



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDRUM'LU (PKOS) HASTALARDA
SERUM SCLEROSTİN SEVİYELERİ İLE KARDİYOMETABOLİK
RİSK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mete BERTİZLİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman

DOÇ. DR. AYŞEGÜL KEBAPÇILAR

KONYA-2020



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDRUM'LU (PKOS) HASTALARDA
SERUM SCLEROSTİN SEVİYELERİ İLE KARDİYOMETABOLİK
RİSK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mete BERTİZLİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman

DOÇ. DR. AYŞEGÜL KEBAPÇILAR

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
19102033

proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2020

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Mete BERTİZLİOĞLU
Uzmanlık Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Ayşe GÜL KEBAPÇILAR
Tezin Adı : "Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Sclerostin Seviyeleri ile Kardiyometabolik Risk Arasındaki İlişki"
Tarih : 20/12/2019

Dr. Mete BERTİZLİOĞLU hazırlamış olduğu tezini 20/12/2019 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI

TEZ BAŞARISIZ ()

JÜRİ

Prof.Dr.Çetin ÇELİK

JÜRİ

Prof.Dr.Kazım GEZGİNÇ

Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ
N.E.M.T.F.
Kadın Hast. ve Doğum A.B.D.
Dip. No: 7728

JÜRİ

Doç.Dr.Ayşe Gül KEBAPÇILAR

TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesindeki 6 yıllık Tıp eğitimim sonrasında Uzmanlık eğitimine devam ettiğim ve bu süreçte değerli bilgi ve engin tecrübelerini paylaşan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Çetin ÇELİK , Sayın Doç. Dr.Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU, Sayın Doç. Dr. Setenay ARZU YILMAZ, Sayın Danışmanım ve tez aşamasındaki en büyük destekçim Doç. Dr. Ayşe Gül KEBAPÇILAR, Sayın Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR, Sayın Doç. Dr. Sibel ÖZLER ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ersin ÇİNTESUN'a en kalbi duygularıyla teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne 19102033 nolu projemize vermiş olduğu destekten dolayı teşekkür ederim.

Bu süreç esnasında aramızdan ayrılmış ve beraber devam ettiğimiz asistan arkadaşlarıma, yaşanan güzel günler ve keyifli çalışma ortamı için teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca ameliyathane, doğumhane, poliklinik, infertilite polikliniği ve servis başta olmak üzere tüm bulunduğum birimlerde beraber keyifle çalıştığım, hemşire, ebe, sekreter, teknisyen ve personellerimize desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi asistanlık sürecinde de beni her zaman yücelten, ve onlara layık olmaya çalıştığım başta pek kıymetli annem ve babam ile birlikte ailemin diğer tüm bireyelerine teşekkür ederim.

Son olarak tüm güzel ve zor zamanlarımda en büyük destekçim olan ve sevgisiyle benim hep daha ileriye gitmemi sağlayan sevgili Eşim Feyzanur'a sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

I. İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
I. İÇİNDEKİLER.....	iii
II. KISALTMALAR.....	vi
III. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
IV. TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
V. RESİMLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. Polikistik over sendromu tanım, epidemiyoloji ve etiyoloji.....	3
2.3. Tanı kriterleri.....	7
2.3.1. Fenotipler.....	8
2.4. Etiyopatogenez.....	16
2.4.1. Genetik faktörler.....	17
2.4.2. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi.....	21
2.4.3. Hipotalamo-hipofizer aksta bozukluk.....	23
2.4.4. Steroidogenez değişiklikleri.....	24
2.4.5. Çevresel etkenler.....	24
2.5. KLİNİK BULGULAR VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR.....	26
2.5.A. Klinik Bulgular.....	26
2.5.B. Uzun dönem metabolik sonuçlar.....	28
2.6. PKOS'da ultrasonografi bulguları.....	35
2.7. PKOS ta laboratuvar.....	36
2.8. PKOS tedavi.....	38
2.8.1. Yaşam tarzı değişiklikleri.....	38
2.8.2. Antiandrojenler.....	38
2.8.3. Oral kontraseptifler.....	39
2.8.4. Siklik progestinler.....	40
2.8.5. GNRH agonistleri.....	40
2.8.6. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar.....	40

2.8.7. Eflornitin Hidroklorid	41
2.8.8. Cerrahi Tedavi:	42
2.9. SCLEROSTİN.....	42
2.9.1. Genel bilgiler	42
2.9.2. İnsanlarda SOST gen mutasyonu.....	43
2.9.3. WNT sinyali	44
2.9.4. Kemikte WNT sinyali	46
2.9.5. Sclerostin.....	46
2.9.6. Sclerostin hormonal düzenlenmesi.....	47
2.9.7. Sclerostinin sistemik düzenlenmesi	50
2.9.8. Romosozumab	52
3.MATERYAL-METOD	52
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	53
5.BİYOKİMYASAL ANALİZ	53
6.BULGULAR.....	54
7.TARTIŞMA.....	56
8. SONUÇ.....	58
9.KAYNAKLAR	59
11. SUMMARY.....	70
12. ÖZGEÇMİŞ	71

II. KISALTMALAR

17OH P: 17 Hidroksi Progesteron

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiyotensin Converting Enzim (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)

AEPCOS: Androgen Excess and PCOS Society (Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AMH: Antimülleryen Hormon

ASRM: American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbi Derneği)

bHCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CC: Klomifen Sitrat

CYP11A: Sitokrom P450, Aile 11, Alt Aile A

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion Sülfat

DHT: Dihidrotestosteron

DM: Diyabetes Mellitus

E1: Östron

E2: Estradiol

EE: Etinil Estradiol

ECW: Ekstrasellüler Sıvı (Hücre Dışı Sıvı)

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu)

FDA: Food and Drug Administration (Gıda Ve İlaç Dairesi)

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GH: Growth Hormon

GLUT: Glucose Transporter (Glukoz Taşıyıcı)

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)

HOMA: Homeostasis Model Assesment

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance (İnsülin Direnci)

ICW: Intracellüler Sıvı (Hücre İçi Sıvı)

İD: İnsülin Direnci IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1

IL6: Interlökin 6

IVF: İnvitro Fertilizasyon

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KAK: Koroner Arter Kalsifikasyonu

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlık
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LH: Luteinizan Hormon LOD: Laparoskopik Overyan Diatermi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MPA: Medroksi Progesteron Asetat
NIH: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Örgütü)
NO: Nitrik Oksit
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OKS: Oral Kontraseptif
OUAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PKO: Polikistik Over
PKOM: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS: Polikistik Over Sendromu
(PPAR-γ): Peroksisom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
PRL: Prolaktin
PTH: Paratiroid Hormon
RNOS: Reaktif Nitrojen Türleri ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SMM: İskelet Kas Ağırlığı
T: Testosterone
TG: Trigliserid
TNFa: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
WHR: Waist Hip Ratio (Bel-Kalça Oranı)

III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Tirozin-Serin otofosforilasyon mekanizması

Şekil 6.1. Serum sklerostin düzeyi ile BKİ indeksi arasındaki korelasyon

IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: PKOS Tanı Kriterleri

Tablo 2.2: 2003 Rotterdam Kriterleri Temelli Fenotipler

Tablo 2.3: PKOS'ta Aday Genler

Tablo 2.4: Metabolik sendrom kriterleri

Tablo 2.5: Çeşitli araştırmacıların PCOS ve KMY arasındaki ilişkileri gösteren çalışmaları

Tablo 6.1: Laboratuvar özellikleri PKOS'lu hastaların demografik profilleri ve metabolik özellikleri (ortalama \pm SD)

Tablo 6.2: Polikistik over sendromlu hastalarda klinik özellikler için grupların karşılaştırılması (ortalama \pm SD).

V.RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1: Modifiye Ferriman-Gallewey sınıflaması

Resim 2.2:Hirsutim atlası (B. O. J. B. p. Yıldız, endocrinology, & metabolism, 2006)

Resim 2.3: Patolojik over görünümü

Resim 2.4: PKOM Ultrasonografi görüntüsü

Resim 2.5: WNT sinyal yolu

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) premenapozal dönemdeki sıkça rastlanan endokrinolojik ve metabolik problemlerden biridir. (Azziz et al., 2004). Genellikle adölesan evrede ortaya çıkan , oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm ile birliktelik gösteren , kliniği ve biyokimyasal parametreler bakımından oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. PKOS tanı aldığından itibaren hastaların insülin rezistansı , diabetes mellitus , endometrial hiperplazi ve kanseri , kardiyovasküler hastalık riskleri artmış olarak izlenir. (Shaw et al., 2008)

Endokrinolojik ve metabolik kliniğinden dolayı oldukça karmaşık olan PKOS , over disfonksiyonu ve androjenik durumunun neden olduğu semptomların birlikteliği mevcuttur. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu sendromla ilgili yapılan çalışmalar PKOS'un karmaşık multigenik bir yapıda olduğunu, yaşayış şekli ve diyetin de dahil olmak üzere çevresel ve genetik durumlardan etkilendiğini açıkça göstermektedir. Tanı için belirli kriterleri olan ve genel olarak semptomatik olan hiperandrojenizm, overyan disfonksiyon ve metabolik bozuklukları tedavi etmeye yönelik uygun yaklaşımlar mevcuttur. (H. F. J. N. R. E. Escobar-Morreale, 2018)

Metabolik sendrom; insülin rezistansı (IR) ve obezite ile birlikte hipertansiyon (HT), yüksek trigliserit düzeyleri, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, abdominal obezite ve yüksek açlık kan şekeri (AKŞ) kriterlerinin üç veya daha fazlasının birlikte olmasıdır. Bu kriterlere göre PKOS metabolik bir sendrom olarak kabul edilmektedir (Speroff 2007).

Polikistik over sendromlu kadınların büyük bir kısmında insülin direnci mevcuttur. Fakat literatürde bu konuda değişik sonuçlar yayınlanmıştır. Tüm çalışmaların ve tartışmaların neticesinde PKOS'da her yaş grubunda yaklaşık %10 hastada glukoz intoleransı olduğu kabul edilmiş olup bu durumun da sendromun fizyopatolojisi ile yakından ilişkili olduğu kabul edilir. (Çiçek, 2006)

Günümüzde DM ve bozulmuş glikoz toleransı için en önemli risk faktörü insülin rezistansı olarak kabul edilmektedir. Bu sebepten dolayı PKOS ile insülin rezistansı ilişkisi nedeniyle PKOS'lu hastalarda bozulmuş glikoz toleransı ve

DM'nin daha fazla görüleceği düşünülmektedir. Obezitede endokrin değişikliklerin en önemli olanı plazma insülin düzeyinin yükselmesidir. Kan dolaşımındaki insülin düzeyi vücut yağ hacmi ile doğru orantılıdır. Obez kişilerde insülin üretiminde artışın insülin reseptörlerinde azalmaya sebep olduğu ve bu nedenle insülin rezistansının arttığı bilinmektedir. Ancak 2 normal kilolu PKOS'lu olgularda da insülin rezistansı ve diğer metabolik komplikasyonların görülmesinden dolayı tüm PKOS'lu hastalarda IR'nin araştırılmasını gerekmektedir. Polikistik over sendromundaki KVH risk artışının, IR, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülür. Bu hastalarda hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle dislipidemi riski artar. Sonuçta oluşan ateroskleroz ise KVH riskini artırır. Overler tüm bu metabolik ve hormonal patolojilerin merkezi gibi işlev görür. Ancak sendrom sadece overleri değil hipotalamo-hipofizer aks, adrenal bezler, pankreas, kardiyovasküler ve endokrin sistemlerin tamamını kapsamaktadır. Overler ise tüm bu patofizyoloji zincirinin bir halkası, ancak belki de en önemli halkasıdır. Bu kadar kompleks patolojileri içeren PKOS jinekoloji haricinde endokrinoloji, kardiyoloji, genetik, metabolizma, onkolojiyi, dermatolojiyi içine alan çok geniş bir hekim topluluğunun ilgi alanına girmektedir. Sclerostin de son 10 yıldır geniş bilgiler edinilmiş olup insan iskelet sağlığının iyileştirilmesi için bu molekülün halen çok şey öğrenilmesi gerektiğini göstermektedir. (Drake & Khosla, 2017) Biz çalışmamızda PKOS'lu zayıf, normal kilolu ve obez hastalarda serum sclerostin düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini araştırarak kardiyometabolik risk indekslerini saptamayı amaçladık.

2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1. TARİHÇE

Her ne kadar Stein ve Leventhal polikistik over sendromunun ilk araştırmacıları olarak kabul edilse de İtalyan tıp bilimcisi, doktor ve doğa bilimci Vallisneri 1721 de evli ve infertil bir kadını ilk tanımlayan kişidir. Over dokusunun beyaz bir yüzeye sahip olduğunu ve kabarık ve güvercin yumurtası gibi büyükçe olduğunu tariflemiştir. Bu kaynaklara geçmiştir. 1844 de Chereau ve Pokitansky fibromları tarif ettiğinde dejeneratif karakterde yumurtalıklarda sklerotik lezyonları hidropik olarak tariflemiştir. Bulius ve Kretschmar ilk defa hipertekozis olarak tariflemiştir. 1879 da Tait overlerin semptomatik kistik

dejenerasyonlarının tedavisi için bilateral ooferektomiye önermiştir. 1902 yılında Kahlden bir derleme yayınlarken bu polikistik yumurtaların patolojisini ve klinik uygulamalar hakkında bahsetmiştir. 1915 de John A. McGlenn over rezeksiyonu yerine bu hidropik yumurtaların punktuasyonunu önermiştir.

1935 yılında Stein ve Leventhal bir çalışma ile bir sendrom tanımlamışlardır. Bu sendrom; dördü obez, amenoreik, hirsutik ve büyük polikistik görünümde overleri olan yedi kadında tanımlanmıştır. Overlerin büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu belirledikleri bu tabloya Stein-Leventhal sendromu adını vermişlerdir. Öncelikli olarak hastalara yumurtalığın fazla büyüklüğünden kaynaklandığı düşünmüşler ve kısmi over rezeksiyonu yapmışlar. Bu cerrahi girişimden sonra 7 hastada da adet dönüşü normale dönmüş ve onlardan 2 si hamile kalmıştır. Sonrasında ise medikal tedavilerin gelişmesi sonrası cerrahi tedavi daha az kullanılmıştır. (Szydłarska, Machaj, Jakimiuk, & Medicine, 2017) 1958 de McArthur , Ingersoll ve Worcester bu hastalarda LH ve testosteron düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişler ve sonrasında da tanı aşamasında kullanılmıştır. Yen 1980 yılında gonadotropin ve androjen seviyelerindeki anormallikleri fark etmiş ve bu düzensizliğin LH/FSH oranında LH yönüne bir kayma farketmiştir. Saurberi ve Cooperberg tarafından ilk kez 1981 yılında Ultrasonografi yöntemiyle polikistik görünüm izlenmiş ve daha sonrasında TV-USG kullanımı ile daha etkin sonuçlar elde edilmiştir.

2.2. Polikistik over sendromu tanım, epidemiyoloji ve etiyoloji

Polikistik over sendromu üreme metabolik ve psiko-sosyal etkiler ile beraber görülen yaygın bir hormonal bozukluktur. Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm ve over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve polikistik over patolojisi) ile birlikte süregelen bu bozukluk olmakla birlikte prolaktin fazlalığı ve kardiyovasküler hastalıklarının dışlanmış olması gerekmektedir. En geniş popülasyonda yüzde 6 oranında olmakla birlikte sadece adölesan ve genç erişkinlerin arasında yüzde 20 civarında görülmektedir ve bu oran bu yaş bandındaki 5 kadından 1 inde görüldüğünü göstermektedir. Sebep olduğu sorunlara bakılacak olursa bir halk sağlığı problemi olarak da değerlendirilebilir.. Bu oran reproduktif dönemdeki en sık görülen metabolik ve endokrin hastalık olduğunu gösterir. (H. F. J. N. R. E. Escobar-Morreale, 2018) .

PKOS 1935 de Stein ve Leventhal tarafından ilk defa androjenizm, oligo-amenore, kronik anovulasyon infertilite obezite ve kistik öoverler olarak tanımlanmıştır ancak 1900 lü yıllara kadar Stein-Leventhal sendromu dünya sağlık örgütü tarafından overyan hastalıklar sınıflandırmasına eklenmemiştir. (Szydlarska et al., 2017) Bilimsel olarak artan ilginin sonuçlarında kullanılacak medikal tedavi modalitelerinin çoğu uluslararası örgütlerin onayı olmadan kullanılmıştır. Bu ilaçlar oral kontraseptifler adrojen desesitizanlar insülin rezistansına yönelik ilaçlar ve aromatoz inhibitörleri olarak sıralanabilir. FDA ve Avrupa ilaç ajansı bu tedavilere karşı uygunluk belgesi vermemişlerdir. Yine belirtilmesi gereken bir nokta da neredeyse aynı oranda görülen diyabetes mellitus'a yönelik araştırma ve ilaç geliştirme cabalarının PKOS ile karşılaştırılmayacak kadar çok olmasıdır. Bu sebepten dolayı adölesan ve yetişkin kadınlara yönelik tedavi ve araştırmalar kısıtlıdır. Bunun bir sebebi de PKOS' un hem toplumda hem doktorlar arasında hem de ilaç endüstrisindeki bilim adamlarının çok karmaşık bulunması ve anlaşılması zor olmaya devam etmesidir.(H. F. J. N. R. E. Escobar-Morreale, 2018)

Sendromun hem tam olarak nitelendirilememesi hem de tedaviler sonrasında tam olarak alınamayan yanıtlar sonrasında araştırma ve tedavi geliştirme cabalarını kısıtlamıştır. Tüm bu durumlar polikistik over hastalığına özgüdür.(Dokras et al., 2017)

PKOS hastalarında genellikle bulunan polikistik görünüm overdeki birbirinden ayrı dönemdeki (olgunlaşma/atrezi) stimulyasyonundan kaynaklanır ve bu foliküller tek bir oosit içerirler, kistik olmayan hücreyel yapılarıdır. Bu sebeple PKOS yanlış bir adlandırmaya sahiptir denilebilir. Bu karmaşık isimlendirme yanlış olduğu düşünülebilir ve bu karmaşıklık ise sendromun gerçek patofizyolojisinden farklı düşündürmeye sevk edebilir. Hem hastalar tarafından hem de hastanın ilk görüştüğü birinci basamak doktorlar tarafından tam olarak algılanamamakta ve hastalar ve yakınları için tam olarak ne olduğu ve ne gibi sorunlara yol açabileceği bilinemez. Bu durumdan dolayı semptomatik tedaviler ile sorunların aşılabilineceği durumlar maalesef yanlış yorumlanabilmektedir. (H. F. J. N. R. E. Escobar-Morreale, 2018)

Tüm bu nedenler göz önüne alınarak 2012 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri Hastalık Ofisi kanıta dayalı metodoloji çalıştayında bu konu ele alınmış ve Polikistik over sendromuna yeni bir kimlik kazandırılmaya çalışılmış. Öne çıkan fikirler ise ilgili birimlerin kendisine yakınlık sağlamasından dolayı çeşitlidir. PKOS patofizyolojisinde androjenizmin ön planda olduğunu savunan bilim adamları fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm - kronik hiperandrojenik anovulasyon – kadın fonksiyonel hiperandrojenizm olarak isimlendirmeler önermişler. Polikistik over sendromunun en önemli ayağını insülin rezistansı ve metabolik disfonksiyon olduğunu savunan bilim adamları ise metabolik reproduktif sendrom, Sendrom XX ve de yaygın kardiyometabolik overyan sendrom olacak şekilde isimler önermişler. (Azziz et al., 2004) bu önerilen isimlerin tamamı belirli şikayetlere odaklanmış olması ve tam olarak bu klinik tabloyu kapsayamamıştır. Androjenizm bulguları olmayan, obez olmayan, insülin rezistansı olmayan hastalar tam olarak net bir şekilde gruplandırmaya sokulamamıştır. Sadece morfoloji görüntüsüne yönelik önerilen polifoliküler overyan sendrom ise kliniğe yönelik kapsayıcı olmadığı için isim konusuna cevap olamamıştır. Tüm bu sebepler polikistik over sendromu tanımlı hastaları kapsayamadığı için çalıştayda aranan sorunun cevabı maalesef bulunamamıştır. Bir yandan da bu yeni isim bulma arayışı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından daha önceden hastalık olarak tanınan ve toplumu bilinçlendirme için yapılan eylemlerin boşa gidebileceği düşüncesini doğurduğundan bu isimlendirmeler reddedilmiştir.(Moggetti et al., 2013)

PKOS ergenlerde ve genç erişkinlerde dislipidemi ve tip 2 dm için önde gelen bir risk faktörüdür. (Coviello, Legro, Dunaif, & Metabolism, 2006; Palmert et al., 2002) (Ehrmann, Barnes, Rosenfield, Cavaghan, & Imperial, 1999). Bu metabolik anormallikler etkilenen kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini de artırır. Bununla beraber PKOS'lu kadınlarda uzun süreli sağlık sonuçlarına yönelik prospektif uzunlamasına çalışmalar eksiktir. Bu alanda yapılan önemli katkılar PKOS nedenselliğinde obezite ve insülin direnci gibi durumlara yönelik çalışmalarda genetik kanıtlar içermektedir. (Day et al., 2015) PKOS riski yüksek olan ve etkilenen kadınların kızları üzerinde yapılan çalışmalar sendrom teşhisi konulduğunda menarştan önce metabolik fenotiplerin mevcut olabileceğini

göstermektedir. (Sir-Petermann et al., 2009) Buna göre tip 2 diyabetin önleme stratejilerinin erken tanımlanması ve uygulanması mümkün olabilir.

Ailesel yatkınlık ve ilgili özelliklerin aile bireylerinde de yaygın olarak gözlenmesinden dolayı PKOS'ta genetik temel olabileceği düşünülmektedir. 2000 yılında insan gen haritasının çıkarılması projesi ile başlayan ve her hastalığa yönelik gen bölgesi araştırılması çalışmaları PKOS ve genetik yatkınlığını açıklayacak bölge araştırmaları konusunda henüz başarılı sonuçlar elde edememiştir. PKOS' a yönelik birkaç bölgede genetik değişkenlikler izlenmiş, birkaç mutasyon birlikteliği gözlenmiş olsa da verimli sonuçlar olduğu net olarak söylenemez. Bundan dolayı yine belirtmek gereklidir ki polikistik over sendromu kompleks multigenik bir hastalıktır ve halen netleştirilememiştir. Yatkınlığı artırıcı predispozan ve koruyucu etkili genetik varyantların çevresel durumlar ile karışık ilişkileri sonucu farklı PKOS varyantları oluşmakta ve hastaların klinikleri bazen benzer bazen de farklı şekilde prezente olabilir. Çevresel faktörler beslenme ve yaşam tarzı değişikliğine sebep olan irksal ve etnik farklılıktan etkilenmektedir. Bu hadiseler ise genetik çalışmalar sonucunda net bir şekilde sonuç alınamamasını şuan için açıklayan yegane durumdur. (Hayes et al., 2015; Simoni, Tempfer, Destenaves, & Fauser, 2008)

PKOS'un belirli ailelerde kümelenmesi ile ilgili de teoremler vardır. Epigenetik başlatıcılar mevcut olabilir. Bunlar kalıtsal fenotipik değişikliklere sebep olabilir. Çevresel kimyasallara maruziyet, sigara kullanımı, maternal hipertansiyon ve diyet gibi durumlar anne karnındaki bebeğe etki ederek düşük doğum ağırlıklı bebeklere sebep olabilir. Bu bebekler insülin rezistansına yatkın olup kalıcı metabolik fonksiyon programlanmasına sebep olur ve fazla kilolu olabilirler. Bu çocuklar ileri hayatında obezite, sedanter yaşam tarzı, çevresel faktörlere maruziyet ve yüksek kalorili diyet sonucu hipertansiyon, insülin rezistansı, adrenal hiperaktivite, fonksiyonel hiperandrojenizm veya PKOS geliştirebilir. Aile kümelenmesi ve bazı ailelerde yoğun olarak bu tarz hastalıkların gözlenmesi bu faktörlere bağlanabilir. (H. F. J. N. R. E. Escobar-Morreale, 2018)

Androjen fazlalığının intrauterin dönemde maruziyetinin, PKOS benzeri fenotipe sebep olabileceği de belirtilmiştir. Bu fenotip, steroidlerin feedback mekanizmasının

etkisine hipotalamik sensitizasyonun azalması sonucu artan LH düzeyi ve abdominal obeziteye korele artan insülin rezistansı ile karakterize bir durumdur. Bu gösteriyor ki intrauterin dönemde maruz kalınan androjenin kişinin erken dönemden menapozal döneme kadar varan etkileri olabilir. (Markopoulos, Kassi, Alexandraki, Mastorakos, & Kaltsas, 2015)

Epigenetik prekürsörlerden kaçınmak ve sağlıklı alışkanlıklarda ısrarcı olmak, diyetle dikkat etmek ve oksidan maddelerden uzak durmak önemlidir ve bu durum karşısında fetüsler daha az etkilenecek , genetik olarak yeni nesillere fetüsler aracılığı ile daha az aktarılacak ve daha az ailesel kümelenme yaşanacaktır.(H. F. J. N. R. E. Escobar-Morreale, 2018)

2.3. Tanı kriterleri

Karmaşık bir yapısı olması üzerine tanı aşamasında da henüz tam olarak fikir birliği sağlanamamıştır. 2012 yılında düzenlenen ve isim birliğinin sağlanamadığını ifade ettiğimiz kanıta dayalı metodoloji çalıştayında tanı kriterleri ile ilgili net bir tanımlama sağlanamamış ve tanı kriterleri ile ilgili ortak karara varılamamıştır. PKOS ile ilgili 3 farklı tanı kriteri sınıflaması mevcuttur. Bu kriter sınıflamaları Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Rotterdam kriterleri ve Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tanı kriterleri şeklindedir. 1935 yılında Stein-Leventhal tarafından ilk defa hirsütizm, anovulasyon ve amenore olarak sınıflandırılan ve ardından polikistik overler olarak karakterize edilen ilk PKOS tanımlaması 1990 yılında NIH tarafından şu kriterlerle belirlenmiştir.

1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

2-Kronik anovulasyon

2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam şehrinde yapılan çalıştayda NIH kriterlerinin yeniden düzenlenmesi gerektiği belirlenmiş ve ASRM/ESHRE tanı kriterleri olarak yeniden revize edilmiş.

Rotterdam ESHRE/ASRM Tanı Kriterleri (2003)

1- Oligo ve/veya anovulasyon

2- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi

3- Polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla, 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³'ün üzerinde olması)

Rotterdam tanımı dünya genelinde en yaygın kullanılan tanımlamadır ve Şu anda birçok bilimsel örgüt toplantı ve otoriteler tarafından desteklenmektedir. Belirlenen Rotterdam kriterlerinden hiperandrojenizm ovulatuvar disfonksiyon ve PKOS kriterlerinin 3 tanesinden en az 2'si mevcut ise PKOS tanısı için yeterlidir. 2006 yılında Rotterdam'da belirtilen tanı kriterlerine netlik kazandırmak için yeni bir alıştay düzenlenmiş ve AES tanı kriterleri yayınlanmıştır.

AE-PCOS tanı kriterleri

- 1- Over fonksiyon bozukluğu (oligo/anovulasyon ve veya USG'de PKOM)
- 2- Hiperandrojenizm ve/veya hirsütizm (Azziz et al., 2004)

Tablo 2.1: PKOS Tanı Kriterleri

NIH	Hiperandrojenizm + Kronik Anovulasyon
Rotterdam	Hiperandrojenizm + oligo-anovulasyon + PKOM
AE-PKOS	Hiperandrojenizm / Hirsütizm + oligo-anovulasyon / PKOM

2.3.1. Fenotipler

Tanı kriterlerine ek olarak insülin konsantrasyonuna göre PKOS'lu olgular tiplendirilmiş ve fenotiplerine ayrılmıştır. Bu tiplendirme Şu Şekildedir;

-Klasik PKOS Tip 1 Fenotip: Oligo-anovulasyon klinik ve/veya laboratuvar hiperandrojenizm ve USG' de polikistik over morfolojisi.

-Hiperandrojenik anovulatuvar PKOS Tip 2 Fenotip: Oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm.

-Ovulatuvar PKOS Tip 3 Fenotip: Hiperandrojenizm ve USG'de polikistik over morfolojisi.

-Nonhiperandrojenik PKOS Tip 4 Fenotip: Oligo-anovulasyon ve USG'de polikistik over morfolojisi.

PKOS'da en ciddi klinik Tip 1 Fenotip yani klasik PKOS fenotipidir. Bir diğerk ciddi tip ise ovulatuvar PKOS olan Tip 3 Fenotiptir. Ancak genel kural olarak ne kadar çok PKOS kriteri varsa hastalık o kadar ciddidir denilebilir.

Tablo 2.2: 2003 Rotterdam Kriterleri Temelli Fenotipler

	Ciddi PKOS	Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon	Ovulatuvar PKOS	Hafif PKOS
Adet Siklusu	Düzensiz	Düzensiz	Düzenli	Düzensiz
USG Görünümü	PKO	Normal	PKO	PKO
Androjen Konsantrasyonu	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Hafif Artmış
İnsülin Konsantrasyonu	Artmış	Artmış	Artmış	Normal
Prevalans	%61	%7	%16	%16

Kronik anovulasyon

PKOS tanımlamasında özellikle hiperandrojenizme göre tanımlaması daha kolay bir bulgudur. Overin fonksiyonel bozukluğu oligo-anovulasyon karşımıza oligomenore ve/veya amenore olarak çıkmaktadır. 1741 kadının katılımının sağlandığı geniş bir çalışmada Balen ve arkadaşları yüzde 30 menstrüel problemi olmayan kişiler, yüzde 47 oligomenore ve yüzde 19 amenore şikayetlerini belirlediler. (Hart, Hickey, Franks, Obstetrics, & Gynaecology, 2004) Oligomenore 35 günden daha uzun aralıklarla mens görme şeklinde tarif edilmiştir. Fakat normal adet döngüsü olan kişilerde de oligoovulasyon olabileceği bilinmelidir. Bu durumun tespiti vücut ısı takibi veya luteal faz döneminde serumdan veya tükürkten progesteron düzeylerine bakılarak da tespit edilebilir. (Azziz et al., 2004) Ayrıca PKOS'un nonhiperandrojenik tiplerinin de fonksiyonel

hipotalamik amenoreden ayırt etmek için progesteron çekilme testinin yapılması uygun olacaktır. Amenore ise gebelik olmadığı durumlarda 3 ay ve fazlasıyla adet görmeme şeklinde değerlendirilmiştir. (Hart et al., 2004)

Hiperandrojenizm

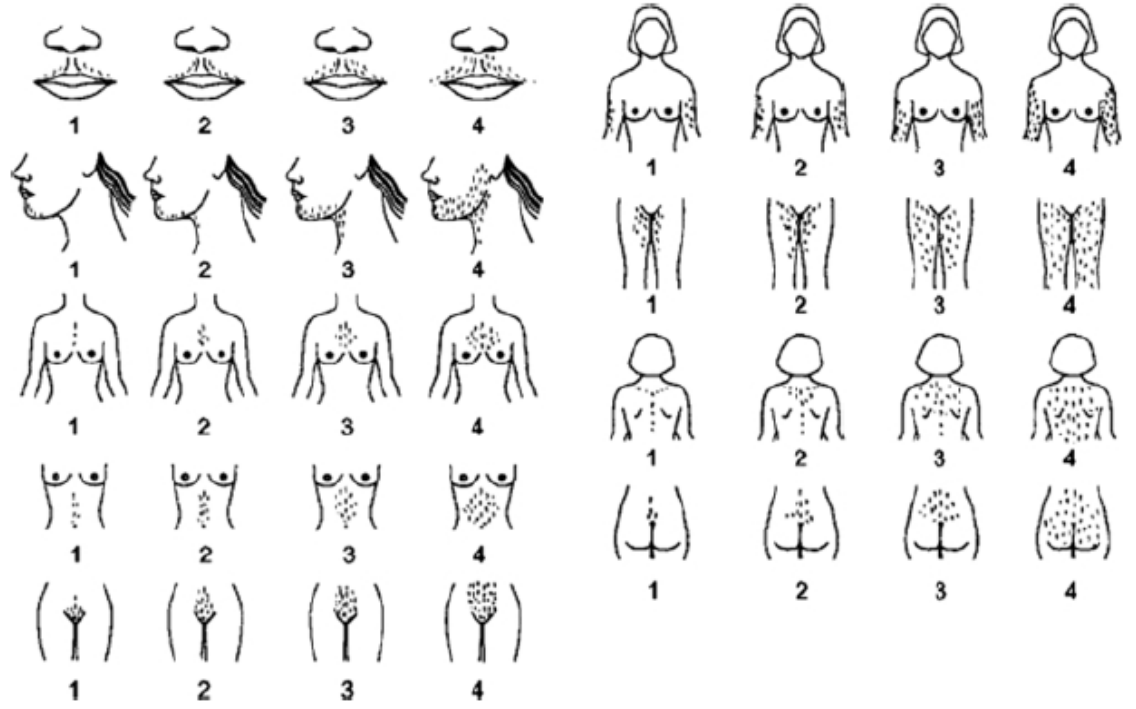
PKOS tanısında kronik anovulasyona göre daha zor konan bir bulgudur.

Klinik hiperandrojenizm

Androjen fazlalığının klasik bulgusu hirsütizmdir. Hastaların yaklaşık %70 inde görülmektedir. Hirsütizm kadınlarda terminal kılların erkek şeklinde artması ve yayılımı olarak tanımlanır. Ferriman-Gallewey gibi standart skorlama sisteminin yaygın olarak klinisyenler tarafından kullanılmamasından ve etnik ve ırksal olarak farklılık göstermesinden dolayı tanıda güçlükler yaşanmaktadır. (Kopera, Wehr, & Obermayer-Pietsch, 2010)

Hirsütizm sınıflamasındaki birçok yöntem uygulanılmaya çalışılsa da 1961 yılında Ferriman-Gallewey skorlaması kullanılmaya başlanmış ve sonrasında 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından modifiye edilmiş ve modifiye Ferriman-Gallewey skorlaması ismiyle son halini almıştır. Bu skorlama sistemine göre androjene duyarlı üst dudak çene göğüs sırt bel üst kol üst karın alt karın ve uyluk bölgelerini içeren 9 alandaki incelemeye göre 1 ila 4 arasında puanlama verilmiştir. 8 puan ve üzeri hirsütizm olarak değerlendirilir. (B. O. Yıldız, Bolour, Woods, Moore, & Azziz, 2009)

Resim 2.1: Modifiye Ferriman-Gallewey sınıflaması



Resim 2.2: Hirsütizm atlası (B. O. J. B. p. Yıldız et al., 2006)





Biyokimyasal Hirsutizm

Biyokimyasal hiperandrojenizm; serumda androjen seviyelerinin yüksek izlenmesidir.. PKOS hastalarında %60-80'inde hiperandrojenemi görülmektedir (Azziz et al., 2006) . Hiperandrojenizm varlığında total ve serbest testosteron, androstenedion, SHBG, ve (DHEAS) ölçümü kullanılabilir. DHEAS ve androstenedion ölçümünün ırksal farklılık göstermesi dışında klinik açıdan çok değeri yoktur (Welt et al., 2006) Total ve serbest testosteron ve SHBG klinik olarak çok daha önemlidir. Çünkü; testosteron dolaşımında albümine ve SHBG'ye bağlı olarak bulunur. Albümine bağlı kısmı, aktif olan serbest kısmıdır (Hector F Escobar-Morreale, Asuncion, Calvo, Sancho, & San Millan, 2001). Testosteron ölçümünde en değerli yöntem, denge diyaliz yöntemi olmakla birlikte yöntemin pahalı ve zor olması rutin olarak kullanılmasını engellemektedir (Rosner & Metabolism, 2001). Testosteronun direkt ölçümünde kullanılan ticari kitlerin de özellikle alt seviyelerde güvenilir olmaması nedeniyle hiperandrojenemi tespiti için serbest androjen indeksi (FAI) hesaplaması alternatif bir yöntemdir. Bu hesaplama da (Total testosteron / SHBG x 100) formülü kullanılarak yapılır.

Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir önemli husus da diğer etiyolojilerin dışlanmasıdır. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progesteron ajanları, steroidler, fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir.

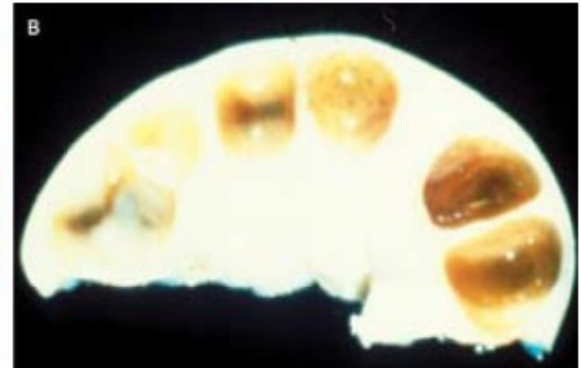
Testosteronun > 200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS)'nin > 7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17(OH)progesteron düzeyinin erken folliküler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17(OH)Progesteron seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken

durumlardır. PKOS'de % 30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar. (Geisthövel, 2003)

PKOS'ta ayırıcı tanıya giren hastalıklar;

- Androjen salgılayan tümörler
- Eksojen androjen alımı
- Cushing Sendromu
- Non-Klasik konjenital adrenal hiperplazi
- Akromegali
- Primer hipotalamik amenore
- Primer overyan yetmezlik
- Tiroid patolojileri
- Hiperprolaktinemi durumları
- Hipertekozis

Resim 2.3: Patolojik over görünümü



Resim 2.4: PKOS USG görüntüsü



2.4. Etiyopatogenez

Etiyoloji tam olarak bilinmemekle beraber PKOS, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan sık karşılaşılan ve komplike bir hastalık olarak değerlendirilmelidir (Sam, Dunaif, & Metabolism, 2003).

Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, insülin salınım ve etki bozuklukları steroidogenez defektleri ve beraberinde genetik faktörler etyopatogenezde etkili olmaktadır. Çalışmalar daha önceden de belirttiğimiz üzere tek bir gen bölgesinden gelişmekten ziyade birçok bölgede etkili olduğunu ortaya koymuştur.(Padmanabhan, 2009; Xu et al., 2011) etkili olduğu düşünülen gen bölgeleri 17b hidroski steroid dehidrogenaz tip 6 , androjen reseptör, aromatoz ve steroid hormon bağlayıcı globülin genlerinde olduğudur. PKOS etyopatogenezini açıklamak için öne sürülen teoriler aşağıda sınıflandırılmıştır.

1. Genetik faktörler
2. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
3. Hipotalamo-hipofizer aksta bozukluk
4. Steroidogenez bozuklukları
5. Çevresel etkenler

2.4.1. Genetik faktörler

PKOS etiyopatogenezinde genetik faktörlerin yeri tam olarak aydınlatılamasa da bazı çalışmalar bazı genetik lokusların yatkınlığı artırdığını hatta sebep oncu olarak çevresel durumlarla birleşerek sebep olduğunu göstermiştir. Bundan dolayıdır ki halen karmaşıklık çözülememiştir. Bu duruma etki eden durumların bir tanesi de tam olarak hasta sınıflandırmasının yapılamaması fenotipik değişikliklerin halen ayrıştırılamaması veya birlikte bir sınıfa sokulamamasıdır. Çalışma grupların farklı etnisite ve heterojen kimliklere sahip olmasından dolayı genetik olarak erkek fenotip ikiz çalışmaları ailesel yığılım ve çevresel faktörler üzerinde yoğunlaştırdığı görülmektedir (Héctor F Escobar-Morreale, Luque-Ramírez, & San Millán, 2005; Urbanek, 2007).

Erkek fenotip

PKOS olgularında net olarak tanımlanabilen erkek fenotipi olmaması sebebiyle PKOS'un genetik tabanlı araştırmaları kısıtlanmıştır. İlk çalışmalarda erkekteki erken yaşlardaki saç dökülmesi PKOS'un erkek cinsiyetindeki karşılığı olarak düşünülmüş ancak yeteri kadar doğrulanma almamıştır. Son zamanlarda ise PKOS hastalarının erkek kardeşlerinde serum DHEA-S düzeyinin artışı ve PKOS hastalarının erkek kardeşleri ve babalarında insülin rezistansı erkek fenotipi olarak önerilmiştir. Yapılan çalışmada PKOS hastası olan kadınların erkek kardeş ve babalarındaki serum DHEA-S düzeyleri ve insülin rezistansı indeksleri bakımından kontrol grubuna göre ciddi artış olması bu durumu destekler niteliktedir (Dušková et al., 2004; Dušková & Stárka, 2006; Kurzrock & Cohen, 2007; Starka, Duskova, Vrbikova, & Hill, 2005).

İkiz çalışmaları

PKOS'un genetik çalışmalarından ikiz kardeşlerin genetik rolleri de incelenmiştir. İkiz kız kardeşlerin tek ve çift yumurta ikiz olmaları da dikkate değerdir. Çift yumurta ikizleri normal kardeşler gibi genlerin %50'sini paylaşmakta ancak tek yumurta ikizlerinin gen yapıları tamamıyla aynıdır. Tek yumurta ikizlerindeki PKOS görülme sıklığının çift yumurta ikizlerinde görülme ihtimaline göre artmış olması genetik altyapısını güçlendirmektedir. İkiz çalışmaları hem tek yumurta ikizlerinin çevresel etkilere göre değişkenlik göstermesi açısından önemlidir hem de çift yumurta ikizlerinin beraber aynı

çevresel maruziyetler karşısında nasıl bir yol izlediğini göstermektedir. ikiz çalışmalar ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Jahanfar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 11 tanesi USG bakısında polikistik over görülmeyen 19 tek yumurta ve 15 çift yumurta ikizini incelemişlerdir. Çalışma verilerine göre yüksek insülin düzeyleri yüksek vücut kitle indeksi ve serum androstenoidol glukuronad düzeylerinin genetik olarak etkilendiği belirlenmiştir. Bu veriler PKOS'ta genetik faktörlerin gerçekten etkili olabildiği gerçeğini sunmaktadır. Ancak unutmamak gerekir ki çevresel faktörler ikiz olunması durumunda bile etkilidir (Jahanfar et al., 1995).

Ailesel yığılım

PKOS bireylerin ailelerinde tip 2 diyabet geliştirme ihtimali normal popülasyona göre artmış risktedir (A. J. F. Dunaif & sterility, 2006; Unluturk, Harmanci, Kocaeffe, & Yildiz, 2007).

Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS hastası erişkinlerin anne ve babalarında bozulmuş glikoz toleransı sıklığını sırasıyla %40 ve % 50 olarak belirlemişlerdir(Yılmaz et al., 2005). Bir diğer çalışmada da PKOS hastalarının akrabalarında tip 2 diyabet riskinin normal popülasyona göre 1.2 kat fazla olduğu görülmüştür. PKOS hastası aileleri ile kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada da PKOS ve oligo/anovulasyon sıklığının arttığı görüldüğü ve yine PKOS hastası ailelerdeki erkeklerin erken saç dökülme sıklığının artmış olduğu gözlenmiş. Ve bu durumun otozomal dominant kalıtıldığı belirtilmiştir.(Héctor F Escobar-Morreale et al., 2005). Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise PKOS hastası aileleri ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve sonuçları olarak kız kardeş anne ve erkek üyelerde karbonhidrat metabolizma bozukluğu ve insülin direnci artışının daha sık olduğunu, ayrıca PKOS'lu kadınların kız kardeş ve annelerinde serum androjen hormon düzeyinde artış bulunduğunu belirtilmiştir. (B. O. Yildiz et al., 2009) Diğer bir çalışmada da PKOS hastası kız kardeşlerinde artmış androjenik hormon düzeyleri ve LH düzeyi görülmüştür. Bu durum PKOS'un ailesel yaygınlığı göstermekte ve bu durumu desteklemektedir.(Legro, Driscoll, Strauss, Fox, & Dunaif, 1998) Erkek bireylerde görülen alopesi durumunun ise kalıtımın genelde otozomal dominant olarak olduğunu göstermektedir. PKOS olmayan bireylerin ailelerinde bu tür bir yatkınlık yoktur (Govind, Obhrai, Clayton, & Metabolism, 1999).

PKOS'ta Bazı Aday Genler

PKOS'ta bugüne kadar araştırılmış olan aday genler, steroid hormon sentezi ve faaliyetinde, karbonhidrat metabolizması ve enerji homeostasisinde, gonadotropin faaliyeti ve düzenlenmesinin yanı sıra insülin metabolizmasında yer alan genlerdir. Bu aday genler, belirli PKOS bulgularından sorumlu olabilecekleri için seçilmişlerdir.

PKOS'un birçok hücre tipini etkilediği bilindiği için, hüresel sinyal iletiminde yer alan genlerin en uygun aday genler olarak görüldükleri söylenebilir. Bu aday genlerden bazıları aşağıda gösterilmiştir.

PKOS'ta sana kadar ayrıştırılmış ve üzerinde durulmuş gen grupları vardır. Bunlar karbonhidrat metabolizması ve enerji homeostasisinde, gonadotropin işlev ve düzenlenmesi, steroid hormon sentezi ve işlevleri, insülin metabolizmasında yer alan genlerdir. Pkos un birçok hücre şekline etkilediği bilindiğinden hücre sinyal yollarında yer alan gen gruplarının en uygun aday olduğu söylenebilir. Bunlardan bir kısmı aşağıdaki tabloda görülmüştür (Diamanti-Kandarakis & Piperi, 2005; Legro, Strauss III, & sterility, 2002)

Cyp11a geni steroid biyosentez basamağında hız kısıtlayıcı olarak görev yapan enzimi kodlar (Franks et al., 1997)

Tablo 2.3: PKOS'ta Aday Genler

Aday Gen	Polimorfizm	Kromozom yerleşimi
Ovaryan ve Adrenal Steroidogenez genleri		
CYP 11 α	(ttta)n	15q23-24
CYP 21	Heterozigot CYP 21 mutasyonları	6p21.3
CYP 17	Promotor bölge T/C	10q24.3
CYP 19	Aromataz SNP 50	15p21.1
Steroid hormon ilişkili genler		
Androjen reseptör geni (AR)	(CAG)n	Xq11-12
SHBG	(TAAAA)n	17p12-13
Gonadotropin metabolizma genleri		
LH β	Trp8Arg Ile15Thr	19q13.32
Follistatin	D5S474 D5S623 D5S822	5q11.2
İnsülin metabolizma genleri		
İnsülin geni (INS)	INS VNTR	11p15.5
İnsülin reseptör geni (INSR)	Ekson 17 C/T	19p13.3
IRS	Gly972Arg	2q36
Calpain 10	SNP -44,-43,-19.63	2q37
Enerji metabolizması genleri ve diğer genler		
Leptin	(tttt)n ins	7q31.3
Adiponektin	Ekson 2 T45G	3q27
TNF α	-308G/A	6p21.3

2.4.2. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

İnsülin rezistansı endojen ve eksojen insüline karşı yetersiz veya bozulmuş biyolojik yanıttır ve glikoz metabolizması ile ilişkilidir. insülin rezistansı ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi PKOS'un en önemli özelliklerinden biridir. Hem obez hem de zayıf PKOS hastalarında görülebilir. (A. Dunaif et al., 1992) insülin rezistansının etyopatogenezisi tam olarak bilinmese de insülin reseptöründe azalma pankreasın insülin üreten beta hücre defekti, post reseptör defekti , otoposforilasyon defekti, reseptör düzeyinde oto antikor gelişimi gibi pek çok fikir öneri sunulmuş ve bu konularda çalışmalar yapılmıştır.

İnsülin belirtmek gerekir ki anabolizan bir hormondur ve hücreye aminoasit glikoz girişi mitozu ve lipogenezi uyarmaktadır. insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe eder ve böylelikle karaciğerde glukoz üretimini azaltır ve bir başka etkisi de glikozu kas ve yağ dokusunda glikojen olarak depo edilmesini sağlamaktır. Az önce saydığımız tüm işlemler insülinin insülin reseptörünü uyarması ile sağlanır (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012).

Obezitenin de bu duruma etkisinin olduğu görülmüştür. Obez PKOS olgularda obez olmayan zayıflara göre insülin rezistansının daha fazla olduğu görülmüş ancak zayıf da olsa PKOS hastasının sağlıklı bireylere göre insülin direncinin arttığı izlenmiştir (Acién et al., 1999).

PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı ve hiperinsülineminin fizyopatolojisi net olarak anlaşılmasa da çalışmalar ve teoriler devam etmektedir (BURGHEN, GIVENS, KITABCHI, & Metabolism, 1980).

Tirozin otoposforilasyonunda azalma, Serin otoposforilasyonunda artma mekanizması

Normal fizyolojide insülin, reseptörüne bağlandıktan sonra tirozin otoposforilasyonu artarken PKOS'ta bu durum böyle olmaz ve serin otoposforilasyonu artar. Bu durumun reseptör düzeyindeki bir defekte bağlı olduğu savunulmuştur. Bu durum gerçekleştiğinde post reseptör etki inhibe olmaktadır. Bir diğer açıklayıcı mekanizma ise GLUT-4 glikoz transport molekülünün yapısının bozuk olmasıdır (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012).

İnsülin rezistansı ve buna bağlı gelişen hiperinsulinizm ise androjen fazlalığına sebep olmaktadır. Çünkü yapılan insan ve hayvan çalışmalarında insülin over dokusunu üzerinde gonadotropin düzeyi artırıcı etki göstermektedir, adrenal bezlerden androjen salınımını artırır ve LH pulsatititesini düzenler. Bu durum hiperinsülinemi görülen insülin direncinde dolaylı yoldan hiperandrojenizm görülmesine sebep olur. (H. F. J. N. R. E. Escobar-Morreale, 2018)

İnsülinin over dokusundan androjen sentezini artırması

İnsülin seviyesinin fazla olması endokrin bir organ olan overden androjen salınımını artırmaktadır. İnsülinin ve LH'nin over teka hücresinde androjen sentezi için sinerjik etkileri olduğunu göstermiştir. IGF-1 ve IGF-2 uyarılması sonucu teka hücrelerinden androjen üretimi sağlanır (Nahum, Thong, & Hillier, 1995).

LH üretim artışı

Anterior hipofizden salınan LH (lüteinizan hormon), hiperinsülinemiden etkilenir ve insülinin artması LH üretimini tetikler.

LH reseptör sayısının artışı

Hiperinsülinemi, teka hücrelerinde LH reseptör sayısının arttırılmasına sebep olur (ADASHI, HSUEH, & YEN, 1981).

SHBG üretiminde azalma

Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), insülinin üretimini azalttığı komplekslerden biridir. Bu nedenden dolayı SHBG seviyesi azalınca serbest androjen miktarı artar ve androjenik etkiler artar. (NESTLER et al., 1991)

İnsülin direncini göstermek için çeşitli testler mevcuttur

Euglisemik hiperinsulinemik klemp tekniği : Periferik insülin rezistansını belirlemek için uygulanan altın standart tekniktir. Uygulaması zordur ve maliyeti yüksektir. Bir koldan sabit hızdan insülin infüzyonu bir koldan da glikoz infüzyonu yapılarak düzenli ve sık aralıklarla glikoz seviyesi sabit tutulmaya çalışılır. Normoglisemi sağlanmak için verilen glikozun kullanım hızı saptanır . Bu uygulamanın rutinde kullanımı yoktur.

Bazal insülin düzey tayini: insülin rezistansını belirlemede bazal insülin düzeyi anlamlıdır.

HOMA indeksi (homeostatic model assessment insülin resistance)

Kişinin açlık serum glukoz ve insülin düzeyi kullanılarak insülin direnci ve pankreas b-hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren düşük maliyetli basit bir testtir. Açlık serum insülin IU/ml x açlık plazma glukozu mmol/l / 22.5 formül ile hesaplanarak elde edilir. Homa skorunun 2.5 üzerinde olması insülin direnci açısından anlamlıdır (Capasso et al., 2013). HOMA indeksi uzun yıllardır maliyeti düşük olması ve basit olması sebebiyle yıllardır kullanılmaktadır ve insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu açısından bilgi vericidir. Homa skoru ne kadar yüksekse insülin direnci o kadar yüksektir denilebilir. Homa skoru yüksek olanlarda OGTT normal gelse bile ilerleyen yıllarda tip 2 gelişme riski normal popülasyona göre yüksek risklidir (Wallace, McKinley, Bell, & Hunter, 2013).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT): 75 veya 100 gram seker oral yoldan alındıktan sonra belirli saatlerdeki kan şekeri ölçümü yapılarak yapılabilen kolay bir testtir. 75 gr OGTT de 0-1-2. Saat ölçümleri yapılırken 100 gram OGTT de 0-1-2-3. saat değerlerine bakılmaktadır. Açlık kan glikoz seviyesi <140 ise normal, 140-199 ise bozulmuş glukoz toleransı ve >200 ise aşikar diyabet olarak değerlendirilir.

Açlık glukoz/insülin oranı pratikte sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Aç iken bakılan serum glikoz ve insülin düzeylerinin oranına bakılmaktadır (Legro et al., 1998).

2.4.3. Hipotalamo-hipofizer aksta bozukluk

PKOS olgularında hipotalamo-hipofizer aksın fizyolojisinde ve işlevinde belirgin farklılıklar mevcuttur ve kliniğe etkilidir. LH puls amplitutunun ve frekansının artışı mevcuttur ve LH düzeyi serumda artmış olarak izlenir. GNRH puls sıklığındaki artış GNRH'ya olan yanıtın seviyesini de artırmıştır. LH düzeyindeki artış net olarak izlenmekle birlikte FSH düzeylerinde de belirgin azalma mevcuttur. Henüz net olarak erken follüküler fazdaki bu düşüklüğün sebebi açıklanamasa da çeşitli görüşler ve çalışmalar mevcuttur. Birisi kronik olarak

karşılanmamış olan östrojenin negatif feedback etkisidir. Diğeri ise artmış olan GNRH pulsatilitesinin LH b gen ekspresyonu FSH b gen ekspresyonundan daha fazla arttırmasıdır. (Kaiser, Sabbagh, Katzenellenbogen, Conn, & Chin, 1995)

2.4.4. Steroidogenez değişiklikleri

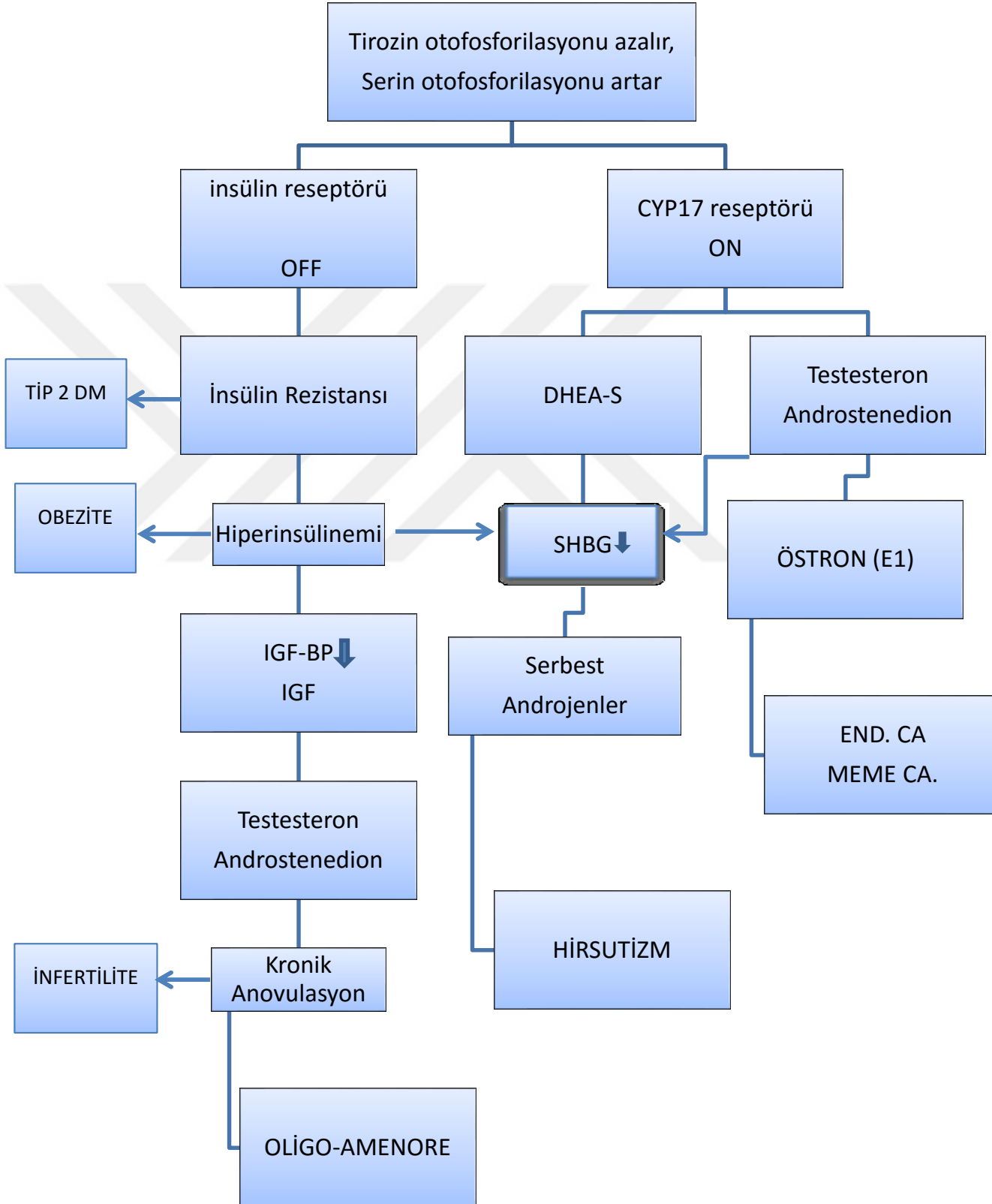
PKOS' ta adrenal/over dokusundan kaynaklanan birçok steroidogenez bozukluğu gözlenmiştir. Biyokimyasal ve klinik etkileri özellikle over dokusundaki teka hücrelerinden kaynaklanmaktadır. LH ve insülin düzeylerinin arttığı ve rölatif olarak da FSH düzeyinin azaldığı daha önceki bölümlerde anlatılmış idi. Bu durum androjen sentezini artırır ve steroidogenez bozukluğuna sebep olur. (Rosenfield & Ehrmann, 2016)

Pkos hastalarındaki adrenal bezdeki steroidogenez bozukluğu da mevcuttur ancak net olarak patogenezi açıklanamamıştır. % 25 olguda adrenal androjen fazlalığı mevcuttur. Bir başka teoriye göre ise PKOS'lu olgularda androjen ve insülin fazlalığına bağlı olarak 5-alfa redüktaz aktivitesi uyarılarak 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz-1 aktivitesi inhibe olur ve periferik kortizol metabolizması artar. Bundan dolayı da ACTH sentezi ve adrenal androjen sentezi gelişir (Tsilchorozidou, Honour, Conway, & Metabolism, 2003). Sonuç olarak over ve adrenaldeki androjen fazlalığı folikül gelişimi için gerekli olan uygun ortamın oluşmasına engel olarak anovulasyona sebep olur.

2.4.5. Çevresel etkenler

PKOS'ta genetik orijin olması ailesel yayılım ile anlaşılrsa da aile bireylerinin çevresel faktörlere bağlı olarak da değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Klinik varlığında beslenme alışkanlığının egzersiz sıklığının ve yaşam tarzı seklindeki değişiklikler etnik olarak farklıdır ve bunların sonucunda PKOS gelişme ihtimalleri değişkendir. Alınan doymamış yağ asidi zincirlerinin mono veya poli olması durumu bile PKOS gelişimi etkileyebilmektedir. Çalışılan toplum düzeyindeki etkenler PKOS gelişimini tanısını ve tedavi modalitesini değiştirebilir (Crosignani & Nicolosi, 2001; Diamanti-Kandarakis & Piperi, 2005).

Şekil 2.1: Tirozin-Serin otoposforilasyon mekanizması



2.5. KLİNİK BULGULAR VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR

2.5.A. Klinik Bulgular

PKOS semptomları genellikle puberte döneminde başlamakla birlikte yaş ilerledikçe klinik bulgu ve semptomlarında değişiklikler görülmektedir. Erken puberte döneminde genellikle mens düzeni ile ilgili şikayetler ön planda iken yaş ilerledikçe infertilite ve hirsütizm ile ilgili sorunlar ön plana çıkmaktadır.

(Çeğil, 2009)

Toplumda klinik şu şekildedir;

Hirsütizm % 65-90

Oligomenore %55-90

İnfertilite %50-75

Polikistik over görünümü %55-75

Obezite %45-60

Amenore %30-50

Akne % 30

Anovulatuvar siklus % 30

Normal adet düzeni %20

2.5.A.1. Menstrüel disfonksiyon

Menstrüel disfonksiyon PKOS'lu kadınlarda en önemli sorunlardan bir tanesidir. Klinik durum amenore, oligomenore, menometroraji ve buna eşlik edebilen demir eksikliği anemisi olabilir. Amenore ve oligomenore durumu anovulasyon ile ilişkilidir. Endojen progesteron anovulasyon durumunda sentezlenemediği için doğal adet döngüsü düzenlenemez. Ovulasyonun olduğu ancak androjen seviyesinin yüksek olduğu durumlarda da hasta adet göremeyebilir. Amenore ve oligomenore, menarşın başlamasıyla birlikte görülmeye başlanır. Ancak bilinmelidir ki menarş sonrası iki yıl boyunca henüz tam olgunluğa erişmemiş hipotalamohipofizer aks sebebiyle de amenore ve oligomenore gelişebilir. (Willams 2016). Adet düzeninin olmadığı bir durumda da

endometriyumun fazla östrojen uyarısına maruz kalmış olmaktan dolayı endometriel kalınlaşma olur ve süresi öngörülemeyen kanamalara sebep olabilir, demir eksikliği anemisine yol açabilir.

2.5.A.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm PKOS'un evrensel tanı kriterlerinin tamamında belirtilmiştir. Hirsütizm PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizmin en sık sebep olduğu belirtidir ve normalde kadınlarda görülmesi beklenmeyen terminal kıllanma bölgelerindeki androjene bağlı olarak oluşan koyu ve kalın kılların aşırı büyümesidir. Kadınlarda normalde testosteronun %50 si androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir ve diğer % 50'lik bölümün yarısı overlerden , diğer yarısı da adrenal bezlerden sentezlenir. Menstrüel siklusun tam ortasında overdeki üretim %10 kadar artmaktadır. DHEA-S'in tamamı ve DHEA'nın da büyük çoğunluğu adrenal bezlerden üretilir. Bu androjen hormonların %80 i SHBG ile %19'u da kanda albümine bağlanarak taşınır. %1 düzeyindeki androjen ise serbest olarak kanda bulunmaktadır. Dolaşımda bulunan ve hirsütizme neden olan asıl androjen testosteron olup, DHT derideki birçok duyarlı doku ile kıl foliküllerine asıl etkiyi yapar. Hirsütizmde serumdaki testosteronun %75 i direkt doku üretimi ile oluşurken %25 lik kısmı ise periferik dönüşümden gelir. (Ferriman, Gallwey, & Metabolism, 1961) Kadınlardaki hirsütizmin asıl sebebi anovülasyon ve overlerden artmış androjen üretimidir. Artmış anrojen üretimi sonucu oluşan kıllanma erkek tipindedir. İnsülin rezistansı durumunda IGF-1 5-alfa redüktazı uyarır ve hirsütizm şiddeti artar. Hirsütizm, Ferriman-Gallewey skorlaması ile uluslararası tanımlanmaya sahiptir. Resim 2.2' de belirtildiği üzere üst dudak, alt çene, göğüs bölgesi sırt alt ve üst bölgesi üst ve alt abdomen ile bacak ve kolların üst bölgelerindeki kıllanma 0 ile 4 arasında skor alır ve bu skorun >8 olması hirsütizm olarak nitelendirilir. Hiperandrojenizm bulguları arasında sadece kıllanma artışından başka, akantozis nigrikans, maskulizasyon, temporal saç dökülmesi ve kliteromegali görülebilir (Ferriman et al., 1961; KARACA & KELEŞTİMUR, 2009; Rosenfield & Ehrmann, 2016).

2.5.A.3. İnfertilite

PKOS'lu kadınlarda infertilite görülmesi sıklığı %50-75 'dir. Bunun asıl sebebi anovülasyondur. Anovülasyonun infertilite problemi yaratmasının

haricinde nedeni tam olarak izah edilememiş bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıplarına neden olmaktadır. (A. H. Balen, Tan, Jacobs, & Gynaecology, 1993) Bu durumun oluşmasında da yine anovulasyondaki LH puls değişikliği olması suçlanmaktadır ancak mekanizma henüz net olarak anlaşılamamıştır. İnfertilite tedavisi sürecinde tedavinin başarı şansını artırmak için hastalara kilo vermesi önerilir. Kilo veremeyen hastalarında tedavi süresince kalori kısıtlanması ve medikal tedaviler ile insülin düzeyini düşürme denenmelidir (B. O. Yildiz, Yarali, Oguz, Bayraktar, & Metabolizm, 2003).

2.5.A.4. Hiperinsülinemi ve insülin direnci

PKOS'lu kadınların hiperinsülinemi ve insülin direnci olduğunun fark edilmesi 1980' li yıllara dayanır ve OGTT ile tarama testi yapılması önerilmiştir (BURGHEN et al., 1980). İnsülin rezistansının görülme sıklığı ise sırasıyla obez ve PKOS olanlar, obez olanlar, zayıf ve PKOS olanlar ve zayıf olup PKOS olmayanlar şeklindedir. PKOS hastalarının %50 sinde insülin aracılı reseptörün otofosforilasyonu veya sinyal iletim mekanizmasındaki bozukluklar görülmüştür. İnsülin rezistansı ile beraber pankreas beta hücrelerindeki üretim defekti de mevcuttur. Obes PKOS'lu kadınlarda %30-40 bozulmuş OGTT görülmüş ve bunların %10'unda 40'lı yaşlarda diyabet geliştiği görülmüştür (A. J. B. p. Balen, obstetrics, & gynaecology, 2004). PKOS'lu kadınlarda erken dönemde normal gelen OGTT sonrasında %3 oranında testin bozulması izlenmiştir. Bu hastaların gebelik olması durumunda da gestasyonel diyabete yatkın oldukları görülmüştür.

2.5.B. Uzun dönem metabolik sonuçlar

2.5.B.1. Metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık

Üreme çağındaki kadınlarda PKOS varlığında normal popülasyona göre kardiyovasküler hastalık görülme sıklığında artış mevcuttur. Bu hastalarda Tip-2 DM, metabolik sendrom, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi aynı zamanda KVH için de risk faktörü olan bulgular ortak olarak sıklıkla mevcuttur. Damar endotel fonksiyonunda ve koagülasyon sistemindeki değişikliklerin PKOS'lu kadınlardaki KVH risk artışına neden olabileceği düşünülmektedir. Obezitenin PKOS'ta sıklıkla görülmesi de KVH risk artışının obeziteye mi yoksa PKOS'a mı

bağlı olduğu tam olarak ayırt edilememektedir. Yine de genel düşünce PKOS'un KVVH risk artışına sebebiyet verdiği'dir.

Kadınlarda östrojenin kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkisi bilinmektedir ancak testesteronun olumlu ya da olumsuz etkisi net olarak ortaya konulamamıştır.

Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak aşağıda sıralanan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile birlikteliği olarak belirtilir.

Tablo 2.4: Metabolik sendrom kriterleri

APG (açlık plazma glukozu)	>100 mg/dL
TA (tansiyon)	>130/85 mmHg
Açlık trigliserid	>150 mg/dL
HDL	<50 mg/dL
Bel çevresi	>88 cm

İnsülin direncine eşlik eden metabolik sendromu olan kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı görülmüştür.50 yaş üzerindeki kadınlarda yapılan bir çalışmada insülin rezistansı olan ve olmayan metabolik sendromlu hastalar karşılaştırılmış, insülin rezistansı olan grubun KVVH sıklığı %13.9 iken olmayan hastaların KVVH sıklığı %8.7 olarak izlenmiş. Bu durum PKOS'lu olgularda insülin rezistansının ve metabolik sendrom birlikteliğinin KVVH riskinin ne denli arttığını göstermektedir.

Guizck ve ekibinin 40 yaş üzeri PKOS olgularında karotis intima media kalınlığının (KİMK) karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre artmış olduğunu gözlemişlerdir. Yine koroner arter kalsifikasyonu (KAK)'nun değerlendirildiği bir çalışmada ileri yaş ve PKOS olgularının kontrol grubuna göre artmış arteriyal kalınlığının olduğunu göstermişler. Genç obez PKOS olgularının KAK değerlendirilmesinde normal popülasyona göre 5 kat kalınlık artışı olduğu gözlenmiş. bu çalışmaların ortak noktası PKOS'lu olgularda endotel ve arteriyal duvar fonksiyonlarında bozukluk olduğudur (Kravariti et al., 2005; Tarkun et al., 2005).

Dislipidemi ve PKOS üzerine yapılan çalışmalar farklı oranlar verse de yaklaşık aynı sonuçları vermektedir. LDL, TG, total kolesterol yüksekliği ve HDL 'de azalma PKOS'lu olgularda izlenmektedir.

398 PKOS'lu kadında lipid profili üzerinde çalışma yapılmış ve ortalama veriler şu şekildedir;

LDL \geq 130 mg/Dl

Total kolesterol \geq 200 mg/dL

Trigliseritler $>$ 200 mg/dL

HDL \leq 35 mg/dL

Tüm bu veriler ışığında PKOS ile KVH arasında sıkı bir ilişki olduğunu söylemek mümkündür ancak kesin prevalans belirtmek için ileri araştırmalar gerekmektedir.

2.5.B.2. Malignite risk artışı

Yapılan çalışmalar neticesinde PKOS'lu kadınlarda endometrium hiperplazisi ve kanseri gelişme ihtimalinin artmış oluğu görülmüştür. Endometrial hiperplazi ve kanser gelişmesine sebep olabilecek risk faktörlerinden kronik anovulasyon, obezite, infertilite, hiperinsülinemi ve karşılanmamış östrojen PKOS'ta mevcuttur. Ayrıca LH puls mekanizmasındaki bozukluklardan kaynaklanan endometrial hiperplazi ve kanser gelişme riski artmış olarak izlenir. Over ve Meme ile ilgili malignite gelişme ihtimali ise çeşitli araştırmalar sonucunda halen anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

2.5.B.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PKOS'lu kadınlarda santral obezite artışı ve hiperinsülinemi sonucunda OUAS gelişimi ihtimalini artırmıştır. OUAS üzerine PKOS hastaları ve kontrol grupları ile karşılaştırılmalı bir çalışmada PKOS hastası olan kişilerde OUAS gelişme ihtimali sağlıklı kadınlardan fazla bulunmakla birlikte normalde çok daha sık görülen erkek hastalardakine göre bile artmış olarak görülmüştür (Nitsche, Ehrmann, Endocrinology, & Metabolism, 2010).

2.5.B.4. Duygu durum bozuklukları

PKOS'lu hastalarda depresyon ve psikiyatrik bozukluklara sıklıkla rastlanılmaktadır. Kaygı bozukluğu ve depresyonun sık görülmesinin sebebi PKOS'un kronik bir hastalık olmasıdır. Hirşutizm , adet düzensizliği, obezite,

insülin rezistansı, ileri dönemde yaşanılacak infertilite problemleri, malignite riskinin artmış olması ve sürekli hekim kontrolünde olması bu durumun ortaya çıkmasına sebep olur. Hastalar bu durumlar ile karşılaşınca kaygı kontrolünü sağlayamamakta ve depresif belirtiler göstermektedir. Benson ve arkadaşlarının yaptığı 2008 tarihli bir çalışmada obezite ile depresyon arasında kadınlarda ilişki bulamamışlardır.

Tüm bu durumlar ele alındığında PKOS'lu kadınların karşılaştığı psikiyatrik belirtiler karşısında destek tedavisi almasının uygun olacağı ve gerekli durumlarda hastaların bu yönde yönlendirilmesi gerekebilir.

2.5.B.5. Tip 2 DM ve Obezite

PKOS'lu kadınların yarısından fazlasında obezite mevcuttur. PKOS ile ilgili klinik şikayetlerin kısa ve uzun dönemdeki etkilerini obezite olması durumunda çok daha şiddetli olacağı belirtilmektedir. PKOS hastalarında artmış vücut kitle indeksi (VKİ), ileri yaş, artmış bel/kalça oranı ve birinci derece akrabalarda diyabet olması diyabet insidansını artıran risk faktörlerindedir. Tip 2 DM gelişimi için bu risk faktörleri olmasa bile PKOS tanısı alan kişilerde artmış risk vardır. %7,5 oranında PKOS hastalarında henüz Tip 2 DM tanısı almamış kişiler mevcuttur. Bu durum tarama gerektiğini gösterir (Legro, Kunesman, Dodson, Dunaif, & metabolism, 1999).

2.5.B.6. PKOS ve kemik metabolizması

Hipotalamus kaynaklı amenorelerde osteopeni sık karşılaşılan bir durumdur. PKOS'lu kadınlarda östrojen düşük veya normal olsa bile androjenizm olması kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırmaktadır.

PKOS , hirsütizm bulguları olan ve adet düzensizliği olmayan haslatalarda en yüksek kemik mineral yoğunluğu görülmüştür. Östrojen yeterli olduğu süreçte androjenler kemik kütlesi üzerine pozitif yönde etki göstermektedir (DIXON, RODIN, MURBY, CHAPMAN, & FOGELMAN, 1989).

Geç adölesan dönem ile 30'lu yaşlarda en yüksek kemik kütlesine ulaşılmaktadır ve bu dönemlerde adet düzensizliği olması kemik kütlesi üzerine negatif etkilere sebep olmaktadır (Bailey et al., 1999).

Yapılan alışmalar neticesinde PKOS'un ve farklı formlarının kemik kütlesi üzerine azaltıcı, arttırıcı ve sabit kaldığını gösteren etkiler yaptığını gösteren veriler bulunmakta ve bunları göstermeye çalışacağız.

1989 yılında bir çalışmada adet düzensizliği, hiperandrogenizm ve hiperandrogenizm olan 32 hasta kemik mineral yoğunluğu açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hiperandrogenizm olan grupta bazil östrojen düşüklüğu olmasına rağmen kemik kütleleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (DIXON et al., 1989).

1998 yılında yapılan bir çalışmada KMY, kemik döngüsü belirteçleri ve endokrin profilleri açısından hastalar değerlendirilmiş. Hipotalamik amenoreli olgularda diğer gruplara göre KMY belirgin azalmış, kemik döngüsü belirteçleri ise belirgin artmış saptanmıştır. Amenoreik PKOS'lu hastalarda KMY, amenoreisi olmayan PKOS'lulara ve sebebi bulunamayan hiperandrogenizme göre belirgin azalmış olarak görölmüş. Tüm PKOS hastalarında KMY ile serum androjen seviyeleri (androstenedion ve serbest testosteron) pozitif korele olarak bulunmuştur. Bu alışmada PKOS'un kemik üzerindeki zararlı etkilerine karşın androgenizm olmasının kemik kütlesine etkilerinin dengeli bir seyir izlediği görölmüştür (Adami et al., 1998).

1999 yılında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna karşın PKOS'lu zayıf kadınlar kemik mineral yoğunluğu ve obezite açısından karşılaştırılmış. Zayıf PKOS'lu olguların kontrol grubuna karşın androjen fazlalığı olmasına rağmen kemik kütlesi bakımından fark izlenmemiştir (Good et al., 1999).

2001 yılında ölkemizde yapılan bir çalışmada PKOS'a bağlı ve başka sebeplerden kaynaklanan amenore şikâyeti bulunan hastalarla sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmış. PKOS'a bağlı amenoreik hastalar başka sebeplere bağlı amenoreisi olan hastalara göre KMY daha yüksek izlenmiştir. Amenore olması kemik kütlesi üzerine negatif etkilidir. Sağlıklı gönüllülerde ise KMY en yüksek izlenmiştir. Bu alışma neticesinde PKOS'ta osteoporozdan koruyucu etkiler insölin rezistansı, obezite ve östrojen yüksekliği olarak belirtilmiştir (Yüksel et al., 2001).

2014 yılında yapılan bir çalışmada ise zayıf PKOS'lular, obez PKOS'lular ve kontrol grubu olarak ayrılan hastalar KMY göre değerlendirilmişler. Zayıf PKOS'lular kontrol grubuna göre KMY açısından belirgin düşük izlenmiş. Ancak

obez PKOS'lu hastaların KMY açısından gönüllüler ile arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. PKOS'lu olup androjen seviyeleri yüksek olan ve hirsütizmi olan olguların sağlıklı gönüllülerden KMY bakımından daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür. Bu durum da önceki çalışmalarla çelişmektedir. (Katulski et al., 2014)

1992 yılında Di Carlo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amenore şikâyetleri olan 600 hasta PKOS ve PKOS olmayan diye ayrılmış ve PKOS olan hastaların kemik mineral yoğunluğu daha fazla izlenmiş. (Di Carlo et al., 1992).




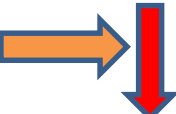




1997 yılında yapılan bir çalışmada hirsütizm şikâyetleri olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış ve hirsütizm şikâyetleri olan hastaların kemik mineral yoğunluğu daha fazla izlenmiş. (Dagogo-Jack, Al-Ali, Qurttom, & Metabolism, 1997).

2016 yılında yayınlanan retrospektif kohort çalışmasında 19.199'u PKOS olan 76.682 kadın incelenmiş olup incinme ve burkulma gibi spor yaralanmalarının PKOS olgularında daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak kemik fraktürü olan yaralanmaların daha az olduğu gözlenmiş. Hastalar PKOS tanı yaşının <30 ve >30 yaş olarak ayrıldığı durumlarda daha erken tanı alan hastaların androjenlere maruziyet durumundan dolayı daha erken yaşlarda pik kemik kütlelerine ulaştığını ve bu durumun kemik yaralanması oranını <30 yaş grupta daha az olduğu izlenmiştir. Yine aynı çalışmada zayıf olan PKOS olgularının obez olanlara göre kırık riskindeki artışın daha az olduğu görülse de istatistiksel olarak belirgin bir farklılık izlenmemiştir.

Klasik bilgi obezitenin periferik östrojen miktarını artırdığı ve bu durumun KMY üzerine pozitif yönde etki ettiği. Hem obez hem norma kilolu PKOS olgularda santral obezitenin belirgin arttığı izlenmiştir. (Lim, Davies, Norman, & Moran, 2012)

Tablo 2.5: Çeşitli araştırmacıların PCOS ve KMY arasındaki ilişkileri gösteren çalışmaları

(Alvarez-Blasco, Luque-Ramírez, & Escobar-Morreale, 2011; Eleftheriadou et al., 2012) (Adami et al., 1998; Dagogo-Jack et al., 1997; Di Carlo et al., 1992; DIXON et al., 1989; Good et al., 1999; Katulski et al., 2014; Rubin et al., 2016; Yüksel et al.,

Araştırmacılar ve hasta sayıları (n)	Yıl	Sonuçlar	PKOS'un Kemige etkisi
Dixon ve ark. (n=32)	1989	Hiperandrojenizmi olanlarda östrojen eksikliğine rağmen KMY normal	
Di carlo ve ark. (n=600)	1992	Amenoreik PKOS'lularda amenoreik olup PKOS'u olmayanlara göre KMY yüksek	
Dagogo ve ark. (n=32)	1997	Hirsutizmi olanlarda hirsutizmi olmayanlara göre KMY daha yüksek	
Adami ve ark. (n=101)	1998	PKOS'ta KMY değişmiyor Amenoreik PKOS'lularda ise KMY düşük	
Good ve ark. (n=12)	1999	Zayıf PKOS'lularla kontrol grubunun KMY'si arasında fark yok	
Yüksel ve ark. (n=28)	2001	PKOS'lu amenoreik hastalarda PKOS'u olmayan amenoreiklere göre KMY yüksek, amenoreisi ve PKOS'u olmayan kontrollere göre KMY düşük	
Katulski ve ark. (n=69)	2014	PKOS'luların tamamı için KMY belirgin düşük Normal kilolu PKOS'lularda KMY anlamlı düşük Kilolu/obez PKOS'lularda KMY kontrollere fark yok	
Rubin ve ark. (n=19.199)	2016	Retrospektif kohort çalışması PKOS'lularda kırık riski kontrollere göre anlamlı düşük	

2001)

PKOS'lularda santral obezite ve insülin rezistansı, interlökin ve kemokin sekresyonunda artış ve adiponektin seviyelerindeki düşüşten dolayı olabilir.

(Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012; Glintborg & Andersen, 2010) bu çalışmada

testesteron seviyesi yüksek olan PKOS grubunun kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde fraktür riskinin azaldığı görülmüş. Testesteron düzeyi normal olan PKOS olgularının kemik fraktür riskinin kontrol grubuna göre azaldığı görülmüş ancak istatistiksel olarak belirgin anlam görülmemiştir. Fraktür riskinin PKOS olgularında az görülmesinin sebebi bazı çalışmalara göre PKOS olgularının obeziteden dolayı daha az fiziksel aktiviteye sahip ve bundan dolayı daha az travmaya maruz olmalarından dolayı olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalar kısıtlı hasta ve kontrol grubuyla yapılan çalışmalardır ve önceki çalışmalarda çelişmektedir.

Yapılan çalışmalar, PKOS'un kemik yapımını etkilediğini düşündürmektedir. PKOS'lu olgularda normal kadınlara göre daha düşük 17-beta östradiol seviyeleri olması kemik üzerine negatif etki yapıyor gibi düşünülse de PKOS'taki diğer değişiklikler aksine kemik üzerine pozitif etki yapar. PKOS'ta artmış olan testosteron ve androstenedion gibi androjenik hormonlar direkt kemikteki reseptörlerini etkileyerek ve periferik dokularda 17 beta östradiol ve östron'a dönüşerek kemik yapımını artırır. (Barnes & Rosenfield, 1989) PKOS fizyopatolojisinde yer alan hiperinsülineminin de KMY üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir. Ayrıca hiperinsülinemi IGF bağlayıcı globülin (IGFBP) ve SHBG düzeyini azaltarak hedef dokularda IGF ve seks steroidlerinin etkilerini artırmaktadır. (Stolk et al., 1996)

Özet olarak PKOS'lularda hiperandrojenizm, obezite ve hiperinsülinemi osteoporozdan korurken, amenore, kortizol artışı, tip 2 DM riskindeki artış, hipovitaminoz D ve büyüme hormonundaki düşüş KMY'de düşüşe neden olmaktadır.

2.6. PKOS'da ultrasonografi bulguları

Günümüzde gelişen teknoloji sayesinde ultrasonografi cihazları ile detaylı bir şekilde over incelemesi yapılabilir ve bu over şekil, boyut, follikül ve stroma hakkında net bilgiler sunabilmektedir.

Normalden büyük olarak izlenen overler ve overlerin perifer bölgelerine inci kolye/tespih tanesi şeklinde dizilen 2-8 mm 'lik 10 ve fazlası follikül görülmesi polikistik over görünümü (PKO) olarak nitelendirilir. Doğurganlık çağındaki

kadınların yaklaşık %17-23'ünde PKO görünümünün sağlıklı bayanlarda izlendiği belirtilmektedir. Ancak ek başka belirti ve bulgu olmayan hastalarda sadece bu görüntünün PKOS olarak nitelendirilmemesi gerektiği belirtilir. (Speroff 2005). Over hacminin 2 ila 8 kat artışı, yüzey alanının 2 kat artışı da PKOS'da görülebilir. Ayrıca primordial follikül sayısı aynı kalmakla birlikte büyümekte olan ve atreziye uğrayan follikül sayısı normalden fazladır. Over hilusunda hücre hipoplazisi artmıştır.

PCO görünümü ile normal over görünümünü ayırmak tanı aşamasında çok önemlidir. Normal overler polikistik overlere göre daha büyük ve daha ekojeniktir. Daha fazla follikül içeren ve stromaları daha hipertrofik olan multifoliküler overlerdir. Stromal hipertrofi ve ekojenite artışı ultrasonografik ayırmada en sık kullanılan iki faktördür. (Hughesdon & survey, 1982)

Polikistik overin internal ve eksternal morfolojik kriterler olarak ultrasonografik tanımlaması vardır. Eksternal morfolojik karakterler; uterus genişlik/over uzunluk oranının azalması, over volüm ve yüzey alanının artması ve over genişlik/ uzunluk alanının artışıdır. İnternal morfolojik kriterler ise ovaryen stromanın artmış ekojenitesi, periferik yerleşimli mikrokistler ve ovaryen stromanın yüzey alanının artmasıdır.

Over değerlendirilmesi MRG ile de yapılabilir ancak virgin veya obez hastalarda USG'nin bazen etkin kullanılmadığı durumlar haricinde net bir faydası yoktur. Overyan tümör ile ilgili tanı ekartasyonu yapılmak istenirse de kullanılabilir. (Azziz et al., 2009)

2.7. PKOS ta laboratuvar

1-Testesteron: Ani başlangıçlı ve klinik olarak hızlı bir gidişat gösteren virilizasyon durumunda overyan ve adrenal gland neoplazileri öncelikle ekarte edilmelidir. Bu şikayetler kliteromegali, şiddeti artan hirsutizm, akne, kas kütle artışı, erkek tipi alopesi ve seste kalınlaşma bu ciddi semptomlar arasındadır. Bu durumda PKOS'tan ziyade neoplaziler akla gelmeli ve ekarte edilmelidir. >200 ng/dl bu neoplazilerin ulaşacağı testesteron seviyeleridir ve tanı için pelvik USG, BT ve MRG kullanılabilir. Kadınlarda yaklaşık %25'i overlerden, %25'i adrenal bezden salgılanır ve kalanı periferik dönüşüm ile elde edilir. Dolaşımdaki normal

düzeyi 20-80 ng/ml düzeylerindedir. Bu testesteronun %65 i SHBG'e , %33'ü albümine bağlı ve %1-2'si serbest olarak dolaşımındadır.

2- Dehidroepiandrosteron: Testesterondan oldukça daha az güçlü androjen prekürsörüdür. Ağırlıklı olarak adrenal bezde sentezlenir. DHEA çabuk metabolize olduğu için serum ölçümü adrenal bez aktivitesini yansıtmaz. DHEA-S daha uzun ömürlüdür ve budan dolayı da adrenal bez fonksiyonunun ölçümü için kullanılır. DHEA-S konsantrasyonu serumda 38-338 mcg/dl aralığındadır. PKOS hastalarında genelde minimal bir yükselme saptanır ve bu durum yönetimi değiştirmez.

3-Androstenedion: Adrenal bez ve over tarafından üretilir ancak potansi yüksek olmadığı için ancak çok yüksek dozlarda etki gösterebilir.

4-Lüteinizan hormon: PKOS hastalarında LH düzeyleri artmıştır ve FSH düzeyleri baskılanmış veya normal olarak izlenir.

5- Prolaktin: PKOS hastalarında %33 oranında prolaktin düzeyi de yüksek olarak görülür.

Sonuç olarak;

1. PKOS hastalarında LH/FSH oranı artmıştır.
2. %50 hastada DHEA-S artmıştır.
3. testesteron ve androstenedion düzeyi kanda artmıştır.
4. kan insülin düzeyi ve İnsülin rezistansı artmıştır.
5. oligo-anovuluar hastalarda progesteron düzeyinde azalma izlenir.

6.E1/E2 oranı artmıştır.

7.%33 prolaktin artışı görülür.

2.8. PKOS tedavi

PKOS için net bir tedavi modalitesi belirlenmemiştir. Evrensel bilim dünyası bu konuda hala tartışma içerisindedir. Ortak düşünce her hastanın kendi klinik durumları ve şikayetlerine göre tedavinin şekillendirilmesi ve bu yönde ilerlenilmesidir. Sadece overde polikistik görüntü olması ve hafif oligomenore durumlarında tedavi gerekmebilir. Tedavi planlaması hiperandrojenizm, insülin rezistansına yönelik ve oligo-anovulasyon şeklinde olabilir. Ancak obeziteyi önleyici ve obeziteyi tedavi edici olmakla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri PKOS tedavisinde elzemdir. PKOS'lu olgularda tedavinin uzun döneme yayılacağı ve şikayetlere yönelik belirleneceği bilinmelidir.

2.8.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

PKOS'lu olgularda en temel ve birinci öncelik yaşam tarzındaki değişikliklerdir. Beslenme tarzıyla ilgili henüz net bir konsensüs sağlanamamıştır. Kilo verilmesi; androjen fazlalığının, insülin direncinin, over boyut ve polikistik görünümünün azalarak ovulasyonun normale gelmesini ve dolayısı ile infertilitenin öncelikli tedavisidir. PKOS'lu obez hastaların %5 kilo vermesi bile 6 ay içerisinde metabolik ve hormonal bozuklukların düzelttiğini ve ovulasyonun regüle olmasını sağlayabilmektedir. (Williams 2016). Kilo verilmesi ayrıca lipit profilini de düzenlenmesinde faydalıdır.(Huber-Buchholz, Carey, Norman, & Metabolism, 1999)

2.8.2. Antiandrojenler

Spiranolakton: Hirşutizm tedavisinde kullanılan spiranolakton potasyum tutucu bir aldosteron antagonisti bir diüretiktir. Günde 2 defa 25-100 mg dozda oral yoldan alınır. Genellikle oral kontraseptif ilaçların etki etmediği durumlarda tedaviye eklenir. Adrenal bezden ve overden androjen sentezini inhibe eder. Ek olarak androjenlerin periferik dokularda reseptör blokajı yaparlar ve direkt olarak 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonunda görev alır.100-200 mg dozda 6 ay kullanımdan sonra terminal kıl çapında azalma ve yeni terminal kılların gelişimine

engel olur. Gebelik durumunda erkek fetüste genital advers etkiler sebebiyle kontrasepsiyona dikkat edilmelidir.

Siproteron asetat: Hücre içi reseptörlere bağlanarak testesteron ve dihidrotestesteron'un etkisini bloke eden bir progesterondur. LH sekresyonunu azaltarak overden testesteron salınımını azaltır ve ayrıca androjen klirensini azaltarak androjenlerin etkisini antagonize eder.

Ketokonazol: 17-20 desmolaz enzim aktivitesini inhibe ederek adrenal glandlardan ve overlerden androjen üretimini baskılar. Yan etkileri sebebiyle uzun dönem tedavide kullanılmaz.

Bikalutamid: Testesterona benzer yapısı ile testesteronun reseptörlerine bağlanmasını bloke eden antiandrojen grubu ilaçtır.

Finasterid: Tip-II 5-alfa redüktaz inhibitörüdür. Orijinal olarak prostat hipertrofisi ve kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması ile DHT aktivitesini azaltarak yeni kıl oluşumunu ve gelişimini önler, terminal kıl gövdesinin çapını küçültür. Oral yoldan 5 mg olarak alınır. Fetal advers etkiler sebebiyle kontrasepsiyona dikkat edilmelidir.

Flutamid: Asıl olarak prostat kanseri tedavisinde kullanılan androjenlerin reseptör blokajını yapan nonsteroidal bir anti-androjendir. 250 mg/gün verildiğinde yeni kıl gelişimini önler. Yan etkileri ciltte kuruluk ve nadiren karaciğer toksisitesidir. KCFT tedavi süresince dikkatle takip edilmelidir. Fetal advers etkiler sebebiyle etkili kontrasepsiyon yapılmalıdır.

2.8.3. Oral kontraseptifler

Fertilite beklentisi olmayan hiperandrojenik olgularda medikal tedavinin ilk basamağını oluştururlar. Etki mekanizması ise LH salınımının baskılanması ve buna bağlı olarak da overde androjen salgılanmasının azaltılmasıdır. Ayrıca SHBG miktarını artırarak dolaşımdaki serbest testesteron düzeyini azaltırlar. Adrenal bezlerden androjen sentezini de azaltan OKS ajanlar, 5-alfa redüktaz enzim aktivitesini baskılar. Bu etkiler sonucunda kıllanma ve sebum üretilmesini azaltır. Ayrıca oligomenore tedavisi de sağlanmış olur.

Eğer OKS ile tedavi suboptimal ise daha önceden belirttiğimiz gibi spironolakton ve finasterid gibi antiandrojenler tedaviye eklenebilir.

2.8.4. Siklik progestinler

OKS tedavisi kontraendike veya arzu edilmiyor ise medroksiprogesteron asetat ile her ay veya iki ayda bir 5-10 mg/gün 12 gün boyunca verilerek düzenli kanamalar sağlanabilir. Böylelikle endometrium karşılanmamış östrojenin etkilerinden korunmuş olur. (Bagis et al., 2002)

2.8.5. GNRH agonistleri

GNRH agonistleri kullanılarak hipofiz baskılanabilir. Bu durumda LH serum düzeyi azaltılarak overde androjen sentezi baskılanabilir. Hirsütizmin bu tedavisinin önemli yan etkilerinden biri osteoporozdur. Bu sebepten dolayı tedavinin 6 aydan uzun sürdürülmemesi önerilir.

2.8.6. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar PKOS'ta infertilite sebebiyle ilk aşamada tek başına veya kombine tedavi olarak, Klomifen sitrat dirençli olgularda, gonadotropinler ile beraber IVF'te, hiperandrojenizm durumunda, metabolik sendromda, uzun dönemdeki PKOS komplikasyonlarına yönelik kullanılabilir.

Metformin: Biguanid grubunda yer alan en sık ve en eski oral antidiyabetlerden biridir. Karaciğerde glikojenolizi artırır, glukoneogenezi azaltmaktadır. Azalan glukoz üretimi ile beraber yağ ve kaslı dokuda glukoz alımını arttırarak ve intestinal sistemden glukoz alımını azaltır. Hiperandrojenizm üzerine etkisi de SHBG yapımını arttırarak ve serbest testesteron düzeyini düşürerek yapar. SHBG miktarındaki artış ve serbest testesteron düzeyindeki azalma menstüel siklusların düzenlenmesine, hirsütizm şikayetlerinin gerilemesine ve kilo kaybına sebep olur. Menstrüel siklusun düzenlenmesi sebebiyle infertiliteye de etkilidir. Metformin ayrıca HDL'yi yükseltir, LDL ve trigliserid azalmasına, plazma açlık insülin düzeylerinde azalmaya sebep olur ve fibrinolitik sistem ve enflamasyon sistemi üzerine de pozitif etkilidir (Pasquali, Gambineri, Pagotto, & Gynaecology, 2006). PKOS hastalarında uygun doz 1000-2000 mg olarak belirlenir. En sık görülen yan etkiler ise ishal, bulantı, şişkinlik olarak sıralanabilir.

Tiazolidinedionlar (TZD): Nükleer reseptör PPAR- γ 'a bağlanan sentetik bir gland olan ve glitazonlar olarak da adlandırılan başka grup insülin sensitizandır.

PPAR- γ 'nın aktifleşmesi sonucunda yağ ve kas dokusu başta olmak üzere insülin duyarlılığı artar .

Bu grubun ilk ilacı Troglitazondur ve hepatotoksisite yaptığı için 2000 yılında toplatılmıştır. Diğer bir grup üyesi Rosiglitazon PKOS'lu olgularda overyan androjen üretimini baskılamış, insülin direncinin azalmasını sağlamış, spontan ovulasyonu arttırmış ve lipid profilinde düzelmeler sağlanmıştır. Ancak 2010 yılında yapılan çalışma ile kardiyovasküler açıdan riskli bulunmuştur ve kardiyovasküler risk altındaki popülasyona kullanımı kısıtlanmıştır. Bir başka grup üyesi Pioglitazon da Rosiglitazon benzeri etkilere sahiptir. Tiazolidinedionların kullanımında KCFT yakın takip edilmelidir. (Tarkun et al., 2005)

İnositol grubu : Hücre membranının bir yapı elemanı ve B vitamini üyesidir. 9 farklı formu bulunur ancak PKOS için önemi görülen Myo-inositol (MYO) ve D-Chiro-inositol (DCI) formlarıdır. Hücre içinde kalsiyum metabolizmasında rol alır ve oosit gelişiminde faydalı olurlar. MYO; glukoz transport, metabolizma ve glikojen üretiminde etkili iken DCI ise krebs döngüsünde glukozun kullanılmasını sağlayan enzimleri etkiler. Bu etkiler bakımından birbirinin etkilerini artırıcı iki gruptur. MYO'nun follikül sıvısında fazlaca olması oosit kalitesini gösterir.

MYO plazmada insülin düzeyini, glukoz/insülin seviyesini, LH'1 , LH/FSH oranını, HOMA indeksini, testesteron ve prolaktin düzeyini azalmıştır. Ayrıca dolaşımdaki leptin düzeyini azaltarak kilo verdirici etkisi vardır. Bu etkilerden dolayı düzenli ovulasyona da etki eder. Ayrıca HDL düzeyini artırır ve bu durum PKOS'lu olgularda kardiyovasküler korumada umut vericidir.

IVF sikluslarında OHSS gelişimi riski yüksektir. Tedavi esnasında gonadotropinlere ek olarak MYO eklenen protokollerde HCG uygulaması sonrası östrodiol seviyelerinde anormal artışların önüne geçilmektedir. Bu etkisi ile OHSS'ye karşı koruyucu olduğu söylenebilir.

2.8.7. Eflornitin Hidroklorid

Lokal olarak uygulanabilen, yüzde istenmeyen tüyleri azaltan ornitin dekarboksilaz antagonisti bir krem formunda ilaçtır. Kıl folikülünün büyümesini engeller ancak tedavi bitirildikten sonra eski haline dönebilir.

2.8.8. Cerrahi Tedavi:

Bilateral ovaryen wedge (kama) rezeksiyon: Ovulasyon indüksiyonunu başarı ile sağlarken hirsütizm için önerilmemektedir. Çünkü androjen düzeylerine pek etki göstermemektedir. Gebelik oranı düşüktür. Periovaryen adezyon oluşma ihtimali vardır. Prematür overyan yetmezlik ve infertiliteye sebep olabilir.

Overlerin laparoskopik drilling işlemi: İşlem sonrası vakaların %75 inde spontan ovulasyon gerçekleşmiş ve bu olguların %72'sinde spontan gebelik gözlenmiştir. İşlem androjen düzeyini düşürür, LH'ın azalmasını FSH'ın artmasını sağlar. Adezyonlar işlem sonrası oluşabilecek yan etkidir.

Bariatrik cerrahi: PKOS'lu olgulardaki endikasyon normal popülasyondan farklı değildir (BMI ≥ 40 kg/m² veya kilo kaybı ile iyileşebilecek komorbid hastalığı olanlar).

2.9. SCLEROSTİN

2.9.1. Genel bilgiler

Modern tıptaki ilerlemelerin bir sonucu olarak yıllar geçtikçe yaşlanan bir nüfus ortaya çıkmakta ve bu yaşlı nüfusa eşlik eden hastalıklar artmaktadır. Tepe kemik kütlelerine erken erişkinlik döneminde ulaşılmaktadır. Tepe noktaya ulaştıktan sonra kemik kütle ve kalitesi azalmaya başlar.(Boskey & Imbert, 2017) Osteoporoz artmış kemik fraktür riski ve azalmış kemik gücü ile birliktedir. 50 yaş üzeri 5 erkekte 1'i, 3 kadından 1'i kemik kırığı yaşamaktadır. Düşük güçteki travmalarda kırılabilirlik olması kemik kütle kaybının ve azalmış kemik gücünün ilk belirtisidir.(Cooper & Ferrari, 2017) osteoporoz hasta ve sağlık sistemleri için büyük bir yük olmasından dolayı kemik yapım ve yıkım homeostazının sinyal yolları daha derin bir araştırma konusu olmaktadır.

Nadir görülen monojenik hastalıkların genetik yapılarının incelenmesi ile elde edilen veriler kritik sorunları cevaplandırabilmektedir. SOST geni tarafından kodlanan protein ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar çok nadir görülen kemik kütlelerinin fazla olduğu hastalıklara sebep olur. SOST gen ürünü, sclerostin, kemik düzenleyicisi ve biyolojisi üzerine detaylıca bilgi elde etmiş olmamız bu mutasyonlar sayesinde. Bu durumda sclerostinin osteoblast kök hücrelerinde

standart WNT sinyal yolunun antagonist olarak hareket ettiği ve kemik oluşumuna negatif yönde etki ettiği anlaşılmaktadır. Sclerostin inhibasyonu kemik hastalıklarında tedavi edilebilir hedef olarak önerilmiş ve hayvan modellerinde sclerostine karşı (Scl-ab) antikorlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.

2.9.2. İnsanlarda SOST gen mutasyonu

Nadir görülen sklerosteoz ve Van Buchem hastalıkları iki mutant alelin varlığının hastalık gelişimine neden olduğu resesif geçişli mendel kalıtım paterni sergiler. Her iki hastalık da SOST genini etkileyen ve protein ürünü sclerostinin kaybına neden olan mutasyon sonucunda ortaya çıkmıştır. Kemik rezorbsiyonundaki sorunlardan ziyade bu hastalıklarda artmış kemik kütlesi (hiperostoz) mevcuttur. Bu hastalarda genel bir iskelet sklerozu görülür. İskeletin kemik mineral yoğunluğunun artmasına neden olur ve kafatası, çene ve uzun kemiklerde daha yoğundur. (A. H. van Lierop, Appelman-Dijkstra, & Papapoulos, 2017) Van Buchem ve Sklerosteoz hastalarında yapılan genom çapında bağlantı analizinde neden olan kromozom bölgesini 17q12-q21 ile eşlendiği görülmüştür. (Van Hul et al., 1998)

Sklerosteoz

Sklerosteoz yaygın olarak Güney Afrika'daki siyahi yerli toplumda olmakla birlikte diğer toplumlarda da nadiren görülmektedir. (A. H. van Lierop et al., 2017) Hastalar tipik olarak uzun boyludur ve sindaktili görülür. Sindaktili mevcut ise erken dönemde kliniğin başladığını gösterir. Erken dönemde olmasının bir klinik sonucu da kranial sinirlerin sıkışmasıdır. Bu durumda fasial paralizi ve sağrlık gelişebilir. Kalvariumun kalınlaşması sonucunda kafa içi basınç artışına sebep olur. Kibas durumunun yönetimini dekompresyon cerrahisi yapmaktadır. İlginç olan durum ise fraktür riskinin artmamış olmasıdır. Aynı zamanda iskelet dışı organlarda etkili değildir.

Van Buchem Hastalığı

Van Buchem hastalığı bir diğer nadir görülen monojenik otozomal resesif kemik skleroz bozukluğudur. Bu hastalık yaygın olarak Hollanda'nın izole bir köyünde saptanmıştır. Hastalıkla ilgili iskelet fenotipi sklerosteoz ile birkaç

benzerliği paylaşır ancak hastalar normal boyda olma eğilimindedir ve sindaktili pek görülmez.

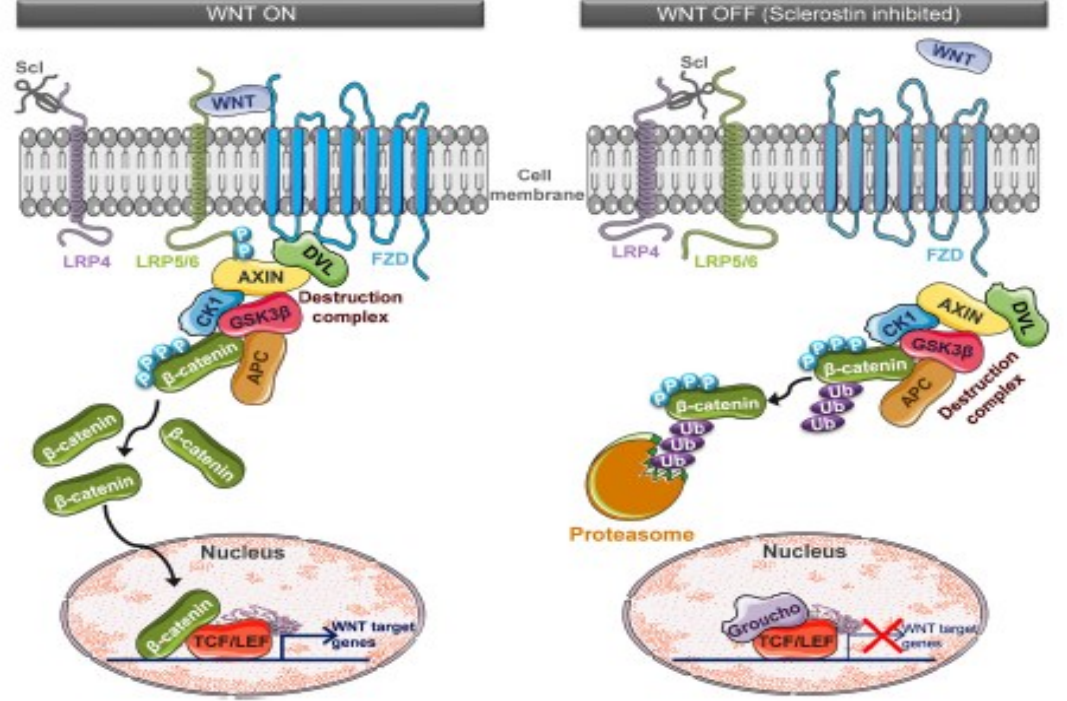
Kraniofasial displazi (CDD)

Kraniofasial displazi genel hiperostozis ve kafatası ile yüz kemiğinin sklerozu nedeniyle oluşan yüz distorsiyonu ile karakterizedir. CDD çok nadir görülür ve bu ciddi hastalıkta kraniofasial foramina etrafında artmış kemik birikimi mevcuttur. Bu durum doğumda belirgin solumum yetmezliğine neden olarak surveyi azaltır. Sklerosteoz ve Van Buchem hastalığının resesif kalıtım modelinin aksine genetik geçişi tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.9.3. WNT sinyali

WNT (wingless-related integration site) sinyali gelişimsel düzenleme ve yetişkin doku homeostazında kilit rol oynayan evrimsel olarak korunmuş bir yolu temsil eder. Bu eski sinyal yolu ilkel organizmalar hydra ve deniz süngeri de dahil tüm hayvansal organizmalarda bulunmaktadır. Memelilerde daha karmaşık bir yol vardır. İnsanlarda her biri ayrı gen bölgesinden kodlanan 19 tane WNT ligandı vardır. Her bir WNT'nin bağlanacağı hücre yüzeyinde FZD reseptörü ve birkaç yardımcı WNT reseptörü vardır. WNT sinyaline bağlı olarak hücre içi uyarılır. Bu yollardan Wnt/ β -katenin yolu en net anlaşılandır ve sclerostin'in etki ettiği bölgedir. (Baron & Kneissel, 2013) β -katenin hücre içi görevi ve WNT sinyalinin anlamlandırılması, ilk memeli WNT geninin 30 yıl kadar önce keşfedilmesinden sonra birçok araştırmaya konu olmuştur. Sinyal yolunun aktif olup olmaması WNT ON ve WNT OFF olarak belirtilir. Hücre içi β -katenin'in işlevi AXIN ve adenomatous polyposis coli (APC) ve ilişkili protein DVL ile birlikte β -katenin-CK1(kreatinin kinaz)-GSK3 β (glycogen sentaz kinaz 3 beta) yıkım kompleksi ile belirlenir.

Resim 2.5: WNT sinyal yolu



WNT sinyali otokrin ve parakrin olarak meydana gelebilir. WNT, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 5/6 (LRp5/6) 'ya, WNT yardımcı reseptörlerine ve FZD'ye bağlanarak tetikleme işlemi yaparak üçlü kompleks oluşumunu sağlar (WNT ON). LRP5/6'nın sitoplazmik alanında fosforilasyon olur. LRP5/6'nın hücre içindeki bölgeleri ile AXIN ve DVL ve FZD arasındaki etkileşimler ilişkili kinazların aktivitesini sonlandırır. Defosforile β-katenin sitoplazmada birikir ve WNT hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatmak için DNA'ya bağlı T cell faktör /lenfoid arttırıcı faktör (TCF/LEF) ile bağlanacağı nükleusa doğru yönelir.

Tüm bu işlemler esnasında bu sinyal yolağının sıkı kontrolü de gereklidir. WNT ligandlarının bağlandığı ve yardımcı reseptörlerin bağlandığı durumlar bu aktivasyonu sonlandırabilir. Sclerostin'İN etkisi yardımcı reseptör üzerinden gerçekleşir. Bazal durumda veya sclerostin ile inhibe durumda WNT sinyali ile tetikleme yapılamaz. Yapılamadığı durumda hücre içinde defosforile β-katenin biriktirilemez ve bu β-katenin nükleusa geçerek TCF/LEF ile birleşemez ve transkripsiyon başlatılamaz. İşte bu WNT OFF durumunda nükleus içerisinde TCF/LEF Groucho olarak adlandırılan transkripsiyon baskılayıcı ile bağlıdır.

2.9.4. Kemikte WNT sinyali

WNT yolunun kemik kütlesinin düzenleyici olarak öneminin tanınması LPR5 yardımcı reseptöründeki mutasyonlar keşfedildikten sonra gerçekleşmiştir. WNT sinyali mezenkimal kök hücreler (MSC) üzerindeki etkileri ile kemik oluşumunu teşvik eder. Yolun aktivasyonu ile adipojenik ve kondrojenik aktivite inhibe edilir ve osteoblastik farklılaşma sağlanır. (Baron & Kneissel, 2013). Ek olarak WNT sinyal yolu, WNT hedef geni olan Osteoprotegerin (OPG) ekspresyonunu artırarak kemik rezorpsiyonunu azaltır. (Glass II et al., 2005)

2.9.5. Sclerostin

sclerostin, embriyogenez aşamasında fare organ tomurcuğu ve iskelet sisteminden eksprese edilir (Loots et al., 2005). Farelerde organ paterni ile ilişkisi sklerosteoz hastalarındaki sindaktili ile ilişkilidir (Yee et al., 2016). Yetişkinlerde yaygın olarak matur osteositler tarafından üretilmekle birlikte matür olmamış osteositlerden, osteoblastlardan ve kemik yüzey hücrelerinden de üretilir (Poole et al., 2005). Farelerde SOST mRNA, embriyonik ve neonatal gelişim sırasında büyük arterlerin düz kas hücrelerinden de eksprese edilir (Van Bezooijen et al., 2007). Sclerostin ayrıca insan aortunda bulunur. (Didangelos et al., 2010). Ekspresyon, potansiyel bir mineralizasyon regülatörü olarak vasküler kalsifikasyon odaklarında artmaktadır (Zhu, Mackenzie, Millan, Farquharson, & MacRae, 2011).

Sclerostin WNT sinyal yolunu inhibe etmek için LRP5/6'ya bağlanır.(Li et al., 2005) LRP5/6, WNT1 sınıfı sinyal yolağı da denilen E1 bağlantı noktasına bağlanarak WNT yolunu aktifler. Sclerostin LRP5/6 ya bağlanarak aktifleşmeyi önler. Hücre yüzeyinde bulunan LRP4 ise serumdan sclerostinin yakalanması aşamasında işlem görür.(Leupin et al., 2011) WNT OFF durumunda sclerostin LRP4 ve LRP5/6 kompleksine bağlı olarak bekler. Bu aşamada sclerostini bağlayan ve LRP4 / LRP5/6 etkileşimini önleyen monoklonal antikorlar, osteoporoz ve diğer düşük kemik kütlesi koşullarında kemik kütlesini ve kuvvetini artırmak için terapötik olarak geliştirilmesi çalışılmaktadır (Lovato & Lewiecki, 2017).

Son çalışmalarda ortaya konan bir durum ise sclerostinin endokrin hormon yerine lokal/parakrin kemik metabolizması düzenleyicisi olarak işlev gördüğüdür. Bu nedenle sclerostinin lokal etkilerini kolaylaştıran LRP4'ün farelerde

azaltıldığı durumlarda serum sclerostin düzeyi fazla olmasına rağmen yüksek kemik kütlesine sahiptir (Chang et al., 2014).

In vivo ve in vitro çalışmalarda sclerostin aşırı ekspresyonu, SOST geni inaktive edilerek ve Scl-Ab kullanılarak sclerostin düzeyi azaltılmış ve sclerostinin kemik üzerindeki hücresel işlemleri hakkında bilgi sahibi olunabilmiştir. Mezenkimal kök hücre (MSC)'den kondrositlerin gelişim aşaması ile ilgili sclerostinin etkisi net olarak bilinmemekle birlikte dönüşümü baskıladığı düşünülmektedir (Winkler et al., 2003). MSC'nin pre-osteoblast'a dönüşümü ve sonrasındaki pre-osteopblastların osteoblasta dönüşümü aşamalarını inhibe eder. Osteoblastlara da direkt inhibasyon ve apoptozise yönelim etkisi vardır (Winkler et al., 2003). Monosit'lerin pre-osteoklastlara dönüştükten sonra pre-osteoklastların osteoklastlara evrimini pozitif yönde etkiler. Ayrıca kemik yüzey hücrelerinin osteoblastlara dönüşümünü sağlar. MSC'den adiposit gelişimini sclerostin arttırmaktadır (S. P. Kim et al., 2017). Sclerostin ve enerji metabolizmasının birbirine bağlanabildiği kavramı , serum sclerostini ile yağ kütlesi ve Tip 2 DM gibi metabolik hadiselerle arasındaki pozitif ilişkiyi gösteren birçok gözlemi içerir (Amrein et al., 2012; Clarke & Drake, 2013).

2.9.6. Sclerostin hormonal düzenlenmesi

Paratiroid hormonu

Halen onaylanmış tek kemik anabolizanı Paratiroid hormonu (PTH)'dur. Aralıklı cilt altı uygulamalar ile kemik oluşumu uyarılmaktadır ancak sürekli maruziyet iskelet katabolizmasına yol açar. Kemirgen modellerde sürekli PTH infüzyonu osteositlerdeki SOST mRNA ekspresyonunu ve sclerostin düzeylerini azaltır (Bellido et al., 2005).

Yapılan bir çalışmada aralıklı olarak PTH tedavisi verilen hastaların tedavi almayanlara göre serum sclerostin düzeylerinin %12.7 oranında azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada hastaların kemik iliği plazmalarında da sclerostin seviyeleri bakılmış (%24 oranında sclerostin düzeyinde azalma görülmüş) ve sonucunda kemik iliği plazmasındaki sclerostin ile serum sclerostin düzeyinin birbiri ile korele olduğu görülmüştür (Piemonte et al., 2012).

Hiperparatiroidizmin aksine hipoparatiroidizm kronik olarak düşük PTH ile karakterizedir. Yapılan bir çalışmada düşük PTH düzeyi olan hastalar ile eutroid grup ile hiperparatiroid hastalar karşılaştırılmış. Ve PTH düzeylerinin az olduğu grupta sclerostin düzeylerinin anlamlı bir şekilde artmış olduğu görülmüş (Costa et al., 2011).

Yapılan bu çalışmalar tutarlı bir şekilde hem fare deneklerde hem de insanlarda serum PTH düzeyleri ile sclerostin düzeyleri arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir.

Seks steroidleri

Hem seks steroidleri hem de WNT sinyal yolunun kemik metabolizması üzerine etkisi birbiri ile olan ilişkilerini de ilgi odağı haline getirmiştir.

Menapoz öncesi ve sonrası kadınların incelendiği bir çalışmada Mirza ve ekibi sclerostin düzeylerini araştırmışlar ve postmenapozal dönemdeki kadınlardaki sclerostin seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir (Mirza, Padhi, Raisz, Lorenzo, & Metabolism, 2010). Bu durumun erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte sclerostin düzeyinin azalmış olduğu da belirtilmiş ancak seks steroidlerinin asıl etkili olduğu savunulmuş.

4 hafta boyunca transdermal östrojen ile tedavi alan postmenapozal kadınlarda kemik oluşum belirteçlerinin arttığı, kemik rezorpsiyon belirteçlerinin de östrojen tedavisinden hemen sonra azaldığı bildirilmiştir.(Hannon, Blumsohn, Naylor, Eastell, & Research, 1998)

Östrojen ve testosteronun bulunmadığı hipogonadizm halinde sclerostin düzeyleri belirgin artmıştır ancak sadece östrojen tedavisi ile sclerostin düzeylerinde düşme izlenmiştir. Buna karşın sadece testosteron verilen erkeklerde sclerostin düzeyinde artma izlenmiştir. (Mödder et al., 2011)

Osteoklast inhibitörü (Zoledronik asit), sclerostin inhibitörü (romosozumab) ve östrojenin karşılaştırıldığı bir çalışmadaki veriler şu şekildedir.

* Zoledronik asit hem kemik oluşumunun hem de kemik rezorpsiyonununakut bastırılması üzerine etkilidir.

* Sclerostin inhibasyonunda ise kemik değişikliklerin en başta artması ile sonrasında ise zamanla osteoblastik aktiviteyi artırır, osteoklastik aktiviteyi baskılar

* Östrojen uygulamasından sonra kemik oluşumu artar,kemik rezorpsiyonu azalır.(Khosla & Research, 2012)

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda ooferektomi sonrasında östrojen ve TNF- α bloker (infiximab) verildiğinde sclerostinin aktiflediği osteosit sayısının azaldığı, tedavi verilmediğinde ise arttığı görülmüştür. Bu bulgular östrojen eksikliğinde sclerostin üretimi üzerine TNF- α 'nın aracılık edebileceğini göstermiştir. (B.-J. Kim et al., 2012)

Tüm bu durumlardan dolayı östrojenin kemik üzerindeki olumlu etkisini sclerostin etkisi ile yaptığına yönelik hipotezler mantıklı görülmektedir.

Tiroid hormonu

Hem endojen hem de iyatrojenik hipertroidi kemik kütle kaybı ve artmış fraktür riski ile birliktedir. Farmakolojik tedaviler sonrasında serums clerostin düzeylerinde hızlı ve anlamlı bir düşüş görülmüştür.(Skowrońska-Józwiak, Krawczyk-Rusiecka, Lewandowski, Adamczewski, & Lewiński, 2012)

Bu durum fare deneylerinde de hipertroidi durumunda hem serum sclerostin hem de kemik SOST mRNA ekspresyonu olarak değerlendirilmiş olup ötroid farelere göre belirgin artmıştır. (Elena Tsourdi, Rijntjes, Köhrle, Hofbauer, & Rauner, 2015)

Alman nüfusunda yapılan büyük bir çalışmada ise Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) ile sclerostin seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiş, anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.(E Tsourdi et al., 2016)

Kortikosteroidler

Endojen hiperkortikolizm ve eksojen kortikosteroid tedavisi sonrasında kemik oluşumunun baskılanması ve fraktür riskinin artışı görülür. Endojen hiperkortikolizm oldularında yaş ve cinsiyet uyumlu olarak serum sclerostin incelenmiş ve sclerostin düzeyinin azalmış olduğu görülmüş. ACTH salgılayan adenoma veya adrenal bezde kortikosteroid salınımı yapan lezyon sonrası adrenalektomi cerrahisi sonrasında serums clerostin düzeylerinde ani bir yükselme görülür ve kemik oluşum belirteçlerinde (PINP ve CTX) sclerostin artışı ile uyumlu bir artış izlenir (A. Van Lierop et al., 2012).

Bu çalışmalara karşın eksojen glukokortikoid tedaviden sonra iki aylık dönemde serum sclerostin düzeylerinde belirgin değişiklik olmadığı, 12 aylık süreçte ise bazal seviyeye göre minimal bir artış olduğu görülmüş. (Gifre et al., 2013)

D vitamini

D vitamini üzerine yapılan çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. 279 erkek ve kadında iki yıl boyunca kalsiyum ve 700 IU/gün d vitamini takviyesi

verilmiş. erkeklerde serum sclerostin düzeyi %13.1 oranında anlamlı olarak artarken kadınlarda seviyede değişiklik izlenmemiştir (Dawson-Hughes, Harris, Ceglia, & Palermo, 2014). Bu sonuçları destekleyen bu ve birkaç çalışmanın aksine biyokimyasal olarak belirlenmiş D vitamini <20 ng/mL olan hastalara aylık 300.000 IU D vitamini enjeksiyonu sonrasında sclerostin düzeylerinde %19.4'lük anlamlı bir düşüş izlenmiştir (Acıbuca et al., 2017).

2.9.7. Sclerostinin sistemik düzenlenmesi

Diabetes mellitus

Diyabetes mellitus (DM) azalmış kemik döngüsü, azalmış kemik kalitesi ve artmış fraktür riski ile birlikte dir (Farr et al., 2014; Farr & Khosla, 2016).

Hem erkeklerin hem de postmenopozal kadınların dahil edildiği 128 kişilik bir çalışmada ortalama 22.4 yıl boyunca Tip 1 DM tanılı hastaların sclerostin düzeyleri bakımlı ve hem erkeklerde hem de kadınlarda sclerostin düzeyleri belirgin artmış olarak izlenmiş (Neumann et al., 2014). Bu bulguların aksine pediatrik dönem Tip 1 DM hastalarında sclerostin düzeylerinde belirgin bir artış izlenmemiştir (Tsentedis et al., 2016).

Tip 1 DM hastalarında olduğu gibi Tip 2 DM hastalarında da belirgin fraktür riski artışı ve kemik kütlesinde azalma mevcuttur. 74 kişilik Tip 2 Dm hastası ve kontrol grubunda yapılan çalışmada ise yine kontrol grubuna göre belirgin sclerostin düzey artışı izlenmiştir (García-Martín et al., 2012).

Son olarak yapılan çalışmalarda bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda da sclerostin düzeylerinde artış izlenmiştir. Ayrıca bu diyabet öncesi dönemdeki hastalarda sclerostin seviyeleri de insülin direnci ile pozitif korelasyon içerisindedir (Daniele et al., 2015).

İmmobilizasyon/omurilik yaralanması/kilo kaybı/yer çekimsiz ortam

Uzamış yatak istirahatindeki sağlıklı erişkin erkekler üzerine yapılan çalışmalarda sclerostin düzeylerinin belirgin arttığı görülmüştür (Lin et al., 2009). 28 güne kadar olan immobilizasyon için veriler bu yönde iken daha uzun süreli immobilizasyon durumlarını içeren omurilik yaralanmalarında değişiklikler vardır. 1 yıl süreli immobil hastalarda sclerostin düzeyi artmış iken 5 yıla kadar

süren araştırmalarda sclerostin düzeylerinde azalma izlenmiştir (Morse et al., 2013).

Bariatrik cerrahi ve buna bağlı hızlı kilo kaybında kadınlarda hızlı ve sürekli bir şekilde sclerostin düzeylerinde artış izlenmiştir (%135) ve operasyon sonrası 24 ay yüksek seyretmiştir (Muschitz et al., 2015). İlginç bir konu da sadece operasyon geçiren hastalara karşın operasyon sonrası egzersiz yapan hastaların kemik döngüsü belirteçlerinde düşüş olması idi (Shah et al., 2011).

Uzay istasyonunda yapılan görevler esnasında 4-6 ay ağırsızlığa maruz kalan astronautların, egzersiz yapılmasına rağmen serums clerostin düzeylerinde %10-15 artış izlenmiştir (Smith et al., 2015).

Kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığında Parathormon düzeyi yükselir. Ticari kitlerin böbrek hastalıklarında doğru ölçüm yapıp yapmadığı ile ilgili şüpheler mevcuttur. Ancak parathormon düzeyinin yüksek olmasından dolayı da serum sclerostin düzeyleri baskılanmıştır. Ancak uzun süreli takiplerde serum sclerostin düzeylerinin yüksek olduğu kaydedilmektedir (Delanaye et al., 2014).

Sclerostin proteini ekspresyonu başka yumuşak doku patolojilerinde de bildirilmiştir. SOST ekspresyonu kalsifikasyon ortamlarından kültür yapılan vasküler düz kas hücrelerinden ind klendikten sonra ve hemodiyaliz hastalarında kalsifikasyon odaklarının bitişiğindeki alanlarda ve aort kapağında sclerostin izlendi (Viaene et al., 2013; Zhu et al., 2011). Serum sclerostin düzeyleri böbrek nakil alıcılarında ve kronik böbrek hastalığında vasküler kalsifikasyon ile doğrudan ilişkilidir. Bu durumda karşılaşılan orta veya yüksek düzey serum sclerostin y kseklıği diyalliz hastalarında kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Drechsler et al., 2014). Sclerostinin vasküler kalsifikasyon gelişiminde ve ilerlemesindeki rolünün ve ayrıca anti-sclerostin antikorlarının bu durum karşısındaki etkisinin anlaşılması ileri zamanlarda yapılacak çalışmalarla anlaşılabilir.

2.9.8. Romosozumab

Romosozumab, kemik büyümesini düzenleyen Wnt / Beta-katenin sinyal yolunu inhibe eden kemik metabolizmasında düzenleyici bir faktör olan sclerostini inhibe eder (MacDonald, Tamai, & He, 2009). FDA tarafından 9 Nisan 2019 tarihi itibari ile kullanımına onay verilmiştir.

Romosozumab tedavi süresi 12 aydır. Kemik oluşumu belirleyici prokollajen tip 1 N-telopeptid (P1NP) 'de pik artışı ve kemik emilim belirleyici tip 1 kollajen C-telopeptidde (CTX) pik azalması başlangıçtan 2 hafta sonra gözlenmiştir. Tedaviye başladıktan 2 ay sonra gözlemlenen kemik oluşumundaki histomorfometrik endekslerde artış görülmüştür (*Agholme et al., 2010*).

CTX azalması tedavinin 12 ayı boyunca devam eder; P1NP 9 ay içinde bazal seviyeye geri döner ve 12 ayda azalır; Anabolik etki 12 aylık tedaviden sonra azalır. Tedavinin kesilmesinden sonra, CTX'te temel değerin üzerinde bir artış 3 ay içinde meydana gelir. CTX, P1NP ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) durdurulan tedavinin ~ 12 ay içinde taban çizgisine geri döner.

3.MATERYAL-METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı etik kurulu tarafından onaylandı ve her hastadan aydınlatılmış onam alındı. Bu çalışmada PKOS hastalarına Rotterdam Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği sponsorluğundaki PCOS konsensüs grubu kriterlerine göre tanı konmuş ve bilinen hiçbir akut veya kronik hastalığı bulunmamaktaydı. PKOS'lu kadınların hiçbirinde geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi yoktu. Herhangi bir ilacı olan kadınlar (örneğin, antihipertansifler, oral anti-diyabetikler, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, warfarin, antidepresan ilaçlar ve GnRH agonistleri ve antagonistleri) dahil edilmedi. Tüm kan numuneleri, PKOS kadınlarında spontan veya progesteron kaynaklı bir adet döngüsünün erken foliküler fazında (2-5 gün) bir gecede oruç tutulduktan sonra sabah 08:00 ile 09:00 saat arasında alındı. BMI kilogram cinsinden ağırlık olarak metre cinsinden yüksekliğin karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi, en düşük kaburga ve ilyak kemik arasındaki orta seviyede ölçülmüştür. Kalça çevresi de aynı şekilde kalçaların veya kalçaların en geniş kısmında ölçülebilir.

Hastaları vücut kitle indeksi (BMI) 'ne göre üç gruba ayırdık. 1. Grup hastalar BMI 25 kg/m² üzerinde olan kilolu ve şişman olan grup, 2. Grup hastalar zayıf olup BMI 18.5 kg/m² altında olan hastalar ve 3. Grup ise normal kilolu olan 18.5-25 kg/m² arasında olanlar olarak belirlendi. Sonrasında demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler için veriler \pm SD, kategorik değişkenler ise sayı olarak ifade edildi. Çalışma grubundaki değişkenlerin normal dağılımını doğrulamak için Kolmogorov Smirnov testini uyguladık. Daha sonra, gruplar arasında nicel değişkenleri uygun şekilde karşılaştırmak için ANOVA veya Kruskal Wallis testini kullandık. Temel demografik ve klinik özellikler bağımsız örnekler t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar parametrik olmayan (sıralı veriler için Spearman) ve parametrik (metrik veriler için Pearson) korelasyon analizi ile test edildi. Serum sklerostin düzeyleri için bağımsız tahmin edicileri tanımlamak için, çoklu doğrusal regresyon analizlerinin adım adım modellerini kullandık. Tüm istatistiksel analizler, İstatistiksel Sosyal Bilimler Paketi (SPSS), versiyon 20.0 (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı.

5.BİYOKİMYASAL ANALİZ

Tüm kan örnekleri hastaların oral alımları gece sonlandırıldıktan sonra sabah saat 08.00-09.00 saatleri arasında supin pozisyonda, minimal turnike kuvveti uygulanarak 20 gauge bir iğne ile antekubital venden alındı. Açlık kan glukozu, LH ve FSH seviyeleri standart yöntemler kullanılarak ölçüldü. DHEA-S'nin serum konsantrasyonu kemilüminesan enzim immunoassay (Immulite 2000 Diagnostic Products Corporation LA, CA) ile ölçülmüştür. Toplam testosteron, bir Immulite2000 immünoanalizörü (DPC-Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, ABD) kullanılarak kemilüminesan immünoassay ile belirlendi. Açlık insülin seviyeleri, bir otomatik immünoanalizör kullanılarak bir kemilüminesan yöntemle (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) belirlendi. Numuneler santrifüjlendi, alıkotlandı ve sklerostin analizleri için -80° C'de derhal donduruldu. Enzim bağılı immünosorbent

tahlili (ELISA) kitini (Cusabio, Wuhan, Çin) kullanarak serum sklerostin seviyelerini ölçtük. Sklerostin'in içi ve testler arası katsayı değerleri (CVs) % 8'den azdı.

6.BULGULAR

Tablo 1, PKOS hastalarının özelliklerini, klinik ve biyokimyasal verileri göstermektedir. Ortalama yaş 22.19 ± 3.98 (dağılım: 16-33 yıl) idi. Üç grup arasında yaş, DHEA-S, Total testosteron, 25OHD3, FSH, LH ve FPG konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ortalama 25 OH-D3 seviyesi, 12.7 ± 5.8 ng / mL idi. Zayıf hastaların ortalama vücut kütle indeksi $17,0 \pm 0,9$ kg/m², Normal grubun ortalama BMI (BMI) 22.9 ± 2.1 kg /m² ve obez hastalar 32.2 ± 2.1 kg/m² olarak ölçüldü. Çalışma popülasyonunda serum sklerostin düzeylerinde anlamlı farklılıklar gösterdik ($p = 0.004$), (Tablo 6.1'de gösterilen veriler). Grup 1, sklerostin düzeylerine göre grup III'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($P = 0.003$, Tablo 6.2), Grup 1'de sklerostin düzeylerinde grup 2'den daha az bir artışa rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$, Tablo 6.2). Grup I, grup II ve grup III grubundan anlamlı olarak daha yüksek bel ve kalça seviyelerine sahipti (Tablo 6.2). Hem Grup I hem Grup II'ye hem de Grup II'ye ve Grup III'e göre sklerostin düzeylerinde fark görülmedi (Tablo 6.2).

Sklerostinin, VKİ ($r = 0.258$, $p = 0.014$, Şekil 1), bel ($r = 0.212$, $p = 0.045$) ve kalça ($r = 0.225$, $p = 0.033$) ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve FSH ile ters korelasyon gösterdiğini gözlemledik ($r = -0.238$, $p = 0.024$). Sklerostin ile diğer parametreler arasında da korelasyon yoktu. Çalışma grubu ile ordinal lojistik regresyon analizi yaptık ve serum sklerostin düzeylerinin VKİ indeksi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulduk ($\beta = 0.254$, $p = 0.013$).

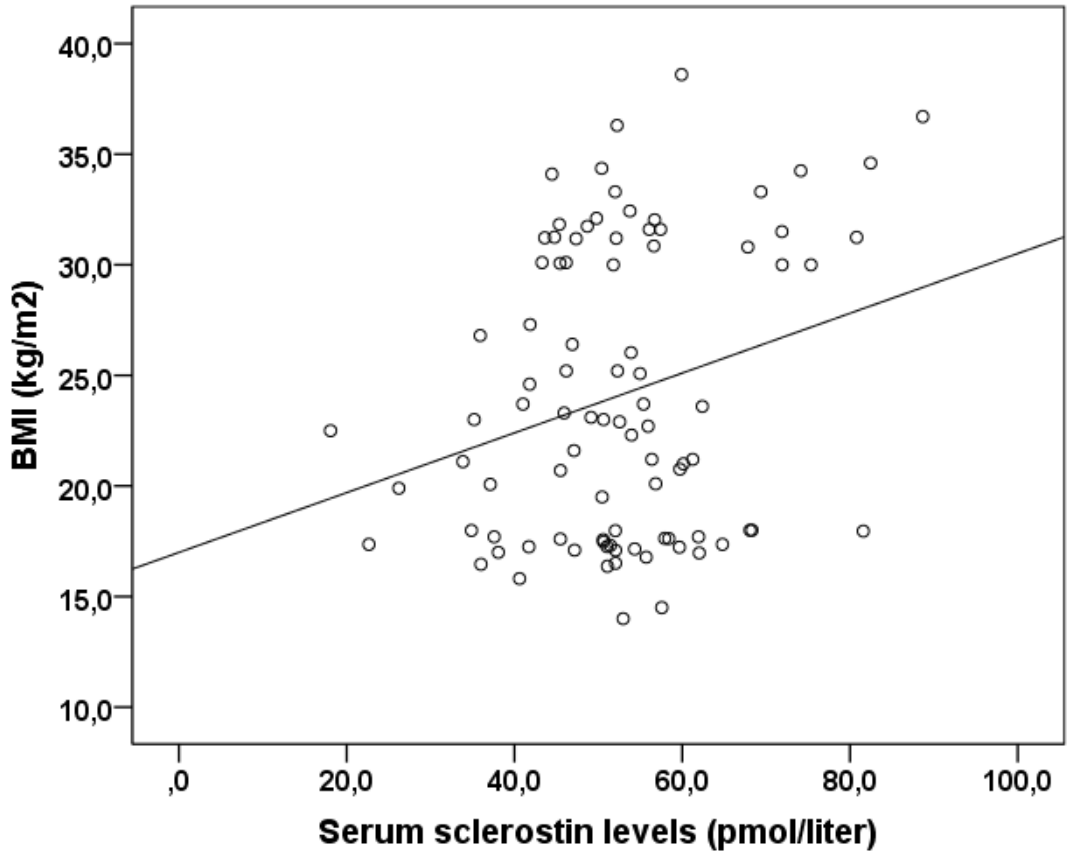
Tablo 6.1: Laboratuvar özellikleri PKOS'lu hastaların demografik profilleri ve metabolik özellikleri (ortalama \pm SD).

	Grup I (n = 30)	Grup II (n = 30)	Grup III (n = 30)	p
Yaş	22.8 ± 0.4	21.07 ± 0.3	22.60 ± 0.3	0.1
FBG (mg / dl)	86.5± 9.0	84.0± 7.2	85.6± 11.1	0.5
Ağırlık (kg)	83.9± 8.0	48.2± 5.3	60.5± 6.5	<0.001
Bel (cm)	97.7± 7.5	69.1 ± 5.8	79.1 ± 8.6	<0.001
Kalça (cm)	117.9± 6.2	90.7 ± 4.5	97.5 ± 8,2	<0.001
BMI (kg /m2)	32.2 ± 2.1	17,0 ± 0,9	22,9 ± 2,1	<0.001
İnsülin (uIU / ml)	16.2 ± 11.7	6.9 ± 2.4	ve 10.1 ± 3.9	<0.001
DHEAS (ug / mL)	275.8± 127.6	285.0± 121.7	254 , 2 ±137,4	0.6
Toplam testosteron (nmol / L)	0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.5
FSH (mIU / L)	6,05 ± 1,6	6,1 ± 2,1	5,6 ± 1,3	0,4
LH (mIU / L)	8,43 ± 4,7	10,7 ± 6,8	10,1 ± 4,4	0,2
Vitamin D (ng / ml)	12,3 ± 5,5	13,9 ± 6,3	11,9 ± 5,6	0,3
Sklerostin (pmol / litre)	58,0 ± 13,0	51,9 ± 11,8	47,6 ± 10,5	0.004

Tablo 6.2: Polikistik over sendromlu hastalarda klinik özellikler için grupların karşılaştırılması (ortalama ± SD).

	Bel (cm)		p-Kalça (cm)	p-BMI	(kg /m ²)		p-ağırlık (kg)	p-Sklerostin	(pmol / litre)	p-grup
I vs Grup II	97.7 ± 7 karşı 69.1 ± 5	<0.001	90.7 vs 117.9 ± 6 ± 4.5	<0.001	32.2 ± 2.1 ve 17.0 ± 0.9	<0.001	83.9± 8± 5.3 vs 48.2 ± 5.3	<0.001	58.0± 13.0 vs 51.9 ± 11.8	0.1
Grup I vs Grup III	97.7 ± 7 Vs 79.1 ± 8	<0.001	117.9 ± 6 vs 97.5 ± 8,2	<0.001	32.2 ± 2.1 vs 22.9 ± 2.1	<0.001	83.9± 8± 5.3 vs 60.5 ± 6.5	<0.001	58.0± 13.0 vs 47.6 ± 10.5	0.003
Grup II vs Grup III	69.1 ± 5 vs 79.1 ± 8	<0.001	90.7 ± 4.5 vs 97.5 ± 8,2	0.001	17.0 ± 0.9 vs 22.9 ± 2.1	< 0.001	48.2 ± 5.3 vs 60.5 ± 6.5	<0.001	51.9± 11.8 vs 47.6 ± 10.5	0.4

Şekil 6.1. Serum sklerostin düzeyi ile BKİ indeksi arasındaki korelasyon



7.TARTIŞMA

Bu tez çalışmamızda zayıf, normal kilolu ve kilolu/şişman grupları oluşturularak sclerostin seviyelerinin üç farklı vücut kitle indeksinde düzeylerini görmek amaçlanmıştır. Sklerostin, osteoblastlardaki Wnt / β -katenin sinyal yolunu

antagonize ederek ve osteoklastlara etki eden RANKL seviyesini modüle ederek kemik oluşumunu ve kemik dönüşümünü modüle etmede önemli bir rol oynar (Poole et al., 2005). Çalışmamız PKOS'daki anormal vücut kompozisyonunun, kemik oluşumunu bozabilecek dolaşım sklerostin seviyelerini değiştirmeye katkıda bulunabileceğini ortaya koydu. Çalışmamızın sonuçları, aşırı kilolu / obez PKOS kadın grubu ile normal ağırlık PKOS grubu arasında sklerostin konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuştur. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasına rağmen, sklerostin konsantrasyonları zayıf BMI (grup 2) grubunda normal BMI (Grup 3) grubundan daha yüksek bulundu. Bu çalışmanın sonuçları ayrıca PKOS'ta sklerostin düzeylerinin bel ve kalça ölçümleriyle pozitif yönde korele olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda DHEA-S ve total testesteron seviyeleri, sklerostin konsantrasyonunu değiştirmedir.

Obezite ve kemik metabolizması arasındaki etkileşim karmaşıktır ve kesin olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (Savvidis, Tournis, & Dede, 2018). Bazı çalışmalar (Douchi et al., 2001; Kassanos et al., 2010; Notelovitz & sterility, 2002; Rubin et al., 2016) PKOS'un artan kemik kütlesi ile ilişkili olduğunu bildirmiş, bazıları ise (Karadağ, Yoldemir, & Gogas Yavuz, 2017; Katulski et al., 2014; Piovezan, Premaor, & Comim, 2019). PKOS'un önemli bir kemik kütlesinde kayıp sebebi olduğunu öne sürmüşlerdir. Yakın tarihli bir meta-analizde, Dolan ve ark.(Dolan, Swinton, Sale, Healy, & O'Reilly, 2017), adipozitenin, özellikle 25 yaşın altındaki deneklerin kemik oluşumu üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu gözlemleyerek, artan adipozitenin, kemik dokusunun yapısal bozulmaya neden olabileceğini ifade etmiştir. Ayrıca adipoz doku, inflamasyonla ilişkili sitokinler olan (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) ile kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumunu baskılamaya neden olabilir. (Braun & Schett, 2012; Reid, 2013)

Grup içi karşılaştırmalarda Grup 1'de Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede yüksek bel ve kalça çevresi düzeyleri gösterildi. Sklerostin ile bel arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi ve kalça ölçümleri serum sklerostin düzeylerinin önemli belirleyicileri olabilir. Yüksek bel ölçümü arasındaki ilişki ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalardan (H. Y. Kim et al., 2010; Meyer, Willett, Flint, & Feskanich, 2016) elde edilen sonuçlarla uyumlu bulgular, kemik durumu üzerinde olumsuz etki yaratabilir.

Bulgularımız, vücut kompozisyonunun sklerostin seviyelerinin belirlenmesinde önemli bir parçası olduğunu göstermiştir. Çalışmamız bir meta-analizde ile uyum içerisindedir (Johansson et al., 2014). BMI 35 kg/m² ile BMI 30 kg/m² ve BMI 25 kg/m² karşılaştırılmış olup BMI 35 kg/m² olan grup BMI 25 olan gruba göre belirgin fraktür riski artmış bulunmuştur. Biz de sclerostin düzeylerini Grup 3 Normal kilolu grupta en düşük bularak bu meta-analiz ile uyumlu sonuçlar elde ettik. Şu anda BMI değeri olarak osteoporoz ve buna bağlı kırık riski ile ilgili risk için bir değer üzerinde henüz fikir birliği sağlanamamış olsa da , Wardlaw ve arkadaşlarının çalışması (Wardlaw, 1996) gibi daha yüksek bir bel çevresi ve BMI > 26 kg/m² olan kadınlarda kemik için sınırlı koruma sağlamaktadır.

Öte yandan, serum sklerostin düzeyinin zayıf hastalarda (Grup 2) obez / kilolu gruba (Grup 1) göre daha düşük olmadığı görülmüştür. Michaëlsson ve arkadaşları (Michaëlsson et al., 1996), ağırlığın osteoporoz için kullanılabileceğini ve toplam vücudun osteoporotik olduğu belirlenen kadınların 62 kg'ın altında olduğunu tespit etmiştir. Düşük BKİ, azalmış KMY ve artmış osteoporoz ve osteoporotik kırık riski ile ilişkilidir (Espallargues et al., 2001; Ravn et al., 1999) Ayrıca başka bir çalışmada, De Laet ve ark. Elde ettiğimiz bulgularla tutarlı olarak rapor edilmiştir. BMI 25 kg/m² olan hastalar BMI <20 kg/m² olan hastalarla karşılaştırılmış ve sonuç olarak kalça kırığı için yaklaşık iki kat daha fazla risk oranına sahip olduğu görülmüştür (De Laet et al., 2005) (1.71 2.22 95% CI, RR, 1.95). De Laet ve arkadaşlarının (De Laet et al., 2005) düşük BMI'nin düşük KMY ile ilişkili olduğunu ve artmış osteoporoz ve osteoporotik kırık riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Skrzek ve arkadaşları 26 ila 27.9 kg/m² arasındaki postmenopozal kadınların en düşük osteoporoz riski olduğunu ifade etseler de henüz net olarak osteoporoz için optimal BMI seviyeleri saptanmamıştır. (Skrzek, Koziel, & Ignasiak, 2014)

Çalışmanın sınırlılıkları arasında küçük örneklem büyüklüğü, kesitsel nitelik, normal kontrol grubunun olmayışı ve ayrıca eksikliği vücut yağ dağılımı ve inflamatuvar biyokimyasal belirteçler bulunmaktadır.

8. SONUÇ

Çalışmamızda PCOS'lu kadınları BMI'ye göre üç farklı gruba ayırarak sclerostin düzeylerini inceledik. Elde ettiğimiz veriler ışığında obez hastaların normal

kilolu olan hasta grubuna göre belirgin yüksek sclerostin düzeylerine sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ve bu durum bizlere obez hasta popülasyonunda osteoporoz ve buna bağlı kalça kırığı riskinin artmış olabileceğini düşündürmüştür.

Yine bu üç farklı grup arasında yüksek bel ve kalça çevresi olan hastaların sclerostin düzeyinde pozitif korelasyon olmasından dolayı, bel ve kalça ölçümlerinin sclerostin düzeylerinin önemli belirleyicisi olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızdaki sınırlayıcılarımız ise az sayıda oluşan hasta gruplarımız ve PCOS olmayan kadınlardan oluşan kontrol grubumuzun olmayışıdır. Verilerimizin kanıt düzeyini artırmak amacıyla daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır ve genel olarak, bu çalışmanın sonuçları ileri çalışmalar için temel bilgi sağlama açısından önemli olabilir.

9.KAYNAKLAR

- Acıbcu, F., Dokmetas, H., Acıbcu, D., Kılıçlı, F., Aydemir, M., Cakmak, E. J. E., . . . Diabetes. (2017). Effect of vitamin D treatment on serum sclerostin level. *125(09)*, 634-637.
- Acién, P., Quereda, F., Matallín, P., Villarroya, E., López-Fernández, J. A., Acién, M., . . . sterility. (1999). Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *72(1)*, 32-40.

- Adami, S., Zamberlan, N., Castello, R., Tosi, F., Gatti, D., & Moghetti, P. J. C. e. (1998). Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *48*(2), 169-173.
- ADASHI, E. Y., HSUEH, A. J., & YEN, S. S. J. E. (1981). Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *108*(4), 1441-1449.
- Agholme, F., Li, X., Isaksson, H., Ke, H. Z., Aspenberg, P. J. J. o. B., & Research, M. (2010). Sclerostin antibody treatment enhances metaphyseal bone healing in rats. *25*(11), 2412-2418.
- Alvarez-Blasco, F., Luque-Ramírez, M., & Escobar-Morreale, H. F. J. G. E. (2011). Diet composition and physical activity in overweight and obese premenopausal women with or without polycystic ovary syndrome. *27*(12), 978-981.
- Amrein, K., Amrein, S., Drexler, C., Dimai, H. P., Dobnig, H., Pfeifer, K., . . . Metabolism. (2012). Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *97*(1), 148-154.
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., . . . sterility. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *91*(2), 456-488.
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., . . . Metabolism. (2006). Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *91*(11), 4237-4245.
- Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., Yildiz, B. O. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *89*(6), 2745-2749.
- Bagis, T., Gokcel, A., Zeyneloglu, H. B., Tarim, E., Kilicdag, E. B., Haydardedeoglu, B. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2002). The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *87*(10), 4536-4540.
- Bailey, D., McKay, H., Mirwald, R., Crocker, P., Faulkner, R. J. J. o. b., & research, m. (1999). A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *14*(10), 1672-1679.
- Balen, A. H., Tan, S. L., Jacobs, H. S. J. B. A. I. J. o. O., & Gynaecology. (1993). Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *100*(12), 1082-1089.
- Balen, A. J. B. p., obstetrics, r. c., & gynaecology. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *18*(5), 685-706.
- Barnes, R., & Rosenfield, R. L. J. A. o. I. M. (1989). The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *110*(5), 386-399.
- Baron, R., & Kneissel, M. J. N. m. (2013). WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *19*(2), 179.
- Bellido, T., Ali, A., Gubrij, I., Plotkin, L., Fu, Q., O'brien, C., . . . Jilka, R. J. E. (2005). Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *146*(11), 4577-4583.
- Boskey, A. L., & Imbert, L. J. A. o. t. N. Y. A. o. S. (2017). Bone quality changes associated with aging and disease: a review. *1410*(1), 93-106.
- Braun, T., & Schett, G. J. C. o. r. (2012). Pathways for bone loss in inflammatory disease. *10*(2), 101-108.

- BURGHEN, G. A., GIVENS, J. R., KITABCHI, A. E. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (1980). Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *50*(1), 113-116.
- Capasso, I., Esposito, E., Pentimalli, F., Montella, M., Crispo, A., Maurea, N., . . . Research, C. C. (2013). Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *32*(1), 14.
- Chang, M.-K., Kramer, I., Huber, T., Kinzel, B., Guth-Gundel, S., Leupin, O., & Kneissel, M. J. P. o. t. N. A. o. S. (2014). Disruption of Lrp4 function by genetic deletion or pharmacological blockade increases bone mass and serum sclerostin levels. *111*(48), E5187-E5195.
- Clarke, B. L., & Drake, M. T. J. B. r. (2013). Clinical utility of serum sclerostin measurements. *2*.
- Cooper, C., & Ferrari, F. J. I. O. F., Nyons. (2017). IOF Compendium of Osteoporosis.
- Costa, A. G., Cremers, S., Rubin, M. R., McMahon, D. J., Sliney Jr, J., Lazaretti-Castro, M., . . . Metabolism. (2011). Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *96*(12), 3804-3810.
- Coviello, A. D., Legro, R. S., Dunaif, A. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2006). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *91*(2), 492-497.
- Crosignani, P., & Nicolosi, A. J. H. r. u. (2001). Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *7*(1), 3-7.
- Çeğil, Y. (2009). Polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ile insülin düzeylerinin araştırılması.
- Çiçek, N. (2006). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*: Güneş Kitabevi.
- Dagogo-Jack, S., Al-Ali, N., Qurttom, M. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (1997). Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *82*(9), 2821-2825.
- Daniele, G., Winnier, D., Mari, A., Bruder, J., Fourcaudot, M., Pengou, Z., . . . Folli, F. J. D. c. (2015). Sclerostin and insulin resistance in prediabetes: evidence of a cross talk between bone and glucose metabolism. *38*(8), 1509-1517.
- Dawson-Hughes, B., Harris, S. S., Ceglia, L., & Palermo, N. J. J. E. j. o. e. E. F. o. E. S. (2014). Effect of supplemental vitamin D and calcium on serum sclerostin levels. *170*(4), 645.
- Day, F. R., Hinds, D. A., Tung, J. Y., Stolk, L., Stykarsdottir, U., Saxena, R., . . . Halldorsson, B. V. J. N. c. (2015). Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *6*, 8464.
- De Laet, C., Kanis, J., Odén, A., Johanson, H., Johnell, O., Delmas, P., . . . Garnero, P. J. O. i. (2005). Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *16*(11), 1330-1338.
- Delanaye, P., Krzesinski, J.-M., Warling, X., Moonen, M., Smelten, N., Médart, L., . . . Cavalier, E. J. N. C. P. (2014). Clinical and biological determinants of sclerostin plasma concentration in hemodialysis patients. *128*(1-2), 127-134.
- Di Carlo, C., Shoham, Z., MacDougall, J., Patel, A., Hall, M. L., Jacobs, H. S. J. F., & sterility. (1992). Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *57*(2), 314-319.
- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. J. E. r. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *33*(6), 981-1030.
- Diamanti-Kandarakis, E., & Piperi, C. J. H. R. U. (2005). Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *11*(6), 631-643.

- Didangelos, A., Yin, X., Mandal, K., Baumert, M., Jahangiri, M., Mayr, M. J. M., & Proteomics, C. (2010). Proteomics characterization of extracellular space components in the human aorta. *9*(9), 2048-2062.
- DIXON, J. E., RODIN, A., MURBY, B., CHAPMAN, M. G., & FOGELMAN, I. J. C. e. (1989). Bone mass in hirsute women with androgen excess. *30*(3), 271-277.
- Dokras, A., Saini, S., Gibson-Helm, M., Schulkin, J., Cooney, L., Teede, H. J. F., & sterility. (2017). Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *107*(6), 1380-1386. e1381.
- Dolan, E., Swinton, P. A., Sale, C., Healy, A., & O'Reilly, J. J. N. r. (2017). Influence of adipose tissue mass on bone mass in an overweight or obese population: systematic review and meta-analysis. *75*(10), 858-870.
- Douchi, T., Oki, T., Yamasaki, H., Kuwahata, R., Nakae, M., Nagata, Y. J. O., & Gynecology. (2001). Relationship of androgens to muscle size and bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *98*(3), 445-449.
- Drake, M. T., & Khosla, S. J. B. (2017). Hormonal and systemic regulation of sclerostin. *96*, 8-17.
- Drechsler, C., Evenepoel, P., Vervloet, M. G., Wanner, C., Ketteler, M., Marx, N., . . . Brandenburg, V. M. J. N. D. T. (2014). High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *30*(2), 288-293.
- Dunaif, A., Segal, K. R., Shelley, D. R., Green, G., Dobrjansky, A., & Licholai, T. J. D. (1992). Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *41*(10), 1257-1266.
- Dunaif, A. J. F., & sterility. (2006). Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *86*, S13-S14.
- Dušková, M., Čermáková, I., Hill, M., Vaňková, M., Šamalíková, P., & Stárka, L. J. P. R. (2004). What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome. *53*, 287-295.
- Dušková, M., & Stárka, L. J. P. m. r. (2006). The existence of a male equivalent of the polycystic ovary syndrome—the present state of the issue. *107*(1), 17-25.
- Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Rosenfield, R. L., Cavaghan, M. K., & Imperial, J. J. D. c. (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *22*(1), 141-146.
- Eleftheriadou, M., Michala, L., Stefanidis, K., Iliadis, I., Lykeridou, A., Antsaklis, A. J. J. o. p., & gynecology, a. (2012). Exercise and sedentary habits among adolescents with PCOS. *25*(3), 172-174.
- Escobar-Morreale, H. F., Asuncion, M., Calvo, R. M., Sancho, J., & San Millan, J. L. J. E. J. o. E. (2001). Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *145*(5), 619-624.
- Escobar-Morreale, H. F., Luque-Ramírez, M., & San Millán, J. L. J. E. r. (2005). The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *26*(2), 251-282.
- Escobar-Morreale, H. F. J. N. R. E. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *14*(5), 270.
- Espallargues, M., Sampietro-Colom, L., Estrada, M., Sola, M., Del Rio, L., Setoain, J., & Granados, A. J. O. I. (2001). Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *12*(10), 811-822.
- Farr, J. N., Drake, M. T., Amin, S., Melton III, L. J., McCready, L. K., Khosla, S. J. J. o. B., & Research, M. (2014). In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *29*(4), 787-795.

- Farr, J. N., & Khosla, S. J. B. (2016). Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *82*, 28-34.
- Ferriman, D., Gallwey, J. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *21*(11), 1440-1447.
- Franks, S., Gharani, N., Waterworth, D., Batty, S., White, D., Williamson, R., & McCarthy, M. J. H. r. (1997). The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *12*(12), 2641-2648.
- García-Martín, A., Rozas-Moreno, P., Reyes-García, R., Morales-Santana, S., García-Fontana, B., García-Salcedo, J. A., . . . metabolism. (2012). Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *97*(1), 234-241.
- Geisthövel, F. J. R. b. o. (2003). A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *7*(6), 602-605.
- Gifre, L., Ruiz-Gaspa, S., Monegal, A., Nomdedeu, B., Filella, X., Guañabens, N., & Peris, P. J. B. (2013). Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signalling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. *57*(1), 272-276.
- Glass II, D. A., Bialek, P., Ahn, J. D., Starbuck, M., Patel, M. S., Clevers, H., . . . Lang, R. A. J. D. c. (2005). Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *8*(5), 751-764.
- Glintborg, D., & Andersen, M. J. G. E. (2010). An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *26*(4), 281-296.
- Good, C., Tulchinsky, M., Mauger, D., Demers, L. M., Legro, R. S. J. F., & sterility. (1999). Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *72*(1), 21-25.
- Govind, A., Obhrai, M., Clayton, R. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (1999). Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *84*(1), 38-43.
- Hannon, R., Blumsohn, A., Naylor, K., Eastell, R. J. J. o. B., & Research, M. (1998). Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *13*(7), 1124-1133.
- Hart, R., Hickey, M., Franks, S. J. B. P., Obstetrics, R. C., & Gynaecology. (2004). Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *18*(5), 671-683.
- Hayes, M. G., Urbanek, M., Ehrmann, D. A., Armstrong, L. L., Lee, J. Y., Sisk, R., . . . Franks, S. J. N. c. (2015). Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *6*, 7502.
- Huber-Buchholz, M.-M., Carey, D., Norman, R. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (1999). Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *84*(4), 1470-1474.
- Hughesdon, P. J. O., & survey, g. (1982). Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *37*(2), 59-77.
- Jahanfar, S., Eden, J. A., Warren, P., Seppälä, M., Nguyen, T. V. J. F., & Sterility. (1995). A twin study of polycystic ovary syndrome. *63*(3), 478-486.
- Johansson, H., Kanis, J. A., Odén, A., McCloskey, E., Chapurlat, R. D., Christiansen, C., . . . Research, M. (2014). A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *29*(1), 223-233.
- Kaiser, U. B., Sabbagh, E., Katzenellenbogen, R. A., Conn, P. M., & Chin, W. W. J. P. o. t. N. A. o. S. (1995). A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *92*(26), 12280-12284.
- KARACA, Z., & KELEŞTİMUR, F. J. T. K. E.-S. T. (2009). Polikistik Over Sendromu: Tanı ve Etiyopatogenez. *2*(2), 17-22.

- Karadağ, C., Yoldemir, T., & Gogas Yavuz, D. J. G. E. (2017). Determinants of low bone mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients. *33*(3), 234-237.
- Kassanos, D., Trakakis, E., Baltas, C., Papakonstantinou, O., Simeonidis, G., Salamalekis, G., . . . Skarantavos, G. J. H. r. (2010). Augmentation of cortical bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome: a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. *25*(8), 2107-2114.
- Katulski, K., Slawek, S., Czyzyk, A., Podfigurna-Stopa, A., Paczkowska, K., Ignaszak, N., . . . Meczekalski, B. J. J. o. e. i. (2014). Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *37*(12), 1219-1224.
- Khosla, S. J. J. o. B., & Research, M. (2012). Odanacatib: location and timing are everything. *27*(3), 506-508.
- Kim, B.-J., Bae, S. J., Lee, S.-Y., Lee, Y.-S., Baek, J.-E., Park, S.-Y., . . . communications, b. r. (2012). TNF- α mediates the stimulation of sclerostin expression in an estrogen-deficient condition. *424*(1), 170-175.
- Kim, H. Y., Choe, J. W., Kim, H. K., Bae, S. J., Kim, B. J., Lee, S. H., . . . Kim, G. S. J. C. t. i. (2010). Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *86*(5), 350-358.
- Kim, S. P., Frey, J. L., Li, Z., Kushwaha, P., Zoch, M. L., Tomlinson, R. E., . . . Kim, J. K. J. P. o. t. N. A. o. S. (2017). Sclerostin influences body composition by regulating catabolic and anabolic metabolism in adipocytes. *114*(52), E11238-E11247.
- Kopera, D., Wehr, E., & Obermayer-Pietsch, B. J. I. j. o. t. (2010). Endocrinology of hirsutism. *2*(1), 30.
- Kravariti, M., Naka, K. K., Kalantaridou, S. N., Kazakos, N., Katsouras, C. S., Makrigrannakis, A., . . . Metabolism. (2005). Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *90*(9), 5088-5095.
- Kurzrock, R., & Cohen, P. R. J. M. h. (2007). Polycystic ovary syndrome in men: Stein-Leventhal syndrome revisited. *68*(3), 480-483.
- Legro, R. S., Driscoll, D., Strauss, J. F., Fox, J., & Dunaif, A. J. P. o. t. N. A. o. S. (1998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *95*(25), 14956-14960.
- Legro, R. S., Kunesman, A. R., Dodson, W. C., Dunaif, A. J. T. j. o. c. e., & metabolism. (1999). Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *84*(1), 165-169.
- Legro, R. S., Strauss III, J. F. J. F., & sterility. (2002). Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *78*(3), 569-576.
- Leupin, O., PETERS, E., Halleux, C., Hu, S., Kramer, I., Morvan, F., . . . Fuentes, F. J. R. J. J. o. B. C. (2011). Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *286*(22), 19489-19500.
- Li, X., Zhang, Y., Kang, H., Liu, W., Liu, P., Zhang, J., . . . Wu, D. J. J. o. B. C. (2005). Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *280*(20), 19883-19887.
- Lim, S. S., Davies, M., Norman, R. J., & Moran, L. J. H. r. u. (2012). Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *18*(6), 618-637.
- Lin, C., Jiang, X., Dai, Z., Guo, X., Weng, T., Wang, J., . . . research, m. (2009). Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/ β -catenin signaling. *24*(10), 1651-1661.
- Loots, G. G., Kneissel, M., Keller, H., Baptist, M., Chang, J., Collette, N. M., . . . Rubin, E. M. J. G. r. (2005). Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. *15*(7), 928-935.

- Lovato, C., & Lewiecki, E. M. J. E. o. o. e. d. (2017). Emerging anabolic agents in the treatment of osteoporosis. *22*(3), 247-257.
- MacDonald, B. T., Tamai, K., & He, X. J. D. c. (2009). Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *17*(1), 9-26.
- Markopoulos, M. C., Kassi, E., Alexandraki, K. I., Mastorakos, G., & Kaltsas, G. J. E. j. o. e. (2015). Management of endocrine disease: hyperandrogenism after menopause. *172*(2), R79-R91.
- Meyer, H., Willett, W., Flint, A., & Feskanich, D. J. O. I. (2016). Abdominal obesity and hip fracture: results from the Nurses' Health Study and the Health Professionals Follow-up Study. *27*(6), 2127-2136.
- Michaëlsson, K., Bergström, R., Mallmin, H., Holmberg, L., Wolk, A., & Ljunghall, S. J. O. I. (1996). Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *6*(2), 120-126.
- Mirza, F. S., Padhi, I. D., Raisz, L. G., Lorenzo, J. A. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2010). Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *95*(4), 1991-1997.
- Moggetti, P., Tosi, F., Bonin, C., Di Sarra, D., Fiers, T., Kaufman, J.-M., . . . Metabolism. (2013). Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *98*(4), E628-E637.
- Morse, L., Sudhakar, S., Lazzari, A., Tun, C., Garshick, E., Zafonte, R., & Battaglini, R. J. O. I. (2013). Sclerostin: a candidate biomarker of SCI-induced osteoporosis. *24*(3), 961-968.
- Mödder, U. I., Clowes, J. A., Hoey, K., Peterson, J. M., McCreedy, L., Oursler, M. J., . . . Research, M. (2011). Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *26*(1), 27-34.
- Muschitz, C., Kocijan, R., Marterer, C., Nia, A. R., Muschitz, G. K., Resch, H., . . . Metabolism. (2015). Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *100*(3), 891-901.
- Nahum, R., Thong, K., & Hillier, S. J. H. R. (1995). Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *10*(1), 75-81.
- NESTLER, J. E., POWERS, L. P., MATT, D. W., STEINGOLD, K. A., PLYMATE, S. R., RITTMASER, R. S., . . . metabolism. (1991). A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *72*(1), 83-89.
- Neumann, T., Hofbauer, L. C., Rauner, M., Lodes, S., Kästner, B., Franke, S., . . . Wolf, G. J. C. e. (2014). Clinical and endocrine correlates of circulating sclerostin levels in patients with type 1 diabetes mellitus. *80*(5), 649-655.
- Nitsche, K., Ehrmann, D. A. J. B. P., Endocrinology, R. C., & Metabolism. (2010). Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *24*(5), 717-730.
- Notelovitz, M. J. F., & sterility. (2002). Androgen effects on bone and muscle. *77*, 34-41.
- Padmanabhan, V. (2009). Polycystic ovary syndrome—"A riddle wrapped in a mystery inside an enigma". In: Oxford University Press.
- Palmert, M. R., Gordon, C. M., Kartashov, A. I., Legro, R. S., Emans, S. J., Dunaif, A. J. T. j. o. c. E., & Metabolism. (2002). Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *87*(3), 1017-1023.
- Pasquali, R., Gambineri, A., Pagotto, U. J. B. A. I. J. o. O., & Gynaecology. (2006). The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *113*(10), 1148-1159.
- Piemonte, S., Romagnoli, E., Bratengeier, C., Woloszczuk, W., Tancredi, A., Pepe, J., . . . Minisola, S. J. J. o. e. i. (2012). Serum sclerostin levels decline in post-menopausal

- women with osteoporosis following treatment with intermittent parathyroid hormone. *35*(9), 866-868.
- Piovezan, J., Premaor, M., & Comim, F. J. J. o. t. E. S. (2019). MON-211 The Negative Impact of Polycystic Ovary Syndrome in Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *3*(Supplement_1), MON-211.
- Poole, K. E., van Bezooijen, R. L., Loveridge, N., Hamersma, H., Papapoulos, S. E., Löwik, C. W., & Reeve, J. J. T. F. j. (2005). Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *19*(13), 1842-1844.
- Ravn, P., Cizza, G., Bjarnason, N., Thompson, D., Daley, M., Wasnich, R., . . . research, m. (1999). Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *14*(9), 1622-1627.
- Reid, I. R. (2013). Relationships between body fat and bone mass. In *Nutritional Influences on Bone Health* (pp. 83-92): Springer.
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. J. E. r. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *37*(5), 467-520.
- Rosner, W. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2001). Letter to the editor: An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *86*(6), 2903-2903.
- Rubin, K. H., Glinborg, D., Nybo, M., Andersen, M., Abrahamsen, B. J. J. o. B., & Research, M. (2016). Fracture Risk Is Decreased in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Register-Based and Population-Based Cohort Study. *31*(4), 709-717.
- Sam, S., Dunaif, A. J. T. i. E., & Metabolism. (2003). Polycystic ovary syndrome: syndrome XX?, *14*(8), 365-370.
- Savvidis, C., Tournis, S., & Dede, A. D. J. H. (2018). Obesity and bone metabolism. *17*(2), 205-217.
- Shah, K., Armamento-Villareal, R., Parimi, N., Chode, S., Sinacore, D. R., Hilton, T. N., . . . Research, M. (2011). Exercise training in obese older adults prevents increase in bone turnover and attenuates decrease in hip bone mineral density induced by weight loss despite decline in bone-active hormones. *26*(12), 2851-2859.
- Shaw, L. J., Bairey Merz, C. N., Azziz, R., Stanczyk, F. Z., Sopko, G., Braunstein, G. D., . . . Metabolism. (2008). Withdrawn: postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National heart, lung, and blood institute sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *93*(4), 1276-1284.
- Simoni, M., Tempfer, C., Destenaves, B., & Fauser, B. J. H. r. u. (2008). Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *14*(5), 459-484.
- Sir-Petermann, T., Codner, E., Pérez, V., Echiburú, B., Maliqueo, M., Ladron de Guevara, A., . . . Metabolism. (2009). Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *94*(6), 1923-1930.
- Skowrońska-Jóźwiak, E., Krawczyk-Rusiecka, K., Lewandowski, K. C., Adamczewski, Z., & Lewiński, A. J. T. r. (2012). Successful treatment of thyrotoxicosis is accompanied by a decrease in serum sclerostin levels. *5*(1), 14.
- Skrzek, A., Koziel, S., & Ignasiak, Z. J. H. (2014). The optimal value of BMI for the lowest risk of osteoporosis in postmenopausal women aged 40–88 years. *65*(3), 232-239.
- Smith, S. M., Heer, M., Shackelford, L. C., Sibonga, J. D., Spatz, J., Pietrzyk, R. A., . . . Zwart, S. R. J. B. (2015). Bone metabolism and renal stone risk during International Space Station missions. *81*, 712-720.
- Starka, L., Duskova, M., Vrbikova, J., & Hill, M. J. E. r. (2005). Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome?, *39*(4), 127.

- Stolk, R., Van Daele, P., Pols, H., Burger, H., Hofman, A., Birkenhäger, J., . . . Grobbee, D. J. B. (1996). Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. *18*(6), 545-549.
- Szydlarska, D., Machaj, M., Jakimiuk, A. J. A. i. C., & Medicine, E. (2017). History of discovery of polycystic ovary syndrome. *26*(3), 555-558.
- Tarkun, I. I., Çetinarslan, B., Türemen, E., Şahin, T., Cantürk, Z., & Komsuoğlu, B. J. E. j. o. e. (2005). Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *153*(1), 115-121.
- Tsentidis, C., Gourgiotis, D., Kossiva, L., Doulgeraki, A., Marmarinos, A., Galli-Tsinopoulou, A., & Karavanaki, K. J. O. I. (2016). Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: a multivariate cross-sectional analysis. *27*(4), 1631-1643.
- Tsilchorozidou, T., Honour, J. W., Conway, G. S. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2003). Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5 α -reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. *88*(12), 5907-5913.
- Tsourdi, E., Rijntjes, E., Köhrle, J., Hofbauer, L. C., & Rauner, M. J. E. (2015). Hyperthyroidism and hypothyroidism in male mice and their effects on bone mass, bone turnover, and the Wnt inhibitors sclerostin and dickkopf-1. *156*(10), 3517-3527.
- Tsourdi, E., Wallaschofski, H., Rauner, M., Nauck, M., Pietzner, M., Rettig, R., . . . Hofbauer, L. J. O. I. (2016). Thyrotropin serum levels are differentially associated with biochemical markers of bone turnover and stiffness in women and men: results from the SHIP cohorts. *27*(2), 719-727.
- Unluturk, U., Harmanci, A., Kocaepe, C., & Yildiz, B. O. J. P. r. (2007). The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR- γ . *2007*.
- Urbanek, M. J. N. R. E. (2007). The genetics of the polycystic ovary syndrome. *3*(2), 103.
- Van Bezooijen, R. L., Svensson, J. P., Eefting, D., Visser, A., van der Horst, G., Karperien, M., . . . Research, M. (2007). Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *22*(1), 19-28.
- Van Hul, W., Balemans, W., Van Hul, E., Dikkers, F. G., Obee, H., Stokroos, R. J., . . . Willems, P. J. J. T. A. J. o. H. G. (1998). Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *62*(2), 391-399.
- Van Lierop, A., van der Eerden, A., Hamdy, N., Hermus, A., den Heijer, M., Papapoulos, S. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2012). Circulating sclerostin levels are decreased in patients with endogenous hypercortisolism and increase after treatment. *97*(10), E1953-E1957.
- van Lierop, A. H., Appelman-Dijkstra, N. M., & Papapoulos, S. E. J. B. (2017). Sclerostin deficiency in humans. *96*, 51-62.
- Viaene, L., Behets, G. J., Claes, K., Meijers, B., Blocki, F., Brandenburg, V., . . . d'Haese, P. C. J. N. D. T. (2013). Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? , *28*(12), 3024-3030.
- Wallace, I. R., McKinley, M. C., Bell, P. M., & Hunter, S. J. J. C. e. (2013). Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *78*(3), 321-329.
- Wardlaw, G. M. J. T. A. j. o. c. n. (1996). Putting body weight and osteoporosis into perspective. *63*(3), 433S-436S.
- Welt, C., Arason, G., Gudmundsson, J., Adams, J., Palsdottir, H., Gudlaugsdottir, G., . . . Metabolism. (2006). Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *91*(11), 4361-4368.

- Winkler, D. G., Sutherland, M. K., Geoghegan, J. C., Yu, C., Hayes, T., Skonier, J. E., . . . Staehling-Hampton, K. J. T. E. j. (2003). Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *22(23)*, 6267-6276.
- Xu, X., Zhao, H., Shi, Y., You, L., Bian, Y., Zhao, Y., . . . Endocrinology. (2011). Family association study between INSR gene polymorphisms and PCOS in Han Chinese. *9(1)*, 76.
- Yee, C. S., Xie, L., Hatsell, S., Hum, N., Muruges, D., Economides, A. N., . . . Collette, N. M. J. B. (2016). Sclerostin antibody treatment improves fracture outcomes in a Type I diabetic mouse model. *82*, 122-134.
- Yildiz, B. O., Bolour, S., Woods, K., Moore, A., & Azziz, R. J. H. r. u. (2009). Visually scoring hirsutism. *16(1)*, 51-64.
- Yildiz, B. O., Yarali, H., Oguz, H., Bayraktar, M. J. T. J. o. C. E., & Metabolism. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *88(5)*, 2031-2036.
- Yildiz, B. O. J. B. p., endocrinology, r. C., & metabolism. (2006). Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *20(2)*, 167-176.
- Yılmaz, M., Bukan, N., Ersoy, R., Karakoç, A., Yetkin, I., Ayvaz, G., . . . Arslan, M. J. H. R. (2005). Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *20(9)*, 2414-2420.
- Yüksel, O., Dökmetaş, H. S., Topcu, S., Erselcan, T., Şencan, M. J. J. o. b., & metabolism, m. (2001). Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *19(4)*, 257-262.
- Zhu, D., Mackenzie, N. C. W., Millan, J. L., Farquharson, C., & MacRae, V. E. J. P. o. (2011). The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *6(5)*, e19595.

10. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDRUM'LU (PKOS) HASTALARDA

SERUM SKLEROSTİN SEVİYELERİ İLE KARDİYOMETABOLİK RİSK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mete BERTİZLİOĞLU

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman

DOÇ. DR. AYŞEGÜL KEBAPÇILAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA-2020

Polikistik over sendromu (PKOS) premenopozal kadınlarda en sık görülen endokrin patolojisidir ve kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir. Osteoblastın neden olduğu kemik oluşumunu engelleyen osteositler tarafından üretilen sklerostin. PKOS serum sklerostin düzeylerini etkileyebilir, ancak PKOS ile kemik sklerostin arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, farklı vücut kitle indeksi (BKİ) durumlarındaki (zayıf, normal kilolu, fazla kilolu / obez) sklerostin serum düzeylerini, sklerostin ile biyokimyasal, hormonal ve metabolik profilleri arasındaki ilişkiyi PKOS'lu hastalarda incelemektir.

Çalışma kesitsel karşılaştırmalı bir çalışmaydı. Doksan (Grup I BMI <25 kg/m² olan 30 hastadan, Grup II BMI <18.5 kg/m² olan 30 hastadan ve son olarak Grup III BMI 18.5 ile 25 kg/m² arasındaki 30) hastadan oluşan üç grup serum sklerostin düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve PKOS'lu kadınlarda diğer özelliklerle olan ilişkisini aydınlattı.

Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı alan 90 kadın çalışmaya dahil edildi. Zayıf, normal ve obez gruplarda ortalama vücut kitle indeksi 17, 22 ve 32 kg/m² ve ortalama serum sklerostin seviyeleri sırasıyla 51, 47 ve 58 pmol / litre idi. PKOS'lu obez kadınlarda insülin düzeyleri normal ve zayıf gruptan anlamlı olarak yüksekti (p <0.001). PKOS'lu obez kadınlarda serum sklerostin düzeyleri normal kilolu PKOS'lulara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p = 0.003). PKOS'lu kadınlarda BMI, bel ve kalça çevresi ile pozitif korelasyon gösterdi. HOMA-IR, DHEA-S veya total testosteron ile korelasyon saptanmadı. Çalışmamızdaki 3 grup arasında yaş, DHEA-S, total testosteron, FSH ve LH konsantrasyonları açısından fark yoktu.

PKOS'daki anormal vücut kompozisyonu, kemik dokusunun yapısal olarak bozulmasına neden olabilecek dolaşımdaki sklerostin seviyelerinin değişmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, sklerostin, vücut kitle indeksi



11. SUMMARY

Patients with Polycystic over sendrome (PCOS) the relationship between serum sclerostin levels and cardiometabolic risk.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine pathology in premenopausal women and may adversely affect bone metabolism. Sclerostin

produced by osteocytes that inhibit bone formation caused by osteoblasts. PCOS may affect serum sclerostin levels, but the relationship between PCOS and bone sclerostin is not known. The aim of this study was to investigate the serum levels of sclerostin in different body mass index (BMI) conditions (weak, normal weight, overweight / obese), and the relationship between sclerostin and biochemical, hormonal and metabolic profiles in patients with PCOS.

The study was a cross-sectional comparative study. Three groups of ninety (30 patients with Group I BMI <25 kg / m², 30 patients with Group II BMI <18.5 kg / m², and finally Group III BMI 18.5 and 25 kg / m² 30) were compared for serum sclerostin levels. It clarified its relationship with other features in women with PCOS.

90 women diagnosed with PCOS according to Rotterdam 2003 criteria were included in the study. The mean body mass index was 17, 22 and 32 kg / m² and the mean serum sclerostin levels were 51, 47 and 58 pmol / liter, respectively, in the weak, normal and obese groups. In obese women with PCOS, insulin levels were significantly higher than normal and weak group (p <0.001). Serum sclerostin levels in obese women with PCOS were significantly higher than those with normal weight PCOS (p = 0.003). BMI was positively correlated with waist and hip circumference in women with PCOS. There was no correlation with HOMA-IR, DHEA-S or total testosterone. There was no difference between the 3 groups in terms of age, DHEA-S, total testosterone, FSH and LH concentrations.

Abnormal body composition in PCOS may contribute to altering circulating sclerostin levels that may cause structural deterioration of bone tissue.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, sclerostin, body mass index

12. ÖZGEÇMİŞ

Mete Bertizlioğlu, 28 Nisan 1990 yılında Gaziantep'in İslahiye ilçesinde doğdu. Hatay'ın İskenderun ilçesinde Dr. Gani Bahadırılı İlköğretim Okulu'nda ilköğremini tamamladı. Lise eğitimini yine İskenderun'da İstiklal Makzume Anadolu Lisesinde tamamladı. 2018 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesinde başlayıp 2014 yılında mezun oldu. 1 yıl Uşak ili Eşme İlçe Devlet Hastanesinde mecburi hizmetini

yaptı. 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimine başladı. Evlidir.

