulasyon olup olmadığını değerlendirmek için serum progesteronu ölçülebilir. Normalde siklik adet gören kadınlarda, bu döngünün 21. gününde yapılır; uzun aralıklı aralıklarla kadınlarda ovulasyon belgeleme daha zor, olabilir.Ultrason ovulasyonu belgelemek için de kullanılabilir.

Doğurganlık değerlendirmesi, hasta gebelik için hazır olana kadar ertelenebilir. Bununla birlikte, daha düşük VKI ovulasyon olasılığının artmasıyla ilişkili olduğu için, teşhis sonrası kilo verme ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Obez kadınlarda kilo kaybı da gebelik sonuçlarının iyileşmesi ile ilişkilidir.

2.6.7.Endometrium kanseri riski

PCOS'ta kronik karşılanmamış östrojen maruziyeti, endometrial hiperplazi ve endometriyal karsinom riski taşıyor olabilir, ancak bu ilişki için epidemiyolojik kanıt sınırlı kalmıştır (54). Bununla birlikte, PCOS'lu 12.000'den fazla kadına (tedavi öyküsü hakkında bilgi verilmeyen) yapılan ulusal bir kohort çalışmasında, artmış endometrial kanser riski bildirilmiştir (55).

PCOS'daki ovulasyondaki azalma, yetersiz progesteron sekresyonuna yol açar. Bu nedenle, PCOS'lu kadınlar, endometriyumun sürekli mitojenik uyarımına sahip olabilirler (kronik östrojen uyarımı, farklılaşma için hiçbir progesteron yoktur), aralıklı çığır açan kanamaya ve anormal uterus kanamasına (tipik olarak anovülasyon ile ilişkili sık veya nadir olarak ağır adet kanaması) yol açabilir.

PCOS'lu kadınlar, kronik hiperinsülinemi, artmış serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) konsantrasyonları, hiperandrojenemi ve obezite dahil olmak üzere endometrial kanser için diğer risk faktörlerine sahiptir (56).

2.6.8.Dislipidemi

PCOS'lu kadınlarda yapılan çalışmaların çoğu insülin direnciyle orantılı olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), kolesterol ve trigliserit (TG) düzeyinde artışa ek olarak, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) konsantrasyonunda düşme olduğunu göstermiştir (57).

PCOS'lu kadınlarda, benzer VKI ve PCOS 'u olmayan insülin direncine sahip kadınlara kıyasla, yoğun LDL partiküllerinde artış olması daha olasıdır (58) Artmış yoğun LDL, artmış koroner kalp hastalığı (KKH) riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

2.6.9.Koroner Kalp Hastalığı

Obezite, insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı (IGT) veya tip 2 diyabet ve dislipideminin varlığı, PCOS'lu kadınları koroner kalp hastalığına (KKH) yatkın hale getirebilir (59).

PCOS'lu kadınlarda uzun süreli KKH morbidite ve mortalitesi hakkındaki veriler yetersizdir. Daha önce kama rezeksiyon cerrahisi geçiren kadınlarda 30 yıllık bir takip çalışmasında (muhtemelen PCOS için) kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan artmış kardiyovasküler risk faktörlerine rağmen artmış mortalite görülmemiştir (60).

a)C-reaktif protein : Kardiyovasküler hastalıkların biyokimyasal bir belirleyicisi olan C-reaktif proteinin (CRP) serum konsantrasyonları, PCOS'lu kadınlarda sıklıkla yükselir gibi görünmektedir.

b)Endotel fonksiyonu: Endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmektedir. PCOS'lu kadınlarda endotel fonksiyonuna ilişkin veriler çelişkilidir, bazı çalışmalarda PCOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonu ile ilgili kanıtlar bildirilmiştir (61). İnsülin direnci (62) ; yüksek serum testosteron konsantrasyonları (62), CRP (61) ve total kolesterol (62) ; ya da düşük serum adiponektin konsantrasyonları (63) gözlenen endotelial disfonksiyonu ile korele idi.

c)Anjiyografi - PCOS'lu kadınlar normal kadınlara göre anjiyografide daha geniş koroner hastalıklara sahip olabilirler. Bu, göğüs ağrısı veya valvüler hastalığın değerlendirilmesinde koroner anjiyografi yapılan 60 yaşından genç 143 kadına ait bir raporda gösterilmiştir (64). Kadınların% 42'sinde polikistik over morfolojisinin ultrason görünümü mevcuttu ve kadınlarla karşılaştırıldığında hirsutizm, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünün daha düşük seviyeleri ve daha yüksek serbest testosteron, trigliseritler ve C-peptid düzeyleri ile ilişkiliydi. Polikistik overleri olan kadınlar anjiyografide normal overleri olan kadınlardan daha fazla koroner hastalık geçirdikleri görülmüştür.

d) Karotis ultrasonu : PCOS'lu 125 kadın ve 142 normal kontrollerde yapılan ultrasonografik çalışmada ateroskleroz eğiliminde olduğu da öne sürülmüştür (65). Karotis arter intima-media kalınlığı, normal kontrollere göre ≥ 45 yaşında olan PCOS'lu kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

e) EBCT: Elektron ışını bilgisayarlı tomografisi (EBCT), koroner arter kalsiyumunun (CAC, ateroskleroz için bir belirteç) invazif olmayan bir ölçümüdür. PCOS'lu 36 premenopozal kadın (ortalama yaş 38) üzerinde yapılan bir çalışmada, PCOS hastalarında CAC varlığı, bir grup yaş ve kilo eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır.(66). Ancak, VKI için kontrol edildikten sonra, PCOS artık CAC'nin bir öngörücüsü değildi, bu da PCOS olan veya olmayan obez kadınlarda artmış ateroskleroz riski olduğunu düşündürmektedir.

2.6.10.Venöz Tromboembolizm

PCOS'lu kadınlar için tedavinin temel dayanağı olan oral kontraseptifler (OC), tüm kullanıcılarda venöz tromboembolizm (VTE) riski ile ilişkili olmakla birlikte, özellikle 40 yaşın üzerindeki kadınlarda ve obez olanlarda görülür (67).

PCOS'lu çoğu kadın için, OC'lerin faydaları hala VTE'nin potansiyel risklerinden daha ağır basmaktadır. Bu nedenle, OC'leri hiperandrojenik semptomlar, adet döngüsü kontrolü ve kontrasepsiyonun tedavisi için ilk seçenek tedavi olarak görülmektedir.

2.7. SCUBE ve Fonksiyonları

SCUBE [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF(epidermal growth factor)-like domain-containing protein] yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteindir(19). SCUBE-1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein N terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur(20). Etkisi ve biyolojik fonksiyonu hakkında bilinenler azdır. Bu güne kadar 3 farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 olarak isimlendirilmiştir.

SCUBE genlerin, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında extremitelerdeki tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokulardan ekspresyonu gösterilmiştir. Embriyonik ekspresyona ek olarak, SCUBE-1in endotelyum ve plateletlerde eksprese olduğu bulunmuştur (21).

SCUBE-1 molekülleri inaktif plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözümlü parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE-1 birikimi saptanmıştır. SCUBE-1in yeni platelet endotelyal adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. Son araştırmalar akut koroner sendromlu ve akut büyük damar aterosklerotik inme hastalarında SCUBE-1 ekspresyonunun arttığını ortaya koymuştur (68). SCUBE-1 'in aterosklerotik plakta subendotelyal matrixte toplandığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir(68). Bununla birlikte, SCUBE-1'in ateroskleroz veya trombüs oluşumundaki biyolojik işlevi hala belirsizdir. SCUBE-1 gibi SCUBE-2, SCUBE1 ile yakından ilişkili bir protein, vasküler endotelyumda hücre yüzey proteini olarak tanımlanmıştır. SCUBE-1 ve SCUBE-2'nin ekspresyonu, inflamasyonda SCUBE proteinlerinin potansiyel bir katılımını gösteren interleukin-1 veya TNF-alfa tarafından hızla regüle edilir (69). İnsanlarda, SCUBE-1 sadece endotelyal hücrelerde ve trombositlerde tespit edilirken, SCUBE-2, kardiyovasküler dokular da dahil olmak üzere geniş bir insan dokuları spektrumünde eksprese edilir (69). SCUBE-2 bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda bazı fonksiyonlara sahip olabilir. SCUBE-2'nin başlangıçta embriyogenik gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir.

SCUBE-1 ve SCUBE-3, kemik morfogenetik proteinin sinyalleme aktivitesini, fibroblast büyüme faktörünü transforme etmede bir koreseptör olarak davranır.(70). Normal endotelde eksprese edilmesinin yanı sıra, SCUBE-2 de hipoksik tümör mikrovaskülatüründe yüksek oranda eksprese edilmektedir.(71)

İnsan SCUBE-3'ü vasküler endotelyal hücrelerin transkripsiyonel profillemesinden sonra tanımlanmıştır ve primer osteoblastlarda ve uzun kemiklerde anlamlı zenginleşme göstermiştir (72). SCUBE3, birkaç dokuda embriyonik gelişim sırasında eksprese edilen bir sinyal proteindir (73). Farelerde, SCUBE-3,

SCUBEgen ailesinin diğer üyeleri gibi ektodermal, endodermal ve mezodermal türevlerde eksprese edilir(74).

SCUBE-3'ün, erişkinlik döneminde olduğu kadar embriyonik gelişimdeki işlevini hala anlayabilmemize rağmen, nörolojik fonksiyonlarda bir diğeri ile birlikte, kemik gelişiminde ve homeostazisinde önemli bir rol vardır. İlginç bir şekilde, insan SCUBE-3 kemiğin Paget hastalığı ile bağlantılı bir bölge olan kromozom 6p21.3 ile eşleşir ve bu da artan kemik döngüsünün odak alanlarıdır.(70). SCUBE-3 fonksiyonu diğer dokularla da ilişkilidir, örneğin transgenik farelerde indüklenmiş kalp hipertrofisinde SCUBE-3 aşırı ekspresyonu (75) ve zebrafish SCUBE-3 düzeyi son zamanlarda fibroblast büyüme faktörü sinyallesini modüle ederek hızlı kas gelişiminin önemli bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır (76). SCUBE-3'ün başka bir ilişkisi, kirpi sinyal iletimi (77), anjiyogenez (78) ve bağışıklık sistemi (79) ile bildirilmiştir. Ek olarak, SCUBE-3'ün deregölasyonu, akciğer kanseri (80) veya renal karsinomlar (81) gibi farklı tümör dokularında bulunmuştur.

3-MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu prospektif, yaş ve VKİ eşleştirilmiş vaka kontrol çalışmasında, PCOS tanısı konan veya tedavi edilen ya da Kadın Hastalıkları ve Jinekoloji Anabilim Dalı'na normal jinekolojik muayene için başvuran toplam 80 kadın çalışmaya dahil edildi.

3.2 Hasta seçimi

PCOS'lu kadınların çalışma grubuna (n = 40) ayrılmasının ardından, kontrol grubu için çalışma grubu ile yaş ve VKİ eşleştirilmiş kadınlar seçildi. Kontrol grubu, jinekoloji ünitesine rutin jinekolojik muayeneye katılarak sağlıklı, düzenli menstruasyon gören herhangi birşikayeti olmayan normal kadınlardan (n = 40) oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki kadınların normal jinekolojik muayene, ultrasonografik ve laboratuvar bulguları vardı.

PCOS, Rotterdam ESHRE / ASRM-Sponsorlu PCOS konsensusçalıştay grubuna (2004) göre teşhis edildi. Klinik hiperandrogenaemia, bir kontrolör tarafından Ferriman – Gallweyskorlama sistemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bütün kadınların renal, hepatik ve tiroid fonksiyonları normaldi.

Araştırma grubu için dışlama kriterleri şu şekildedir:

(i) endokrinopatiler (diabetesmellitus, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığı ve konjenital adrenal hiperplazi dahil), sistemik bir hastalık (örn., Astım), bir kollajen bozukluğu, hiperkolesterolemi, orak hücreli anemi veya neoplazm öyküsü;(ii) koroner arter hastalığı, anjina veya miyokardiyal enfarktüs öyküsü ya da bilinen herhangi bir vasküler, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalık öyküsü olduğunu düşündüren, hipertansiyon, koroner arteridisit öyküsü ve elektrokardiyografik değişiklikler olan hastalar; (iii) önceki 3 ay içinde herhangi bir ilacın (örn., insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, kortikosteroidler ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ve antagonistleri) kullanımı; (iv) anormal serum albümin konsantrasyonu (normal konsantrasyon, 30-55 g / l);(v) anormal troponin I konsantrasyonu;(vi) mevcut içici;(vii) anormal renal, hepatik ve tiroid fonksiyon testi sonuçları; (viii) çalışmaya katılmayı reddetme.

Her hasta için, VKİ hesaplamak için boy ve kilo ölçümleri kullanıldı. Bel çevresi, ayakta durma pozisyonunda ve en düşük kaburga ile iliakkrest arasında yumuşak bir mezura yerleştirilerek hasta ile ölçüldü. Kalça çevresi majör trokerlerin seviyesinde ölçüldü. Bel / kalça oranı kalça çevresi ile bölünen bel çevresi olarak hesaplandı.

3.3 Çalışma prosedürleri

Bütün örneklerden gece boyunca 12 saat açlık sonrasında 08: 00-09: 00 arasında serum örnekleri alındı. Kontroller ve PCOS gruplarında spontan veya progesteron indüklü regresyon sonrası 3–5. Günlerde kan örnekleri alındı. Ovulasyon durumunu değerlendirmek için progesteron ölçümü kullanıldı. Kan örnekleri, aylar sonra 21-24 günlerde (düzenli kadınlarda kadınlar için) veya 35-37 günlerde

(PCOS'li kadınlar için) günlerde elde edildi. Antekubital venden kan alındı. Her durumda, heparinize olmayan bir tüpe 5 ml kan örneği alındı, pıhtılaşmaya bırakıldı, 10 dakika süreyle 900 g'de santrifüj edildi, serum aspire edildi ve analize kadar -80° C'de saklandı.

3.4 Biyokimyasal ölçümler

Kan Örneklerinin Eldesi

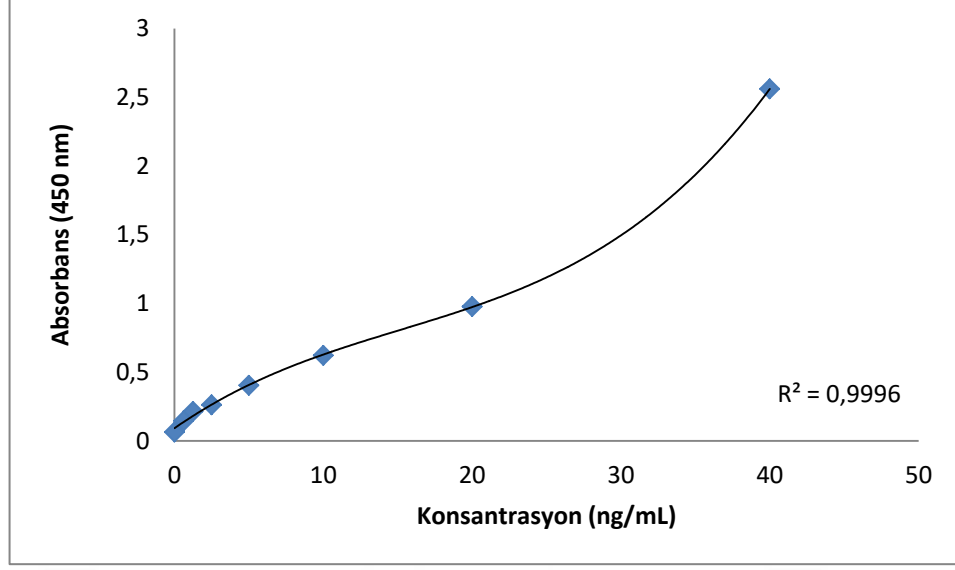
Seperatör jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında tüpler $1800 \times g$ 'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice kapaklı küçük tüplere aktarıldı ve çalışılincaya kadar $-80^{\circ}C$ 'de saklandı. Çalışma zamanı serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek çözümleri sağlandı ve vortekslenerek homojen hale getirildi.

Human Signal Peptide, CUB and EGF-like Domain-containing Protein 1 (SCUBE-1) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki SCUBE1 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H5405, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- $80^{\circ}C$ 'de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.
- SCUBE-1 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er μL olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Sonrasında mikropleyt, folyo ile kapatılarak $37^{\circ}C$ 'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt içeriği aspirasyon ile uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa 100'er μL biotinlenmiş antikor çözeltisinden ilave edildi.

- Sonrasında mikropleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda mikropleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100’er µL Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 90’ar µL Substrat çözeltisi ilave edildi ve 37°C’de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm’deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95’e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50’şer µL reaksiyonu durdurma çözeltisi eklendi ve örneklerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Reaksiyon durdurulduktan sonra örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 2). Örneklerdeki SCUBE1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 2.SCUBE-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği

Human Signal Peptide, CUB and EGF-like Domain-containing Protein 2 (SCUBE-2) Seviyelerinin Belirlenmesi

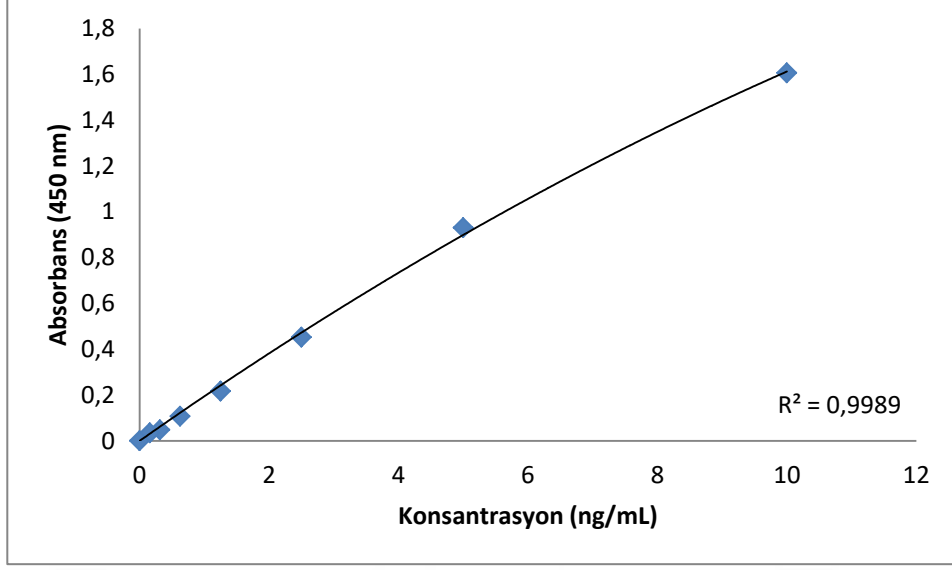
Serum örneklerinde SCUBE-2 seviyesi, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (CUSABIO, Cat No: CSB-EL020867HU, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması Ve Ölçüme Hazırlanması

- SCUBE-2 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Sonrasında mikroye, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 120 dakika inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleyt içeriği aspirasyon ile uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa 100'er μL biotinlenmiş antikor çözeltisinden ilave edildi.
- Sonrasında mikropleyt, folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda mikropleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 90'ar μL Substrat çözeltisi ilave edildi ve 37°C 'de çalkalayıcıda 15-30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer μL reaksiyonu durdurma çözeltisi eklendi ve örneklerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Reaksiyon durdurulduktan sonra örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.

Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 3). Örneklerdeki SCUBE2 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



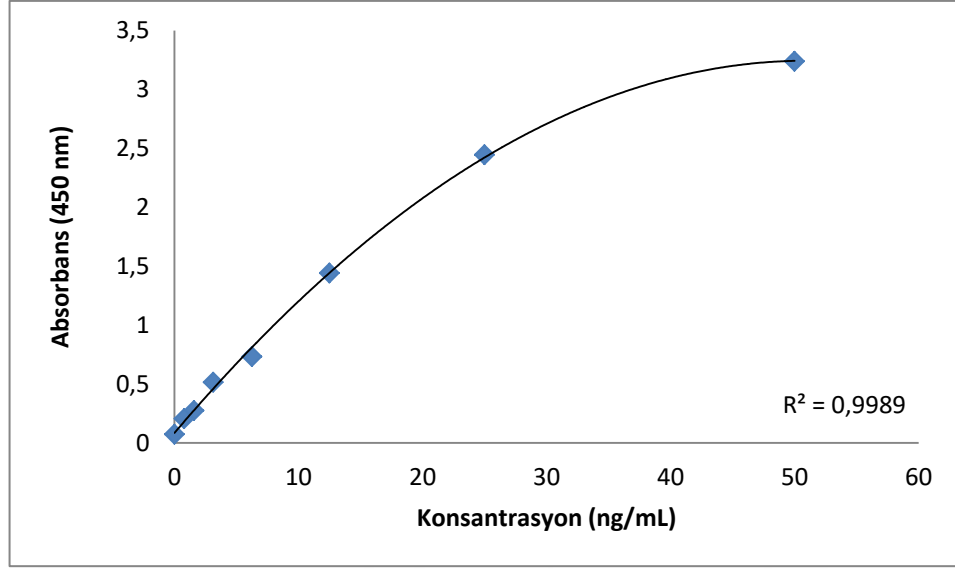
Şekil 3.SCUBE-2 ölçümünde kullanılan standart grafiği

Human Signal Peptide, CUB and EGF-like Domain-containing Protein 3 (SCUBE-3) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki SCUBE-1 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H5567, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- 80°C’de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vorteksenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.
- SCUBE-3 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100’er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Sonrasında mikropleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt içeriği aspirasyon ile uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa 100’er µL biotinlenmiş antikor çözeltisinden ilave edildi.

- Sonrasında mikropleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda mikropleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 90'ar µL Substrat çözeltisi ilave edildi ve 37°C'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer µL reaksiyonu durdurma çözeltisi eklendi ve örneklerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Reaksiyon durdurulduktan sonra örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 4). Örneklerdeki SCUBE1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 4.SCUBE-3 ölçümünde kullanılan standart grafiği

Plazma glikozu, glukozoksidaz tekniği (RocheDiagnostics, Mannheim, Almanya) ile ölçüldü. HDL, trigliseritler, FSH, LH, progesteron, prolaktin, total testosteron ve östradiol, orijinal reaktifleri (RocheDiagnostics ve DadeBehring, Marburg, Almanya) kullanılarak Roche-Hitachi Modüler Analitik P-D ve Roche Modüler Analitik EE'de belirlenmiştir. İnsülin ve dehidroepiandrosteron sülfatın serum konsantrasyonları, kemilüminesan bağışıklık tahlili (Immulate 2000; DiagnosticProducts Corporation, Los Angeles, CA, ABD) ile ölçüldü. Serum 17-a-hidroksiprogesteron konsantrasyonu bir radyo-immünoassay yöntemi (DiagnosticSystemsLaboratories, Webster, TX, ABD) ile ölçüldü. Serum kortizolkonsantrasyonu, radyoimmünoassay ile ölçüldü (MP Biomedical, LLC, Orangeburg, NY, ABD).

Homeostasis model değerlendirmesi (HOMA) ile insülin direncinin tahmini aşağıdaki formülle hesaplanmıştır: HOMA indeksi = açlık insülini (IU / m) × (açlık glikozu mg / dl) / (22.5 x 18) (Matthews ve diğ. 1985). VKİ (kg / m²), ağırlık ve boyuta göre hesaplandı.

İntra- ve interassay varyasyon katsayıları şu şekildeydi: insülin için% 4 ve% 3,5; trigliseritler için% 4.5 ve% 6.1; HDL% 1.8 ve% 2.1 için; glikoz için% 1 ve% 1,5; LH% 3.6 ve% 6.2 için; FSH için% 5.3 ve% 5; östradiol için% 2.2 ve% 2.9;

prolaktin% 2.6 ve% 3.9; progesteron% 1.5 ve% 20.6 için; toplam testosteron için% 2.4 ve% 4; kortizol için% 4.1 ve% 12.6; 17-a-hidroksiprogesteron için% 7.2 ve% 10.5; ve dehidroepiandrosteron sülfat% 4 ve% 3.5 için.

3.5.Diğer bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etki Kurul Başkanlığı tarafından 14.02.2017 tarihinde 2017/10 etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Prospektif vaka kontrol çalışması.

Araştırma grubu: 01Ocak 2017- 31 Aralık 2017 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, jinekoloji polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası herhangi bir şikayeti olmayan olgular.

Araştırma grubu büyüklüğü: 80 olgu.

Bağımlı-bağımsız değişken: Bağımlı değişken serum SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeyi. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, klinik bulguları, Hirsütizm derecesi

Veri kaynakları: Anket, laboratuvar sonuçları.

Araştırma süresi: 12 ay(01Ocak 2017- 31 Aralık 2017)

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. Student-t test ve Pearson Korelasyon Analizi Testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. PCOS olan olguların verileri PCOS olmayan normal gebeler ile karşılaştırıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.Veriler, ortalama \pm SDolarak verildi.

Her grupta ihtiyaç duyulan hasta sayısını tahmin etmek için bir güç analizi yapıldı. Serum SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 konsantrasyonlarında 0.1birim değişikliğinin (SD = 0.1) klinik olarak anlamlı olduğu varsayılmıştır. Her iki grupta

0.05'lik bir tip-I hatası olasılığı olan iki taraflı bir test varsa, her grupta% 93.37'lik bir istatistiksel güç, 25'ine ihtiyaç duyuldu.

4.BULGULAR

Araştırma grubunun bazı demografik faktörlerine göre karşılaştırılması tablo3 'de verilmiştir. PCOS olguları ile Non-PCOS olguları arasında yaş, gravida, abortus, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak hirsutizm skoru (Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemine göre) PCOS grubunda non-PCOS grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Parite sayısı PCOS grubunda non-PCOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3 : Grup 1 (PCOS) ve 2 (Non-PCOS) 'de bazı demografik faktörlerin karşılaştırılması.

Gruplar	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (yıl)	24.00 ± 5.74	22.20 ± 4.06	0.109
Gravida (no.)	0.30 ± 0.82	0.12 ± 0.46	0.245
Parite (no.)	0.22 ± 0.58	0.02 ± 0.16	0.038
Abortus (no.)	0.08 ± 0.35	0.10 ± 0.44	0.780
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.35 ± 5.87	24.14 ± 4.28	0.059
Bel çevresi (cm.)	69.98 ± 11.01	66.80 ± 8.25	0.148
Kalça çevresi (cm)	101.78 ± 15.30	97.32 ± 12.82	0.163
Hirsutizm sokoru (no.)	20.20 ± 5.94	11.22 ± 4.05	<0.001

Veriler ortalama \pm standart sapma veya yüzde (olgu sayısı) olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Student t testi kullanılmıştır.

Araştırma grubunun laboratuvar faktörlerine göre karşılaştırılması tablo 4 'de verilmiştir. PCOS olguları ile Non-PCOS olguları arasında açlık kan şekeri, HDL, LDL, Kolesterol, Adetin üçüncü günü hormon profili (TSH, FSH, Prolaktin, DHEA-SO₄, 17-OH progesteron) parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum açlık insülin düzeyi, HOMA-IR oranı, serum LH, E2, total testosteron, serbest testosteron, androstenedion düzeyleri PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek, D21 progesteron düzeyi ise PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Tablo 4 : Grup 1 (PCOS) ve 2 (Non-PCOS) 'de bazı laboratuvar faktörlerin karşılaştırılması.

Gruplar	Grup 1	Grup 2	p
Açlık kan şekeri (mg/dL)	84.52 ± 7.15	85.03 ± 9.55	0.792
Açlık insulin (µIU/mL)	14.22 ± 6.28	9.65 ± 6.52	0.002
HOMA-IR (no.)	2.58 ± 1.45	1.91 ± 1.35	0.039
HDL-kolesterol (mg/dL)	51.32 ± 12.06	53.60 ± 9.86	0.358
LDL-kolesterol (mg/dL)	109.03 ± 40.47	105.13 ± 31.45	0.632
Kolesterol (mg/dL)	183.03 ± 50.69	173.20 ± 33.09	0.308
Trigliserid (mg/dL)	114.75 ± 68.75	78.80 ± 35.387	0.004
TSH (µIU/mL)	2.26 ± 1.32	1.76 ± 1.00	0.063
FSH (mIU/mL)	6.63 ± 2.38	7.24 ± 2.60	0.279
LH (mIU/mL)	19.05 ± 7.35	7.59 ± 3.27	<0.001
Prolaktin (ng/mL)	12.66 ± 8.09	13.76 ± 8.65	0.558
Estradiol (pg/mL)	79.18 ± 65.54	50.83 ± 24.36	0.012
Total testosteron (ng/mL)	0.71 ± 0.21	0.59 ± 0.23	0.020
Serbest testosteron (pg/mL)	1.71 ± 1.13	1.31 ± 0.48	0.043
DHEA-SO4 (µg/dL)	236.37 ± 121.99	260.13 ± 110.16	0.363
Androstenedion (ng/mL)	3.81 ± 1.37	2.88 ± 1.32	0.003
D21 Progesteron (ng/mL)	1.47 ± 1.68	3.64 ± 3.20	<0.001
17-OH Progesteron (ng/mL)	1.18 ± 0.66	0.96 ± 0.63	0.127

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Student t testi kullanılmıştır.

Araştırma grubunun serum SCUBE 1, 2, 3 düzeyine göre karşılaştırılması tablo 5 'de verilmiştir. PCOS olguları ile Non-PCOS olguları arasında serum scube 1 ve 3 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum SCUBE

2 düzeyleri PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 5 : Grup 1 (PCOS) ve 2 (Non-PCOS) 'de serum SCUBE 1, 2 ve 3 düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Grup 1	Grup 2	p
SCUBE 1 (ng/mL)	2477.20 ± 528.25	2361.93 ± 851.70	0.469
SCUBE 2 (ng/mL)	2554.90 ± 791.95	1737.50 ± 563.81	<0.001
SCUBE 3 (ng/mL)	1929.88 ± 576.92	1716.63 ± 617.13	0.114

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Student t testi kullanılmıştır.

Pearson korelasyon analiz sonuçlarına göre tüm grupta SCUBE 2 düzeyi ile bazı parametreler arasındaki ilişki tablo 6'de verilmiştir. Buna göre SCUBE 2 düzeyi ile hirsutizm skoru, serum LDL, Kolesterol, trigliserid, LH, serbest testosteron (istatistiksel anlamlı noktaya yakın olmak üzere) arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tablo 6 : Tüm grupta SCUBE 2 düzeyi ile bazı parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

Parametreler	r	p
Hirsutizm skoru (no.)	0.349	0.002
LDL-kolesterol (mg/dL)	0.341	0.002
Kolesterol (mg/dL)	0.376	0.001
Trigliserid (mg/dL)	0.363	0.001
LH (mIU/mL)	0.419	0.001
Serbest testosteron (pg/mL)	0.217	0.053

Veriler korelasyon katsayısı olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Pearson korelasyon analizi testi kullanılmıştır.

5.TARTIŞMA

Bu vaka kontrol çalışmasında, yakın zamanda miyokardiyaliskemi ve oksidatif stresin klinik belirteci olarak önerilen serum SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerinin PCOS'lu kadınlarda yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle serum SCUBE 2 düzeyleri PCOS olgularında non-PCOS olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu, PCOS'ta gözlenen yüksek androjenkonsantrasyonlarına bağlı olabilir. Özellikle hirsütizm skoru yüksek olan serum LDL, Kolesterol, trigliserid, LH, serbest testosteron düzeyleri yüksek olan hastalarda serum SCUBE-2 düzeyinin yüksek olması bu bireylerin hiperkoagülabile duruma yatkın olduklarını ve sonuç olarak kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Akut iskemik olaylar olmasa bile, bu tür hastalarda iskeminin yaygın olarak kullanılan yeni markırı da artmıştır ve bu, PCOS'un kronik iskemik durumunun bir yansıması olabilir. Bilindiği kadarıyla, bu PCOS'ta artmış SCUBE-2 bildiren ilk çalışmadır.

SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 jenerasyonu için kesin mekanizma hala bilinmemektedir,

İskemi, miyokardiskemisi, iskelet iskemisi, mezenteriskemisi, ekstremiteskemisi, inme ve kompartman sendromu gibi çok çeşitli tıbbi ve cerrahi hastalıkların patogeneğinde sık görülen bir durumdur (82) PCOS'lu kadınlar normalde yüksek serum SCUBE-2 konsantrasyonlarına sahip olduğundan, klinisyenler SCUBE-2 yi bu akut iskemik hastalıkların tanısında dikkatli kullanabilirler.

PCOS, diabetesmellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun vadeli sağlık riskleri ile ilişkilidir. Kardiyovasküler risk faktörleri artsa da, PCOS'lu kadınlarda artmış kardiyovasküler hastalık riski daha azdır (1, 13). Kardiyovasküler risk faktörleri genellikle erken yaşlarda görülebilir; bu da, henüz ortaya konulmamış olsa bile, PCOS'lu kadınların erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık geliştirme riski yüksek bir grubu temsil ettiğini düşündürmektedir (13). Ne yazık ki, PCOS'lu hastalarda gelişmekte olan kardiyovasküler hastalık riski için olası etiyolojik faktörler ve mekanizmalar iyi oluşturulmamıştır. Bu çalışmada, yüksek SCUBE-2

konsantrasyonu PCOS'un kronik iskemik durumunu yansıtır ve kardiyovasküler hastalık gelişiminin bir göstergesi olabilir.

Lipidperoksidasyonu, tüm insanlarda sürekli olarak düşük seviyelerde meydana gelen normal bir olgudur. Oksidasyon reaksiyonları için toksik antioksidanlar tarafından tam olarak dengelenmediğinde, oksidatif stresin sonuçlandığı söylenir. Oksidatif stresin, hücrel ve doku yapılarına moleküler hasarın ana nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (83). Çalışmalar obez / obez olmayan PCOS'lu kadınlarda artmış oksidatif stres gösterdi (84). Bu popülasyonda hiperglisemi ve / veya hiperinsülinemi tarafından tetiklenen artan reaktif oksijen türü oluşumu bildirilmiştir (85). Araştırmacılar ayrıca PCOS'ta telafi edici bir mekanizma olarak artan antioksidan konsantrasyonları bulmuşlardır (86). Bu çalışmada, PCOS'lu kadınlarda yüksek SCUBE-2 konsantrasyonu oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin üretiminden kaynaklanmış olabilir. Serum SCUBE-2ve androjen konsantrasyonları ile hirsutizm skorları arasındaki anlamlı pozitif korelasyon, hiperandrojeneminin (klinik veya laboratuvar) SCUBE-2 değişiminin PCOS'lu kadınlarda kardiyovasküler riskin olası nedensel faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, son zamanlarda postmenopozal kadınlarda endojen testosteron konsantrasyonlarının proatrojenik bir profilin parçası olabileceği ileri sürülmüştür (87). Hiperandrojeniemiye bağlı yüksek serum SCUBE-2 konsantrasyonunun, PCOS'unkardiyovasküler riskine güçlü katkıda bulunan faktör olduğuna inanılmaktadır. Premenopozal dönemde böyle bir riskin oluşmaması, endojen östrojenin koruyucu etkisine bağlı olabilir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak, PCOS grubunda PCOS olmayan kontrol grubuna göre serum SCUBE-2 konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek bulundu. Günümüzde SCUBE-2 düzeyinin kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendromun patogenezi, tanısı ve prognozundaki rolü halen araştırılmaktadır. Bu çalışma, PCOS'lu kadınlarda serum SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 konsantrasyonlarını ilk kez değerlendirdiğinden, serum SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerini kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak görmek tam olarak mümkün değildir. Bu çalışma serum SCUBE-2 konsantrasyonunun aterotrombotik potansiyelin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir, çünkü SCUBE-1 SCUBE-2 ve SCUBE-3 vasküler endotel hücrelerinde saptanan ve trombüs oluşumu ve pek çok hiperkoagülabile durumlarda saptanan moleküllerdir. Ayrıca, PCOS'lu kadınlarda akut iskemik durumlar söz konusu olduğunda, klinisyenler, SCUBE-2 nin supra-fizyolojik konsantrasyonunun bir teşhis markeri olarak kullanımını sınırlayabileceğini akılda tutmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. [Norman et al., 2007](#) R.J. Norman, D. Dewailly, R.S. Legro, T.E. Hickey Polycystic ovary syndrome Lancet, 370 (2007), pp. 685-697
2. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. Curr. Opin. Obstet.Gynecol. 2004; 16(6):481–486.
3. Dokras A 2008 Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. Seminars in Reproductive Medicine 26, 39–44.
4. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab 2007;18:266-272.
5. Shaw LJ, Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardio-vascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1276-1284.
6. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG, Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 66: 612-16.
7. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. Diabetes Care 2004; 27(10): 2444-2449.
8. Metabolik Sendrom Arastırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
9. Paulina A, Nestler JE. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2006; 86(Suppl 1): 18-19.
10. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. Obstet Gynecol 2005; 106(1): 131-137.
11. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. Fertil Steril 2007; 88(5): 1389-1395.
11. [Escobar-Morreale et al., 2005](#) H.F. Escobar-Morreale, M. Luque Ramirez, J.L. San Millan **The molecular-genetic basis of functional**

hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome Endocrine Reviews, 26 (2005), pp. 251-282

12. [Dokras, 2008](#) A. Dokras **Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome** Seminars in Reproductive Medicine, 26 (2008), pp. 39-44 [View Record in Scopus](#)

13. [Orio et al., 2006](#) F. Orio, S. Palomba, A. Colao **Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome** Fertility and Sterility, 86 (Suppl. 1) (2006), pp. S20-S21 [Article](#) Download PDF [View Record in Scopus](#)

14. [Harjai, 1999](#) K.J. Harjai **Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen** Annals of Internal Medicine, 131 (1999), pp. 376-386 [CrossRef](#) [View Record in Scopus](#)

15. [Dursun et al., 2006](#) P. Dursun, E. Demirtas, A. Bayrak, H. Yarali **Decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity: an additional risk factor for atherosclerotic heart disease in patients with PCOS?** Human Reproduction, 21 (2006), pp. 104-108 [CrossRef](#) [View Record in Scopus](#)

16. [Oktem et al., 2008](#) M. Oktem, E. Ebru Ozcimen, A. Uckuyu, *et al.* **Polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma soluble CD40 ligand, a marker of coronary artery disease** Fertility and Sterility, 91 (2008), pp. 2545-2550

17. [Yarali et al., 2001](#) H. Yarali, A. Yildirim, F. Aybar, *et al.* **Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome** Fertility and Sterility, 76 (2001), pp. 511-516

18. [Harjai, 1999](#) K.J. Harjai **Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen** Annals of Internal Medicine, 131 (1999), pp. 376-386

19. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, Yang RB. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem*. 2008 May 2;283(18):12478-88. Epub 2008 Feb 26.
20. Tu C.F, Yan Y.T, Wu S.Y, Djoko B, Tsai M.T, Cheng C.J, Yang R.B, Domain and functional analysis of a novel platelet- endothelial cell surface protein,SCUBE1 *J.Biol.Chem*. 2008;283:12478-12488
21. Tu CF,Su YH Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res*. 2006; 71:486-495.
- 22.[Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223.](#)
- 23.[Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745.](#)
- 24.[Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31:2841.](#)
- 25.[Stein, IF, Leventhal, NL. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.](#)
- 26.[March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25:544.](#)
- 27.[Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006; 113:1210.](#)
- 28.[Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145:799.](#)

29. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958; 18(11):1202-15.
30. [Forgue E, Massabuau G. L'ovaire a petits kystes. Revue de Gynécologie et de Chirurgie Abdominale 1910; 14:209.](#)
31. [Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". Obstet Gynecol Surv 1982; 37:59.](#)
32. [Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 1976; 57:1320.](#)
33. [Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66:165.](#)
34. [Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2248.](#)
35. [Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1318.](#)
36. [Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, et al. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. BJOG 2010; 117:143.](#)
37. [Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:113.](#)

- 38.**[Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1807.](#)
- 39.**[Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. Obstet Gynecol 1984; 64:73S.](#)
- 40.**[Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma \(Hep G2\) cell line by insulin and prolactin. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:460.](#)
- 41.**[Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev 2012; 33:981.](#)
- 42.**[Chen YH, Heneidi S, Lee JM, et al. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. Diabetes 2013; 62:2278.](#)
- 43.**[Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:453.](#)
- 44.**[Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, et al. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:289.](#)
- 45.**[Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2012; 33:812.](#)
- 46.**[Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2013; 14:95.](#)
- 47.**[Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, et al. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4361.](#)

48. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism), Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (Eds), Blackwell Scientific Inc., Boston 1992. p.377.
49. [Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91:456.](#)
50. NIH. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Resources. <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/resources.aspx> (Accessed on March 19, 2013).
51. [Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:4565.](#)
52. [American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Endocr Pract 2005; 11:126.](#)
53. [Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:4546.](#)
54. [Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet 2003; 361:1810.](#)
55. [Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. Gynecol Oncol 2015; 136:99.](#)
56. [Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20:235.](#)
57. [Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1357.](#)
58. [Berneis K, Rizzo M, Lazzarini V, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:186.](#)
59. [Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1357.](#)

- 60.**[Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. J Clin Epidemiol 1998; 51:581.](#)
- 61.**[Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5592.](#)
- 62.**[Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5088.](#)
- 63.**[Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. Am J Med 2006; 119:356.e1.](#)
- 64.**[Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. Ann Intern Med 1997; 126:32.](#)
- 65.**[Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:2414.](#)
- 66.**[Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2562.](#)
- 67.**[Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. Ann Endocrinol \(Paris\) 2012; 73:469](#)
- 68.**Dai DF, Thajeb P, Tu CF ve ark.:Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51:2173-80
- 69.**Yang, R.B., Ng, C.K.D., Wasserman, S.M., Colman, S.D., Shenoy, S., Mehraban, F., Komuves, L.G., Tomlinson, J.E., and Topper, J.N. 2002. Identification of novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. J Biol Chem 48: 46364-46373
- 70.**Tilyard M. W., Gardner R. J., Milligan L., Cleary T. A., Stewart R. D., 1982. A probable linkage between familial Paget's disease and the HLA loci. Aust. N. Z. J. Med. 12: 498-500.

- 71.** Cheng CJ, Lin YC, Tsai MT, Chen CS, Hsieh MC, Chen CL, Yang RB. SCUBE2 suppresses breast tumor cell proliferation and confers a favorable prognosis in invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69:3634–41.
- 72.** Wu B. T., Su Y. H., Tsai M. T., Wasserman S. M., Topper J. N., et al. , 2004. A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *J. Biol. Chem.* 279: 37485–37490.
- 73.** Xavier G. M., Economou A., Senna Guimarães A. L., Sharpe P. T., Cobourne M. T., 2010. Characterization of a mouse Scube3 reporter line. *Genesis* 48: 684–692.
- 74.** Haworth K., Smith F., Zoupa M., Seppala M., Sharpe P. T., et al. , 2007. Expression of the Scube3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse. *Gene Expr. Patterns* 7: 630–634.
- 75.** Yang H. Y., Cheng C. F., Djoko B., Lian W. S., Tu C. F., et al. , 2007. Transgenic overexpression of the secreted, extracellular EGF-CUB domain-containing protein SCUBE3 induces cardiac hypertrophy in mice. *Cardiovasc. Res.* 75: 139–147.
- 76.** Tu C. F., Tsao K. C., Lee S. J., Yang R. B., 2014. SCUBE3 (signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 3) modulates fibroblast growth factor signaling during fast muscle development. *J. Biol. Chem.* 289: 18928–18942.
- 77.** Johnson J. L., Hall T. E., Dyson J. M., Sonntag C., Ayers K., et al. , 2012. Scube activity is necessary for Hedgehog signal transduction *in vivo*. *Dev. Biol.* 368: 193–202.
- 78.** Yang M., Guo M., Hu Y., Jiang Y., 2013. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. *Med. Hypotheses* 81(5): 948–953.
- 79.** Luo W., Chen S., Cheng D., Wang L., Li Y., et al. , 2012. Genome-wide association study of porcine hematological parameters in a Large White × Minzhu F2 resource population. *Int. J. Biol. Sci.* 8: 870–881.
- 80.** Wu Y.-Y., Peck K., Chang Y.-L., Pan S.-H., Cheng Y.-F., et al. , 2011. SCUBE3 is an endogenous TGF- β receptor ligand and regulates the epithelial-mesenchymal transition in lung cancer. *Oncogene* 30: 3682–3693.
- 81.** Morris M. R., Ricketts C. J., Gentle D., McDonald F., Carli N., et al. , 2011. Genome-wide methylation analysis identifies epigenetically inactivated candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma. *Oncogene* 30: 1390–1401.

- 82.**Gunduz A, Mentese A, Turedi S et al. 2008 Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. *Emergency Medicine Journal* 25, 351–
- 83.**Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S 2001 Oxidative stress and the ovary. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 8, S40–S42.
- 84.** Dinger Y, Akcay T, Erdem T et al. 2005 DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione level in women with polycystic ovary syndrome. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 65, 721–728.
- 85.**Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP 2006 Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91,336–340.
- 86.**Verit FF, Erel O 2008 Oxidative stress in nonobese women with polycystic ovary syndrome: correlations with endocrine and screening parameters. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 65, 233–239.
- 87.** Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM 2008 Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. *Metabolism* 57, 961–965.