

TC.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU HASTALARDA PLAZMA TOTAL
L-KARNİTİN DÜZEYİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatih ÇELİK

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mehmet YILMAZER

AFYONKARAHİSAR 2011

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ VE AMAÇ	8
II.GENEL BİLGİLER	10
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	10
2.1.1.TANIM	10
2.1.2. TARİHÇE	10
2.1.3. PKOS'NUN FİZYOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ	11
2.1.4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANI KRİTERLERİ	17
2.1.4.1. 1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri	17
2.1.4.2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri	18
2.1.4.3. 2006 AES Tanı Kriterleri	19
2.1.5. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ	20
2.1.5.1. Klinik Hiperandrojenizm	21
2.1.5.2. Menstrüel Düzensizlikler	22
2.1.5.3. İnfertilite	23
2.1.5.4. Akantozis Nigrikans	23
2.1.5.5. PKOS' da Laboratuvar	24
2.1.5.6. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri	24
2.1.5.7. PKOS'da Uzun Dönem Sağlık Riskleri	25
2.1.6. PKOS'TA AYIRICI TANI	27
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI	28
2.3. OBEZİTE	32
2.4. L-KARNİTİN METABOLİZMASI VE KLİNİK ÖNEMİ	34
2.4.1. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ	34
2.4.2. BİYOKİMYASI	35
2.4.3. BİYOSENTEZ	35
2.4.4. MİTOKONDRİDE YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU	37
2.4.5. KARNİTİN EKSİKLİĞİ	39

2.4.5.1. Primer karnitin eksikliği	39
2.4.5.2. Sekonder karnitin eksikliği	39
III. GEREÇ VE YÖNTEM	40
IV. BULGULAR	44
V. TARTIŞMA	51
VI. SONUÇ	59
VII. ÖZET	60
VIII. SUMMARY	61
IX. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

- 17 β HSD: 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz
3 β HSD: 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz
17 OH Progesteron: 17 Hidroksi progesteron
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
ADP: Adenozin difosfat
ATP: Adenozin trifosfat
AES: Androgen Excess Society
ASRM: The American Society for Reproductive Medicine
AG/AI: Açlık Glukoz/Açlık İnsülin
AKŞ: Açlık kan şekeri
BBD: Butirotetain Dioksinaz
CPT: Karnitil Palmitoil Transferaz
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT: Dihidrotestosteron
DM: Diyabetes Mellitus
E2: Estradiol
ESHR: European Society of Human Reproduction and Embryology
FAD: Flavin Adenin Dinükleotit
FSH: Folikül stimüle edici hormon
GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirilmesi
HPO: Hipotalamopituiteroveryal
HT: Hipertansiyon
HTML: Hidroksitrimetillizin
HTMLA: Hidroksitrimetillizin Aldolaz
ID: İnsülin Direnci
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
IRS: İnsülin reseptör substrat

KDH: Kalp ve Damar Hastalıkları
KOA: Koenzim-A
KZYA: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
mFG: Modifiye Ferrimann-Gallwey
LH: Lüteinize edici hormon
NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NIH: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OZYA: Orta Zincirli Yağ Asitleri
PAI: plazminojen aktivatör inhibitörü
PKO: Polikistik Over
PKOS: Polikistik Over Sendromu
PRL: Prolaktin
QUICKI: Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin
SYA: Serbest yağ asidi
TG: Trigliserid
TMABA: Trimetilaminobutiraldehit
TMABA-DH: Trimetilaminobutiraldehit dehidrogenaz
TML: Trimetillizin
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
TT: Total Testosteron
UZYA: Uzun Zincirli Yağ Asitleri
VKİ: Vücut kitle indeksi
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-I : PKOS'lu olgularda insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular	15
Tablo-II: PKOS tanı kriterlerine göre olası fenotipler	19
Tablo-III: PKOS Tanı Kriterleri	20
Tablo-IV: Dünya Sağlık Örgütü obezite sınıflaması	32
Tablo-V: Tüm PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri	34
Tablo-VI: Obez olan ve obez olmayan PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikler	45
Tablo-VII: Tüm PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri	47
Tablo-VIII: Obez olan ve obez olmayan PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal özellikleri	48
Tablo-IX: Obez olan PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri	49
Tablo-X: Obez olmayan PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri	50
Tablo-XI: Obez olan ve obez olmayan PKOS'lu hasta gruplarını biyokimyasal özellikleri	51
Tablo-XII: PKOS'lu hasta grubunda serum L-karnitin düzeyinin yaş ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi	52

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlama Sistemi	22
Şekil-2: Karnitin biyosentez ve metabolizması	36
Şekil-3: Yağ asitlerinin mitekondri içine taşınımı	37
Şekil-4: L-Karnitin düzeyinin sırasıyla obez olmayan PKOS, obez PKOS ve kontrol gruplarındaki dağılımı	53

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden, heterojen ve multifaktöriyel etyolojili bir klinik tablodur. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve polikistik overlerin birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (1). Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olmakla birlikte görülme sıklığı yaklaşık %5-10 olarak bildirilmiştir (2).

PKOS, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, patogeneğinde insülin direnci, overler, adrenal bezler, hipofiz bezi ve genetik faktörlerin bir arada rol oynadığı oldukça karmaşık bir sendromdur. İnsülin direnci ve artmış insülin sekresyonunun, overyan androjen üretimini arttırarak PKOS patogeneğinde önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir (3).

Günümüzde PKOS, anovulasyona bağlı infertilitenin en sık sebebi olması yanında, PKOS'lu hastaları uzun dönemde kalp ve damar hastalıkları, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, endometriyum karsinomu gibi sağlık problemlerinin beklediği bilinmektedir (4). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminde ise kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış oksidatif stresin rol aldığı bildirilmektedir (3).

PKOS olgularında en dikkat çekici bulgulardan birisi visceral ve abdominal subkutan yağ dokusu birikimi ile karakterize ve insülin direnci ile ilişkili olan android tipte yağ dağılımıdır. Obezite PKOS'lu kadınlarda sık görülmektedir ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilmektedir. PKOS olgularının %30-60 oranında fazla kilolu ya da obez olduğu bilinmektedir (5,6). Bu hastaların tedavisinin önemli bir kısmını ise obeziteye karşı alınan tedbirler ve obezitenin önlenmesi içermektedir. Çünkü sadece obezitenin önlenmesi dahi klinik bulgularda önemli ölçüde düzelmelere neden olmaktadır (7). Bu hastalarda başlangıç kilosunun %5-7'si kadar kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiyi azalttığı gösterilmiştir (7).

PKOS'un etiopatogenezi henüz aydınlatılmamış olsa da, insülin direnci, hiperandrojenemi ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler gibi birbirleriyle etkileşen çeşitli mekanizmaların hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu olguların %25-60'ında insülin direnci bulunmuştur (8). Bu nedendir ki insülin hassaslaştırıcı ilaçlar (metformin vb.) bu sendromun tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (9,10).

L-Karnitin ise; vücudumuzda gelişme ve büyümeye destek olan ve aynı zamanda yağ yakımında görev alan, esansiyel olmayan bir aminoasittir. Yaklaşık %25'u vucutta lizin ve metionin'den sentezlenirken %75 kadarı diyetle alınmaktadır (11). Vucutta daha çok kaslarda depolanan L-karnitinin asıl görevi uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranından taşınmasını sağlayarak oksidasyona girmesini sağlamaktır (12). L-Karnitin eksikliği olarak tanımlanan bir klinik tablo tariflenmiş olup, pek çok sistemik bulguya neden olduğu kanıtlanmıştır ve bu durumun tedavisi için L-karnitin içeren ve piyasada sık kullanılan suplementler geliştirilmiştir.

Karnitin ile ilgili yapılmış bazı çalışmalarda ise vucutta glukoz kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (13). Bir çalışmada Tip 2 DM hastalarında L-karnitin'in insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamıza ışık tutacak şekilde 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise obez olmayan PKOS'lu hastalarda plazma total L-karnitin düzeyi incelenmiş ve sağlıklı popülasyonla karşılaştırılmış ve PKOS'lu hasta gurubunda anlamlı oranda plazma total L-karnitin düzeyi daha düşük bulunmuştur (15).

Biz bu çalışma ile obez ve obez olmayan PKOS'lu hasta gruplarında plazma total L-karnitin düzeylerinin tespitini ve bunun sağlıklı popülasyonla kıyaslanmasını planladık. Ayrıca çalışmamızda, PKOS'lu hasta grubunda L-karnitin düzeyinin düşük saptanması ile bu hastaların tedavisinde önemli bir yer tutan obezite ve insülin direnci ile mücadelede L-karnitin supplementlerinin kullanılmasına yönelik ileride yapılabilecek çalışmalara ışık tutulması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. TANIM

PKOS heterojen etyolojisi olduğu düşünülen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden ve hiperandrojenizme neden olan diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablodur (16). Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların % 5-10'unda görülür (2).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen hormonal bozukluk olan PKOS, over disfonksiyonu ve insülin direncinin eşlik ettiği sistemik bir endokrinopatidir. Sendromun en önemli özellikleri hiperandrojenemi, anovulasyon, oligoamenore ve polikistik over (PKO) morfolojisidir. PKOS, klinik bulguları ile heterojen bir hasta grubunu kapsar. Hastalar infertilite, menstrüel düzensizlik, hirsutizm ve obezite gibi çeşitli problemlerle doktora başvurabilirler (16).

2.1.2. TARİHÇE

İlk kez 1921 yılında Fransız doktorlar Achard ve Thiers sakallı bir kadında diyabet tanımlayarak hiperandrojenemi ve karbonhidrat metabolizması arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir (17). 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından amenoresi, obezitesi, hirsutizmi ve polikistik overleri olan 7 kadında tanımlanmıştır (18). Araştırmacılar bu hastalara overyan wedge rezeksiyon yapmışlar ve menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise, over korteks kapsülünün kalınlaşmış olduğunu ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğünü rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak hastalığın sebebinin kalınlaşmış kapsül ve bu kapsülün; gelişmekte olan over foliküllerinin yüzeye ulaşmasını engellediğini iddia etmişlerdir. 1945'de Stein aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastalığın nadir ve tamamının obez olduğunu belirtmiştir. 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar LH (Lütenizan Hormon) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (19). 1976 yılında Kahn ve ark.,

1980 yılında Burghen ve ark., insülin direncini saptamış, 1981 yılında Swanson ve ark. tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiştir. 1985 yılında ise Adams ve ark. ultrasonografik bulguların tanı kriterleri arasında yer alabileceğini savunmuşlardır (20,21,22,23).

2.1.3. PKOS' UN FİZYOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS; intrauterin hayatta başladığı düşünülen ve fetusların bu dönemde fazla miktarda androjenizme maruz kaldıkları yönünde görüşler bulunan, ancak perimenarşial dönemde semptom veren bir hastalıktır (24,25). Hastalığın klinik bulgularını anlayabilmek için hipotalamopituiteroveryal (HPO) aks ve fizyolojisine bakmak gerekir. Hipotalamustan salınan GnRH hipofizi uyarır. Hipofizden salınan FSH ve LH ise siklusun uygun dönemlerine göre FSH overlerde foliküler fazı, LH ise lüteal fazı uyarır. HPO aksının görevi ovulasyon, menstruasyon ve fertilitedir. Bu aks görevini yerine getiremez ise, anovulasyon, menstrüel bozukluk ve infertilite olur.

Bu sendromun özellikleri klinik, metabolik ve endokrin olmak üzere üç kategoriye bölünerek incelenebilir. Klinik özellikler menstrüel anormallik, hirsutizm, akne, alopesi ve anovuluar infertilitedir. Endokrin özellikler artmış androjen, LH, östrojen ve prolaktin seviyelerini kapsamaktadır. Metabolik özellikler ise insülin direnci, obezite, lipid anormallikleri ve bozulmuş glukoz toleransı ile tip 2 DM için artmış risk faktörlerini içermektedir (26).

PKOS'un etiyopatogenezi henüz aydınlatılmamış olsa bile, insülin direnci, hiperandrojenemi ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler gibi birbirleriyle etkileşen çeşitli mekanizmaların hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir.

PKOS patogenezi için birçok teori öne sürülmektedir. Bunlardan başlıcaları (26);

1. LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin

bozukluk

2. Ovaryan androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi
3. Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında

bozukluk

4. Genetik geçiş
5. İnsülin sekresyonu ve aksiyonundaki bir bozukluk sonucu gelişen insülin direnci

a) LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin bozukluk

GnRH uygulanması sonrasında oluşan LH hipersekresyonu PKOS'un karakteristik bulgularındandır. Bu durum PKOS 'da androjen fazlalığının sebebi olarak bildirilmektedir. GnRH stimülasyonuna hipofizer artmış duyarlılık görülmekle birlikte, atım yüksekliği ve anormal diurnal patern yüksek LH seviyelerine neden olmaktadır (27,28). PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup, bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir. LH'nin hipofizer aşırı salınımının etyolojisine yönelik çok sayıda hipotez öne sürülmesine rağmen, hiçbirisi abartılı LH puls frekansına yol açan nöroendokrin anormalliği tam olarak açıklayamamaktadır.

b) Ovaryan androjen sentez bozukluğu

Yapılan pek çok çalışma sonucunda PKOS'daki ana bozukluğun artmış intraovaryen androjen konsantrasyonu olduğu kanısına varılmıştır. Bu hiperandrojenik durum P450c17 enzim disregülasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu enzimin anormal hiperaktivitesi overler ve adrenallerdeki steroid sentezindeki değişikliğin nedeni olarak görülmüştür. PKOS'lu olgularda bu enzimin yanı sıra, 3 β -HSD enzim aktivitesinin de , normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17 β -HSD enzim aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir (26). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda hem 17 α hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktivitelerinin teka hücrelerinde arttığı bulunmuştur (29,30). Bu bilgiler ışığında PKOS'da görülen hiperandrojenizmin büyük bir ihtimalle ovaryan kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

c) Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk

PKOS'lu hastaların %25'inde, genetik geçiş veya overyan hormonal sekresyonun sonucu olduğu düşünülen, artmış adrenal androjen üretimi tespit edilmiştir (31,32). Kortizol metabolizmasında çeşitli yan yollar tanımlanmıştır. Kortizol, karaciğerde 5 α redüktaz (5 α -R) ve 5 β redüktaz (5 β -R) enzimleri ile geri dönüşümsüz olarak inaktive edilir veya karaciğer ve yağ dokusunda 11 beta-hidroksi dehidrojenaz (11 β HSD) enzimi ile kortizona dönüştürülür. 5 α redüktaz enzim aktivitesinin artması kortizolün periferik metabolizmasını artırırken, 11 β HSD aktivitesinin azalması kortizonun kortizole dönüşümünü azaltır (33). Serumdaki kortizol düzeyinin azalması negatif feedback inhibisyonunu azaltarak, ACTH sekresyonun artmasına neden olur. ACTH düzeyinin artması sonucunda ise adrenal androjen üretimi artar. Bu hipotezi destekleyen en önemli bulgu ise PKOS'lu kadınların idrarında kortizol metabolitlerinin arttığının gösterilmesidir (26). Bununla beraber PKOS'da bu iki enzimin aktivitesindeki bozukluklar hala tam olarak kesinlik kazanmamıştır.

d) Genetik geçiş

PKOS'lu hastaların premenopozal birinci derece akrabalarında başlıca endokrin fenotipin hiperandrojenizm olduğu ileri sürülmüştür (34,35). PKOS'un etyopatogenezinde genetik geçişin rolü hala tartışmalıdır. İnsülin direnci de benzer şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir. İkiz PKOS'lu kadınların androjen ve açlık insülin düzeylerinde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (36).

e) İnsülin sinyalizasyonu ve insülin direnci mekanizmaları

Son yıllarda PKOS etyopatogenezinde suçlanan nedenlerden birisi de periferik insülin direnci ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan kompensatuvar hiperinsülinemidir. İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanmakta, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılamaktadır. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara

taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlayan önemli bir metabolik hormondur.

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnutrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Bu direnç, abdominal obezite ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (37). İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir (38). Reaven 1988'de obezite, diyabet, HT, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, HT ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu tarif etmiştir (39).

PKOS'nda görülen insülin direncine çeşitli mekanizmalar katkıda bulunmaktadır (40). Bunlar periferik hedef organ direnci, hepatik klirensin azalması, pankreatik sensitivitenin artmasıdır. Öglisemik klemp tekniği ile yapılan çalışmalar insülin direncinin bu sendromun yaygın bir özelliği olduğunu işaret etmekte olup benzer testlerle PKOS'lu olguların %25-60'ında insülin direnci bulunmuştur.

İnsülin direnci, obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların ortak özelliklerinden olup, bu hastaların yaş-kilo eşleştirilmiş normal kadınlara göre insüline daha fazla direnç geliştirdiği ve hiperinsülinemik olduğu bilinmektedir (41). Obez PKOS'lu kadınlarda, obez olmayanlara göre azalmış insülin sensitivitesi daha belirgin hale gelmektedir (41).

PKOS'da insülin direnci olasılığını gösteren bulgular tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: PKOS'lu olgularda insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular (42):

1- Obezite
2- Bel/kalça oranı >0,85
3- Subskapüler cilt kalınlığı >50 mm
4- Akantozis nigrikans
5- Açlık insülini >30mU/L
6- Glukoz/İnsülin<4,5
7- Trigliserid >5,5 mmol/l
8- Amenore

Normal insülin sinyalizasyonunda, insülinin transmembran insülin reseptörüne bağlanması sonucu insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonu aktive olur, daha sonra intermedier proteinlerin fosforilasyonu aktive hale gelir. Sonuçta glukoz taşıyıcı proteinler harekete geçer ve glukoz hücre içine taşınır (43,44).

İnsülin, sinyal kaskadının başlangıcında insüline duyarlı dokuların plazma membranındaki kendi reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörü (İR), birbirleri ile disülfid köprüleri ile bağlantılı, hücre yüzeyi dışında bulunan iki α subünit ile hücre membranına lokalize iki β subünitten ibaret bir transmembran proteindir. Hücre dışında hormon bağlayan, hücre içinde ise tirozin kinaz bölümleri vardır (45).

Hücre içi bölümü insülin reseptörünün asıl sinyal komponentidir. İnsülinin etkisi, tirozin kinaz reseptörü üzerinden yürütülür. Tirozin otofosforilasyonu, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini arttırırken, serin fosforilasyonu, bu aktiviteyi inhibe eder. Tirozin fosforile edilmiş insülin reseptörü, sinyal iletimini başlatan IRS-1 ve IRS-2 (insülin reseptör substrat 1 ve 2) gibi hücre içi substratları fosforilize eder. PKOS'lu hastaların ez az %50'sinde, insülin direncine yol açan başlıca mekanizmanın, insülin reseptörünün aşırı serin fosforilasyonu olduğu

bilinmektedir. İnsülin etkisindeki azalmanın, glukoz metabolizmasıyla sınırlı kaldığı, steroidogenez gibi diğer biyolojik aktivitelerinin hasarlanmadığı düşünülmektedir (26). Özetle, PKOS'daki insülin direnci, reseptör sayısı ve fonksiyonunda bozukluk olmaksızın, post-reseptör sinyal yolundaki hata sonucu gerçekleşmekte ve glukoz transportunda azalmaya yol açmaktadır. Serin fosforilasyonu, over ve adrenal dokuda androjen biyosentezinde anahtar enzim olan P450c17 enzim aktivitesini de düzenlemektedir. Serin fosforilasyonunun, P450c17 enzim aktivitesini ve androjen sentezini arttırdığı gösterilmiştir (29).

Sitokrom P450c17' nin 17-20 liyaz ve 17 α -hidroksilaz aktiviteleri de olduğu ve ovaryan androjen sentezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Ovaryan teka hücrelerinde 17 α -hidroksilaz, progesteronu 17 OHP'na dönüştürür, bu da 17-20 liyaz ile androstenediona dönüşür. Androstenedion 17 β -redüktaz ile testosterona dönüşür. İnsülin kendi reseptörlerine bağlanarak ovaryan ve adrenal androjen sentezini uyardığı gibi teka hücrelerinde LH'ya bağımlı androjen üretimini de uyararak hiperandrojenemiye yol açar. Hiperinsülinemideki düzelme, dolaşımdaki androjenlerin hızlı bir şekilde ve aniden normal düzeylerine inmesine yol açar (26). Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerini artırır ve karaciğerde IGFBP-1 üretimini baskılayarak buna ikincil olarak IGF-1'in biyoyararlılığını artırır (46). İlaveten insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını arttırmak suretiyle hiperandrojenemiye arttırabilirler (47).

İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üçe ayrılır (48,49).

a) Reseptör öncesi (prereseptör) düzeyde insülin direnci:

- Anormal beta hücre salgı ürünleri
- Dolaşan insülin antagonistleri

-İskelet kası morfolojisi ile kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar

b) Reseptör düzeyinde insülin direnci:

- Reseptör sayısının azalması
- Reseptör mutasyonları

c) Reseptör sonrası (postreseptör) düzeyde insülin direnci:

İnsülin direnci oluşumunda en önemli katkıyı bu düzeydeki bozukluklar yapmaktadır. Bu düzeydeki bozukluklar aşağıdaki gibi sınıflandırılır;

- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması,
- Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- Glukoz transportunda azalma
- Glukoz fosforilasyonunda azalma
- Glikojen sentetaz aktivitesinde azalma
- Glikoliz veya glukoz oksidasyonunda defektler.

İnsülin direncinde, postreseptör ve reseptör düzeyindeki bozukluklar daha fazla rol oynar (48,49).

İnsülin direnci anatomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmıştır (50).

2.1.4. TANI KRİTERLERİ

2.1.4.1. 1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri

1990 National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferans'ında karar verilen tanı kriterleri (üç kriterin varlığı da şarttır):

1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi

Diğer etiyolojik nedenler (hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu) ekarte edildikten sonra yukarıdaki kriterleri kapsamalıdır.

Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olabilir; fakat bu diagnostik bir kriter değildir (51).

2.1.4.2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri

NIH tanı kriterleri PKOS tanısı ve önemi açısından büyük bir adım olmuş ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına öncülük etmiştir. Ancak ileriki yıllarda PKOS 'un daha geniş çerçevede var olabileceği ve mevcut tanı kriterlerinin PKOS 'un tüm olasılıklarını kapsamadığı görüşü savunulmuştur (16). Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da, PKOS çalışma grubu öncülüğünde ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) PKOS tanımını yeniden düzenledi.

2003 Rotterdam ESHRE/ ASRM tanı kriterleri (üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı şarttır)

1. Oligo-veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü ve diğer sebeplerin dışlanması (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu)

Yeni kriterlere göre NIH konferansındaki tanımlamaya ek olarak yeni fenotipler PKOS olarak tanımlanmaktadır.

- a) Polikistik overleri ve ovulatuvar disfonksiyonu olup, hiperandrojenemisi olmayanlar;

b) Polikistik overleri ve klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenemisi olup, ovulatuvar disfonksiyonu olmayanlar da PKOS tanımlamasına dahil edilmişlerdir (52).

İnsülin direnci ve yüksek LH seviyelerinin bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS'un tip 2 DM, KDH ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtilmiştir (16).

2.1.4.3. 2006 AES Tanı Kriterleri

The Androgen Excess Society (AES) 2006 yılında PKOS için yeni tanı kriterleri tanımlamıştır. Bunlar, hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi, oligoanovulasyon ve/veya polikistik overler ve diğer androjen fazlalığı nedenlerinin dışlanmasıdır (53).

Tablo II: PKOS tanı kriterlerine göre olası fenotipler (kaynak 53'den uyarlanmıştır)

POTANSİYEL FENOTİPLER																
BULGULAR	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
HİPERANDROJENEMİ	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
HİRSUTİZM	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
OLİGO-ANOVULASYON	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
POLİKİSTİK OVER	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 KRİTERLERİ	√	√	√	√	√	√										
2003 ROTTERDAM KRİTERLERİ	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
AES 2006 KRİTERLERİ	√	√	√	√	√	√	√	√	√							

Tablo III: PKOS Tanı Kriterleri

1990 Tanı Kriterleri (1 ve 2 birlikte)
1)Kronik anovulasyon ve
2)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması
*Diğer nedenlerin dışlanması
2003 Rotterdam Kriterleri (3'ünden ikisi)
1) Oligo veya anovulasyon
2)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3)Polikistik overler
(*Diğer nedenlerin dışlanması)
2006 AES Kriterleri (3'ü beraber)
1)Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi
2)Oligoanovulasyon ve/veya polikistik overler
3)*Diğer nedenlerin dışlanması
*Diğer Nedenler
-Konjenital adrenal hiperplazi
-Cushing sendromu
-Androjen salgılayan tümörler
-Hiperprolaktinemi
-Tiroid fonksiyon bozukluğu
-Androjenik/anabolik ilaç kullanımı

2.1.5. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Semptomlarının geniş bir çerçevede seyretmesinden dolayı klinik değerlendirmenin dikkatli yapılması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

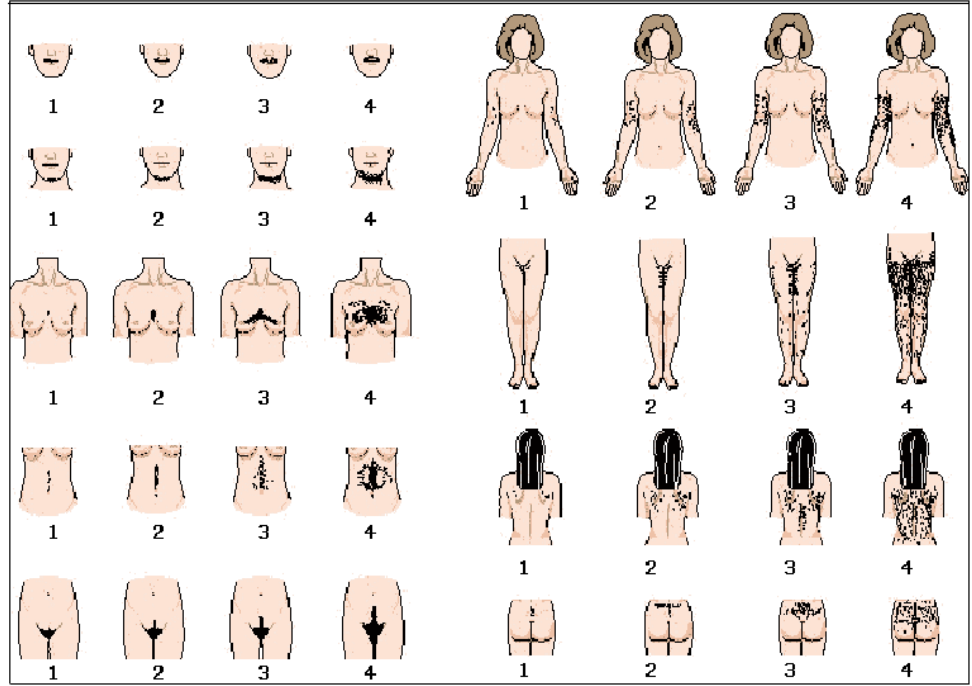
2.1.5.1. Klinik Hiperandrojenizm

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur (54).

3 tip kıl vardır. Bunlardan birincisi lanugo tipi olup erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. İkincisine vellus denilmekte ve bu tip yumusak, kısa ve pigmentsizdir. Üçüncüsü terminal tip olup vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. Androjenler vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümüne neden olmaktadır. Hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm en yaygın olarak modifiye Ferrimann-Gallwey (mFG) skorlama metodu ile değerlendirilir (55). Bu skorlama metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır. Toplam mFG skoru ≥ 8 hirsutizm olarak tanımlanır (55).

Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi zorunludur. Bu nedenler; hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler olarak sıralanabilir (56). Androjen salgılayan tümörlerin hirsutizmi olan kadınlardaki prevalansı %0,5 olup, oldukça düşüktür (57).

Hirsutizme neden olan androjenler testosteron ve testosteronun 5α -reduktaz (5α -R) enzimi ile oluşan aktif metaboliti dihidrotestosteron (DHT)'dur (58). Androstenedion ve dehidroepiandrostenedion (DHEA) testosteron prekürsörleridir. Yağ dokusunda veya kıl folliküllerinin içerisinde testosteron ve DHT'ye metabolize olurlar. Hirsutizm over ve/veya adrenal bez tarafından aşırı testosteron sentezi veya kıl follikülünde 5α -R aktivitesi artmasına ikincil DHT artmasına bağlı olarak oluşur. Serum androjen düzeyleri normal sınırlarda iken hirsutizm varsa bu durum idiopatik hirsutizm olarak adlandırılır (59).



Şekil-1: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlama Sistemi (57).

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (60). Akne ile androstenedion, DHEA ve DHEA-S seviyeleri arasında yakın bir ilişki bulunmuş, fakat hirsutizm oluşmasında çok önemli bir role sahip olan DHT ile yakın ilişkisi gösterilememiştir (61). Androjenik alopesi ise klinik hiperandrojenizmin diğer bir bulgusu olup, oligoovulatar kadınlarda olması haricinde androjen fazlalığının zayıf bir bulgusudur (61,62).

2.1.5.2. Menstrüel Düzensizlikler

PKOS'lu olguların en sık başvuru nedeni adet düzensizliğidir. Bu genellikle düzensiz ovulasyon sonucu oligo-amenore şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarşdan itibaren yılda 6'dan az adet görme şeklinde tarif edilmiştir. Amenore ise, gebelik yokluğunda, 3 ay veya daha fazla süreyle menstruasyon periyodunun olmamasıdır. Geniş çaplı

çalışmalarda, PKOS'lu hastaların yaklaşık %75'inde menstrüel disfonksiyon saptanmıştır. Hastaların %20 civarındaki bir kısmı da normal menstrüel siklus tanımlamaktadır (63,64). Kronik anovulasyonun teşhisi açısından, yalnızca menstrüel öykünün sorgulanması, yüksek oranda yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, klinik olarak hiperandrojenemisi olan ve düzenli adet gören kadınlarda anovulasyonun varlığı açısından, menstrüel siklusun 20 ile 24. günleri arasında serum progesteron düzeylerinin ölçümü klinik pratikte yararlanılması gereken bir yöntemdir.

Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları:

1. İnfertilite
2. Amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri
3. Hirsutizm ve akne
4. Endometrium ve meme kanserinde artmış risk
5. Kardiovasküler sistem hastalıklarında artmış risk
6. Tip 2 DM'de artmış risk

2.1.5.3. İnfertilite

PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha karışıktır. LH ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilir (65). Metforminle tedavi edilen kadınlarda ilk trimester gebelik kayıplarında önemli bir azalma gösteren çalışmalarda PKOS'da insülin direnci ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında muhtemel ilişki ileri sürülmüştür (66).

2.1.5.4. Akantozis Nigrikans

Epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu ile oluşan; en sık olarak ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülebilen koyu, kadife plaklar şeklindedir (67,68). Belirgin artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur. Hiperinsülineminin varlığı ve şiddeti ile

ilişkilidir (69,70). PKOS'da hiperinsülineminin azaltılması koyu deri bölgelerinde iyileşmeyi sağlar.

2.1.5.5. PKOS' da Laboratuvar

PKOS daha çok klinik bir tanıdır, laboratuvar tetkikleri ile tanı desteklenir. Tedavi öncesi yapılacak bu testler ile PKOS' nun bazı hastalıklardan ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PKOS' nda laboratuvar tetkiki olarak serum total testosteron (TT), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir. Tanı kriterleri içinde yer almasa da, PKOS'lu hastalarda, normal kontrollerle karşılaştırıldığında dikkat çekici bir bulgu da dolaşımdaki yüksek LH seviyeleri ve yüksek LH / FSH oranlarıdır. PKOS'lu hastaların yaklaşık %60'ında yüksek LH seviyeleri (normalin 95. persantil üstünde) gözlenebilmektedir (71). Buna karşılık LH / FSH oranı hastaların %95'ine yakın bir oranda yüksek tespit edilebilmektedir (72). Özellikle zayıf PKOS' lu hastalarda LH/FSH oranı > 2 iken, obezlerde bu oran genellikle normaldir (72). Bu bilgiler ışığında, özellikle zayıf amenoreik kadınlarda, serum LH ölçümlerinin yararlı ikincil bir bulgu olarak kullanılabilmesi söylenebilir.

2.1.5.6. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri

PKOS'un ultrason bulguları incelendiğinde, kapsülünün kalın, kapsül altına dizilmiş atretik foliküllerin olduğunu, over hacminin ve yüzeyinin arttığını, stromada artış olduğu görülebilir (73). Bu bahsedilen ultrasonografik görünümleser esas alınarak, PKO tanısı için objektif tanı kriterleri getirilmiştir. Bu kriterler;

a) Her bir overde periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya

b) Artmış over volümü (>10 cm³) olarak tanımlanmıştır.

Overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görülmüş (24,25) ve eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant follikül (>10 mm) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması

gerektiği belirtilmiştir (56). İncelemenin siklusun 3-5. günleri arası, vaginal yol ile deneyimli kişilerce yapılması da Rotterdam alışma grubu tarafından önerilmiştir.

Polikistik over görünümü, PKOS hastalarının %75 inde gözlenir. Normal popülasyonda ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda da %8-25 arasında gözlenebilir (73).

Kistlerin sayısı ve over boyutları arttıka, klinik ve endokrin anormallikler daha belirgin hale gelmekte ve hastalığın şiddeti artmaktadır (74).

2.1.5.7. PKOS'da Uzun Dönem Sağlık Riskleri

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık sebebi olan PKOS; metabolik bir sendrom olarak Tip 2 DM, dislipidemi, kalp ve damar hastalıkları ile endometrium kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde toplumun önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

a) İnsülin Direnci, Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM

PKOS'da grlen uzun dönem problemlerin çoğu insülin direnci ile ilgili görülmektedir (75). İnsülin direnci hem zayıf hem de obez PKOS'lu kadınlarda görülebilir (76). PKOS'lu hastalarda, diyabet gelişim riski normal populyasyondan 5-10 kat daha fazladır (77). PKOS hastalarında, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabetin kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (78,79,80). Obez PKOS'lularda %31 oranında glukoz tolerans bozukluğu, %7,5 oranında aşıkar diyabet; normal kilolu PKOS'lularda ise glukoz tolerans bozukluğu %10, aşıkar diyabet ise %1,5 olarak saptanmıştır (79). PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığının %10 civarında olduğu gösterilmiştir (79). Bu nedenlerle PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS hastalarının yanısıra, tüm birinci derece akrabalarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (79).

b) Lipid Profili ve Kalp Damar Hastalıkları

PKOS'da insülin direnci, hipertansiyon, glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hemostatik bozukluklara yol açarak kalp damar hastalıkları riskini arttırır (81,82). Ayrıca bu risk faktörlerinden bağımsız olarak kalp damar hastalıklarıyla ilişkili mortalite riskini arttırır (83,84).

Yapılan bir çalışmada; PKOS grubu, kontrol grubundan, anlamlı derecede daha yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerine sahip olduğu görülmüş. Ayrıca HDL kolesterol ve ApoAI düzeyleri düşük seviyelerdedir. Lipid düzeyi değişikliklerinde en önemli rol oynayan faktörün hiperinsülinemi olduğu söylenmektedir (85). PKOS'lu kadınlarda hepatik lipaz aktivitesinin artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar da daha aterojenik özelliktedirler. Bu da bize HDL'de azalma ve LDL'de artmayı açıklamaktadır.

PKOS'lu kadınlarda ayrıca fibrinolizisin güçlü bir inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) konsantrasyonu da artmıştır. Buda tromboz eğilimini arttırıp miyokard infarktüsü gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktördür (86).

PKOS'da endotel disfonksiyonunun ve tromboz eğiliminin arttığı gösterilmiştir (87). Sonuçta, PKOS kalp ve damar hastalıkları açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir.

c) Kanser

PKOS'lu hastalarda, kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi; endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttırabilecek özelliklerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (1).

PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır (88).

2.1.6. PKOS' TA AYIRICI TANI

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların dışlanması gerekir. 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, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi).

Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. TT ve DHEAS ölçümlerinin asıl nedeni sırasıyla over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. TT için 200ng/dL ve DHEAS için 700ng/dL'den yüksek değerler tümörü düşündürür.

Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OH Progesteron düzeyinin erken folliküler fazda <2ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17- OH Progesteron seviyesinin >10ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur (89).

Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi veya 1 mg deksametazon baskılama testi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %15'e varan oranlarda hafif-orta

düzeylede prolaktin yüksekliği olabileceği unutulmamalıdır. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar (89).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI

İlk defa 1930' lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bugünkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır (38).

İnsülin direncini belirlemede birçok test mevcut olmakla birlikte bazıları sık girişim gerektirdiği için pek elverişli görünmemektedir. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, insülin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (50).

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını řu şekilde sınıflayabiliriz (50):

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
4. Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
5. Minimal Model ile FSIVGTT
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)
9. Quantitative İnsulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

a) İnsülin duyarlılık indeksleri

Günlük uygulamalarda insülin duyarlılığını kolay, çabuk ve ucuz bir şekilde değerlendirmek mümkündür. Bu amaçla çeşitli testler tanımlanmış, bu yöntemlerin

insülin direncini değerlendirmede güçlü korelasyon gösterdikleri saptanmıştır (50).

b) İnsülin, glukoz, C-peptid oranları

Geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde, açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi >13 IU/ml olanların %74'ünde, >18 IU/ml olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır (50).

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı 1998' den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4,5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmektedir (79). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer (79).

c) Oral Glukoz Tolerans Testi

İnsülin direnci olan bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında, insülin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insülin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde bulunması insülin direnci varlığını düşündürmelidir (50).

d) Glukozun sürekli infüzyon modeli-Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)

Glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyalize edilir. Diğer koldan 5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanır. Düşük doz glukoz infüzyonu başlanması 0. dakika kabul edilir. 50, 55 ve 60. dakikalarda kan örneği alınır. Bu örneklerde glukoz, insülin ile C-peptid düzeyi ölçülür. Üç değerlerin ortalamalarından

β hücre fonksiyonu ve insülin direnci değerlendirilir (90).

e) Minimal model ile frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT)

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 08:00' de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılır. Kan örnekleri alındıktan sonra 0,5 gr/kg intravenöz glukoz verilir. Sonrasında tekrar kan örneği alınır. Daha az invaziv oluşu, yapılması için kompleks donanım gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılır (90).

f) İnsülin tolerans testi

İnsülinin İV verilmesini izleyerek azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin İV verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ($T_{1/2}$) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (90).

g) Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi

Periferik insülin direncini belirlemede "altın standart" olarak kabul edilir. Testin amacı, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaktır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır, bu arada 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek, glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır. Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. İnsülin direnci olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Ancak bu yöntem β -hücre sensitivitesini göstermemektedir. Ayrıca kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuarlara sınırlamaktadır (90).

h) Homeostatic Model Assesment (HOMA)

Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Beta hücre fonksiyonu ve insulin rezistansı (IR) nın homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assesment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (91).

HOMA indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / sabit sayı olarak hesaplanır.

Glukoz mg/dl olarak alınmışsa sabit sayı 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa sabit sayı 22,5 olarak alınmalıdır. HOMA değeri 2,7' nin üzerinde olduğunda insülin direnci varlığından bahsedilir (91). HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır

ı) Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI)

QUICKI= $1/[\log(AI)+\log(AG)]$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düşükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (92).

2.3. OBEZİTE

Obezite vücuttaki yağ doku miktarının fazlalığı olarak tanımlanmaktadır (93). Davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Prevalansı da giderek artmaktadır. Erişkin vücut kitlesinin erkeklerde %15-18'i, kadınlarda ise %20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Eğer yağ oranı erkeklerde vücut kitlesinin %25, kadınlarda %35'ini geçerse obeziteden söz edilir.

Obezitenin derecesini belirlemek için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Buna göre Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği kriterler vardır. Bunlar Tablo IV'de verilmiştir (94).

Tablo-IV: Dünya Sağlık Örgütü obezite sınıflaması (94).

Kategori	VKİ (kg/m²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5 - 24,9
Fazla kilolu	25 - 29,9
Sınıf-1 (orta) obez	30 - 34,9
Sınıf-2 (şiddetli) obez	35 - 39,9
Sınıf-3 (çok şiddetli) obez	≥ 40

Obezite yağ dağılım bölgesine göre iki tipe ayrılmaktadır: santral abdominal (android) ve gluteofemoral (jinekoid) obezite. Bu ikisinin ayrımı bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne oranı ile belirlenmektedir. Bu oranın kadında 0,9 ve erkekte 1,0'den düşük olması 'jinekoid obezite', yüksek olması ise 'android obezite' olarak tanımlanmaktadır (95). Ayrıca bel çevresine göre erkekte 102 cm ve kadında 88 cm üzerinde olması santral obezite, altında olması periferik obezite olarak tanımlanmaktadır (96).

Obezite, PCOS'lu kadınlarda sık görülmektedir ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. PKOS olgularının %38-88 oranında fazla

kilolu ya da obez olduğu bilinmektedir (97). PCOS' lu kadınlarda özellikle android tipte obezite görülmektedir. VKI'den bağımsız olarak, bu şekilde bir yağ dağılımın PKOS'lu hastaların yaklaşık %50-60'nı etkilediği düşünülmektedir (97). Android tipte yağ dağılımının oluşum mekanizmalarından biri de; erken gelişim aşamasında veya çocukluk çağında yüksek doz testosterona maruz kalınması sonucu oluştuğunu iddia etmektedir (98,99). Diğer ne sürülen mekanizma ise hiperinsülineminin adipositler üzerindeki doğrudan etkisi sonucu oluştuğu yönündedir (100).

Özellikle karın bölgesinde cilt altında, karın içi organların çevresinde yağlanma artışı dikkati çeker. Bu nedenle bel kalça oranındaki artış belirgindir. Gövdesel yağ birikimindeki artışta hiperandrojeneminin etkili olduğu ve abdominal obezitenin insülin direnci ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Epidemiyolojik alışmalar bu tür bir yağ dağılımının vücut ağırlığından bağımsız olarak insülin direnci, hiperlipidemi, tip 2 DM ve kardiovasküler hastalık açısından risk oluşturduğunu ortaya koymuştur (101,102).

Obezitenin, ovulasyon üzerine hormonal etkileri;

- 1) androjenlerin periferde östrojenlere aromatisasyonundaki artış,
- 2) SHBG düzeylerinin azalmasıyla artmış serbest östrojen ve testosteron seviyeleri
- 3) artan insülin düzeylerinin ovaryan stromal dokuda androjen üretimini uyarması olarak özetlenebilir (103).

Başlangıç kilosunun %5' inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinslinemiyi azaltmaktadır (7).

2.4. L-KARNİTİN METABOLİZMASI VE KLİNİK ÖNEMİ

L-karnitin bütün memeli türlerinde yaygın olarak bulunan ve yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda yaşamsal önemi olan bir non-protein aminoasit derivativesidir. L-karnitin vücutta esas olarak serbest karnitin şeklinde bulunur. İlk defa 1905 yılında et ürünlerinde keşfedilmiş ve kasın bir nitrojen üyesi olarak tanımlanmıştır (104). Bu tarihlerde Frankel ve arkadaşları tarafından *Tenebrio molitor* denen un kurtçukları larvası için bir büyüme faktörü olduğu ileri sürülen karnitin, keşfinden ancak 50 yıl sonra yağ asidi metabolizmasındaki rolünün saptanmasını takiben önem kazanmaya başlamış, son on yılda primer ve sekonder tip yetersizliği ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır (105). Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan, hücrelerin enerji deposu olarak bilinen mitokondri içine transportunu sağlayan, yani bu asitlerin mitokondriyal transmembranal hareketleri için taşıyıcı rolü oynayan ve dolayısıyla bu mevkide beta oksidasyonları için vasıta olan esansiyel bir maddedir (106,107,108). Karnitin yağ asitlerinin oksidasyonundaki görevi dışında aerobik karbonhidrat metabolizmasını facilitate eder, oksidatif fosforilasyon hızını artırır ve bazı organik maddelerin itrahını artırır (109,110).

2.4.1. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Vücudun L-karnitin gereksiniminin %75'i dışarıdan besinlerle, %25'i endojen biyosenteziyle sağlanır (11,111). Oral doz alımından sonra biyoyararlanımı çeşitlilik göstermektedir. En düşük %16-18 ve en yüksek %54-87 olarak bildirilmiştir. Karnitin barsaklardan aktif transportla absorbe olur. L-karnitin 2gr'dan fazla alınmasının bir anlamı yoktur. Çünkü karnitin'in mukozal absorpsiyonu yaklaşık 2 gr civarında doygunluk gösterir. Oral alımından yaklaşık 3,5 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Yarılanma ömrü 15 saattir. Karnitin'in eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla olmaktadır. L-karnitin plazma proteinlerine ya da albumine bağlanmaz (112). Dışarıdan besinlerle alınan karnitin'in en önemli kaynağı 100 gramı genellikle 200-800µmol karnitin içeren kırmızı ettir. Buna karşın, balık ve tavuğun 100 gramı 20-40µmol, 100 ml

süt, 20µmol karnitin içermektedir (113). Serum karnitin konsantrasyonu, hastaların yaş ve cinsiyetinden etkilenir. İnfantlarda ve kadınlarda serum değerleri daha düşüktür. Sağlıklı bireylerde serum karnitin düzeyi 30-65mikromol/L'dir (114). Kalp, iskelet kasları, yağ dokuları, epididimis ve seminal sıvı karnitinden zengindir.

2.4.2. BİYOKİMYASI

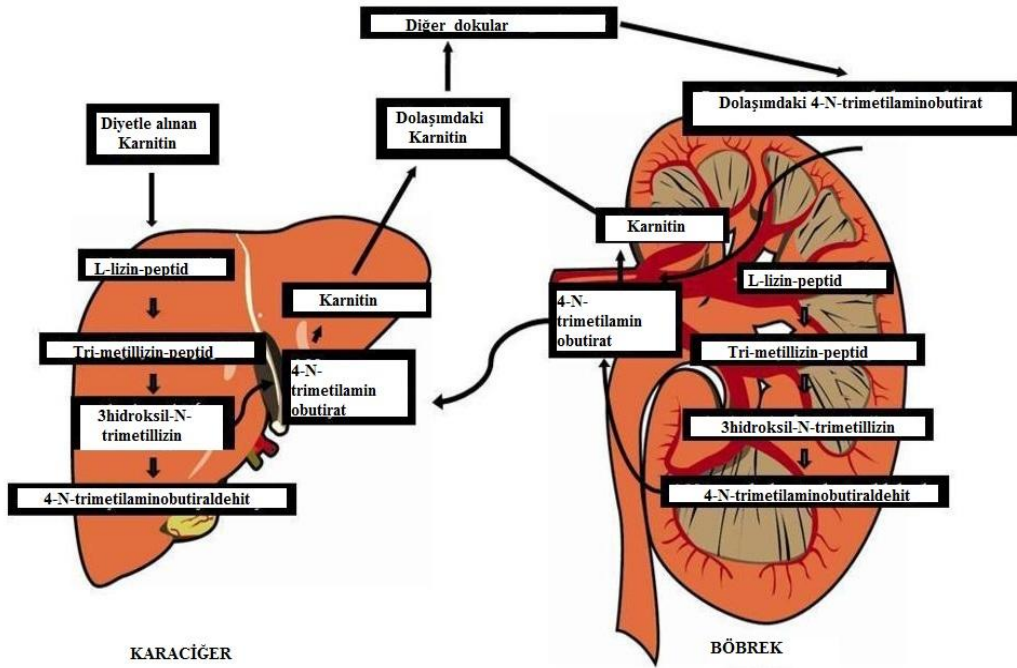
Karnitin "Beta hidroksi gama trimetil aminobütirik asit" formülünde olup kimyasal yapı olarak asetilkoline benzer. Bir asimetrik karbon atomuna sahip olması nedeniyle D ve L formlarına sahiptir. Dokularda sadece L formu sentez edilir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir (115,116). Karnitin içeriği hayvansal kaynaklı besinlerde yüksek iken bitkisel besinlerde düşük olması nedeniyle vejeteryan sıhhatli kişilerde endojen biyosentezi önem taşır. Vücut total karnitin stoğunun %98'i iskelet ve kalp kasında, %1,6'sı karaciğer ve böbreklerde, %0,6'sı ise ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Karnitinin radyoimmünojenik ve fluorometrik ölçüm yöntemleriyle biyolojik sıvılarda saptanması mümkündür (117). Karnitin ihtiyacı ya diyetten ya da öncelikle karaciğer ve böbrekte sentezi suretiyle karşılanır. Ancak en yüksek karnitin konsantrasyonuna sahip dokuların karnitini sentez etme yeteneği yoktur, karnitini kandan almak zorundadırlar.

2.4.3. BİYOSENTEZ

L-karnitin karaciğer, böbrek ve beyinde lizin ve metiyonin amino asitlerinden sentez edilir. Lizin karnitin'in karbon iskeletini sağlar. 4-N metil grubu metiyoninden sağlanır. Memelilerde bazı proteinler N-trimetillizin (TML) kalıntıları içerir. Bu lizin kalıntılarının N-metilasyonu kalmodulin, miyozin, aktin, sitokrom-C ve histon gibi proteinlerde translasyon sonrası bir olay olarak meydana gelir. Bu reaksiyon S-adenozil-metiyonini metil vericisi olarak kullanan, özel metil transferaz tarafından katalize edilir (118). Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için magnezyum, vitamin C, ferro demir, NAD ve FAD, piridoksin varlığı gereklidir (119). Proteinlerin lizozomal hidrolizi karnitin biyosentezinin ilk metaboliti olan TML'nin açığa çıkmasıyla sonuçlanır. TML 3-hidroksi TML (HTML) oluşturmak için TML dioksijenaz (TMLD) ile 3-pozisyonundan hidroksile edilir. HTML'den

HTML aldolaz (HTMLA) ile 4 trimetilaminobutiraldehit (TMABA) ve glisin oluşur. Bu reaksiyonun kofaktörü piridoksal-5-fosfattır. TMABA'nın TMABA dehidrojenaz (TMABA-DH) ile dehidrojenasyonu 4-N-trimetilaminobutirat (butirotetain) oluşumu ile sonuçlanır. Son adımda butirotetain L-karnitin oluşturmada için γ -butirotetain dioksinaz (BBD) ile 3-pozisyonunda hidroksile edilir (140).

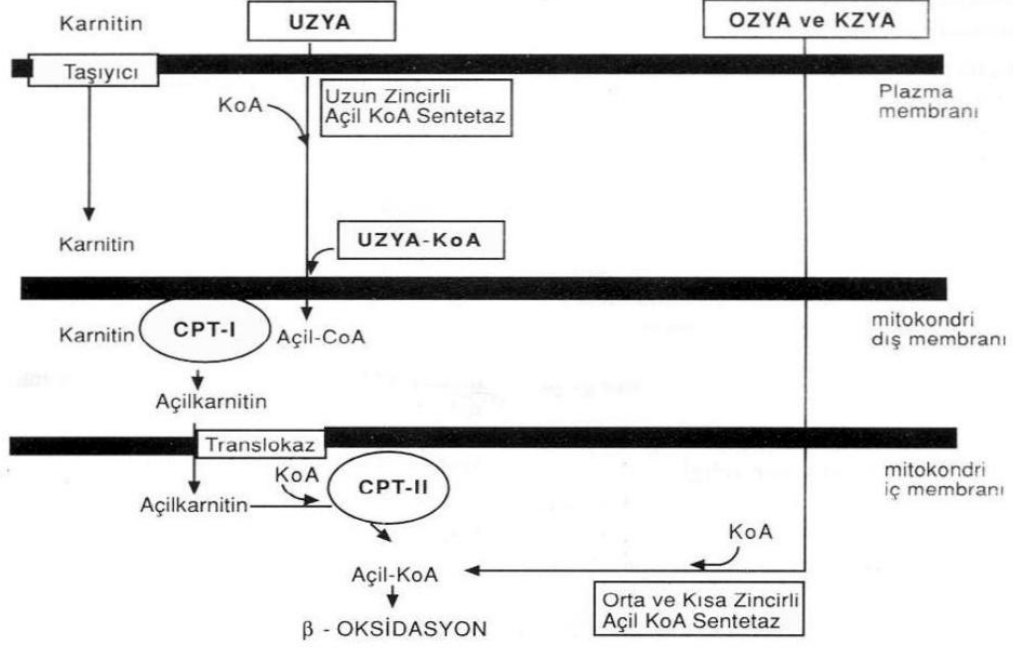
TMLD'nin etkinliği en fazla böbreklerde dir. Fakat aynı zamanda karaciğer, kalp, kas ve beyinde bulunur. HTMLA etkinliği ağırlıklı olarak karaciğerde bulunmuştur. Diğer dokularda HTMLA etkinliği düşüktür. TMABA'nın oksidasyon hızı en fazla karaciğerdedir. Bu etkinlik böbrekte de vardır. Fakat beyin, kalp ve kasta bu etkinlik düşüktür. Sadece böbrek, karaciğer ve beyin butirotetaini karnitine çevirme yeteneğindedir. BBD etkinliği böbrekte karaciğerden 3-16 kat daha fazladır. Beyindeki etkinlik karaciğerdeki etkinliğin %50'si kadardır (140).



Şekil-2 : Karnitin biyosentez ve metabolizması (140).

2.4.4. MİTOKONDRİDE YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU

Yağ asitlerinin katabolizması için ana yolak yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı ve beta oksidasyonudur.



Şekil-3 : Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı KZYA-kısa zincirli yağ asitleri, OZYA – orta zincirli yağ asitleri, UZYA- uzun zincirli yağ asitleri, CPT-I, II- karnitil palmitoil transferaz I, II (141).

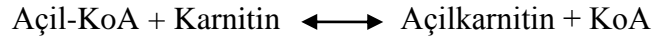
a. Hücreler tarafından kan dolaşımından çekilen serbest yağ asitlerinin önce hücre içinde açil-koA derivelerinin şekillenmesi suretiyle aktive edilmeleri gereği vardır. Hücrelerde yağ asidinin yapısına bağlı olarak iki aktive edici sistem bulunmaktadır:

1. "Endoplazmik retikulum açil-KoA sentetaz" enzimi (thiokinaz) uzun zincir yağ asitlerini (12 veya daha fazla karbon atomlu) aktive eder.

2. "Mitokondriyal iç membran açil-KoA sentetaz" enzimi orta zincir yağ asitleri (4-10 karbonlu) ve kısa zincir yağ asitlerini (asetat ve propiyonat) aktive eder. Kısa zincir yağ asitleri sitoplazmadan mitokondriye serbestçe geçebilirler. Ancak uzun zincir yağ asitleri geçemez, yani mitokondriyal membran aktive edilmiş uzun zincir açil-KoA esterlerine geçirgen değildir. Dış membranın

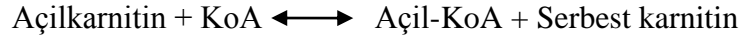
aşılabilmesi için adı geçen esterin karnitinle kombine olup açilkarnitine dönüşümü gereklidir (116,120,121).

b. Açilkarnitin oluşum reaksiyonu "Karnitin palmitoil transferaz-I (CPT-I)" enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzim yağ asitlerinin trigliseridlere dönüşümünde ara basamağı teşkil eden uzun zincir açil-koA'yı lipojenaz yolağından oksidasyon yolağına çekmeye çalışır. Mitokondrial dış membranda bulunan bu enzim uzun zincir açilkoA' yı açilkarnitine dönüştürür (121,122).



c. Açilkarnitinin mitokondriyal iç membrandan geçişine mitokondriyal translokaz enzimleri aracılık ederler. Bunlar hem serbest karnitinin hem de esterlerinin membranlarda her iki yöne transportunu sağlarlar. Karnitin-açilkarnitin translokaz enzimi iç membran karnitin değişim transporter'ı gibi hareket eder, açilkarnitin içeri taşınır.

d. İç membran iç yüzeyinde bulunan "Karnitin palmitoil transferaz-II (CPT-II)" enzimi, bu yüzeye transloke olan açil grubunun KoA havuzundan çekilen KoA'ya transferini katalize eder, mitokondriyal matrikste tekrar açil-KoA şekillenir, karnitin açığa çıkar.



e. Açil-KoA beta oksidasyona uğrar, oluşan asetil-KoA krebs veya sitrik asit siklusuna dahil olur, bir seri reaksiyon sonucu enerji oluşur. Serbest karnitin ise sonra plazmaya döner ve tekrar yeni bir uzun zincir açil-KoA ile reaksiyona girebilir. Yağ asidi oksidasyonu sonucu ATP oluşur, bu oksidasyon esnasında da ATP'ye ihtiyaç vardır. Özetle karnitin, hücrede sitoplazmada mevcut uzun zincirli yağ asitlerinin, beta oksidasyonun cereyan ettiği mitokondriyal matrikse transportunda esansiyel rol oynamaktadır. İntramitokondriyal olarak oluşan kısa zincir açil rezidülerinin eliminasyonu ve fizyolojik olmayan bazı bileşiklerin (benzoik, pivolik asitler) eliminasyonu ve yakalanmasında da rol oynayan karnitin, ayrıca mitokondri içinde pirüvatın sitrik aside dönüşümünü sağlayan "pirüvat dehidrogenaz" enzimi ile yine mitokondri içinde ATP/ADP değişimini kontrol eden "adenine nükleotid translokaz" enzimlerinin aktivitelerini de düzenler.

2.4.5. KARNİTİN EKSİKLİĞİ

Besinlerden ileri gelen karnitin eksikliğine seyrek rastlanılır. Özellikle biyosentezinin bozulması aşırı eliminasyonu ya da harcanmasından kaynaklanır. Bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kanda organik asitlerin artması, karnitin harcanmasını artırabilmektedir. Prematüre bebeklerde karnitin eksikliğine rastlanmaktadır.

2.4.5.1. Primer karnitin eksikliği

Nadir görülen bazı kalıtsal hastalıklarda ortaya çıkar; yağın iskelet kası ve kalp kasında depolanmasına, miyopati, kardiyomiyopati, karaciğer bozukluğu, ketojenezin bozulması ve açlık sırasında hipoglisemiye neden olur (123). Kas güçsüzlüğü, kramplar, egzersiz sonrası miyoglobulinemi görülebilir. Kronik karnitin eksikliğinde miyasteni, hipotoni veya letarji olabilir (119). Serum karnitini ($< 5-10 \mu\text{M}$) ve doku karnitini çok düşüktür ($< \%5$) (124).

2.4.5.2. Sekonder karnitin eksikliği

Böbrek tubulus lezyonları, hemodiyaliz, barsak rezeksiyonları, ciddi enfeksiyonlar ve karaciğer hastalıkları nedeniyle karnitin kaybının aşırı derecede artmasına bağlı olarak (119,123) veya bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kanda organik asitlerin artması sonucu karnitin kullanımının artmasına bağlı olarak gelişir (123). Kanser, diyabet, Alzheimer ve kalp yetmezliğinde de karnitin eksikliği görülür. Sekonder eksiklikte serum karnitin düzeyi $20 \mu\text{M}$ 'den küçüktür (119).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni

Bu prospektif, klinik çalışma Mayıs 2011 ve Eylül 2011 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'da gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WMA) HELSİNKİ Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği HAWAİİ Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kuralları'na uyulmuştur. Ayrıca çalışma öncesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan Etik Kurul onayı alınmıştır.

Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan kadınlara, yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul eden olguların yazılı ve sözlü onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta grubu, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Jinekoloji polikliniğine tüylenme artışı, infertilite ve/veya adet düzensizliği şikayetleri ile başvuran 17 ile 50 yaş arasındaki kadın hastalar arasından seçildi. Toplam 60 PKOS tanısı almış hasta ve 28 sağlıklı ve gönüllü kadın çalışmaya dahil edildi. PKOS'lu hastalar VKİ'e göre obez ve obez olmayan olmak üzere ayrıca 2 gruba ayrıldı.

Çalışmamızda katılımcılar 3 gruba ayrıldı. Bunlar;

1. grup; polikistik over sendromu olup, obez olmayanlar ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) (olgu sayısı 34)

2. grup; polikistik over sendromu olup, obez olanlar ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (olgu sayısı 26)

3. grup; sağlıklı kontrol grubunda obez olmayanlar ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) (olgu sayısı 28)' dir.

PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam ESHR/ASRM tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu (16).

1. Oligo- veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Tanı; polikistik over sendromlu hasta gruplarında diğer etiyolojik nedenler (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, tiroid bezinin hastalıkları, prolaktinoma) ekarte edildikten sonra, Rotterdam ASRM/ESHRE tanı kriterlerinden en az ikisinin varlığıyla konuldu.

Oligo-anovulasyon, klinik olarak oligo-amenore (yılda 6'dan az sayıda adet görme veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle adet görememe) varlığı ile belirlendi.

Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsutizm ve/veya akne varlığı esas alındı. Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemi kullanılarak, hastaların hirsutizm skoru belirlendi. Skoru 8'in üzerinde olan vakalarda, klinik olarak hiperandrojenizm olduğu kabul edildi.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalık, tiroid hastalığı, hipertansiyon, diyabet, malignite, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, akut ya da kronik enfeksiyon, romatolojik inflamatuvar hastalık), son 6 ay içerisinde oral kontraseptif ajan veya antidiyabetik, antihipertansif, antiobezite, antihiperlipidemik, glukokortikoid, ovulasyon indüksiyonu gibi tedavi ajanlarından herhangi birini kullanan olgular çalışma dışında tutuldu.

Kontrol grubu, klinik olarak adet düzensizliği ve hirsutizmi bulunmayan, biyokimyasal olarak hiperandrojenizm tespit edilmemiş, yaşları hasta grubu ile uyumlu, vücut kitle indeksleri $<30\text{kg/m}^2$ olan, kontrol amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. jinekoloji polikliniğine gelen sağlıklı gönüllü kadınlardan oluşturuldu. Ayrıca infertilite nedeni polikliniğe başvuran ve hiçbir patoloji saptanmayan hastalarda kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve vücut ağırlıkları (kg) ölçülerek, kg/m^2 cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Bel çevresi; umblikus noktası esas alınarak, kalça çevresi; büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel /

kalça oranları hesaplandı. Hastaların vücut ağırlıkları ve vücut yağ oranları biyoempedans yöntemiyle Beurer, BG 55, Almanya marka tartı ile belirlendi.

Tüm olgulardan, erken foliküler fazda (adetin 2-5. günlerinde) 8-12 saat açlık sonrasında, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, TSH, prolaktin, LH, FSH, total testosteron, estradiol (E2), DHEAS, 17-OH Progesteron, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT, L-karnitin serum düzeylerine bakmak için antekubital bölgeden venöz kan örnekleri alındı.

L-Karnitin dışındaki parametreler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD. Laboratuvarında hemen çalışıldı. L-Karnitin için alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilip, serumları ayrılarak – 80 °C' de saklandı.

Adrenal bez veya overyan tümörü düşündürecek ölçüde total testosteron (>200 ng/dl) ve DHEAS (>800 µg/dl) yüksekliği olguların hiçbirinde saptanmadı. Çalışmaya alınan tüm olguların tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi.

3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Human Total L-Karnitin düzeyi, Cusabio Biotech marka (Wuhan, Hubei Province, P.R. China) Elisa kiti ile Trinity Biotech Captia Reader (Wicklow/ IRELAND) cihazında okutuldu.

Glukoz, AST, ALT, BUN, kreatinin düzeyleri Cobas 6000 C501 otoanalizöründe, 'Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, GERMANY' kiti ile çalışıldı.

İnsülin, TSH, prolaktin, FSH, LH, estradiol, total testosteron, DHEAS düzeyleri, elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle 'Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, GERMANY' kiti Cobas 6000 E601 analizöründe okutuldu.

17-OH Progesteron düzeyi, enzim immün assay yöntemi kullanılarak, 'Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, GERMANY' kitler ile Trinity Biotech Captia Reader (Wicklow/ IRELAND) cihazında çalışıldı.

HOMA-IR (Homeostasis model assesment) oranı, olguların insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanıldı.

HOMA-IR: [Açlık plazma glukozu (mg/dL) x açlık plazma insülin (μ IU/mL)] / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR'nin 2,7 üzerindeki değerleri insülin direnci olarak kabul edildi (91).

3.3. Ultrasonografik Ölçüm

Hastaların ultrasonografik değerlendirmeleri, transvajinal veya transabdominal USG kullanılarak yapıldı. Polikistik over görünümü tanısı, 2003 Rotterdam konsensus kararı tanımlamasına göre, en az bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması kriterine göre konuldu.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) kullanılarak değerlendirildi. Veriler tanımlayıcı istatistik ile özetlendi. Verilerin dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Dağılımı normal olan verilerin ikili grup karşılaştırması Student *t* testi ile yapıldı. Çoklu gruplar arasında ise One-Way ANOVA kullanıldı. One-Way ANOVA'da anlamlı fark saptananların ikili grup karşılaştırmaları için PostHoc analizi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan verilerin karşılaştırmasında ise, ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmaları içinse Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki korelasyon analizi Pearson's Correlation testi ile yapıldı. Sonuçlar %95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık ise $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya PKOS tanısı almış 60 hasta ile sağlıklı gönüllü 28 olgu dahil edildi.

Çalışmaya; 26 obez, 34 obez olmayan PKOS'lu hasta ve kontrol grubu için 28 obez olmayan ek hastalığı bulunmayan sağlıklı, gönüllü kadın dahil edildi. Tüm PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo-V: Tüm PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	PKOS (n=60) Ort±SD	Kontrol (n=28) Ort±SD	P
Yaş (yıl)	24,0±5,3	24,9±6,6	0,499
Boy (cm)	156±21,0	159±6,0	0,409
Kilo (Kg)	68,9±15,1	58,5±7,1	<0,001
VKI (kg/ m ²)	27,2±6,1	22,9±2,9	<0,001
Bel (cm)	80,5±16,8	75,2±10,3	0,130
Kalça (cm)	103±9,8	101±8,8	0,509
Bel/Kalça	0,78±0,07	0,73±0,05	0,009
Başvuru nedeni , n(%)			
İnfertilite	8(13,3)	5(17,9)	0,748
Hirsutizm	44(73,3)	1(3,6)	<0,001
Adet düzensizliği	48(80)	5(17,9)	<0,001
Adet düzeni , n(%)			<0,001
Normal	18(30,0)	28(100)	
Oligomenore	37(61,7)	-	
Amenore	4(6,7)	-	
Diğer	1(1,7)	-	
Ferriman-Gallwey skoru	14,8±7,1	1,2±1,7	<0,001

VKI: Vücut Kitle İndeksi.

Tüm PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, boy, bel ve kalça ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, PKOS'lu hasta grubunda kilo ($p<0,001$), VKI ($p<0,001$) ve bel/kalça oranı ($p=0,009$) anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hastaların başvuru nedenleri açısından gruplar incelendiğinde ise infertilite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yok iken, hirsutizm ($p<0,001$) ve adet düzensizliği ($p<0,001$) oranları PKOS'lu hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti. Yine Ferriman-Gallwey skoru PKOS'lu hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti($p<0,001$).

Obez olan PKOS, obez olmayan PKOS ve Kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo-VI'da verilmiştir.

Tablo-VI: Obez olan ve obez olmayan PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Obez olmayan PKOS (n=34) Ort±SD	Obez PKOS (n=26) Ort±SD	Kontrol (n=28) Ort±SD	P
Yaş (yıl)	23,8±5,3	24,3±5,4	24,9±6,6	0,766
Boy (cm)	155±27,7	157±5,3	159±6,0	0,180
Kilo (Kg)	59±6,7	81,8±13,1	58,5±7,1	<0,001
VKI (kg/ m ²)	22,8±2,6	33,0±4,5	22,9±2,9	<0,001
Bel (cm)	71,5±14,7	92,3±11,2	75,2±10,3	<0,001
Kalça (cm)	98,1±7	109±9,2	101±8,8	<0,001
Bel/Kalça	0,74±0,05	0,83±0,08	0,73±0,05	<0,001
Başvuru nedeni, n(%)				
İnfertilite	3(8,8)	5(19,2)	5(17,9)	0,454
Hirsutizm	27(79,4)	17(65,4)	1(3,6)	<0,001
Adet düzensizliği	28(82,4)	20(76,9)	5(17,9)	<0,001
Adet düzeni, n(%)				<0,001
Normal	9(26,5)	9(34,6)	28(100)	
Oligomenore	21(61,8)	16(61,5)	-	
Amenore	3(8,8)	1(3,8)	-	
Diğer	1(2,9)	-	-	
Ferriman-Gallwey skoru	15,4±6,6	14±7,8	1,2±1,7	<0,001

VKI: Vücut Kitle İndeksi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortamlarına bakıldığında obez olmayan PKOS grubunda $23,8 \pm 5,3$, obez olan PKOS grubunda $24,3 \pm 5,4$ ve kontrol grubunda $24,9 \pm 6,6$ olarak saptanmıştır. Obez olmayan PKOS'lu hasta grubu, obez olan PKOS'lu hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında hastaların yaşları ve boyları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Her üç grubun kilo ($p < 0,001$), VKI ($p < 0,001$), bel ($p < 0,001$), kalça ($p < 0,001$) ve bel/kalça oranları ($p < 0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Grupların obez olup olmamasına göre sınıflanması nedeniyle aradaki anlamlı fark beklenen bir bulguydu.

Hastalar başvuru nedenleri açısından değerlendirildiğinde obez olmayan hasta grubundaki hastaların 3'ünde (%8,8) infertilite, 27'sinde (%79,4) hirsutizm ve 28'inde (%82,4) adet düzensizliği şikayeti mevcuttu. Obez olan hasta grubununun ise 5'inde (%19,2) infertilite, 17'sinde (%65,4) hirsutizm ve 20'sinde (%76,9) adet düzensizliği şikayeti varken kontrol grubunda ise hastaların 5'inde (%17,9) infertilite, 1'inde (%3,6) hirsutizm ve 5'inde (%17,9) adet düzensizliği şikayeti mevcuttu. Her üç grup başvuru nedenleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında infertilite açısından anlamlı fark saptanmazken, hirsutizm ($p < 0,001$) ve adet düzensizliği ($p < 0,001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması nedeniyle ikili grup karşılaştırmaları yapılmış ve obez olan PKOS'lu hastalar ve obez olmayan PKOS'lu hastalar kıyaslanmıştır. Her iki grup adet düzensizliği ve hirsutizm açısından değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi.

Adet düzeni açısından gruplar incelendiğinde obez olmayan PKOS' lu hastaların 9'u (%26,5) normal adet düzenine sahipken, 21'inde (%61,8) oligomenore, 3'ünde (%8,8) amenore mevcuttu. Obez olan PKOS'lu hastaların ise 9'unda (%34,6) normal adet düzeni saptanırken 16'sında (%61,5) oligomenore ve 1'inde (%3,8) amenore saptandı. Kontrol grubu irdelendiğinde hastaların tamamı (%100) normal adet düzenine sahipti. Adet düzeni açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Her üç grup Ferriman-Gallwey skoru

açısından değerlendirildiğinde yine gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tablo-VII: Tüm PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri.

Değişkenler	PKOS (n=60) Ort±SD	Kontrol (n=28) Ort±SD	P
FSH (mIU/ml)	5,9±1,5	6,3±1,3	0,259
LH (mIU/ml)	8,0±4,5	6,5±3,5	0,137
TSH (µIU/ml)	1,9±1,0	2,1±0,9	0,562
Prolaktin (ng/ml)	14,1±5,7	16,5±7,5	0,158
Estradiol (pg/ml)	51,2±30,8	60,8±58,1	0,349
Total Testosteron (ng/dl)	37,0±14,5	31,3±15,9	0,106
DHEAS (µg/dl)	252±111	209±101	0,090
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,0±0,8	0,8±0,2	0,405
İnsülin direnci, n(%)			0,032
Evet	24(40)	5(17,9)	
Hayır	36(60)	23(82,1)	
HOMA	3,3±4,0	2,0±0,9	0,119
L-karnitin(µmol/L)	25,18±13,71	42,99±18,11	<0,001

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA: Homeostatic Model Assessment.

Tüm PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri incelendiğinde gruplar arasında FSH, TSH, Prolaktin, Estradiol, Total testesteron, DHEA ve 17-OH Progesteron açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca LH düzeyi PKOS'lu hastalarda daha yüksek düzeyde saptanmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p=0.137$).

Grupların insülin dirençleri incelendiğinde PKOS'lu hastaların 24'ünde (%40) insülin direnci mevcutken kontrol grubunda 5 hastada (%17,9) insülin direnci mevcuttu. PKOS'lu hastalarda insülin direnci oranı istatistiksel olarak

anlamli düzeyde daha yuksekti (p=0,032). HOMA indeksleri acısından ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamli düzeyde degildi.

L-karnitin düzeyi ise PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamli oranda daha dusuk saptanmistir (p<0,001).

Tablo-VIII: Obez olan ve obez olmayan PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal ozellikleri.

Değişkenler	Obez olmayan PKOS (n=34) Ort±SD	Obez PKOS (n=26) Ort±SD	Kontrol (n=28) Ort±SD	P
FSH (mIU/ml)	5,9±1,5	5,9±1,4	6,3±1,3	0,522
LH (mIU/ml)	8,7±4,8	7,2±3,9	6,5±3,5	0,187
TSH (µIU/ml)	2,0±1,0	1,9±1,0	2,1±0,9	0,830
Prolaktin (ng/ml)	14,2±6,4	13,9±4,7	16,5±7,5	0,369
Estradiol (pg/ml)	49,3±32,8	53,6±28,3	60,8±58,1	0,484
Total Testesteron (ng/dl)	37,9±16,1	35,8±12,4	31,3±15,9	0,238
DHEAS (µg/dl)	248±97	257±129	209±101	0,228
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,0±0,7	1,1±0,9	0,8±0,2	0,481
İnsülin direnci, n(%)				<0,001
Evet	5(14,7)	19(73,1)	5(17,9)	
Hayır	29(85,3)	7(26,9)	23(82,1)	
HOMA	1,92±1,51	5,2±5,4	2,0±0,9	<0,001
L-karnitin(µmol/L)	27,48±13,47	22,13±13,67	42,99±18,11	<0,001

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA: Homeostatic Model Assessment.

Her üç grup hormon profili açısından değerlendirildiğinde ise gruplar arasında FSH, LH, TSH, Prolaktin, Estradiol, Total testesteron, DHEAS ve 17-OH Progesteron açısından istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı.

Gruplar arasında HOMA indeksi açısından istatistiksel olarak anlamli düzeyde (p<0,001) fark saptanırken grupların insulin direnci oranlarına bakıldığında obez olmayan PKOS grubundaki hastaların 5'inde (%14,7), obez olan PKOS hastalarının 19'unda (%73,1) ve kontrol grubundaki hastaların ise 5'inde

(%17,9) insülin direnci mevcuttu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). L-karnitin açısından gruplar irdelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Bu nedenle ikili grup karşılaştırmaları yapılmıştır.

Tablo-IX: Obez olan PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri.

Değişkenler	Obez PKOS (n=26) Ort±SD	Kontrol (n=28) Ort±SD	P
FSH (mIU/ml)	5,9±1,4	6,3±1,3	0,278
LH (mIU/ml)	7,2±3,9	6,5±3,5	0,500
TSH (µIU/ml)	1,9±1,0	2,1±0,9	0,541
Prolaktin (ng/ml)	13,9±4,7	16,5±7,5	0,136
Estradiol (pg/ml)	53,6±28,3	60,8±58,1	0,710
Total Testosteron (ng/dl)	35,8±12,4	31,3±15,9	0,261
DHEAS (µg/dl)	257±129	209±101	0,138
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,1±0,9	0,8±0,2	0,210
İnsülin direnci, n(%)			<0,001
Evet	19(73,1)	5(17,9)	
Hayır	7(26,9)	23(82,1)	
HOMA	5,2±5,4	2,0±0,9	<0,001
L-karnitin(µmol/L)	22,13±13,67	42,99±18,11	<0,001

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA: Homeostatic Model Assessment.

Obez olan PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubu hormon profili açısından değerlendirildiğinde ise gruplar arasında FSH, TSH, Prolaktin, Estradiol, Total testesteron, DHEAS ve 17-OH Progesteron açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. LH düzeyleri değerlendirildiğinde obez olan PKOS'lu hasta grubunda LH düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

İnsülin direnci ve HOMA indeksleri değerlendirildiğinde hem İnsülin direnci oranı hemde HOMA indeksi obez olan PKOS'lu hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$).

L-karnitin düzeyi ise obez olan PKOS'lu hasta grubunda (Ort.±SD: 22,13±13,67µmol/L) kontrol grubuna göre (Ort.±SD: 42,99±18,11µmol/L) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü (p<0,001).

Tablo-X: Obez olmayan PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri.

Değişkenler	Obez olmayan PKOS (n=34) Ort±SD	Kontrol (n=28) Ort±SD	P
FSH (mIU/ml)	5,9±1,5	6,3±1,3	0,360
LH (mIU/ml)	8,7±4,8	6,5±3,5	0,076
TSH (µIU/ml)	2,0±1,0	2,1±0,9	0,666
Prolaktin (ng/ml)	14,2±6,4	16,5±7,5	0,205
Estradiol (pg/ml)	49,3±32,8	60,8±58,1	0,240
Total Testosteron (ng/dl)	37,9±16,1	31,3±15,9	0,117
DHEAS (µg/dl)	248±97	209±101	0,131
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,0±0,7	0,8±0,2	0,771
İnsülin direnci, n(%)			
Evet	5(14,7)	5(17,9)	0,744
Hayır	29(85,3)	23(82,1)	
HOMA	1,92±1,51	2,0±0,9	0,796
L-karnitin(µmol/L)	27,48±13,47	42,99±18,11	<0,001

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA: Homeostatic Model Assessment.

Obez olmayan PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubu değerlendirildiğinde, hormon profili açısından gruplar arasında FSH, TSH, Prolaktin, Estradiol, Total testesteron, DHEAS ve 17-OH Progesteron için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca gruplar arasında insulin direnci ve HOMA indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı. LH düzeyi obez olmayan PKOS'lu hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır (p=0.076).

L-karnitin düzeyi ise obez olmayan PKOS'lu hasta grubunda (Ort.±SD: 27,48±13,47µmol/L) kontrol grubuna göre (Ort.±SD: 42,99±18,11µmol/L) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü (p<0,001).

Tablo-XI: Obez olan ve obez olmayan PKOS'lu hasta gruplarını biyokimyasal özellikleri.

Değişkenler	Obez olmayan PKOS (n=34) Ort±SD	Obez PKOS (n=26) Ort±SD	P
FSH (mIU/ml)	5,9±1,5	5,9±1,4	0,868
LH (mIU/ml)	8,7±4,8	7,2±3,9	0,223
TSH (µIU/ml)	2,0±1,0	1,9±1,0	0,849
Prolaktin (ng/ml)	14,2±6,4	13,9±4,7	0,819
Estradiol (pg/ml)	49,3±32,8	53,6±28,3	0,451
Total Testosteron (ng/dl)	37,9±16,1	35,8±12,4	0,593
DHEAS (µg/dl)	248±97	257±129	0,762
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,0±0,7	1,1±0,9	0,419
İnsülin direnci, n(%)			<0,001
Evet	5(14,7)	19(73,1)	
Hayır	29(85,3)	7(26,9)	
HOMA	1,92±1,51	5,2±5,4	<0,001
L-karnitin(µmol/L)	27,48±13,47	22,13±13,67	0,078

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA: Homeostatic Model Assessment.

Obez olan ve obez olmayan PKOS'lu hasta grupları hormon profili açısından değerlendirildiğinde ise gruplar arasında FSH, LH, TSH, Prolaktin, Estradiol, Total testesteron, DHEAS ve 17-OH Progesteron açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İnsülin direnci ve HOMA indeksleri değerlendirildiğinde hem İnsülin direnci oranı hemde HOMA indeksi obez olan PKOS'lu hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti (p<0,001, p<0,001). Obez olmayan PKOS'lu hastaların %14,7'sinde insülin direnci mevcutken, obez olan PKOS'lu hastaların %73,1'inde insülin direnci izlenmiştir.

L-karnitin açısından değerlendirildiğinde ise obez olmayan PKOS'lu hasta grubunda (Ort.±SD: 27,48±13,47µmol/L), obez olan PKOS'lu hasta grubuna göre (Ort.±SD: 22,13±13,67µmol/L) L-karnitin düzeyi daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır (p=0,078).

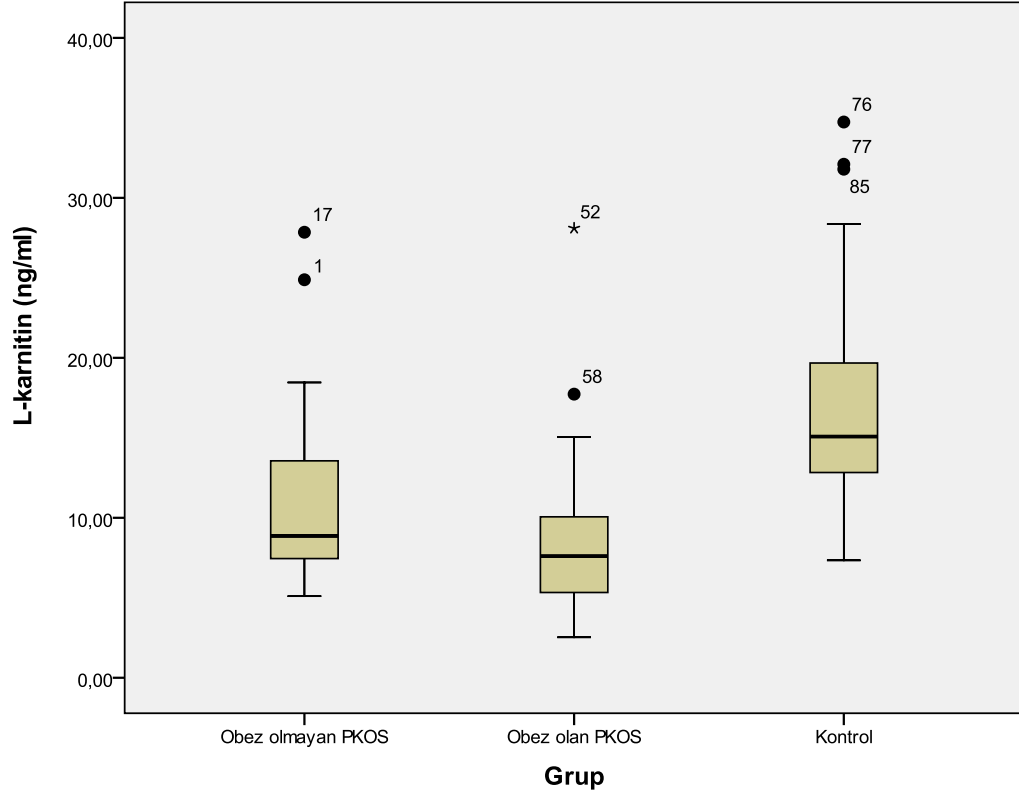
Tablo-XII: PKOS'lu hasta grubunda serum L-karnitin düzeyinin yaş ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi

Değişkenler	r	P
Yaş (yıl)	0,052	0,692
VKI (kg/m ²)	-0,301	0,020
Bel / Kalça oranı	-0,149	0,254
FSH (mIU/ml)	0,052	0,690
LH (mIU/ml)	0,189	0,148
TSH (µIU/ml)	-0,093	0,480
Prolaktin (ng/ml)	0,165	0,208
Estradiol (pg/ml)	0,231	0,076
Total Testosteron (ng/dl)	0,028	0,833
DHEAS (µg/dl)	0,169	0,197
17-OH Progesteron (ng/ml)	0,081	0,538
HOMA indeksi	-0,413	0,001

VKI: Vücut Kitle İndeksi, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA: Homeostatic Model Assessment.

Tüm PKOS'lu hastalar değerlendirildiğinde L-karnitin düzeyi ile VKI (r=-0,301, p=0,020) ve HOMA indeksi arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,413, p=0,001). Yaş, Bel/Kalça oranı, FSH, TSH, LH, Prolaktin, Estradiol, Total testesteron, DHEAS ve 17-OH Progesteron açısından ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Şekil-4 : L-karnitin düzeyinin sırasıyla obez olmayan PKOS, obez PKOS ve kontrol gruplarındaki dağılımı



V. TARTIŞMA

PKOS; perimenarşial dönemde semptom veren fakat intrauterin hayatta başladığı düşünölen ve fetusların bu dönemde fazla miktarda androjenizme maruz kaldıkları yönünde çalışmaların bulunduğu bir sendromdur (24,25). Reprodüktif yaş grubundaki kadınlarda en sık görölen endokrinopati olduğu bilinmektedir. 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterleri hastalığın bulgularının peripubertal dönemde başladığını bildirmektedir. Fakat bu dönem hipotalamo-pituiter-overyal (HPO) aksın matürasyonunun tam olmaması ve hastalığın en sık başvuru nedeni olan adet düzensizliğinin fizyolojik olarak sık görölmesi nedeniyle yanlış tanı konulmasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda tüm PKOS'lu hastaların yaş ortalaması 24±5 yaş olarak bulunmuştur. Elting ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PKOS'lu hastaların foliköl kohortunun azalmış büyüklüğüne ve azalmış insüline bağılı olarak genelde yaşlandıkça düzenli menstrüel sikluslar görmeye başladıkları gösterilmiştir (125). Bu nedenle ileri yaştaki PKOS'lu hastaların adet düzensizliği oranlarındaki azalma nedeniyle poliklinik başvuru oranlarının azaldığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının nisbeten küçük olma sebebinin de bu durum nedeniyle olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda tüm PKOS'lu hastaların VKI, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri ve bel / kalça oranları kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bu durum grupların hastaların obezite durumlarına göre sınıflanmış olmasının yanında, obezite probleminin PKOS'lu hastalarda sık rastlanan bir komponent olmasının da etkisi vardır. Ayrıca yapılan çalışmalar da android tipte yağ dağılımının PKOS'un özelliklerinden olduğunu göstermektedir (126).

PKOS'lu olguların en sık başvuru nedeni adet düzensizliğidir. Bu genellikle düzensiz ovulasyon sonucu oligo-amenore şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastaların yaklaşık %75'inde menstrüel disfonksiyon bildirilirken, hastaların %20 civarındaki bir kısmı da normal menstrüel siklus saptanabilmektedir (63,64). Bizim çalışmamızda ise hastaların % 70,1'inde klinik olarak adet düzensizliği olduğu saptanmıştır. Bu hastaların % 61,7'sinde oligomenore, %6,7'sinde amenore tespit edilmiştir. Çalışmamız literatür ile uyumlu şekilde PKOS'lu hastaların en sık adet düzensizliğinden yakındıklarını

göstermektedir. Adet düzensizliğinin obezite ile ilişkisi irdelendiğinde ise, obez PKOS'lu ve obez olmayan PKOS'lu hastalar arasında adet düzensizliği oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Obezite ile adet düzensizliği arasındaki ilişkinin ortaya konulması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

PKOS'lu hastalarda diğer nedenler dışlandığında en sık ikinci başvuru nedeni klinik hirsutizmdir. Azziz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hirsutizmin genellikle ergenlik döneminde ve 20'li yaşlarda başladığı ve giderek şiddetlendiği belirtilmiş, anovulatar kadınların %70 'inde hirsutizm geliştiği tespit edilmiştir (127). Goldzicher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABD'deki PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde hirsutizm görülürken, Aono ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise Japon hastaların %10-20'sinde hirsutizm görüldüğü saptanmıştır (128,129). Farklı toplumlardaki farklı oranlardaki hirsutizmin nedeni olarak cilt 5- α redüktaz aktivitesinde genetik olarak belirlenmiş farklılıklar sorumlu tutulmaktadır. Bizim çalışmamızda ise tüm PKOS'lu hastalar incelendiğinde, hastaların %73,3'ünde Modifiye Ferriman-Gallwey skoru ile değerlendirilmiş klinik hirsutizm saptanmıştır. Obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalar arasında ise klinik hirsutizm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

PKOS'lu hastalarda infertilite oranı yüksek seviyelerde olup, çalışmamızda PKOS'lu hastalarda infertilite oranı %13,3 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ki düşük infertilite oranı PKOS'lu hastaların çoğunluğunun evli olmamasına rağmen bu gruba dahil edilmesi nedeniyledir. Bu nedenle infertilite oranları konusunda sağlıklı veriler elde edilememiştir. Ayrıca kontrol grubuna dahil edilen hastalar arasında jinekoloji polikliniğine infertilite nedeniyle başvuran fakat hiçbir patoloji saptanmayan sağlıklı kişilerinde olması nedeniyle bu grupta %17,9 oranında infertilite izlenmektedir. Bu hastalar açıklanamayan infertilite hastalarıdır. PKOS'da infertilite sıklığının tespiti için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

PKOS'lu hastalarda hirsutizm, hiperandrojenizm yada kıl foliküllerinin normal seviyedeki androjenlere artmış hassasiyetinin sonucu olarak ortaya

çıkabilmektedir. Wild ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 138 PKOS'lu hastada serbest testesteron, androstenedion, DHEAS ve total testesteron düzeyleri araştırılmış ve hastaların %93'ünde en az bir androjen düzeyinde yükseklik saptandığı rapor edilmiştir. En fazla serbest testesteron ve androstenedion düzeyleri yüksek bulunurken, DHEAS hastaların %59'unda, total testesteron ise %40-43'ünde yüksek düzeyde saptanmıştır (130). Bizim çalışmamızda ise DHEAS ve Total testesteron düzeyleri PKOS'lu hastalarda daha yüksek düzeylerde saptanmakla beraber, kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Hastaların mFG skorları PKOS'lu grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken, androjen düzeylerindeki farkın anlamlı bulunmaması, çalışmamızda değerlendirilmeyen serbest androjen düzeylerinin yüksekliği, SHBG düzeylerinde düşüklük yada genetik olarak 5- α redüktaz aktivitesinde fazlalığa bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Nitekim 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri'inde de biyokimyasal olarak androjen yüksekliği olmaksızın hirsutizm varlığı tanı kriteri olarak kabul edilmiş ve 'klinik hiperandrojenizm' olarak isimlendirilmiştir (16).

İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi PKOS'nun önemli bir özelliği olmakla beraber patogenezinde de major rol oynamaktadır. İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından (131) bir çok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir (132). Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'da görülen insülin direncinin sebebini açıklamamaktadır (132). Ayrıca her PKOS'lu hastada insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda PKOS hastalarında %70'e varan oranda insülin direnci saptanabileceği bildirilmiştir (133,134). Dunaif ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS'lu hastaların % 30'unda insülin direnci saptanırken, %8'inde insülin bağımsız diyabet saptanmıştır (132). Bizim çalışmamızda ise insülin direncinin değerlendirilmesinde HOMA indeksi kullanılmış ve 2,7 üzerindeki değerler pozitif olarak alınmıştır. Tüm PKOS'lu hastalar değerlendirildiğinde hastaların %40'ında , kontrol grubuna göre (%17,9) anlamlı düzeyde yüksek oranda insülin direnci tespit

edilmiştir. Ayrıca obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalar değerlendirildiğinde de obez olan grupta anlamlı düzeyde (%73,1) yüksek oranda insülin direnci saptanmıştır. Bu bulgular insülin direnci ile obezitenin güçlü bir şekilde pozitif ilişkisini doğrular niteliktedir. Fakat obez olmayan PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında ise insülin direnci açısından anlamlı fark bulunmaması, PKOS'lu hastalarda obezitenin bir sonucu olarak mı insülin direnci geliştiği yada PKOS'un patogenezi nedeniyle mi insülin direnci oluştuğu konusunda tereddüt yaratmaktadır. Ayrıca literatürde HOMA indeksinin obez PKOS'lu hastalarda insülin direncini tespit etmek için iyi bir tarama yöntemi olduğu, normal kilolu PKOS'lularda ise uygun bir tarama yöntemi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (135). Bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu kanısındayız.

L-karnitin yağ asiti metabolizmasında önemli bir rol oynayarak enerji üretimine katkıda bulunan yaşamsal bir kuarterner amonyum bileşimidir. Ayrıca karnitin, asetil gruplarının mitokondri iç membranından dışarı taşınmasını sağlayarak glukoz metabolizmasında da anahtar rol oynamaktadır. Mingrone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açil-KoA ve asetil-KoA bileşiklerinin mitokondri içinde birikmesinin lipid-bağlı insülin direnci patogenezinde rol oynadığı tespit edilmiştir (136). Yine Mingrone ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada Tip 2 DM ve kontrol gruplarına i.v. karnitin infüze edilerek glukoz kullanımı ve insülin duyarlılıklarındaki artış değerlendirmiş ve heriki grupta da insülin duyarlılığında ve glukoz kullanımında artış olduğu saptanmıştır (137). Gaetano ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada iki grup sağlıklı gönüllüye glukoz tolerans testi uygulanmış ve bir gruba glukozla beraber karnitin verilirken diğer gruba salin infüzyonu yapılmış ve karnitin verilen grupta glukoz kullanımının daha yüksek olduğu ve diyabet tedavisinde karnitinin yardımcı bir ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (138). Ruggenti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise asetil L-karnitin tedavisinin Hipertansiyon ve İnsülin direncinde düzelmeye sağladığı saptanmıştır (139). Literatürdeki bu çalışmaları destekler nitelikte bizim çalışmamızda da plazma L-karnitin düzeyi ile HOMA indeksi oranları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bir neden sonuç ilişkisi yapılamamakla birlikte, etyolojisinde insülin direnci olduğu düşünülen PKOS hastalarında L-karnitin ile

insülin direnci arasındaki ilişkiyi açığa kavuşturacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

PKOS'lu hastalarda plazma L-karnitin düzeyini araştıran literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır. Fenkci ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada obez olmayan PKOS'lu hastalar sağlıklı grupla kıyaslanmış ve PKOS'lu hastalarda plazma total L-karnitin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda ise hastalar obez olmayan PKOS, obez olan PKOS ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış ve obezitenin L-karnitin düzeyi ile ilişkisi de araştırmaya dahil edilmiştir. Obez olan PKOS hastalarında plazma L-karnitin düzeyi obez olmayan PKOS'lu hastalara göre daha düşük saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır., Fakat tüm PKOS'lu hastalarda L-karnitin düzeyinin VKI ile ilişkisi irdelendiğinde; aralarında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak birisinin artışı diğerinin azalmasıyla ilişkili olup, VKI ile HOMA indeksi, plazma L-karnitin düzeyleri ile ters orantılı görünmektedir.

PKOS'lu hastalardaki düşük L-karnitin düzeylerinin hastalığın bir sonucu olarak mı geliştiği yoksa bir neden mi olduğu konusunda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Fakat etyopatogenezinde insülin direncinin suçlandığı bu sendromda L-karnitin düzeyleri düşük saptanırken ve İnsülin direnci ile L-karnitin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon varken bu sendromun tedavisinde L-karnitin supplementlerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar gerektiği aşıkardır. Üstelik L-karnitin takviyesinin periferik dokularda glukoz kullanımını arttırdığı ve insülin direncini azalttığı çalışmalarla gösterilmişken PKOS'lu hastalarda kullanımının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü asetil L-karnitin ucuz ve önemli derecede iyi tolere edilen bir ilaç olup, PKOS'la ilişkili komorbiditeyi tedavi etmek için sahip olduğumuz hala sınırlı olanaklara değerli bir ilave olacağı kanısındayız.

VI. SONUÇ

- 1) Tüm PKOS'lu hastalar incelendiğinde en sık klinik başvuru nedeni adet düzensizliği iken (%80), en sık menstrüel bozukluk şekli oligomenore'dir (%61,7).
- 2) Tüm PKOS'lu hastalar değerlendirildiğinde, hastaların %30'u normal menstrüel sıklusa sahipken, %6,7'sinde amenore izlenmektedir.
- 3) Hirsutizm PKOS'lu hastalarda ikinci en sık klinik yakınma olup hastaların %73,3'ünde saptanmaktadır.
- 4) PKOS'lu olgularda Modifiye Ferriman-Gallwey skorunun ortalaması $14,8 \pm 7,1$ puan olarak bulunmuştur.
- 5) İnsülin direnci tüm PKOS'lu hastaların %40'ında saptanırken bu durum obez PKOS'lu larda %73,1 ve non-obez PKOS'lu larda %14,7 saptanmıştır.
- 6) Obez olmayan PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu arasında insülin dirençleri açısından anlamlı fark bulunmazken, insülin direncinin PKOS'dan daha çok obeziteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- 7) PKOS'lu hastalarla kontrol grubu arasındaki androjen düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gösterilememiştir.
- 8) Plazma total L-karnitin düzeyi PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşüktür.
- 9) Obez PKOS'lu hastalarda, obez olmayan PKOS'lu hastalara oranla plazma total L-karnitin düzeyi daha düşük seviyede saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.
- 10) PKOS'lu hastalarda plazma L-karnitin düzeyi ile VKI ve HOMA indeksi arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
- 11) Vücut kitle indeksi ve HOMA indeksi, plazma total L-karnitin düzeyleriyle ters orantılı görünmektedir.

VII. ÖZET

Amaç: L-karnitin, insülin direncini düzeltmedeki etkisi yakın zamanda gösterilmiş, vücudun değerli bir bileşigidir. Literatürdeki obez olmayan PKOS'lu hastalardaki yapılmış tek çalışmada L-karnitin plazma düzeyleri düşük saptanmıştır. Bu çalışma ile hem obez hemde obez olmayan PKOS'lu olgularda plazma total L-karnitin düzeylerinin tespiti ve obeziteyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 26'sı obez, 34'ü obez olmayan 60 PKOS hastası ile yaş uyumlu 28 obez olmayan ve PKOS bulguları taşımayan sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Bütün olguların menstrüasyonunun 2-5. günlerinde alınan serum örneklerinden, açlık kan şekeri, açlık insülin, FSH, LH, estradiol, prolaktin, TSH, total testosteron, 17 OH progesteron, DHEAS ve L-karnitin düzeylerinin ölçümleri yapılmıştır.

Bulgular: Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu olgularda serum L-karnitin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ek olarak vücut kitle indeksi ve HOMA indeksiyle L-karnitin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca obezitenin PKOS'lu hastalarda insülin direnci oranlarını oldukça arttırdığı görünmektedir.

Sonuç: Obez olsun yada olmasın PKOS'lu hastalarda plazma L-karnitin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda daha düşük saptanmasına ilaveten, insülin direnci ile L-karnitin düzeyleri arasındaki negatif ilişki, bu sendromun tedavisinde L-karnitin takviyesinin etkisinin araştırılması hususunda yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

VIII. ABSTRACT

Aim: L-carnitine is a valuable body compound of which the effect on fixing insulin resistancy has shown recently. In an only study performed on non-obese PCOS patients, L-carnitine plasma levels were determined as low. This study it is aimed to determine plasma total L-carnitine levels and to research its relationship with obesity in both obese PCOS patients and non-obese PCOS patients.

Materials and Methods: The study was performed with 60 PCOS patients, 26 of which were obeses and other 34 of which were not obese, and with 28 healthy volunteers who were not neither obese nor PCOS. Fasting blood glucose, fasting insulin, FSH, LH, estradiol, prolactin, TSH, total testosterone, 17 OH progesteron, DHEAS and L-carnitine levels were measured by using serum samples taken at 2-5th days of menstrurations of all the cases.

Results: In the PCOS patients both with obesity and without obesity, serum L-carnitine levels were found significantly lower when compared to control group. In addition body mass index and HOMA index were found to have negative correlation with L-carnitine levels. Besides, it was suggested that obesity increased the ratio of insulin resistancy in PCOS patients.

Conclusion: In addition to the determination of lower plasma L-carnitine levels in PCOS patients both with obesity and without obesity, when compared to healty individuals, negative correlation between L-carnitine levels and insulin resistancy showed a requirement for more extensive studies to determine the effects of L-carnitine addition in the treatment of this syndrome.

IX. KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082.
3. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77:1095–1105.
4. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16(6):481–486.
5. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Medicine* 2001; 111:607-13.
6. Carmina E, Legro RS, Stamets K, et al. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: Influence of the diet. *Human Reproduction* 2003; 18:2289-93.
7. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36:105.
8. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-1266.
9. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone normal indices at insulin sensitivity, term *Mem* 2002;8Z(4):813,zum.
10. Velazquez E, Acosta A, et al. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90:392.
11. Virmani A, Binienda Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. *Molecular Aspects of Medicine* 2004.
12. Vaz Frederic M, Wanders RJA, Carnitine biosynthesis in mammals. *Bichem J* 2002;361:417-29.

13. Gaetano A, Mingrone G, Castagneto M and Calvani M , Carnitine Increases Glucose Disposal in Humans. *Journal of the American College of Nutrition*, 1999; 18, No. 4, 289–295
14. Mingrone G, Greco VA, Capristo E, Benedetti G, Giancaterini A, Gaetano A and Gasbarrini G, L-Carnitine Improves Glucose Disposal in Type II Diabetic Patients , *Journal of the American College of Nutrition*, 1999;18:1,77–82.
15. Fenkci S.M., Fenkci V, Oztekin O, Rota S and Karagenc N, Serum total L-carnitine levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome , *Human Reproduction* 2008;23:7 ,1602–1606.
16. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
17. Achard M, Thiers MJ. Le virilisme plaie et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;86: 51-64.
18. Stein IF, Leventhal M . Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obstet Gynecol* 1935; 28:181-191.
19. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(11):1202-1215.
20. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976;294:739-742.
21. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
22. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1989; 31:87–120.
23. Adams J, Poison DW, Franks S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirshutism. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1986;293:355-359.
24. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;354: 966-967.

25. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:263-272.
26. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-28.
27. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, estradiol, estrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:93-107.
28. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2343-2349.
29. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:10619-10623.
30. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53:785-791.
31. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *New England Journal of Medicine* 1992;327:157-162.
32. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;28:63-75.
33. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, et al. 5 α -Reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990;335:431-433.
34. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95:14956-14960.
35. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Azziz R. Prevalence of PCOS in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and Sterility* 2001;75:53-58.
36. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecological Endocrinology* 1997;11:111-117.

37. Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
38. Himsworth H.P. Management of Diabetes Mellitus. *The British Medical Journal* 1936;25 July: 188-190.
39. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
40. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38: 1165- 1169.
41. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-1266.
42. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, 2003;24: 633-667.
43. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 1995;96:801-810.
44. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-583.
45. Dunaif, A. Insulinresistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 1997;118(6):774-800.
46. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-939.
47. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-531.
48. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, et al. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med* 2005;22: 674-682.

49. Mlinar B, Marc J, Janez A, et al. Molecular mechanism of insulin resistance and associated disease. *Clinica Chemica Acta* 2007;375:20-35.
50. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, s.839-852.
51. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.
52. Çırak F, Gülekli B. Polikistik Over Sendromu Prevelansı ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2007;3:1-5.
53. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the Androgen Excess Society. Position statement: The Androgen Excess Society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:9237–9245.
54. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2004;18:671–683.
55. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815–830.
56. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90:2571–2579.
57. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1961; 21:1440–1447.
58. Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:131-41.
59. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME: Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362.
60. Carmina E, Koyoma T, Chang L, et al. Does ethnicity influence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812.

61. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19:41–47.
62. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18:737–754.
63. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-470.
64. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et.al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245.
65. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS: Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1082-1089.
66. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P: Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
67. Grasinger CC, Wild RA, Parker IJ: Vulvar acanthosis nigricans: a marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril* 1993;59:583-586.
68. Hud JA, Jr., Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD, Jr.: Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992;128:941-944.
69. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW: Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 1985;34:101-107.
70. Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, Richards G, Cavallo A, Meyer WJ. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 1986;35:197-205.

71. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:811-817.
72. Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, et. al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-2256.
73. Poison DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-872.
74. Farguhan CM, Birdsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
75. Dunaif A: Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86:13-14.
76. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA: Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
77. Cibula D, Cifkova R, Fanta M. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-789.
78. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22: 141-146.
79. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.
80. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75:177-184.
81. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302-312.

82. Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100.
83. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56:27-39.
84. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:980-984.
85. Ann E. Taylor. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100.
86. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004; 9:505-510.
87. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2000;20:2414-2421.
88. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-586.
89. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006;61:125-135.
90. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Klinik Aktüel Tıp metabolik sendrom özel sayısı. İstanbul, Mayıs 2005:12-18.*
91. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
92. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-147.

93. Kabalak T., "Endokrinoloji El Kitabı 4. Basım", Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, İzmir, 2004:759-780.
94. WHO. "Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity", Geneva. World Health Organization (1997).
95. Jeffrey S.Flier. Obezite. 'Harrison's Principles of Internal Medicine 15 TH Edition', McGraw Hill, Braun E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, New York, 2001:479-486.
96. Legato MJ., "Gender-specific aspects of obesity", Int J Fertil Womens Med. 1997;42:184-197.
97. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S: Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:137-145.
98. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Review: development origin of polycystic ovary syndrome- a hypothesis. Journal of Endocrinology 2002;174:1-5.
99. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2044-2047.
100. Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flamia R, Melchionda N, Fabbri R, Barbara L. The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal body fat distribution in premenopausal women. Journal of Endocrinological Investigation 1991;14:839-846.
101. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S: Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:137-145.
102. Freedman DS, Jacobsen SJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA, Anderson AJ, Kissebah AH, Sasse EA, Gruchow HW: Body fat distribution and male/female differences in lipids and lipoproteins. Circulation 1990;81:1498-1506.
103. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Anovulation and the polycystic ovary. In: Leon Speroff and Marc A. Fritz ed. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins Press, 2005:465-491.
104. Marcus R, Coulston AM. Water soluble vitamins. In: Gilman AG, Rall TW, Nies SA, eds. The Pharmacological Basis Of Therapeutics, 8th ed. Macmillan, 1990: 1545-7.

105. Fujisawa S, Kobayashi A, Hironoko Y: Effect of L-carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. *Jpn Heart J* 1992; 33(5):693-705.
106. Reouche CJ. Carnitine deficiency. *The Lancet* 1990; 335: 631-2.
107. Siliprandi N, Lisa FD, Menabo R, Ciman M, Sartorelli L. Transport and functions of carnitine in muscles. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 303-6.
108. Hulsmann WO, Peschechera A, Martelli E. Carnitine and cardiac intertisiun. *Cardioscience* 1994; 5(2): 67-72.
109. Balh JJ, Bressler R. The pharmacology of carnitine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 257-77.
110. Holme E, Jodal U, Linsted S. ve ark. Effect of pivalic acid containing prodrugs on carnitine homeostasis. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 361-72.
111. Dökmeçi _ . *Farmakoloji Temel Kavramlar*, Nobel Tıp Kitabevleri Lts, 2000. s.817-8.
112. L-carnitine.
http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/lca_0060.shtml.
113. Rebuhe CJ. Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J* 1992;6:3379-86.
114. Bieber LL. Camitine. *Ann. Rew. Biochem.* 1988 ;57: 261 – 283.
115. DaTorre SD, Creer MH, Progwizd GM ve ark. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in ischemic heart, *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23(1): 11-22.
116. Siliprandi N, Lisa D, Meenabo R. Clinical use of carnitine past, present and future. *Mol Cell Biochem* 1990; 88: 175-9.
117. Marini S, Fasciglione GF, Giardina B. Radioimmunologic assay for L-carnitine determination, *Clinica Chimica Acta* 1996; 249:93-108.
118. Vaz Frederic M, Wanders RJA, Carnitine biosynthesis in mammals. *Bichem J* 2002;361:417-29.
119. Monograph L-Carnitine. *Altern Med Rev* 2005;10:42-50.
120. Bremer J. The role of carnitine in intracelluler metabolism, *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
121. McGarry JD, Sen A, Esser V ve ark. New insights into mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *Biochimic* 1991; 73: 77-84.

122. Kudo N, Barr AJ, Barr RL ve ark. High rates of fatty acid oxydation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5-AMP activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem* 1995; 270(229):17513-20.
123. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji. 11. Baskı, Ankara: Hacettepe Tas; 2005. s.1331-2.
124. Tein I. Role of Carnitine and Fatty Acid Oxidation and and Its Defects in Infantile Epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl3): 3S57-3S83.
125. Elting MW, Korsen TJ, et al. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*; 2000;15(1):24
126. Kirchengast S, Huber J. Body composition charecteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
127. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K,Boots LR, Androgen excess in women; experience with over 1000 consecutive patients, *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453
128. Goldzicher JW, Axelrod LR, Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631
129. Aono T, Miyazaki M, Miyoke A, et al. Responses of serum gonodotropins to LH-releasing hormone and estrogens in Japanese women with polycystic ovaries. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1977;85:840-849
130. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, et al. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. 1983;146(6):602.
131. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenismwith hyperinsülinism in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1980;50:113-6.
132. Dunaif A. Insülin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc Rev* 1997;18:774-800.

133. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83:2694-8.
134. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
135. Amador N, Espinoza G, Guizar JM. Comparison of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Rev Invest Clin*. 2001 Sep-Oct; 53(5): 407-412.
136. Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:99-107.
137. Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, et al. L-carnitine Improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. *Journal of American College of Nutrition* 1999;18:1:77-82.
138. Gaetano A, Mingrone G, Castagneto M, Calvani M, Carnitine increases glucose disposal in humans. *Journal of American College of Nutrition*. 1999;18:4:289-295.
139. Ruggenenti P, Cattaneo D, Loriga G, Ledda F, et al. Ameliorating Hypertension and Insulin Resistance in Subjects at Increased Cardiovascular Risk Effects of Acetyl-L-Carnitine Therapy. *Hypertension* 2009;54;567-574.
140. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox M, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutrition and Metabolism*. 2010; 7:30.
141. Mayes PA, Robert MM, Peter AM, Darly KG, Victor WR. Harper'ın Biyokimyası. 22. Baskı çevirisi. 1990: 258-271.