

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HEPSİDİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA
YENİ BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif GÖZDEMİR

Ankara-2009

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HEPSİDİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA
YENİ BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif GÖZDEMİR

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan KAFALI**

Ankara-2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Doç. Dr. Hasan KAFALI'ya, eğitimime büyük katkı sağlayan ve bir kadın hastalıkları doğum uzmanı olarak yetişmemde emeği olan hocam Prof. Dr. Nilgün TURHAN'a, tezimin istatistik aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Doğan Ünal'a ve eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen değerli uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Bu mesleği seçmemde en büyük etken olan, bugünlere gelmemde hiçbir fedakârlığı esirgemeyen sevgili ailem ve eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Polikistik over sendromu (PKOS) ile inflamatuvar durumlarda arttığı bilinen hepsidin molekülü ve obezite, insülin direnci, interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), demir metabolitleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Hepsidinin inflamatuvar bir belirteç olarak, PKOS'lu olgularda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskini öngörmedeki rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 47 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 43 sağlıklı ve düzenli adet gören kadın çalışmaya alındı. Çalışma prospektif olarak planlandı. Sistemik hastalığı olanlar (Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus), enfeksiyonu ve anemisi olanlar, sigara kullananlar ve geçmiş 6 ay içinde ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler, antihipertansifler ve antianemikler gibi ilaçları kullanan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı 40 PKOS'lu ve 40 sağlıklı kadın tamamlayabildi. Çalışmaya alınan tüm kadınlar vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m^2 'nin altında ve üstünde olacak şekilde 4 alt gruba ayrıldı. Bütün olgulardan kan alınarak tam kan sayımı, açlık kan şekeri, CRP, IL-6, açlık insülini, hormon profili, demir metabolitleri ve hepsidin plazma düzeylerinin ölçümleri yapıldı. Açlık glukoz/Açlık insülin (AG/AI) oranlarına bakıldı. Olguların HOMA-IR (Homeostaz Modeli Değerlendirme İnsülin Direnci) indeksleri hesaplandı. Tüm olgulara 75 gramlık oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı.

Bulgular: PKOS ve kontrol grubu arasında yaş, menarş yaşı, boy, kilo, VKİ, bel-kalça oranı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0,05$). Her iki grup arasında açlık insülin

düzeyleri, AG/AI oranı, HOMA-IR indeksleri, demir parametreleri, CRP, IL-6 ve hepsidin seviyeleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0,05$). $VKİ \geq 25$ kg/m^2 olan PKOS grubunda beyaz küre, IL-6 ve CRP düzeyleri daha yüksek idi ($P<0,05$). $VKİ \geq 25$ kg/m^2 olan PKOS ve kontrol grubunun AG/AI oranı daha düşük, açlık insülin düzeyleri, HOMA-IR indeksleri daha yüksek idi ($P<0,05$). $VKİ \geq 25$ kg/m^2 olan PKOS ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyleri normal olup ($P>0,05$), demir düzeyleri ve transferrin satürasyonları $VKİ < 25$ kg/m^2 olan PKOS ve kontrol grubundan daha düşük, demir bağlama kapasitesi (DBK) ve transferrin düzeyleri daha yüksek bulundu ($P<0,05$). Kilo, VKİ, CRP, HOMA-IR indeksi, insülin, DBK, transferrin ile hepsidin arasında, CRP ile VKİ ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif korelasyon saptanırken; transferrin satürasyonu ve AG/AI oranı hepsidin ile, transferrin satürasyonu ve demir CRP ile negatif korelasyon gösterdi ($P<0,05$).

Sonuç: Obezite, PKOS'lu olgularda kronik inflamasyon ve insülin direncinin temel mekanizmasıdır. PKOS'lu olguların tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), KVH gelişme riskini öngörmeye ve takiplerinde CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler kullanılmalıdır. Bu belirteçlere ek olarak gelecekte hepsidin de PKOS'lu olguların takibinde kullanılabilir. Bu hastalara, yaşam kalitelerinin artırılması ve morbitidelerinin azaltılması için diyet ve egzersiz gibi gerekli önerilerde bulunulmalıdır.

Anahtar kelimeler: PKOS, Hepsidin, Obezite, İnflamasyon, İnsülin Direnci, Demir

ABSTRACT

Aim: In this study, the relation between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and the hepcidin molecule known to increase in inflammatory processes and obesity, insulin resistance, interleukin-6 (IL-6), C-Reactive protein (CRP), iron metabolites was investigated. As an inflammatory marker, the role of hepcidin in predicting cardiovascular disease (CVD) development in PCOS cases.

Material and methods: Forty seven patients who had taken PCOS diagnosis due to 2003 Rotterdam criteria at Gynecology and Obstetrics Clinic of Medicine Faculty of Fatih University and 43 healthy and with regular menstruation women as control group were included in the study. It was planned as prospective study. Women that have systemic diseases (Hypertension, Diabetes Mellitus), infection or anemia, smokers and had a history of ovulation induction agents, glucocorticoids, antiandrogens, antihypertensive and antianemic drug usage were excluded from the study. Forty PCOS and forty controls could complete the study. All the women included in the study were divided into 4 groups according to their body mass index (BMI) as to be lower or higher than 25 kg/m². Blood samples were taken from every case and complete blood cell count, fasting blood glucose, CRP, IL-6, fasting insulin, hormone profile, iron metabolites, and plasma hepcidin levels were measured. Fasting glucose/fasting Insulin (FG/FI) ratios were calculated. The HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) indexes were calculated. Oral glucose tolerance test with 75 gr glucose was applied to all patients.

Results: No significant differences was found between PCOS and control group for age, age of menarche, height, weight, BMI, waist/hip ratio ($P>0,05$). Fasting insulin levels, FG/FI ratio, HOMA-IR index, iron parameters, CRP, IL-6 and hepcidine levels did not significantly differ between two groups ($P>0,05$). The white blood cell, IL-6 and CRP levels were higher in the PCOS group with BMI greater than 25 kg/m² ($P<0,05$). The FG/FI ratios of PCOS and control group with a BMI >25 kg/m² were lower while their fasting insulin levels, HOMA-IR index were higher ($P<0,05$). The hemoglobin levels of PCOS and control group with BMI >25 kg/m² were normal ($P>0,05$) however, their iron levels and transferrin saturations were lower than that of PCOS and control group with BMI <25 kg/m² while their iron binding capacity (IBC) and transferrin levels were found to be higher ($P<0,05$). While a positive correlation was found among weight, BMI, CRP, HOMA-IR index, insulin, IBC, transferrin and hepcidin, and among CRP and BMI and HOMA-IR index, a negative correlation was found among transferrin saturation, FG/FI ratio and hepcidin and among transferrin saturation, iron and CRP ($P<0,05$).

Conclusion: Obesity is the principle mechanism of chronic inflammation and insulin resistance of PCOS cases. Inflammatory markers such as CRP and IL-6 should be used in predicting and following type 2 DM and CVD development risk in PCOS cases. Hepcidin may be used as an additional marker in follow-ups of PCOS patients in the future. Necessary suggestions such as diet and exercise should be made in order to decrease morbidity and increase life qualities of these patients.

Key words: PCOS, Hepcidin, Obesity, Inflammation, Insulin resistance, Iron

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. PKOS'un Tanımı	4
2.2. Tarihçe	4
2.3. Tanı Kriterleri	5
2.3.1. 1990 yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri	5
2.3.2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri	6
2.3.3. 2006 AES Tanı Kriterleri.....	7
2.4. PKOS'un Klinik Değerlendirilmesi.....	9
2.4.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri	9
2.4.2. Klinik Hiperandrojenizm	11
2.4.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm	13
2.4.4. Adet Düzensizliği	14
2.5. Patofizyoloji.....	15
2.5.1. Primer Nöroendokrin Bozukluk.....	16
2.5.2. Ovaryan Androjen Sentez Bozukluğu	17
2.5.3. Artmış Periferik Kortizol Metabolizması	17
2.5.4. Genetik.....	18
2.5.5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi.....	18

2.6. İnsülinin Etkileri	22
2.7. İnsülin Direncini Belirlemede Kullanılan Testler.....	24
2.7.1. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği	25
2.7.2. İnsülin tolerans testi	25
2.7.3. Sadece glukoz yüklemesi gerektiren testler	25
2.7.4. Oral glukoz tolerans testi	26
2.7.5. Açlıkta uygulanan testler	26
2.7.6. Homeostatic Model Assesment	27
2.7.7. Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI)	27
2.8. İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalıklar	27
2.9. PKOS,İnflamasyon ve CRP	30
2.10.Demir ve Glukoz Metabolizması	31
2.11.Hepsidin	32
2.11.1. Hepsidin Keşfi	32
2.11.2. Hepsidin Yapısı	33
2.11.3. Hepsidin Biyolojik İşlevleri.....	34
2.11.4. Hepsidin ve Demir Metabolizması	34
2.11.5. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	36
2.11.6. Hepsidin Etki Mekanizmaları	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	52
6. KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropikhormon
ADA	Amerikan Diabet Cemiyeti
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AES	Androgen Excess Society
ASRM	The American Society for Reproductive Medicine
AG/AI	Açlık Glukoz/Açlık İnsülin
aa	Aminoasit
β -HSD	Beta hidroksisteroiddehidrogenaz
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
CMIA	Chemiluminescent Microparticle Immünoassay
DBK	Demir Bağlama Kapasitesi
DHT	Dihidrotestosteron
DMT1	Divalent Metal Taşıyıcı-1
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteronsülfat
DM	Diabetes Mellitus
E2	Estradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
EPO	Eritropoetin
FG	Ferrimann-Gallwey
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GH	Büyüme Hormonu
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GLUT-4	Glukoz Taşıyıcı-4
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostaz Modeli Değerlendirme İnsülin Direnci İndeksi
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
HIF	Hipoksi ile Uyarılabilir Faktör

IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
İD	İnsülin Direnci
IL-6	İnterlökin-6
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KC	Karaciğer
LEAP-1	KC'den Sentezlenen Antimikrobiyal Peptid
LC MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
LH	Luteinize Edici Hormon
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NIH	Uluslararası Sağlık Örgütü
NIDDM	İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKAH	Klasik Olmayan Adrenal Hiperplazi
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PKO	Polikistik Over
PRL	Prolaktin
PI3-kinaz	Fosfatidil İnositol 3 Kinaz
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TT	Total Testosteron
TG	Trigliserit
TfR1	Transferin Reseptörü-1
TVUSG	Transvaginal Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHR	Bel-kalça Oranı
17-OHP	17 hidroksiprogesteron

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	PKOS Tanı Kriterleri	8
Tablo 2.	PKOS Tanı Kriterlerine Göre Olası Fenotipler	9
Tablo 3.	ADA DM Tanı Kriterleri	42
Tablo 4.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 5.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun Hormon Profilinin Karşılaştırılması	45
Tablo 6.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun İnflamatuar Belirteçlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 7.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun Demir Parametrelerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 8.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun İnsülin Direncini Gösteren Parametrelerin Karşılaştırılması	46
Tablo 9.	VKİ'ye Göre Gruplandırıldığında Hasta ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 10.	VKİ'ye Göre Gruplandırıldığında Hasta ve Kontrol Grubunun Hormon Profilinin Karşılaştırılması	48
Tablo 11.	VKİ'ye Göre Gruplandırıldığında Hasta ve Kontrol Grubunun İnflamatuar Belirteçlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 12.	VKİ'ye Göre Gruplandırıldığında Hasta ve Kontrol Grubunun Demir Parametrelerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 13.	VKİ'ye Göre Gruplandırıldığında Hasta ve Kontrol Grubunun İnsülin Direncini Gösteren Parametrelerin Karşılaştırılması	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Modifiye Ferrimann-Gallwey Skorlama Sistemi.....	12
Şekil 2. PKOS'daki İnsülin Direncinin Hücresel Mekanizmaları	21
Şekil 3. Hepsidinin Yapısı	33

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %5-10'ununda görülen, anovulasyon, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi klinik bulgularla kendisini gösteren, etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış heterojen bir hastalıktır (1). Günümüzde PKOS, anovulasyona bağlı infertilitenin en sık sebebi olması yanında, PKOS'lu hastaları uzun dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, endometriyum karsinomu gibi sağlık problemlerinin beklediği bilinmektedir (2). Literatürde PKOS'lu kadınlarda KVH riskinin, sağlıklı kişilere oranla daha fazla olduğu, kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperandrojenemi, hiperlipidemi ve artmış oksidatif stresin, ateroskleroz ve KVH oluşumunda rol aldığı bildirilmektedir (3). PKOS'lu hastaların sağlıklı kadınlara göre kalp krizi geçirme riskinin 4-7 kat daha fazla olduğu, risk model analizi kullanarak yapılan bir çalışmada gösterildi (4). Birçok çalışmada KVH gelişiminde temel risk faktörünün, bozulmuş lipid profili ve artmış androjen seviyesi olduğu belirtildi (5, 6). Yapılan çalışmalar ile başka mekanizmaların varlığı kanıtlandı. PKOS'lu kadınlarda artmış kronik inflamatuvar sürecin ve oksidatif stresin KVH gelişiminde ana rol oynadıkları gösterildi (7). Puder ve arkadaşları (8), PKOS'lu kadınlarda kronik inflamasyon belirteçlerinin (CRP, beyaz küre, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1) yüksek olduğunu gösterip, bu gruptaki kadınların KVH gelişimi açısından risk altında olduğunu ifade ettiler. Zhang ve arkadaşları (9) ise PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişiminde fizyopatolojinin, artmış oksidatif strese bağlı olduğunu iddia ettiler.

KVH riskinin önceden belirlenmesinin uzun vadede gelişecek komplikasyonları önlemedeki önemi tartışılmaz bir gerçektir. Bu anlamda birçok biyokimyasal belirteç araştırılmakta ve birçoğu da klinik olarak kullanılmaktadır. Bu belirteçler içinde en önemlisi CRP olup; hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) oksidasyonunu arttırarak, ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (10). Fibrinojen ve homosistein ise endotel hasarı yanında, kan viskozitesini, trombüs oluşumunu ve trombosit agregasyonunu arttırarak KVH riskini arttırmaktadır (11, 12, 13). Yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastalarda insülin direncinin, artmış serum homosistein düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bunun da insüline dirençli PKOS'luların uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonları ile ilişkili olabileceği bildirildi (14). Siyalik asit molekülünün etki mekanizması bilinmemekle beraber PKOS'lu kadınlarda arttığı ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu belirtildi (15).

Endotel hasarına yol açan ve güçlü prooksidan moleküllerden biri olan demir; oksidan stresi, toksik serbest radikal oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu arttırarak ateroskleroz ve KVH oluşumunda aktif rol almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda demir depolarının KVH için bir risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (16). Rotterdam çalışmasında ferritin düzeyi yüksek olanların, düşük olanlara göre daha fazla kalp krizi riskine sahip oldukları belirtildi (17). Birçok çalışmada vücut demir depoları ile obezite, dislipidemi ve ateroskleroz arasında ilişki saptanması, ferritinin Tip 2 DM gelişiminde rol alan insülin direnci patogenezinde yer alıp almadığının araştırılmasına yol açtı ve plazma demir düzeyleri ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi (18, 19).

Son zamanlarda, KC'den sentezlenen hepsidin adı verilen bir molekülün, immün sistemdeki rolü yanında demir metabolizması ve inflamasyonda da önemli görevler aldığı gösterildi. Aşırı demir yüklenmesi durumunda hepsidin seviyesinin arttığı, artan hepsidin de bağırsaklardan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını azaltarak kan demir seviyesini azalttığı kanıtlandı. Kronik inflamasyon durumunda hangi amaçla arttığı bilinmemekle beraber; hepsidin sentezinin sitokinler aracılığı ile uyarıldığı da tespit edildi (20, 21, 22).

İnsülin direnci ve demir metabolizması, hepsidin ve kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcut iken PKOS ve demir metabolizması arasındaki ilişkiyi gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Hepsidin ve PKOS ilişkisini gösteren bir çalışma ise literatürde mevcut değildir.

Bu çalışmada, PKOS ile inflamatuvar durumlarda arttığı bilinen hepsidin molekülü ve obezite, insülin direnci, IL-6, CRP, demir metabolitleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Hepsidin'in inflamatuvar bir belirteç olarak, PKOS'lu olguların KVH gelişimini öngörmedeki rolü araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

PKOS, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize olup üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülmektedir (23).

Santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplanduler dokular arasındaki endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen; reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, endometrial karsinom, hiperlipidemi, KVH, tip 2 DM gibi gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hastalıklara da zemin hazırlayan, kompleks bir hastalıktır (2).

2.2. TARİHÇE

İlk olarak 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından tanımlanan sendromda, amenoresi, obezitesi, hirsutizmi ve polikistik overleri olan 7 kadına bilateral ovaryan kama rezeksiyonu yapıldı ve ovulatuvar sikluslarının geri döndüğü, kama rezeksiyonun hastalığın tedavisinde uygun bir yöntem olduğu yayınlandı (24). Bu ilk tarihten dolayı etkilenmiş kadınların tanımlanmasında literatürde Stein– Leventhal Sendromu terimi kullanıldı. Stein ve Leventhal 4'ü obez olmak üzere çalışmaya aldıkları 7 polikistik overli olguya, kama rezeksiyonu yaparak her overin yarısı ile 3/4'üne yakını çıkararak inceleme sonucunda; overlerin normalden 2-4 kat büyük olduğunu, ovaryan korteksin kalın bir tunika ile hipertrofiye olduğunu ve rezeksiyon sonrası 7 hastanın hepsinin adet düzenlerini tekrar kazandığını, bu hastalardan ikisinin gebe kaldığını rapor ettiler (25). Araştırmacılar kalınlaşmış olan ovaryan tunikanın,

gelişmekte olan foliküllerin overin yüzeyine ulaşmalarına engel olduğu sonucuna vardılar. 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester (26) ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar LH seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koydular. 1971 yılında radyoimmunoassay tekniğinin kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme geldi. 1976 yılında Kahn ve arkadaşları, 1980 yılında Burghen ve arkadaşları, insülin direnci ve polikistik over sendromu arasında ilişki kurarak kilometre taşı oluşturdular. Polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu, 1981 yılında Swanson ve arkadaşları tarafından gösterildi. 1985 yılında ise Adams ve arkadaşları, polikistik overlerin ultrasonografik varlığının tanı kriteri olabileceğini açıkladılar. Günümüzde ise Stein-Leventhal sendromu terminolojisi polikistik over sendromu ile yer değiştirdi (25).

2.3. TANI KRİTERLERİ

2.3.1. 1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri

İlk kez 1990 yılında PKOS tanısı için spesifik kriterler getirildi. Bu tarihten önce adet döngüleri düzenli olup, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olan veya overleri ultrasonda polikistik olarak saptanan kadınlar da PKOS kapsamında ele alınmaktaydı (27). 1990 yılında Birleşmiş Milletler NIH'nin PKOS tanısı için belirlediği kriterler önem sırasına göre;

(a) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

(b) kronik anovulasyon

(c) bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması olarak sıralanmaktadır (28). Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olabilir; fakat bu diagnostik bir kriter değildir.

NIH kriterlerine göre üç fenotipten bahsedilir:

- (a) hirsutizm
- (b) hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon
- (c) hirsutizm ve oligo-ovulasyon.

NIH tanımlamasında ultrasonografinin yeri yoktu; çünkü o yıllarda ultrasonografi Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılmıyordu (29). NIH tanımlamasında her bir kriterin tanımı yeterince açık olarak yapılamadı; fakat yine de NIH kriterlerini daha sonra temel alan büyük çalışmalar sayesinde hastalığın yüksek prevalansı (30-33), insülin direnci ile ilişkisi (30, 34, 35) ve bu kadınlarda yaşamlarının ileriki dönemlerinde tip 2 DM gelişme riski (36, 37) gibi değerli bilgiler elde edildi.

2.3.2 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri

1990 yılındaki NIH tanı kriterleri, PKOS'un tanısı ve önemi konusunda atılan ilk ve büyük bir adım olup, bu tarihten sonra yapılan çok merkezli çalışmalar için mihenk taşı oluşturdular. Daha sonra yapılan uluslararası kongrelerde PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümüyle ortaya çıkabileceği görüşü hakim olmaya başladı (38). Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da, PKOS çalışma grubu öncülüğünde ASRM/ESHRE PKOS tanımını yeniden düzenledi. Bu uzlaşmaya göre PKOS, primer olarak overin disfonksiyonu olup; hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi bu sendromun kardinal özelliklerini oluşturmaktadır. Bu toplantıda PKOS, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olarak tanımlandı. Bu kriterler; oligoovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri ve ultrasonografide en azından bir overde

polikistik over görünümü olması olarak belirtilmektedir (38, 39). PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS bir sendrom olarak kabul edildi. İnsülin direnci ve yüksek LH seviyelerinin bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS'un tip 2 DM, KVH ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtildi (38). 2003 yılında PKOS tanımının genişletilmesi ile;

(a) ovulatuvar bozukluk olmadan, polikistik overler ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı

(b) klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı olmadan, polikistik overler ile birlikte ovulatuvar bozukluk gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıktı. Klinik spektrumun genişlemesi beraberinde, yapılan çalışmalar (değerlendirilen popülasyonun heterojenitesinin artması), klinik pratik (bütün bu hastalara ultrasonografi yapılması), uzun dönem hasta takibi (bu hastalarda metabolik sendrom gelişme olasılığı nedeniyle uzun dönem takiplerinin ekonomik giderleri) açısından bazı dezavantajlar getirdi.

2.3.3. 2006 AES Tanı Kriterleri

2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru ve daha sıkı olarak yapılmasının gerektiği düşünülerek 2006 yılında AES kriterleri yayınlandı (40). AES, literatürdeki PKOS konusunda uzman olan klinisyenlerin yayınlanmış bütün çalışmalarını derleyerek PKOS'un epidemiyolojisi ve fenotipik etkilerini araştırdı (Tablo 2). Bu çalışmanın sonucunda PKOS'un birincil olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varıldı. Bu kriterlere göre 1990 yılı NIH fenotiplerine bir fenotip (ovulatuvar disfonksiyon olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklenmiş olup, hafif PKOS olarak

adlandırıldı. Çünkü bu olgularda, tam PKOS karakterli olgulara göre uzun dönem reproduktif ve metabolik etkilerin olmayabileceği vurgulandı. Fakat bu olguları içeren uzun dönemli çalışmaların olmadığı da ayrıca belirtildi. Bunun yanında hiperandrojenizm olmadan polikistik overler ile ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınların metabolik açıdan morbidite riskinin olup olmadığı da açık değildir. Çünkü polikistik over görünümü PKOS'lu hastalarda insülin direncini öngörmemektedir (41).

Tablo-1. PKOS tanı kriterleri

1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri (28)

Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir

- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Kronik anovulasyon
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

2003 ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri (38, 39)

Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması

- Oligo-anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler

2006 AES Tanı Kriterleri (40)

- Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
- Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

Tablo-2. PKOS tanı kriterlerine göre olası fenotipler

Klinik Görünümler	Olası Fenotipler															
Hiperandrojenemi	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutizm	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulasyon	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polikistik overler	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990	•	•	•	•	•	•										
ASRM/ESHRE 2003	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•						
AES 2006	•	•	•	•	•	•	•	•	•							

2.4. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS; reproduktif çağıdaki kadınlarda saptanan en sık endokrinopatidir. PKOS'un doğal seyri tam olarak anlaşılmadığı ve semptomatolojisi geniş bir spektrum oluşturduğu için PKOS'lu olguların klinik değerlendirilmesi karmaşık bir konu olmaya devam etmektedir. Asemptomatik olgularda ultrasonografide yalnızca overlerin polikistik görünmesinin klinik bir önemi kanıtlanamadı (42).

2.4.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri

Overlerde periferik yerleşimli küçük kistlerin inci kolyesi benzeri dizilimleri polikistik over görünümünü oluşturmaktadır. Bu kistler aslında gerçek birer kist olmayıp, immatür veya atrezik folliküllerdir. Bu folliküllerin çevrelediği stroma ise kalın ve ekojen görünümündedir. Bu bahsedilen ultrasonografik görünümler esas alınarak, PKO tanısı için objektif tanı kriterleri getirildi. Bu kriterler; her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya artmış over volümü (>10 cm³) olarak tanımlandı. Over volümü aynı zamanda over stroma kalınlığını da yansıtacağından subjektif bir tanımlama olan over stromasının kalın

ve/veya hiperekojen görünümü bu kriterler içerisinde alınmadı. Aynı zamanda overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görüldü (38, 39). Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant follikül (>10 mm) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması belirtildi (38, 39).

ASRM/ESHRE desteğinde Rotterdam PKOS çalışma grubu bu kriterleri yayınladığında bir takım öneriler de sundular. Bunlar; ultrasonografinin deneyimli kişiler tarafından yapılması, obez olgularda transvaginal ultrasonun kullanılması, düzenli adet gören kadınlarda siklusun 3-5. günlerinde, oligo- ameneroik kadınlarda rastgele veya gestagenle indüklenmiş çekilme kanamasının 3-5. gününde ultrasonun yapılması, over volümünün $0,5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ formülüyle hesaplanması, follikül sayısının overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde hesaplanması, 10 mm'den küçük follikül denildiğinde her iki kesitten alınan ölçümün ortalamasının 10 mm'den küçük olmasıdır (38, 39). Bu olguların endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesine fırsat vermesi ultrasonografinin diğer bir avantajını oluşturmaktadır (43).

Histopatolojik incelemelerde saptanan polikistik overlerde artmış sayıda follikül, iç teka hücre katmanında artmış hipertrofi ve lüteinizasyon, kalınlaşmış overyan tunika gibi bulguların ultrasonografik kriterlerle iyi bir şekilde korele olduğu da kanıtlandı (44).

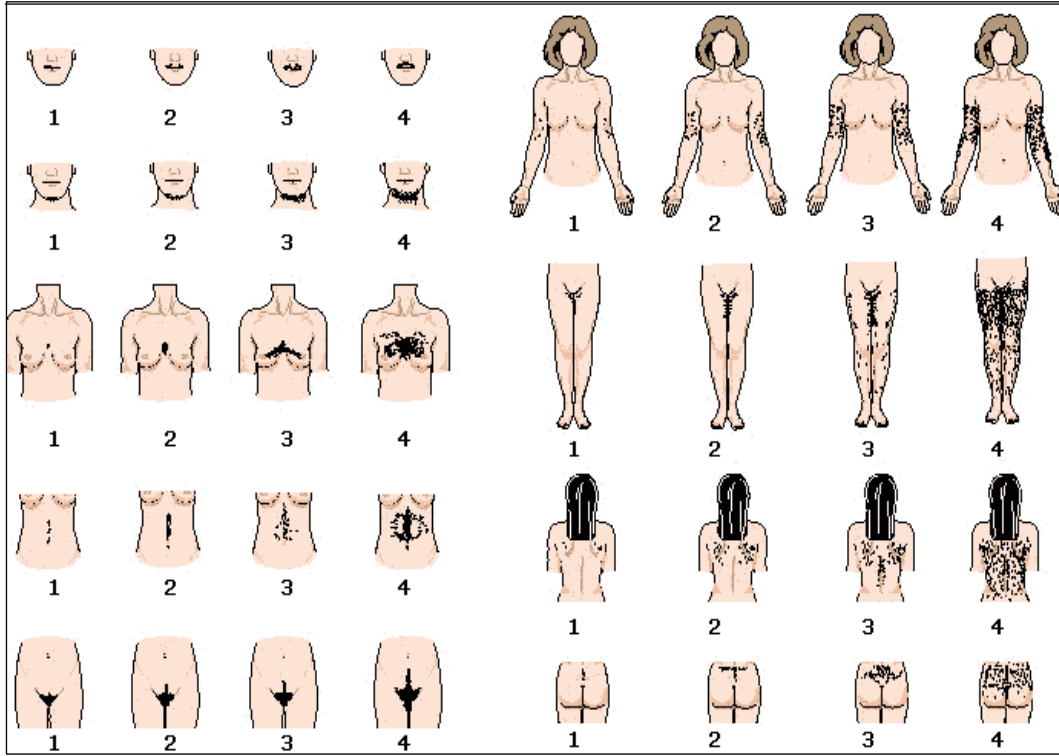
Ultrasonografik olarak polikistik overlerin multikistik overlerle ayrımı önemlidir. Bir overde normal ekojeniteye sahip stroma ile birlikte 4-10 mm arası 6 veya daha fazla follikül bulunması multikistik over olarak tanımlanmaktadır (45). Multikistik over yerine multifolliküler over demenin daha doğru olduğu belirtilmekle birlikte bu tanımın histopatolojik olarak incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Multifolliküler

overler karakteristik olarak daha çok puberte çağındaki veya hipotalamik amenorenin düzelme safhasındaki kadınlarda görülmektedir (45).

2.4.2. Klinik Hiperandrojenizm

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur (42). Bilindiği üzere 3 tip kıl vardır. Bunlardan birincisi lanugo tipi olup erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. İkincisine vellus denilmekte ve bu tip yumuşak, kısa ve pigmentsizdir. Üçüncüsü terminal tip olup vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. Androjenler vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümüne neden olmaktadır. Bu kadar önemli olmasına rağmen çoğu klinisyen hirsutizmi standart skorlama sistemi kullanmadan subjektif olarak değerlendirmektedir (38, 39, 42). Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi hirsutizmin niceleyici değerlendirilmesine imkân sunmaktadır (45). Bu skorlama sistemine göre vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir (maksimum puan 44). Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi (Şekil-1) kullanılmaktadır ve çoğu yazara göre normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir (46). Hirsutizmin değerlendirilmesindeki dezavantajlar ise büyük popülasyonları içeren standart değerlerin halen saptanmamış olması, çoğu olgunun değerlendirmeye gelmeden önce tedavi edilmiş olmasıdır (38, 39). 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. Androjen salgılayan

tümörlerin hirsutizmi olan kadınlardaki prevalansı %0,5 olup, oldukça düşüktür. Akromegali ve hiperprolaktinemi gibi sebeplerin de hirsutizm ile ilişkileri bulunmaktadır (46). Bunların dışlanması için bazı görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerinin yapılması gerekir. Hipertekozis için ultrasonografide follikül formasyonu oluşturmayan büyük bir overin görülmesi önemli olabilir. Adrenal bir neoplaziden şüpheleniliyorsa bilgisayarlı tomografi istemek doğru bir yaklaşımdır. Hirsutizmin aile içi birikimi bize PKOS veya NKAH'yi düşündürmelidir. NKAH'nin dışlanması için foliküler fazda 17 OHP bakılması faydalı olabilir. Cushing sendromu düşünülen olgularda (aydede yüz, öküz hörgücü, santral obezite, proksimal kas güçsüzlüğü, vs... olan) 24 saatlik idrarda serbest kortizol değerlerine bakmak gerekir. Özellikle adet düzensizliği de olan olgularda TSH ve serum PRL düzeyleri değerlendirilmelidir (46).



Şekil 1. Modifiye Ferrimann-Gallwey Skorlama Sistemi

Hirsutizmli olgularda testosteronu, daha güçlü bir androjen olan DHT'ye dönüştüren 5 α -redüktaz enzim aktivitesinde artış saptanmaktadır (47). Hiperandrojenizm, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü bu enzimin aktivitesini artırmaktadır. Hiperandrojenizmli olguların yüzünde, boynunda, göğüs ve sırtında akne oluşabilir. Fakat yapılan çalışmalarda akneli olgularda androjen fazlalığı prevelansı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (38, 39). Akne ile androstenedion, DHEA ve DHEA-S seviyeleri arasında yakın bir ilişki bulundu, fakat hirsutizm oluşmasında çok önemli bir role sahip olan DHT ile yakın ilişkisi gösterilemedi (39). Androjenik alopesi ise klinik hiperandrojenizmin diğer bir bulgusu olup, oligoovuluar kadınlarda olması haricinde androjen fazlalığının zayıf bir bulgusudur (38, 39, 42, 46).

2.4.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

PKOS'lu her olguda biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin gösterilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Androjen fazlalığına dolaşımdaki androjen seviyelerine bakarak karar vermek çoğu zaman problemlidir. Çünkü ölçümler arasında belirgin farklılıklar olabilmektedir. Çok iyi karakterize edilmiş normal popülasyona ait normal değerler hakkında yeterli bilgimiz halen yoktur (38, 39, 42, 46). Bu uyarılar ışığında serbest testosteron ve serbest testosteron indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlandı (38, 39, 42, 46). PKOS'lu olgularda bazen izole total testosteron veya DHEA-S seviyelerinde yükseklik saptanabilmektedir. Ancak bu ölçümler daha çok fonksiyonel bir tümörün varlığını araştırmak için kullanılırlarsa da klinik yansımanın bu tip olgularda daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (38, 39, 46). PKOS'lu olgularda hirsutizm yıllar içerisinde oluşurken, fonksiyonel bir tümör varlığında birkaç ay içinde hızlı bir şekilde oluşmaktadır (46). Yine total testosteron

seviyelerinde bir yükseklik saptanırsa bu ölçümün tekrar edilmesinde fayda vardır (46). Androstenedion ölçümünün hiperandrojenizmin değerlendirilmesi açısından yararlı olabileceği belirtilmekle beraber bunun normal değerlerinin iyi bilinmemesi ve 21 hidroksilaz eksikliği olan NKVH'li olgularda bazen PKOS'lu olgulara göre daha yüksek olarak saptanması kullanımını kısıtlamaktadır (38, 39).

2.4.4. Adet Düzensizliği

PKOS'lu olguların jinekolojik olarak en sık başvuru nedeni adet düzensizliğidir. Bu genellikle düzensiz ovulasyon sonucunda oligo-amenore şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularda menarş yaşı gecikmemekle birlikte, ilk adetler genellikle düzensizdir. İleriki yıllarda birtakım streslere maruz kalma veya kilo alma gibi nedenlerden sonra amenore gelişebilir (43). Obezite, periferik östrojen dönüşümünü ve insülin düzeyini artırarak LH seviyelerinde yükselmeye yol açmaktadır (42). Balen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PKOS'lu olguların %30'u düzenli adet döngüsüne sahipken, %50'sinde oligomenore ve %20'sinde amenore bulunmaktadır (48). Bu olgulara verilen oral kontraseptif ilaçların oluşturduğu düzenli çekilme kanamaları sayesinde klinik tablo maskelenebilir. Bununla birlikte bu ilaçların kesilmesi bir süre sonra belirtilerin tekrarlamasına neden olur. Bazen bu olgularda karşılanmamış östrojen nedeniyle çok ağır kanamalar olabilmektedir. Yine bu hastalarda karşılanmamış östrojen nedeniyle oluşabilecek endometrial hiperplazi riskini göz ardı etmemek gerekir. PKOS'lu olgularda amenore olması ile serumda yüksek LH seviyesi arasında bir ilişki saptanmaktadır. Bu olgularda FSH düzeyi normal veya düşük, estradiol değeri normal ve prolaktin değeri hafif yükselmiş olarak bulunur (43). Yüksek LH seviyelerinin, oosit maturasyonuna ve fertilizasyon üzerine olumsuz etkileri vardır (49).

Bu yükseklik, gebelik hızında azalmaya ve düşük hızında artmaya neden olmaktadır (50). Fakat bazı çalışmalarda yüksek LH seviyelerinin oosit maturasyonuna, fertilizasyona, gebelik hızı üzerine olan olumsuz etkilerine rastlanamadı (51, 52). Bu olgularda adet düzensizliklerini veya kronik oligo-anovulasyonu saptamak için bir yılda kaç kez spontan adet gördüğü sorulmalıdır. Çoğu çalışmada yılda 6, 8 gibi eşik değerlerin altındaki adet sayısı veya 45 günden daha uzun intermenstrüel aralıklar kronik oligo-anovulasyon olarak kabul edilmektedir (34, 35, 37, 40). Ancak bu olgularda uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet sonucunda sık adet görülebileceği de unutulmamalıdır.

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Jinekologlar ve endokrinologlar yıllardır, polikistik overlerin oluşumuna yol açan mekanizmalar konusunda fikir birliğine varabilmiş değillerdir. Ancak olayın temelinde yatan kronik anovulasyon esas fizyopatolojik faktör olarak görülmektedir. Hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve bunların sonucu ortaya çıkan hirsutizm ve obezite temel fizyopatolojik unsurlar içerisinde sayılmaktadır (53). PKOS'lu hastalar reproduktif yıllarının herhangi bir döneminde bulunabilirler. Hastalarda oligo-amenore, hirsutizm, infertilite, obezite ve pozitif aile hikâyesi bulunabilmektedir. Karakteristik biyokimyasal bulgular ise serbest androjen konsantrasyonunda artma, erken-midfoliküler faz plazma östradiol tespiti ve artmış östron konsantrasyonudur (54).

PKOS'da görülen hiperandrojenizm ve anovulasyon endokrinolojik olarak 4 kompartmanda görülen anormallikler sonucu ortaya çıkar; over, adrenal bez, cilt ve yağ dokusu, hipotalamo-hipofizer aks. PKOS'da etyopatogeneizde hipotalamo-hipofizer-ovaryan akstaki değişiklikler, intrinsek over patolojisi, peripubertal abartılı adrenarş ve

fizyolojik insülin direncinin birlikteliği, obezite, patolojik insülin direnci ve pankreasta β hücre disfonksiyonu ve genetik etyolojiye işaret eden ailesel birikimin rolü kesin olarak gösterilmekle beraber bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir (28, 53).

PKOS patogenezini açıklamak için birçok teori öne sürülmektedir. Bunlardan başlıcaları (55);

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

2.5.1. Primer Nöroendokrin Bozukluk

LH teka hücrelerinde androjen sentezini, FSH ise granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler. PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup, bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir. PKOS'lular da östradiol ve progesteronun negatif feedback etkisine ikincil olarak GnRH salınım noktasının duyarlılığının azalması, GnRH salınım sıklığını artırır. Artmış GnRH salınım sıklığı seçici olarak LH salınımını artırır ve artmış LH seviyesi tekal androjen sentezini uyarır. Bu androjenler granüloza hücrelerinde, düşük sıklık salınımlarının sonucu olarak folliküler gelişim duraksadığı için, östrojenlere aromatize edilemezler (55-57).

2.5.2. Ovaryan Androjen Sentez Bozukluğu

PKOS'lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonuna temel katkının çoğunlukla overlerden geldiğine dair kanıtlar vardır. PKOS'lu olgularda sitokrom P450c-17 ve 3 β -HSD enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17 β -HSD enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterildi (57). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda hem 17 α hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktivitelerinin teka hücrelerinde arttığı bulundu (58, 59, 60) Yine yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda GnRH agonisti testine 17 OHP cevabının arttığı gösterildi (61). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi, sitokrom P450c17 α 'nın anormal regülasyonuna bağlandı. PKOS'lu kadınların her bir teka hücrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem bazal durumda, hem de LH ile uyarılmış durumda androstenedion üretiminin önemli bir şekilde arttığı gösterildi (62-65). Sonuç olarak PKOS'da görülen hiperandrojenizmin büyük olasılıkla ovaryan kaynaklı olduğu belirtildi.

2.5.3. Artmış Periferik Kortizol Metabolizması

Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25'inde bulunur. Kortizol metabolizması için yan yollar; kortizolün 5 α -redüktaz ve 5 β -redüktaz enzimleri tarafından karaciğerde inaktivasyonunu, karaciğer ve yağ dokusunda 11 β -HSD ile kortizona dönüşümünü içerir. Bu teoriye göre artmış 5 α -redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11 β -HSD aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompensatuvar olarak ACTH sekresyonunu artırır. Bu hipotezi destekleyen en önemli bulgu ise PKOS'lu kadınlarda kortizolün idrar metabolitlerinin artmasıdır. Bununla

beraber PKOS'da 5 α -redüktaz veya 11 β -HSD aktivitesindeki etkilenme hala kesin değildir. PKOS'lu kadınların %50'si aşırı kilolu olup, obezite kortizol metabolizmasında anormalliğe neden olabilir. Sonuçta PKOS'da değişmiş kortizol metabolizmasını bu enzim aktiviteleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyle açıklamak için daha fazla veriye gereksinim vardır (55, 57, 66).

2.5.4. Genetik

PKOS'un populasyondaki prevalans farklılığı etnik orijin, ırk ve fenotip üzerinde etkili diğer çevresel faktörler tarafından etkilenmektedir. PKOS'un genetik yönü hala tartışmalıdır (67).

2.5.5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin bulunmasına rağmen insülinin etkisine karşı yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (54, 57). İlk olarak 1921'de Achard ve Thiers (65) hiperandrojenemi ve insülin metabolizması arasındaki patofizyolojik ilişkiyi 'sakallı kadınların diabeti' olarak tanımladılar. Daha sonra 1976'da Kahn ve arkadaşlarının şiddetli İD olan genç kızlarda virilizasyon olduğunu belirlemesi hiperandrojenik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasına yol açtı (65). İD ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ise ilk olarak 1980'de Burghen ve arkadaşları (68), obez PKOS'lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımladılar. Önceleri hiperandrojenizmin İD'ne yol açtığı düşünülüyordu. Gerçekten de enerji verici olarak kronik androjen kullanımında veya kadından erkeğe transseksüellerde insülin duyarlılığının azaldığı gösterildi. Ancak, ooferektomi, GnRH agonisti veya antiandrojen ajan kullanımı insülin duyarlılığında

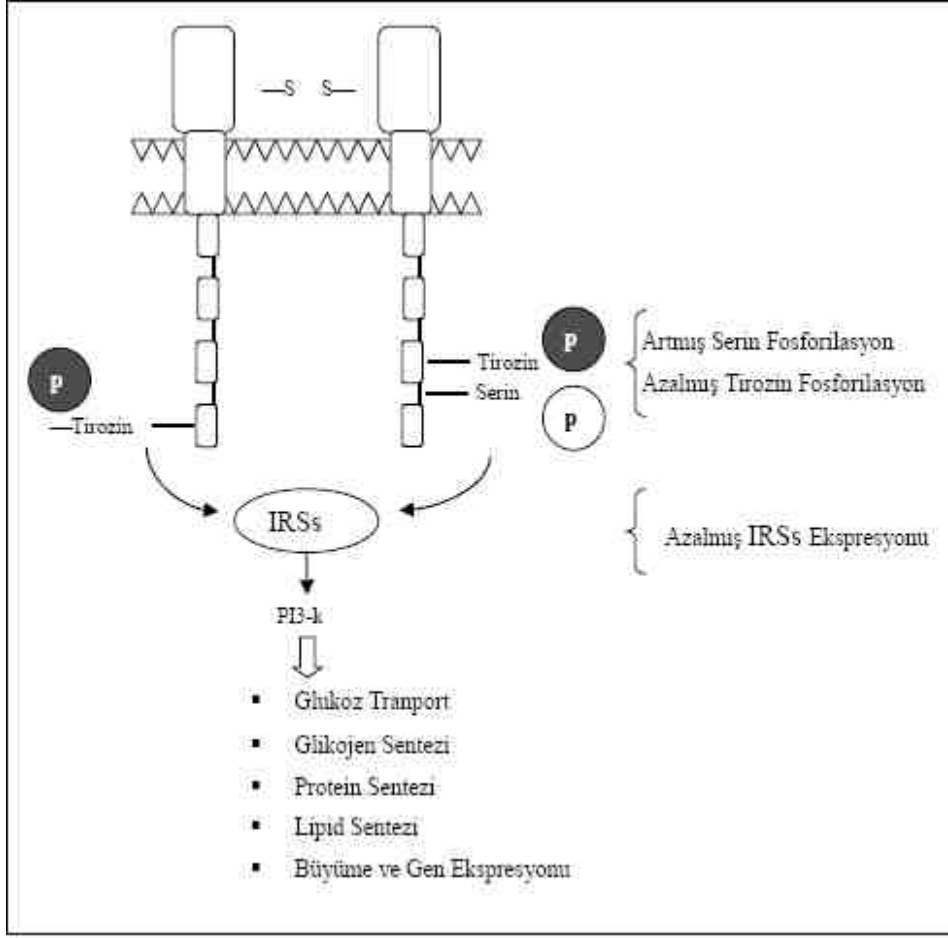
değişikliğe yol açmadı. Ayrıca androjenlere bağlı oluşan İD'nin derecesi, insülin rezistans sendromlu veya akantozis nigrikanslı kadınlarda görülen hiperandrojenemiye bağlı İD'den daha hafif seyirli gibi görünmektedir (57, 62, 69-71).

Yeterli pankreas rezervi olduğunda plazma glukoz seviyesinin korunabilmesi için daha yüksek konsantrasyonda insüline ihtiyaç vardır. Dolayısıyla kronik doku direncine kompensatuvar cevap olarak hiperinsülinemi gelişir. İnsülin direncini açıklamak için, periferik hedef doku direnci, azalmış hepatik klirens ve artmış pankreatik duyarlılık gibi mekanizmalar öne sürüldü. Öglisemik klemp tekniğiyle yapılan çalışmalarda, hiperinsülinemili hiperandrojenemik kadınların periferik insülin direncine ve azalmış hepatik insülin ekstraksiyonundan dolayı, azalmış insülin klirens oranına sahip oldukları gösterildi (66). Birçok araştırmacı, PKOS'lu hastalarda İD'nin mekanizması üzerine odaklandı. Bu alandaki araştırmaları anlamak için normal insülin sinyalinin nasıl olduğunu anlamak gerekir. İnsülinin transmembran insülin reseptörüne bağlanması insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonunu aktive eder, daha sonra intermedier proteinlerin fosforilasyonu aktive olur. Sonuçta glukoz taşıyıcı proteinler harekete geçer ve glukoz hücre içine taşınır (59, 72, 73).

PKOS'da İD'nin moleküler mekanizması yeterince açık olmamakla birlikte, insülin reseptörlerinin β alt ünitesinde insülinde bağımsız serin fosforilasyonunun fazla olması bazı PKOS'lularda rapor edilerek İD'de yeni bir mekanizma öne sürüldü. İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan özellikle kas, yağ dokusu, karaciğer gibi organlarda glukoz alımını uyaran, yağ dokusunda da lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. İnsülin, sinyal kaskadının başlangıcında insüline duyarlı dokuların plazma membranındaki kendi reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörleri heterotetramerik glikoproteinlerdir. İki büyük α subüniti ekstraselüler olup insülini

bağlar. İki küçük β subüniti ise temel olarak stoplazmiktir, tirozin kinaz içerir ve insülin reseptörünün asıl sinyal komponentidir (57). İnsülinin α subünitine bağlanmasıyla tirozin kinaz aktive olur (Şekil-2). İnsülin reseptör substrat protein ailelerinden iki tanesi (IRS-1 ve IRS-2) intraselüler protein fosforilasyon kaskadını başlatır, daha sonra PI-3 kinaz glukozun GLUT-4 aracılığıyla taşınmasını artırır (74). PKOS'da insülin direcinin orijini için çeşitli mekanizmalar öne sürüldü; GLUT-4 glukoz taşıyıcısının anormal yapısı, insülin reseptörünün serin rezidülerinin aşırı fosforilasyonu ve hücrel adenozinin azalması (57, 75).

PKOS'lu kadınlarda yağ hücrelerinin insülin uyarısına cevabında da, insülinin reseptörüne normal bağlanması sözkonusudur. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu, glukozun hücre içine taşınması gibi daha sonraki olayların azalması defektin postreseptör düzeyde olduğunu göstermektedir. PKOS'lularda periferel İD, reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir bozukluğa bağlıdır. Reseptör kinaz aktivitesindeki bozukluk insülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunun azalması, serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır. Bu olay aynı zamanda adrenal ve overdeki P450c17 α enzim sisteminde serin fosforilasyonunu arttırarak hiperandrojenizme yol açar. Serin fosforilasyonu, insülin reseptöründe tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederken, tirozin fosforilasyonu tirozin kinaz aktivasyonunu artırır ve PKOS'lu hastaların en az %50'sinde aşırı serin fosforilasyonu ve normal sinyal iletiminde inhibisyon görülür. Serin fosforilasyonu hem overde hem de adrenalde sitokrom P450c17 α aktivitesini arttırarak androjen sentezini uyarır ki bu bazı PKOS'lu hastalarda İD ve hiperandrojenizmin mekanizmasını açıklayabilir (60, 72, 76, 77).



Şekil-2. Polikistik Over Sendromu'ndaki İD'nin Hücresel mekanizmaları (78)

P: Fosforilasyon

İD, ovaryan ve adrenal androjen biyosentezinin anahtar enzimi olan sitokrom P450c17 α 'nın aşırı aktivitesiyle ilişkili olabilir. Sitokrom P450c17 α 'nın 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 (76, 78-81). 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 (57, 82, 83, 84). İlaveten insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını arttırmak suretiyle hiperandrojenemiye arttırabilirler (84, 85).

2.6. İNSÜLİNİN ETKİLERİ

1. Direkt olarak ovaryan steroidogenezi uyarır.
2. Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH'nın etkisini artırır.
3. LH sentez ve salınımını artırır.
4. ACTH'ya adrenal duyarlılığı artırır.
5. LH'ya teka hücre duyarlılığını artırır.
6. Adrenal ve ovaryan 17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini artırır.
7. IGFBP-1 düzeyini azaltır.
8. Ovaryan IGF-1 reseptörlerini artırır.
9. Hepatik SHBG sentezini inhibe eder.
10. Ovaryan büyüme ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjik etki gösterir (28, 57, 59, 64, 72, 74).

Birçok PKOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğu ve insülinin invitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (55, 56, 58, 74). PKOS'luların %50-70'i obezdir ve bu obezite tipik olarak WHR

oranının arttığı android obezitedir (55, 56, 74). Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır ve bu grupta hastalığın patogenezi ve İD'nin mekanizması obezlerden farklıdır. İD, hem zayıf hem de obez PKOS'lularda görülebilmekle birlikte, obezite İD için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obez PKOS'luların %75'i, obez olmayan veya zayıf PKOS'luların ise %30'unda hiperinsülinemi ve İD vardır. Obez PKOS'lularda İD'nin şiddeti obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Etkilenmiş zayıf PKOS'lularda ise intrensek ve hala tam olarak anlaşılammış bir İD formu vardır (84, 86, 87). Ayrıca, obez PKOS'lularda insülin duyarlılığında bozukluk ve insülin seviyelerinde bozukluk daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (77, 88, 89).

IGF sistemi insülinle yakından ilişkilidir ve ovaryan fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur. İnvitro çalışmalarda, proinsülinin 70 aminoasitli polipeptit homologu olan IGF-1'in insan ve hayvan hücrelerinde ovaryan fonksiyonları etkilediği gösterildi (55, 57). IGF-2, 67 aminoasitten oluşan bir polipeptittir, %70 oranında IGF-1 homologu iken, %50 oranında proinsülin homologudur ve insan overindeki temel IGF peptididir, etkileri IGF-1 ile benzerdir. Her iki IGF de etkilerini tip1 IGF reseptörleri aracılığıyla gösterir (57, 82, 83). Hiperinsülinemi, ovaryan tip1 IGF reseptörlerini çoğaltarak overdeki IGF aksiyonunu artırır. IGF'lerin aktiviteleri düşük moleküler ağırlıklı IGFBP'ler tarafından düzenlenir. İnsülin IGFBP-1 sentezini inhibe eder. Dolayısıyla hiperinsülinemi, ovaryan IGFBP-1 sentezini inhibe etmek yoluyla hiperandrojenizme yol açabilir. Çünkü IGFBP- 1'in düşük intrafolliküler seviyesi, intraovaryan serbest IGF konsantrasyonunun artmasına yol açar. Dolaşımdaki IGFBP-1 karaciğerden insülinin inhibitör kontrolü altında sentezlendiği için,

PKOS'lularda IGFBP-1 seviyeleriyle insülin arasında negatif korelasyon vardır. Dolayısıyla hiperinsülinemi varlığında hem dolaşımdaki hem de intraovaryan IGF biyoyararlılığı artar ve bu da steroidogenezi uyarır (57, 83, 84).

PKOS'lu hastalarda vücut ağırlığı GH/IGF-1 sistemini etkiler. İD olan, ancak obez bireylerdeki kadar belli olmayan, obez olmayan PKOS'lu hastalarda IGF biyoyararlılığının artmış olması, sadece insülin uyarılı IGFBP-1'in baskılanmasına bağlı olmayıp; aynı zamanda hepatik IGF-1'in GH uyarılı üretiminin fazlalığına da bağlıdır (57). Yaklaşık 60 yıldır klinisyenler ve araştırmacılar insüline karşı doku direncinin bazı kronik hastalık durumlarında önemli rol oynadığını savunmaktadırlar (28). İskelet kaslarının insülin aracılı glukoz alımına direnç göstermesiyle klinik olarak İD oluşur. İnsülin uyarılı glukoz alımının periferik dokularda temel bölgesi iskelet kasları olmakla birlikte, yağ dokusu, karaciğer ve endotel hücrelerde de İD gelişebilir (90-93).

2.7. İNSÜLİN DİRENCİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN TESTLER

İD'nin tanısı kolay değildir. İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için geliştirilen birçok test vardır. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, insülin sensitivitesini değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirtmek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem; zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir (35, 80, 94, 95).

2.7.1. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği

1979'da DeFronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği ‘‘altın standart’’ metod olarak kabul edilmektedir. 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. İD 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 (80, 81, 94).

2.7.2. İnsülin tolerans testi

Kısa etkili insülin İV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır (80, 94).

2.7.3. Sadece glukoz yüklemesi gerektiren testler

Sık örneklenen İV glukoz tolerans testi

Bu testte glukoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılır, bu nedenle kullanışlı değildir.

Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme testi

Sabit bir hızda glukoz infüzyonu yapılır; 50,55 ve 60. dakikalarda glukoz ve insülin düzeylerine bakılır.

2.7.4. Oral glukoz tolerans testi

75 veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda glukoz veya glukozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90. dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120. dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak insülin sensitivite indeksi çıkartılabilir (96, 97, 98).

2.7.5. Açlıkta uygulanan testler

Açlık insülin

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline dirençli olarak kabul edilir. Bunun yanısıra 13 µU'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (99).

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı

1998'den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (µU/mL) oranı, gittikçe popülaritesi 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. Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer (36).

2.7.6. Homeostatic Model Assesment

HOMA indeksi = (açlık insülin X açlık glukoz) / sabit sayı olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa sabit sayı 450 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa sabit sayı 22,5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / AI değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmektedir. Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda belirtilir (94, 100).

2.7.7. 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 düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (101).

2.8. PKOS, İNSÜLİN DİRENCİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Genel popülasyonda metabolik bozukluklar ve obezite, KVH gelişme riskiyle ilişkilidir. PKOS'lu hastalarda hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve hiperinsülinemi sıklığının artması, koagülasyon sisteminde ve kan damar fonksiyonlarında değişiklik olması, uzun dönem KVH gelişme riskini açıklar. İnsüline dirençli durumlar olan obezite, tip 2 DM ve PKOS, insülinin iskelet kasları ve adipositlerde glukoz alımını

stimüle etme yeteneğinde ve adipoz dokudaki lipolizin inhibisyonunda azalma ile karakterizedir. İD, tip 2 DM patogenezinde önemli rol oynadığı gibi, hiperglisemiden, kan basıncı ve hiperkolesterolemi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite riskini de iki-üç kat artırır (53, 54, 102-106). Epidemiyolojik çalışmalar İD'nin KVH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 DM, hiperinsülinemi, dislipidemiler ve hemostatik bozuklukları içeren kardiyovasküler risk grubunun ortak özelliği, insülin direncidir (107, 108). İD ve hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleriyle ilişkili olduğu bilinen durumlardır. Fontbonne ve arkadaşları hiperinsülineminin, plazma TG konsantrasyon yüksekliği eşlik etmediği sürece, artmış iskemik kalp hastalığı riskiyle ilişkili olmadığını gösterdiler (109). Bununla birlikte İD'nin kardiyovasküler risk faktörlerine aracılık ettiği gibi, ayrıca bu risk faktörlerinden bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (110-113). İD, obeziteden bağımsız olarak gelişebilir, ancak genel olarak obez bireylerde İD daha belirgindir (57, 77, 86, 88, 89). Özellikle santral obezitenin uzun dönemde tip 2 DM, hipertansiyon ve KVH gelişimiyle ilgili olduğu iyi bilinmektedir. VKİ'nin 25-29.9 olması fazla kilo olarak tanımlanırken, obezite VKİ'nin 30 olması şeklinde tanımlandı. Bununla birlikte VKİ vücut yağ dağılımını göstermek için yeterli bir parametre değildir. Bölgesel yağ birikimi metabolik bozukluğun derecesinin önemli bir belirleyicisidir. Visseral yağ depolanması dislipidemi ve hiperinsülinemi ile subkütan yağ toplanmasından çok daha yakın ilişkilidir. PKOS'lulardaki santral obezite artmış WHR oranıyla birlikte. Visseral dokularda yağ birikimi kliniğe WHR'nin artması (>0.85) şeklinde yansır ve zayıf PKOS'luların da yaklaşık %70'i android yağ birikim paternine sahiptir. Nonobez PKOS'lularda da intraabdominal yağ artışı gösterildi ve bunun

hiperinsülineminin etyolojisinde rol oynayabileceği düşünüldü. Obez olmayan PKOS'luların visseral hücrelerindeki lipoliz defektinden dolayı artan serbest yağ asitleri, portal ven yoluyla karaciğere gelerek hiperinsülinemi ve dislipidemiye yol açmaktadır (76, 77, 86, 88, 89). Obezitenin PKOS'lu hastalarda özellikle yaş ilerledikçe, uzun dönemde hipertansiyon, hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişiminde anahtar rolü vardır. Buna karşılık visseral yağ depolanması olan zayıf PKOS'luların uzun dönemde obez PKOS'lular gibi KVH riski taşıyıp taşımadıklarının henüz yeterince açık olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (109, 110, 112). Son on yıldır PKOS'lu kadınların düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol ve TG, artmış hipertansiyon, İD ve koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri gibi koroner arter hastalığı riskini arttıran faktörleri taşıdıkları gösterildi (106, 114-120). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda miyokard infarktüsü ve inme geçirme riski, genel popülasyona göre daha yüksek bulundu. Lipit bozukluklarının patogeneğinde hiperandrojenemi ve İD'nin rolüyle ilgili oldukça kuvvetli deliller gösterildi (121). Orta yaş ve yaşlı popülasyonda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, karotis arter intima-media kalınlığının, yüksek LDL ve TG, artmış abdominal adipozite, yüksek sistolik kan basıncı ve hiperinsülinemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri olanlarda daha fazla olduğunu gösterdi. Bu özellikler PKOS'lularda da benzer şekilde gözlendi (110, 118-120). Karotid aterosklerozun B-mod USG ile tespit edilmesi, generalize aterosklerozun güvenilir bir göstergesidir, inme ve miyokard infarktüsünün prevalans ve insidansı ile ilişkilidir. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler riskin daha iyi tanımlanmasında karotid ultrasonu önemli bir basamaktır (112-115). Karotid arter duvar kalınlığının obezite, bel/kalça oranı ve lipitlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (118, 120). Kalpna ve arkadaşları, PKOS'un genç kadınlarda femoral ve karotid

arter duvar mekaniklerini etkileyerek prematür subklinik ateroskleroza yol açtığını gösterdiler (118). Guzick ve arkadaşları da benzer sonuçlar bildirdiler (119).

2.9. PKOS, İNFLAMASYON VE C- REAKTİF PROTEİN

CRP, enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı gösteren, sistemik inflamatuvar aktivitenin hassas bir göstergesi olan proteindir. Geçtiğimiz 10 yılda artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir prediktörü olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan esas mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edildi (122). Subklinik kronik inflamasyon; dislipidemi, endotelial disfonksiyon, hipertansiyon, obezite ve NIDDM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin genellikle bir arada görüldüğü metabolik sendromun veya insülin direnç sendromunun bir bileşenidir. Etiyolojisi net olarak bilinmese de prospektif çalışmalarda CRP düzeylerinin insülin direnç sendromunun gelişiminde prediktif önemi olduğu gösterildi (123). Ayrıca CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite de yüksek bulundu (124). İnflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişkinin türü tam olarak anlaşılamadı. Özellikle inflamasyonun insülin direncinin temelindeki nedenlerden biri mi, yoksa insülin rezistans sendromunun bir parçası mı olduğu netliğe kavuşturulamadı. Artmış CRP düzeylerinin tip 2 DM ve insülin direnç gelişimini öngördüğünü gösteren prospektif çalışmalar, ilk teoriyi desteklemektedir (125). Tam tersi, insülin direnci de kronik inflamasyonu tetikleyebilir. İnsülinin kendisinin akut faz proteinlerinin KC'de üretimini azaltmak gibi güçlü antiinflamatuvar etkileri vardır. Dolayısıyla insülin direnci, CRP, fibrinojen ve diğer akut faz proteinlerinin düzeylerinin artmasına yol açabilir (126). Ayrıca endotelial hücreler insüline duyarlıdır ve insülin direnci direkt olarak

endotel disfonksiyonuna da yol açmaktadır (127). Son zamanlarda Tip 2 DM ve PKOS gibi insülin direnci ile birlikte görülen hastalıklarda normal aralıkta olmakla birlikte hafif artmış CRP düzeyleri görüldüğü ve bunun da KVH risk artışını gösterebileceği düşünülmektedir.

2.10. DEMİR VE GLUKOZ METABOLİZMASI (128)

Demir ile tip 2 DM arasındaki ilişki 2 yönlüdür: Demir glukoz metabolizmasını etkilerken, glukoz metabolizması da bazı metabolik demir yolaklarını etkilemektedir. Oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler bu ilişkilerin başlangıç etkilerini artırır ve güçlendirir. İnflamatuvar durumlarda artan sitokinler hücre yüzeyinde bulunan transferrin reseptörlerini arttırarak demirin dokuda depolanmasına ve insülin direncine yol açar.

Son yıllarda artmış demir depolarının, tip 2 DM gelişiminin göstergesi olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Demire bağlı hasar ayrıca diabet komplikasyonlarını da etkilemektedir. Demirin azaltılmasının tip 2 DM'de koroner arter yanıtlarını, endotel disfonksiyonunu, insülin sekresyonunu ve etkisini ayrıca metabolik kontrolü düzelttiği gösterilmektedir.

İnsülin; aminoasidler, katyonlar ve anyonları içeren pek çok besinin hücrenel alımını uyaran anabolik bir hormondur. İnsülin, yağ hücrelerinde bulunan transferrin reseptörlerini intrasellüler membran alanından hücre yüzeyine çıkarır ve bu hücrelerin demir alımında belirgin uyarılmaya yol açar. Transferrin reseptörlerinin, kültüre edilmiş yağ hücrelerinin mikrozomal membranlarında bulunan insüline yanıtı glukoz taşıyıcıları ve IGF-2 reseptörleriyle aynı yerde yerleştiği tespit edildi. Ayrıca kültürde yetiştirilmiş rat gliom hücrelerinde insülinin artmış ferritin sentezine yol açtığı görüldü. Bu gözlem, insülinin demir alımını düzenlemesi ile glukoz taşınması üzerindeki etkilerinin paralel olduğunu düşündürmektedir. İnsülinin, muhtemelen “HIF-1 α ”

aktivasyonu yolu ile EPO üretimini uyardığı ve demir emilimini arttırdığı tespit edildi. Hiperinsülinemiye yol açan herhangi bir faktör (kilo alımı, yaşlanma, sık infeksiyon geçirme, periodontit gibi), demir emiliminin uyarılması ve depolanmış demirin artması yoluyla uzun vadede insülin direncini arttırıyor olabilir.

İnsülin, karaciğerde glukoz yapımını inhibe eder. Demir ise bu etkiyi azaltarak glukoz yapımının artmasına neden olur. Artan glukozun hücre içine alımını sağlamak için daha fazla insülin salgılanır ve periferik hiperinsülinemi oluşur. İnsülinin karaciğerden atılımı ve metabolizması, artmış demir depoları ile azalır ve bu durum da periferik hiperinsülinemiye neden olur. Aslında demir yüklenmesinin ilk ve en sık gözlenen anormal etkisi karaciğerde insülin direncidir. Demir yüklenmesinin iskelet kaslarını da etklediğine dair bazı kanıtlar vardır.

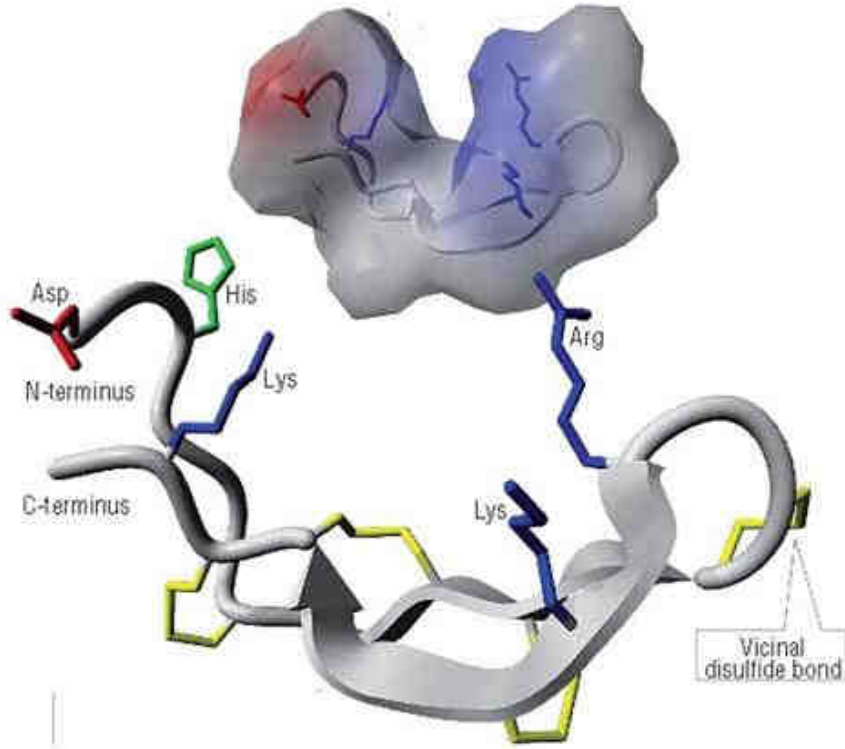
2.11. HEPSİDİN

2.11.1. Hepsidinin Keşfi

2001 yılında Park ve arkadaşları (129) çeşitli insan vücut sıvılarının antimikrobiyal özelliklerini incelerken, idrarda karaciğer kaynaklı (hep-) ve in vitro antibakteriyel özelliklere (-cidin) sahip yeni bir peptid buldular ve onu hepcidin (hepatik bactericidal protein) olarak adlandırdılar. Eş zamanlı fakat bağımsız olarak 2000'de Krause ve arkadaşları (130) aynı peptidi plazma ultrafiltratından izole ederek, LEAP-1 olarak isimlendirdiler. Antimikrobiyal peptid olarak keşfedilen hepsidinin, sistemik demir metabolizmasındaki rolü ise diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA'sının aşırı eksprese olduğunun gözlenmesi ile fark edildi (131). Günümüzde hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesindeki temel hormon olarak kabul edilmektedir (132).

2.11.2. Hepsidin Yapısı

19q13.1 kromozomunda yer alan insan hepsidin geni, 84 aa'lık öncü protein pre-prohepsidini kodlar. Pre-prohepsidin, enzimatik ayrılma sonrası 64 aa'lık pro-hepsidin peptidi olarak endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aa'lık öncü peptidin posttranslasyonel olarak ayrılması sonucu, 25 aa'lık matür biyoaktif hepsidin-25 oluşur. Karaciğerde sentezlenen, plazmada bulunan ve idrarla atılan hepsidin 25 aa'lık formun yanı sıra idrarda, muhtemelen 25 aa'lık formun yıkım ürünleri olan 20 ve 22 aa'lık formları da bulunur (133, 134). Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda biyoaktif hepsidin, 4 disülfid bağı ile stabilize olan β -tabaka firkete yapısına sahip olduğu ve bu bağlardan birinin alışılmışın dışında, dönüşte yer alan, komşu bir disülfid bağı olduğu gösterildi (135). Şekil-3'de hepsidin yapısı gösterilmektedir (136).



Şekil-3: Hepsidin Yapısı

2.11.3. Hepsidinin Biyolojik İşlevleri

Hepsidinin vücutta en az iki farklı işlevi vardır:

Antimikrobiyal işlev

İnsan hepsidini in vitro olarak, 10-30 μ M gibi çok yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyal ve antifungal özellikler göstermektedir. İdrar hepsidin konsantrasyonları 3-30 nM (10-100 ng/mL) aralığındadır ve infeksiyonlar sırasında 10 kata kadar artabilmektedir. Bu yüzden hepsidinin idrarda antimikrobiyal etki göstermesi olası değildir (137).

Demir düzenleyici işlev

Diyetsel demir ile hepsidin sentezinin arttığının gözlenmesi ile hepsidinin demir metabolizmasında yer aldığı düşünülerek, transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliği ve fazlalığının etkileri incelenip, hepsidinin spesifik rolü araştırılmaya başlandı. Yapılan çalışmaların sonuçları, fare hepsidininin, barsakta demir emiliminin, plasentadan demir taşınmasının ve makrofajlardan demir salımının negatif düzenleyicisi olduğunu gösterdi (137).

2.11.4. Hepsidin ve Demir Metabolizması

Tüm canlı organizmalar için esansiyel bir element olan demirin, insanlarda yaklaşık üçte ikisi hemoglobin yapısında, kalanı miyoglobinde, solunum zinciri enzimlerinde ve hepatik ferritin olarak depo halinde bulunur. İnsanlarda demir, yaşlanan eritrositlerden (yaklaşık 20 mg/gün) ve diğer kaynaklardan geri dönüşüm ile sıkı bir şekilde korunmaktadır. Plazmadaki demirin çoğu eritropoez için kemik iliğine

yönlendirilmektedir. Günlük demir kaybı ise, günde sadece 1-2 mg demirin absorbe olması ile karşılanacak kadar azdır ve modern batı diyetleri, insanlardaki günlük demir ihtiyacının çok üzerinde demir içermektedir (138, 139). Demir, reaktif özelliğinden dolayı organizmada hasar oluşturabildiğinden, esansiyel fonksiyonları yerine getirecek ama hasar oluşturmayacak kadar demirin sağlanabilmesi için çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. İnsanlarda demir yüklenmesi durumlarında demir atılımını arttıran fizyolojik bir yol bulunmadığından, demir metabolizması sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (133, 134). Sistemik demir metabolizmasının, barsaklarda demir emiliminin sıkı bir şekilde düzenlenmesi ile sağlandığı yıllardır bilinmektedir (140). Hepsidin gibi önemli düzenleyici mekanizmalar, duodenumdan aşırı demir emilimini önlemekte ve makrofajlardan demir salınım hızını düzenlemektedir. Diğer ferroproteinlerce kullanılmayan hücresel demir, demir kapasitesi sınırlı olan ferritinin yapısında birikmektedir. Demir emiliminin bozulduğu, ihtiyaçtan daha fazla demirin emildiği ve total vücut demirinin normalin 5-10 katı düzeylerde olduğu Hereditör Hemokromatozis'li veya demir yüklenmesi olan hastalarda, aşırı demir yaygın organ hasarına yol açmaktadır (141). Demir metabolizmasının sıkı bir şekilde düzenlenmesinin bir diğer nedeni, enfeksiyona direncin, invaze olan bakteri ile vücut savunması arasındaki mücadele sonucuna bağlı olmasıdır. Demir miktarının çok olduğu ortamlarda bakteriler daha hızlı çoğaldığından, aşırı demir yüklenmesi olan hastalar patojenlere karşı daha savunmasızdır ve demir alımındaki orta dereceli artış bile enfeksiyona vücut direncini azaltmaktadır (142).

Demir Emilimi

Büyük bir bölümü duodenumda gerçekleşen demir emilimi, ferrik demirin (Fe^{+3}) ferröz demire (Fe^{+2}) indirgenmesi, apikal alım, hücre içi depolama veya hücreler arası etkileşim ve basolateral salınım gibi çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. Diyetle alınan Fe^{+3} , duodenumun fırçamsı kenarında duodenal ferrik redüktaz ile Fe^{+2} 'ye indirgenmekte ve DMT1 aracılığı ile fırçamsı kenar membranından enterositlere alınmaktadır. Fe^{+2} hücrede ferritin olarak depolanıp, dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da ferroportin aracılığı ile basolateral membrandan plazmaya transfer olmaktadır. Fe^{+2} hephaestin aracılığı ile Fe^{+3} olarak dolaşıma salınmaktadır. Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan ferroportin aracılı salınımı, demir metabolizmasının önemli bir belirteçidir. Dolaşıma salınan demir transferine bağlanmakta, demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan TfR1 aracılığı ile hücrelere alınmaktadır (132). Karaciğer ve retikuloendoteliyal makrofajlar temel demir depoları olarak işlev görmektedir (133). Retikuloendoteliyal makrofajlar demiri yüzey TfR aracılığı ile veya yaşlanan eritrositlerin fagositozu ile elde etmektedir. Hemoksijenaz ile açığa çıkan demir, ferritin olarak depolanmakta ya da gerektiğinde ferroportin 1 aracılığı ile plazmaya salınmaktadır.

2.11.5. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

Plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile sentezi uyarılan hepsidin, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını azaltmaktadır. Bu döngü, plazma demirinin sabit bir aralıkta tutulmasını sağlarken, aşırı demir emilimini ve dokularda demir birikimini önlemektedir (143).

Diyetle alınan veya hemoglobinden açığa çıkan demirin büyük bir kısmı, kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir (137). Bu uyarılar hepsidin üretimini azaltıp, hepsidinin demir Emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar. Ancak anemi ve hipoksinin hepsidin üretimini baskılamada rol aldığı moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Aneminin, hepsidini iki yolla etkileyebileceği düşünülmektedir. Bunlar, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir HIF'ın yer aldığı doku hipoksisi ve eritropoezi uyarak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferin saturasyonunun azalmasıdır. Hangi yolla olursa olsun, hepsidin sentezi talasemiler gibi etkili olmayan eritropoezle giden hastalıklarda eşlik eden demir yüklenmesine rağmen azalmış olarak bulunur. Bu durum hepsidin üretiminin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasına kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (142). Bu hastalardaki düşük hepsidin düzeyleri, demirin aşırı Emilimine ve organ hasarı ile sonuçlanan sistemik demir yüklenmesine sebep olmaktadır (134).

Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterildi. IL-6 infüzyonu yapılan gönüllü kişilerde saatler içerisinde idrarda hepsidin atılımının 7,5 kat arttığı, bu artışa serum demirinde ve transferrin saturasyonunda %30 azalmanın eşlik ettiği görüldü. Benzer şekilde subkutan turpentin (terebentin, petrol yağı) enjeksiyonu ile oluşturulan inflamasyon sırasında, normal farelerin serum demirinde belirgin azalma görülürken, hepsidinden yoksun ve IL-6'dan yoksun farelerde bu cevabın kaybolduğu gözlemlendi (139, 142).

Nemeth ve arkadaşları'nın (144) 2003 yılında yaptığı bir çalışmada transfüzyonla indüklenmiş demir yüklenmesi, infeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, in vitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının belirgin olarak indüklendiği, IL-1 ve tümör nekrozis faktör- α ile indüklenmediği gözlemlendi. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, insan hepsidinin bir tip 2 akut-faz proteini olduğunu göstermektedir. Kemna ve arkadaşları (145) 2005 yılında 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid enjeksiyonu yaparak oluşturdukları in vivo insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3 saatte IL-6 düzeylerinin, 6 saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığını, bunu takiben serum demir düzeylerinin belirgin olarak azaldığını gözlemlədiler. İnflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyleri, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde ferroportinin hücre içine alınımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine yol açmaktadır. Saatler içerisinde, genç eritrositler tarafından demirin sürekli kullanılması plazma demirini azaltarak, hipoferremiye yol açmaktadır (134). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IL-6-hepsidin aksının hipoferremik cevapta kritik bir öneme sahip olduğunu ve hepsidinin inflamasyondaki hipoferremide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir.

2.11.6. Hepsidinin Etki Mekanizmaları

Hepsidinin etki mekanizmalarını tanımlayabilmek için, ilk kez 2000 yılında tanımlanan bir protein olan ferroportinin fonksiyonun anlamak gerekir. Ferroportin, plazmaya demir salımında rol alan temel hücreler olan enterositler, makrofajlar, hepatositler, plasental trofoblastların yüzeyinde bulunan ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlayan transmembran yerleşimli bir proteindir. Demir döngüsünün

merkezinde kemik iliği, hepatik Kupffer hücreleri ve dalakta bulunan retiküloendotelyal makrofajlar tarafından yaşlanan eritrositlerin yıkımı yer almaktadır. Bu makrofajlardan demirin çıkışı ferroportin tarafından kontrol edilir. Hepatositler vücudun demir durumuna göre hepsidin salınımını arttırmakta ya da azaltmakta olduğundan, ferroportinin etkisinde merkezi bir işleve sahiptir. Hepsidin ferroportin ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir (146). Nemeth ve arkadaşları (147) hepsidin ferroportine direkt olarak bağlandığına, bu bağlanmanın ferroportinin internalize olup, yıkılmasına yol açtığına ve ferroportinin hücre membranından kaybının hücrel demir atılımını sonlandırdığına dair bir rapor yayınladı. Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini artırır. Hepsidin, ince bağırsakta ferroportini internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, ferroportin molekülleri enterositlerin bazolateral membranlarında yer alarak, demiri enterosit sitoplazmasından plazma transferrinine aktarır. Benzer şekilde hepsidin ferroportin etkileşimi makrofajlardaki demir döngüsünün nasıl düzenlendiğini açıklık getirir ve hepsidin üretiminin yüksek olduğu inflamatuvar durumlarda demir yüklü makrofajların varlığına işaret eder. Hepsidin varlığında ferroportin internalize olur ve demir makrofajlar içerisinde hapis olur (137, 139).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2007–2009 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniğine başvuran hasta grubunda 47 ve kontrol grubunda 43 olgu olmak üzere toplam 90 olgu dahil edildi. Çalışma prospektif olarak planlandı. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından çalışmaya onay verildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara PKOS tanısı Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (adet döngü uzunluğu >35 gün veya yılda 6 adet döngüsünden az), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru>12 veya normalin üzerinde serum androjen düzeyleri) ve TVUSG’de polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 10’un üzerinde follikül görünümü veya en az bir over volümünün > 10 cm³ olması) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tiroid fonksiyonları, prolaktin düzeyi, DHEA-S, 17 OHP, TT düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sistemik hastalığı olanlar (HT, DM), enfeksiyonu ve anemisi olanlar, sigara kullananlar ve geçmiş 6 ay içinde ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler, antihipertansifler ve antianemikler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onayları alındı.

Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek Vücut ağırlığı /boy uzunluğu² (kg/m²) formülüne göre VKİ hesaplandı. Fazla kiloluluk sınırı 25 kg/ m² ve üzeri olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan PKOS'lu ve normal kadınlar VKİ 25 kg/ m²'nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplara ayrıldı. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve WHR 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. Hirsutizm skoru 'Modifiye Ferriman-Gallwey'sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 12'nin altındaki skor normal kabul edilirken, 12–36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi (Şekil-1)

Fizik muayeneyi takiben olgulara pelvik ultrasonografi yapıldı. Uygun olgular transvaginal ultrasonografi ile virgin olgular transabdominal ultrasonografi ile değerlendirildi.

Laboratuvar Testleri

Kadınlardan venöz kan örnekleri; spontan veya gestagenle indüklenmiş adetlerinin 3. veya 5. günleri arası olan erken folliküler fazda, ön koldan sabah saat 08⁰⁰ ile 10⁰⁰ arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Her iki gruptaki olgulardan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, CRP, IL-6, açlık insülin, FSH, LH, E2, TT, DHEAS, 17-OHP, PRL, demir, DBK, transferrin saturasyonu, transferrin, ferritin ve hepsidin plazma düzeylerinin ölçümü için periferik venöz kan alındı. Tüm olgulara 75 gramlık OGTT uygulandı.

Oral Glukoz Tolerans Testi: Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben bazal kan alındı, 75 gr glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 120. dakikada kan şekeri ölçümü için venöz kan alındı. Test süresince hasta ve kontrol grubundakilerin aktif hareket etmeleri engellendi. Hastalara DM, bozuk glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanısı ADA kriterlerine göre konuldu (Tablo 3).

Tablo-3. ADA - DM Kriterleri

	AKŞ (mg/dl)	OGTT 2.saat (mg/dl)
Bozulmuş açlık glukozu	110 -126	
Bozulmuş glukoz toleransı	< 110	140-200
Diabetes Mellitus	> 126	> 200

Tüm olguların AG (mmol/L)/AI oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) / 22.5 formülü kullanılarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların yukarıda tariflenen klinik bulgu ve laboratuvar ölçümleri bilgisayar tabanlı oluşturulan programa kaydedildi.

Analizler

Glukoz ölçümleri serumda kantitatif olarak ROCHE-COBAS INTEGRA 800 cihazında enzimatik olarak HEKZOKİNAZ yöntemiyle gerçekleştirildi. İnsülin, LH, FSH, DHEAS, prolaktin, TT ölçümleri serumda kantitatif olarak BIO DPC-IMMULITE cihazında CMIA yöntemiyle gerçekleştirildi. 17-OH Progesteron ölçümleri serumda kantitatif olarak LC MS/MS yöntemiyle gerçekleştirildi. CRP ve transferrin

ölçümleri serumda kantitatif olarak BECKMANN-COULTER IMAGE cihazında nefelometrik yöntemle gerçekleştirildi. IL-6 düzey ölçümleri BIO DPC- IMMULITE cihazında CMIA yöntemi ile gerçekleştirildi. Demir, DBK ölçümleri ROCHE-COBAS INTEGRA 800 cihazında sırayla GUANİDİN/FERROZİNE metodu, KOLORİMETRİK yöntem ile gerçekleştirildi. Hepsidin düzeyi ölçümü için alınan örnekler serumları ayrılarak -20 derecede saklandı. Hepsidin ölçümü için tüm serumlar aynı anda 'MİKROPLATE ENZYME IMMÜNOASSAY' yöntemi ile (DRG ELİSA KİTİ, GERMANY) çalışıldı.

İstatistiksel çalışma

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi için “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 16,0) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu ‘Kolmogorov Smirnov’ normallik testi ile incelendi. Klinik ve biyokimyasal verilerin analizinde gruplar arası kıyaslamada student’s T testi kullanıldı. Değerler arasındaki korelasyonu test etme amacı ile, Pearson korelasyon analizi yapıldı. VKİ’ya göre gruplandırıldığında mevcut gruplar karşılaştırılırken verilerin istatistiksel analizi için önce One Way Anova kullanıldı. Post Hoc test olarak Tukey HSD test kullanıldı. Tüm sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. P değeri $< 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu klinik çalışmaya PKOS tanısı almış 47 olgu ve 43 sağlıklı kadın ile başlandı. 47 PKOS'lu kadından 3 kişi takibe gelmedi, 4 kişinin ise kanları hemolizli idi. 43 sağlıklı kadından ise 1 kişinin kanı hemolizli olup, 2 kişinin anemi öyküsü olmamasına karşın hemoglobin düzeylerinin düşük olması nedeni ile çalışmaya alınmadı. Sonuç olarak çalışmaya toplam 40 PKOS'lu ve 40 sağlıklı kadın olmak üzere 80 olgu dahil edildi.

PKOS ve kontrol grubundaki kadınların karakteristik özellikleri Tablo 4'de gösterildi. Yaş, menarş yaşı, boy, kilo, VKİ, bel-kalça oranı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0,05$). FG skoru ve her iki over hacmi PKOS'lu kadınlarda anlamlı biçimde daha fazla idi ($P<0,001$).

Tablo 4. PKOS'lu hastalar ve kontrol grubunun karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Yaş (yıl)	24,60 ± 4,30	26,42 ± 4,34	0,067
Menarş (yıl)	12,87 ± 0,78	13,00 ± 0,80	0,487
Boy (metre)	1,61 ± 0,62	1,60 ± 0,59	0,518
Kilo (kilogram)	66,88 ± 12,35	65,60 ± 12,59	0,655
VKİ (kg/m ²)	25,75 ± 5,41	24,96 ± 4,89	0,523
Bel/kalça oranı	0,79 ± 0,66	0,78 ± 0,47	0,482
FG skoru	10,31 ± 5,65	6,63 ± 1,32	0,000*
Sağ over hacmi (cm ³)	13,75 ± 4,37	7,40 ± 2,52	0,000*
Sol over hacmi (cm ³)	11,90 ± 4,92	6,60 ± 1,62	0,000*

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık * $P<0,05$

Tablo-5’de ise her iki grubun hormonal profili karşılaştırıldı. FSH düzeyi PKOS’lu kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük iken, LH düzeyleri, LH/FSH oranı, TT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu ($P<0,05$). Her iki grup arasında E2, TSH, PRL, 17 OHP, DHEA-S düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P>0,05$).

Tablo-5. PKOS’lu hastalar ve kontrol grubunun hormon profilinin karşılaştırılması

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
FSH (mIU/ml)	5,49 ± 1,60	6,51 ± 2,60	0,047*
LH (mIU/ml)	8,50 ± 8,40	4,95 ± 2,67	0,027*
E2 (pg/ml)	64,38 ± 35,15	49,19 ± 33,68	0,300
LH/FSH	1,67 ± 1,51	0,75 ± 0,48	0,002*
TSH (mIU/ml)	2,27 ± 1,07	2,04 ± 0,99	0,340
PRL (mIU/ml)	346,11 ± 240,10	339,20 ± 277,22	0,890
DHEA-S (µg/dl)	213,24 ± 108,30	187,40 ± 78,52	0,270
Total Testosteron (ng/dl)	54,30 ± 23,09	30,12 ± 14,96	0,000*
17-OH Progesteron (ng/ml)	0,55 ± 0,10	0,44 ± 0,20	0,16

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık * $P<0,05$

Hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar belirteçleri Tablo-6’da karşılaştırıldı. Her iki grup arasında CRP, beyaz küre, IL-6, hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P>0,05$).

Tablo-6. PKOS’lu hastalar ve kontrol grubunun inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	7,08 ± 1,50	6,52 ± 1,38	0,116
CRP (mg/L)	4,15 ± 4,09	4,35 ± 6,60	0,884
IL-6 (pg/ml)	4,48 ± 6,89	2,52 ± 2,74	0,136
Hepsidin (ng/ml)	67,00 ± 17,13	72,00 ± 21,96	0,255

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık * $P<0,05$

Tablo-7’de her iki grubun demir parametreleri karşılaştırıldı. Hemoglobin, demir, DBK, transferrin, transferrin satürasyonu, ferritin, hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P>0,05$).

Tablo-7. PKOS’lu hastalar ve kontrol grubunun demir parametrelerinin karşılaştırılması

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Hemoglobin (gr/dl)	13,51 ± 1,18	13,22 ± 0,97	0,273
Demir (µg/dl)	72,83 ± 34,62	61,65 ± 27,59	0,169
DBK(µg/dl)	311,26 ± 78,72	331,75 ± 85,44	0,334
Transferrin (mg/dl)	296,79 ± 49,96	313,61 ± 79,71	0,342
Transferrin satürasyonu (%)	20,14 ± 9,16	16,81 ± 8,49	0,151
Ferritin (ng/ml)	28,11 ± 14,71	23,82 ± 13,68	0,234
Hepsidin (ng/ml)	67,00 ± 17,13	72,00 ± 21,96	0,255

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık * $P<0,05$

Hasta ve kontrol grubunun insülin direnç parametreleri ise Tablo-8’de karşılaştırıldı. Her iki grup arasında açlık insülin düzeyleri, AG/AI oranları, HOMA-IR indeksi ve OGTT açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo-8. PKOS’lu hastalar ve kontrol grubunun insülin direncini gösteren parametrelerin karşılaştırılması

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Açlık insülin (mIU/ml)	10,38 ± 5,47	9,18 ± 5,19	0,363
AG/AI	12,63 ± 13,30	14,86 ± 15,10	0,253
HOMA-IR	2,13 ± 1,07	1,98 ± 1,21	0,588
OGTT 120.dakika(mg/dl)	96,61 ± 18,05	99,76 ± 36,77	0,664

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık * $P<0,05$

Bu karşılaştırmalardan sonra hasta ve kontrol grubu $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olarak şekilde 4 alt gruba ayrıldı. 4 grubun karakteristik özellikleri tablo-9'da karşılaştırıldı. Yaş, menarş yaşı, boy açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0,05$). $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS grubunun FG skoru ve her iki over hacmi $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla idi ($P < 0,05$). $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS ve kontrol grubunun WHR'si, $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla idi ($P < 0,05$).

Tablo-9. VKİ'ye göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

	$VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$		$VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
Yaş (yıl)	24,52 ± 3,94	25,31 ± 3,26	24,70 ± 4,74	27,6 ± 4,91	0,094
Menarş (yıl)	12,9 ± 0,86	13,16 ± 0,85	12,8 ± 0,61	12,85 ± 0,74	0,487
Boy (metre)	162,66 ± 7,11	162,61 ± 6,28	160,60 ± 5,28	159,16 ± 5,10	0,227
Kilo (kilogram)	57,64 ± 6,35	57,11 ± 5,42	76,8 ± 9,23	73,94 ± 11,75	0,000*
VKİ (kg/m ²)	21,74 ± 2,29	21,5 ± 1,41	29,97 ± 4,43	29,75 ± 3,77	0,000*
Bel/kalça oranı	0,76 ± 0,05	0,75 ± 0,03	0,82 ± 0,06 ^a	0,81 ± 0,03 ^a	0,000*
FG skoru	10,6 ± 5,49 ^b	6,66 ± 1,37	10 ± 5,94 ^b	6,60 ± 1,31	0,003*
Sağ over hacmi (cm ³)	13,78 ± 4,88 ^c	7,71 ± 2,16	13,71 ± 3,89 ^c	7,14 ± 2,82	0,000*
Sol over hacmi (cm ³)	12,43 ± 4,44 ^c	6,61 ± 1,70	11,48 ± 4,18 ^c	6,60 ± 1,60	0,000*

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık* $P < 0,05$

a: $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS ve kontrol grubu ile $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS ve kontrol grubu arasında

b,c: $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS grubu ile $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan kontrol grubu arasında

VKİ'ye göre gruplandırıldığında, hormon düzeyleri açısından karşılaştırıldığında $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS grubunun LH/FSH oranı ve TT düzeyleri $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan kontrol grubundan anlamlı biçimde daha yüksek

idi ($P<0,05$). LH, FSH, E2, TSH, PRL, 17-OH Progesteron, DHEA-S düzeyleri açısından 4 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P>0,05$ -Tablo-10).

Tablo-10. VKİ'ye göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun hormon profilinin karşılaştırılması

	VKİ <25 kg/m ²		VKİ ≥25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
FSH (mIU/ml)	5,35 ± 1,81	6,55 ± 1,36	5,64 ± 1,39	6,48 ± 3,34	0,254
LH (mIU/ml)	7,95 ± 6,02	4,59 ± 1,73	9,08 ± 10,48	5,24 ± 3,27	0,159
E2 (pg/ml)	68,57 ± 96,15	47,42 ± 17,46	59,97 ± 46,11	50,64 ± 43,62	0,736
LH/FSH	1,70 ± 1,58 ^a	0,68 ± 0,24	1,64 ± 1,48 ^a	0,81 ± 0,62	0,021*
TSH (mIU/ml)	2,25 ± 1,19	2,29 ± 1,14	2,30 ± 0,95	1,84 ± 0,84	0,497
PRL (mIU/ml)	378,25 ± 281,69	382,92 ± 374,51	313,57 ± 201,10	304,05 ± 172,76	0,722
DHEA-S(µg/dl)	226,95 ± 112,82	194,85 ± 65,29	193,90 ± 101,70	180,58 ± 89,89	0,504
TT (ng/dl)	57,45 ± 24,32 ^b	33,78 ± 16,50	50,61 ± 20,68 ^b	27,11 ± 13,32	0,000*
17-OH Progesteron(ng/ml)	0,50 ± 0,10	0,44 ± 0,20	0,30 ± 0,15	0,61 ± 0,16	0,215

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık* $P<0,05$)

a,b: VKİ ≥25 kg/m² ve VKİ <25 kg/m² olan PKOS grubu ile VKİ ≥25 kg/m² ve VKİ <25 kg/m² olan kontrol grubu arasında

Tüm gruplar inflamatuvar belirteçlerin düzeyine bakılarak karşılaştırıldı (Tablo-11). VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS grubunun beyaz küre ve IL-6 düzeyi VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu ($P<0,05$). VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS grubunun CRP düzeyi VKİ <25 kg/m² olan PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu ($P<0,05$). Hepsidin düzeyine bakıldığında ise VKİ ≥25 kg/m² olan kontrol grubunun hepsidin düzeyi VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek olarak bulundu ($P<0,05$). VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS grubunun hepsidin düzeyi VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$).

Tablo- 11: VKİ'ye göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

	VKİ <25 kg/m ²		VKİ ≥25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
Beyaz küre (x10⁹/L)	6,38 ± 0,95	6,25 ± 0,90	7,81 ± 1,67 ^a	6,72 ± 1,65	0,006*
CRP (mg/L)	2,06 ± 1,31	2,49 ± 2,05	6,80 ± 4,88 ^b	5,71 ± 8,35	0,023*
IL-6 (pg/ml)	2,20 ± 2,45	1,70 ± 1,36	7,09 ± 9,23 ^c	3,12 ± 3,33	0,020*
Hepsidin (ng/ml)	63,51 ± 19,86	63,40 ± 17,37	71,85 ± 12,86	81,77 ± 22,59 ^d	0,006*

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık* P<0,05)

a,c: VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS grubu ile VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubu arasında

b: VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS grubu ile VKİ <25 kg/m² olan PKOS grubu arasında

d: VKİ ≥25 kg/m² olan kontrol grubu ile VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubu arasında

Her dört grubun demir parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo-12'de yapıldı. Hemoglobin ve ferritin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (P>0,05). VKİ ≥25 kg/ m² olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınların demir düzeyleri, transferrin saturasyonları VKİ <25 kg/ m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük bulundu (P<0,05). VKİ ≥25 kg/ m² olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınların DBK'ları, transferin düzeyleri VKİ <25 kg/ m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek bulundu (P<0,05). Hepsidin düzeyine bakıldığında VKİ ≥25 kg/m² olan kontrol grubunun hepsidin düzeyi VKİ <25 kg/ m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek olarak bulundu (P<0,05). VKİ ≥25 kg/ m² olan PKOS grubunun hepsidin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VKİ <25 kg/ m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu (P>0,05).

Tablo-12: VKİ'ye göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun demir parametrelerinin karşılaştırılması

	VKİ <25 kg/m ²		VKİ ≥25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
Hemoglobin (gr/dl)	13,62 ± 0,91	13,32 ± 0,72	13,38 ± 1,44	13,14 ± 1,14	0,612
Demir (µg/dl)	76,16 ± 26,32	72,21 ± 24,17	58,84 ± 43,21 ^a	51,33 ± 27,28 ^a	0,049*
DBK (µg/dl)	284,05 ± 65,56	296,69 ± 65,13	343,90 ± 82,77 ^b	362,13 ± 91,18 ^b	0,017*
Transferin (mg/dl)	273,94 ± 42,10	278,84 ± 64,66	340,16 ± 42,74 ^c	343,73 ± 81,08 ^c	0,004*
Transferin saturasyonu (%)	22,68 ± 7,11	20,16 ± 8,80	16,88 ± 10,65 ^d	13,90 ± 7,30 ^d	0,028*
Ferritin (ng/ml)	31,23 ± 13,63	25,69 ± 13,96	24,99 ± 15,48	22,39 ± 13,78	0,333
Hepsidin (ng/ml)	63,51 ± 19,86	63,40 ± 17,37	71,85 ± 12,86	81,77 ± 22,59 ^e	0,006*

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık* P<0.05

a, b,c, d: VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubu ile VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubu arasında

e: VKİ ≥25 kg/m² olan kontrol grubu ile VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubu arasında

Tablo-13. VKİ'ye göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun insülin direncini gösteren parametrelerin karşılaştırılması

	VKİ <25 kg/m ²		VKİ ≥25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
Açlık insülin(mIU/ml)	7,74 ± 4,66	5,52 ± 2,72	13,01 ± 5,02 ^a	12,38 ± 4,71 ^a	0,000*
AG/AI	17,42 ± 17,39	21,96 ± 19,64	7,84 ± 3,61 ^b	8,65 ± 4,27 ^b	0,007*
HOMA-IR	1,60 ± 0,93	1,15 ± 0,56	2,67 ± 0,95 ^c	2,70 ± 1,18 ^c	0,000*
OGTT 120.dakika(mg/dl)	94,84 ± 18,55	89,38 ± 15,78	98,86 ± 17,78	110,15 ± 48,35	0,257

Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık* P<0.05

a,b,c: VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubu ile VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubu arasında

VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınların insülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksleri VKİ <25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınlara oranla anlamlı biçimde daha yüksek bulundu (P<0,05). AG/AI oranına bakıldığında VKİ ≥25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınların oranlarının VKİ <25

kg/m² olan kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha düşük bulundu (P<0,05, Tablo-13).

Pearson korelasyon analizi kullanılarak parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Kilo (r=0,268, P<0,05), VKİ (r=0,287, P<0,01), CRP (r=0,292, P<0,05), HOMA-IR indeksi (r=0,275, P<0,05), insülin (r=0,271, P<0,05), DBK (r=0,400, P<0,01), transferrin (r=0,373, P<0,01) ile hepsidin arasında pozitif korelasyon saptanırken; transferrin satürasyonu (r=-0,258, P<0,05) ve AG/AI oranı (r=-0,247, P<0,05) hepsidin ile negatif korelasyon gösterdi.

Kilo (r=0,464, P<0,01), VKİ (r=0,354, P<0,01), IL-6 (r=0,395, P<0,01), HOMA-IR indeksi (r=0,351, P<0,01), insülin (r=0,351, P<0,01), ferritin (r=0,297, P<0,05) ve hepsidin (r=0,292, P<0,05) ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanırken; transferrin satürasyonu (r=-0,289, P<0,05) ve demir (r=-0,263, P<0,05), CRP ile negatif korelasyon gösterdi.

IL-6 ile CRP arasında pozitif korelasyon bulundu (r= 0,395, P<0.01,).

Kilo (r=0,290, P<0,05), VKİ (r=0,357, P<0,01) HOMA-IR indeksi (r=0,443, P<0,01) ve insülin (r=0,494, P<0,01) ile beyaz küre arasında pozitif korelasyon saptanırken; AG/AI oranı (r=-0,349, P<0,01) beyaz küre ile negatif korelasyon gösterdi.

Hemoglobin (r=0,586, P<0,05), hematokrit (r=0,426, P<0,01), transferrin satürasyonu (r=0,908, P<0,01) ve ferritin (r=0,250, P<0,05) ile demir arasında pozitif korelasyon saptanırken; kilo (r=-0,253, P<0,05), CRP (r=-0,263, P<0,05), DBK (r=-0,653, P<0,01) ve transferrin (r=-0,436, P<0,01), demir ile negatif korelasyon gösterdi.

CRP (r=0,297, P<0,05), demir (r=0,250, P<0,05) ve transferrin satürasyonu (r=0,393, P<0,01) ile ferritin arasında pozitif korelasyon saptanırken; DBK (r=-0,467, P<0,01) ve transferrin (r=-0,578, P<0,01), ferritin ile negatif korelasyon gösterdi.

5. TARTIŞMA

İlk olarak 1935 yılında amenore, obezite, hirsutizm ve polikistik overleri olan kadınlarda tanımlanan PKOS ile ilgili yapılmış birçok çalışmaya rağmen etyopatogenezi net olarak ortaya konmuş değildir (2). Klinik, biyokimyasal bulgular ve ovaryan morfolojideki değişkenlik hastalığın etyopatogenezinin de heterojen olduğunu düşündürmektedir. 1990 yılından önce düzenli menstrüel siklusları olup klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olan veya overleri ultrasonda polikistik olarak saptanan kadınlar da PKOS kapsamında idi (27). İlk defa 1990 yılında NIH tarafından PKOS tanısı için spesifik kriterler belirlendi: (a) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi (b) kronik anovulasyon (c) bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması (28). Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olabilirdi; fakat bu diagnostik bir kriter değildi. Bu tarihten sonra yapılan uluslararası kongrelerde PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümlerle ortaya çıkabileceği görüşü hâkim olmaya başladı (38). Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da PKOS tanımının genişletilmesi ile (a) ovulatuvar bozukluk olmadan, polikistik overler ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı (b) klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı olmadan, polikistik overler ile birlikte ovulatuvar bozukluk gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıktı (38, 39). Klinik spektrumun genişlemesi beraberinde, değerlendirilen popülasyonun heterojenitesinin artması, bütün bu hastalara ultrasonografi yapılması, uzun dönem hasta takibi açısından bazı dezavantajlar getirdi. 2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru ve daha sıkı

olarak yapılmasının gerektiği düşünöldü ve 2006 yılında AES kriterleri yayınlandı (39). Bu çalışmanın sonucunda PKOS'un birincil olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararna varıldı. Bu kriterlere göre 1990 yılı NIH fenotiplerine bir fenotip (ovulatuvar disfonksiyon olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklendi, hafif PKOS olarak adlandırıldı. Çünkü bu olgularda, tam PKOS karakterli olgulara göre uzun dönem reproduktif ve metabolik etkilerinin olmayabileceği vurgulandı. Biz de bu bilgiler ışığı altında çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken hastalığın heterojenitesinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanatanıdeyiz.

Yapılan bu çalışmada hastalara 2003 Rotterdam kriterleri kullanılarak tanı konuldu. Olguların anamnezleri alınarak Modifiye Ferrimann-Gallwey hirsutizm skorlaması yapıldı. Overler ultrasonografik olarak değerlendirildi ve hormonal profillerine bakıldı. Hirsutizm skorları hesaplandığında PKOS grubunun hirsutizm skorlaması kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. USG'de overin stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 10'un üzerinde follikül görünümü veya bir veya iki over volümünün $> 10 \text{ cm}^3$ olması polikistik over olarak değerlendirildi. PKOS grubunun over hacmi kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu(Tablo-4). Hormonal değerlendirme yapıldığında ise her ne kadar tanıda kesinlik arzetmese de fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmin göstergesi olan LH/FSH oranlarının kontrol grubuna göre PKOS grubunda daha yüksek olduğu göröldü. Total testosteron düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti. 17 OHP, DHEAS, TSH, PRL düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ve bu hormonların düzeyleri normal sınırlarda idi (Tablo-5).

Son yıllarda etyopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde durulmaktadır (55-57, 74). Bu nedenle bu çalışmada da PKOS'lu hastalarda insülin direncinin varlığı araştırıldı. PKOS'lu olguların açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci göstergesi olarak kullanılan HOMA-IR indeksi, OGTT, AG/AI oranları ile kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo-8). Diğer taraftan hem çalışma hem de kontrol grubu VKİ'ye göre gruplandırıldığında $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınların insülin düzeyleri ve HOMA indeksleri $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınlara oranla anlamlı biçimde daha yüksek, AG / AI oranlarının ise daha düşük olduğu bulundu. OGTT sonuçları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo-13).

İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları (68) tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasında pozitif korelasyon bulunmasının ardından insülin direnci ve beraberinde kompensatuvar hiperinsülineminin hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgu olduğu gösterildi, ama PKOS'un fenotipik spektrumunda obez, aşırı obez, değişik derecelerde insüline dirençli, belirgin hiperandrojenemisi olan ancak insülin direnci olmayan zayıf, nonobez veya zayıf-normal kiloda ve insülin direnci olan hastalar olabileceğine işaret edildi (55, 57, 59, 60, 66). Her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı için, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almadı. Dunaif ve arkadaşları, insülin direncinin obeziteden ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerden bağımsız olduğunu gösterdiler. Buna karşın zayıf PKOS'luların daha fazla insüline dirençli olmadığını, bunlarda belirgin insülin hipersekresyonu bulunduğunu gösteren çalışmalar da yapıldı (78). Birçok çalışmada PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin universal bir faktör olmadığı ve etyolojide başka faktörlerin de olduğu fikri öne sürüldü (34, 148). Bu

çalışmadaki insülin direnci ile ilgili bulunan sonuçlar; literatürdeki düşünce ile uyumlu olarak PKOS'un hetorejen bir hastalık grubu olmasına, etyolojisinde başka faktörlerin rol oynamasına ve kullanılan insülin direnci tarama testlerinin duyarlılıklarının az ve/veya değişken olmasına bağlanabilir.

İnsülin duyarlılığının in-vivo değerlendirilmesinde altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir; ancak zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ve klinik uygulama zorluğu nedeniyle genellikle başka yöntemler tercih edilir. Pratikte en sık kullanılanlar, açlık insülin düzeyi, AG/AI oranı, OGTT ve HOMA-IR indeksidir. HOMA-IR indeksi, β hücre fonksiyonu ve İD hakkında bilgi veren, değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir (35, 80, 81, 94, 95). HOMA-IR yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal gibi görünseler bile, hayatlarının ileri dönemlerinde diyabet gelişimi için risk taşıdıklarını gösterir. Yapılan bir çalışmada bir gece açlık sonrası, standart olarak 75 gr glukoz kullanılmasıyla yapılan 2 saatlik OGTT sonrası olguların yaklaşık olarak %40'ında bozuk glukoz toleransı saptandı (36, 37). Başka bir çalışmada PKOS'ta insülin direnci HOMA-IR ile araştırıldı ve bu yöntemle PKOS'ta insülin direnci prevalansı %64 olarak tespit edildi (34). AG/AI oranı ile PKOS'lu olgularda insülin direnci prevalansı %33 olarak hesaplandı (35). Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, HOMA-IR veya intravenöz glukoz tolerans test tekniklerinin insülin direncini belirlemede OGTT, AG/AI oranı veya açlık insülin düzeyi yöntemlerine göre daha sensitif oldukları kabul edilmektedir (148).

Literatürde insülin direncinin patogenezinde demir metabolitlerinin rol aldığını ve PKOS'lu olguların plazma demir düzeyleri ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren üç çalışma bulunmaktadır. Yapılan ilk çalışmada (149)

78 aşırı kilolu ve obez PKOS'lu ile 43 aşırı kilolu ve obez sağlıklı kadında ferritin düzeyleri araştırıldı ve PKOS'lu kadınlarda artmış ferritin düzeyi tespit edildi. Bu duruma olgulardaki amenore periyotlarına bağlı olarak azalmış kan kaybının neden olabileceği belirtildi. Olgular insülin direnci açısından karşılaştırıldığında PKOS'lu olgularda insülin direncinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buldular ve artmış ferritin düzeylerinin hiperinsülinemiye de bağlı olabileceğini belirttiler. Ramirez ve arkadaşları (150) tarafından yapılan benzer bir çalışmada randomize olarak aşırı kilolu ve obez 15 PKOS'lu hastaya oral kontraseptif, 19 hastaya da metformin başlandı. Oral kontraseptif alan grupta tüm hastaların tedavi sonrası adetleri düzenli olup metformin alan grupta ise hastaların %50'sinde adetlerinin düzenli olduğu gözlemlendi. Metformin alan grubun serum ferritin düzeyleri 12-24 haftalık tedavi sonrası azaldı ve azalmış insülin direnci ile korele bulundu. Tam tersi şekilde oral kontraseptif alan grubun ferritin düzeyleri ve insülin dirençleri değişmedi. Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda oligoamenoreden ziyade mevcut insülin direnci sonucunda meydana gelen hiperinsülineminin önemini vurguladılar. Carretero ve Ramirez tarafından 'acaba bu iki nedenden farklı olarak demir düzey artışına genetik bir faktör etkili olabilir mi?' sorusu soruldu. Yaptıkları çalışmada artmış demir düzeyine sahip PKOS'lu kadınlarda demir düzey artışı ile ilişkili olabilecek herediter hemokromatozis gen mutasyonuna baktılar ve mutasyon tespit edemediler. Aynı şekilde artmış demirin nedeni olarak azalmış kan kaybı ve hiperinsülinemiye işaret ettiler (151). Bu çalışmalarda insülinin, HIF-1 sentezi aracılığıyla intestinal demir absorpsiyonunu arttırdığı, böylelikle insülin direncinin neden olduğu hiperinsülinemik durumda vücut demir depoları ve ferritin düzeylerinin arttığı, diğer yandan demirin aşırı fazlalığının ise dokularda insülinin etki göstermesini

engelleyip, pankreasta β hücre disfonksiyonuna neden olduğu ve bu durumun insülin direncini daha da arttırarak kısır bir döngüye yol açtığı iddia edilmektedir (152, 153).

Bizim çalışmamızda ise literatürdeki verilerin aksine PKOS ve kontrol grubu arasında demir düzeyleri, DBK, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo-7). Olgular 4 alt gruba ayrıldığında ise VKİ ≥ 25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınların VKİ < 25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubundaki kadınlara oranla demir düzeyleri ve transferrin saturasyonları düşük, DBK'ları ve transferrin düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Hemoglobin ve ferritin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo-12). Daha önceki çalışmacılar insülin direncine ve oligomenore periyotlarına işaret ederek artmış ferritin ve demir seviyelerini açıklamakta iken biz çalışmamızda PKOS'lu olgularda ferritin düzeylerinin artmasına neden olabilecek insülin direncini tespit edemedik. Ferritin artışına neden olan asıl mekanizmanın insülin direnci olabileceği, tek başına oligomenore periyotlarının olmasının demir düzeyleri ve ferritin artışına neden olamayacağı kanaatindeyiz.

Demir metabolizmasının anahtar düzenleyicisi olan hepsidin düzeyine bakıldığında ise PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo-7). VKİ ≥ 25 kg/m² olan kontrol ve PKOS grubunun hepsidin düzeyi VKİ < 25 kg/m² olan PKOS ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu (Tablo-12). Ayrıca hepsidin düzeyi ile VKİ, kilo, DBK, CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuçlara bakıldığında çalışmaya anemisi olan olgular dahil edilmemesine ramen obez olgularda demir eksikliği görüldüğü dikkati çekmektedir. Aynı zamanda demir ile kilo arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Bizim bulduğumuz sonuçları destekleyen; serum demir düzeyleri ve obezite arasındaki ters ilişki ilk kez 1962 yılında Wenzel ve

arkadaşları (154) tarafından ortaya konuldu. Beklenmedik bir şekilde obez adolesanların obez olmayanlarla karşılaştırıldığında serum demir düzeyleri önemli ölçüde düşük bulundu. NHANES-I verilerini kullanan Micozzi ve arkadaşları (155) yüksek VKİ'yi önemli ölçüde düşük serum demir düzeyi ve düşük serum transferrin saturasyonu ile korele buldular. Yapılan çalışmalar obezitedeki hipoferremi durumunun etyolojisini net olarak açıklayamadılar. Bu duruma yol açabilecek olan iki faktör ileri sürüldü: Obezlerdeki geniş kan volümü nedeni ile diyetle alınan demir yeterli olamamaktadır (156-158). Bu ilişki henüz net olarak açıklanamadı. Diğer faktör ise obezitedeki var olan kronik inflamatuvar durumdur (159). İnflamasyondan dolayı demirin retiküloendotelial sistem hücrelerine kayması hipoferremi ile sonuçlanır. Demir düzeyleri ve transferrin saturasyonu düşer, demir bağlama kapasitesi ve transferrin düzeyleri yükselir. Obezite kronik inflamasyonla ilişkili olduğu için bazı akut faz reaktanları artar; ferritin de bunlardan biridir (160). Yağ dokusundan salgılanan proinflamatuvar sitokinler tarafından KC uyarılarak ferritin salgılanması arttırılır. Net açıklanamamakla beraber bu mekanizma obezitedeki kronik inflamatuvar durumda demir eksikliği olmasına ramen ferritin düzey artışının ana mekanizmasıdır (161, 162).

Bizim çalışmamızda 4 grup arasında da ferritin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanamadı (Tablo-12). Aslında obez olan iki grupta da demir eksikliği olması nedeni ile ferritin düzeylerinin düşük olması beklenilmekte idi. Fakat ferritin düzeyleri normal olarak bulundu. Obezitedeki inflamasyona bağlı olarak ferritinin akut faz reaktanı olarak görev yapmasının ferritin düzeylerini normal sınırlara çektiğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda obez kişilerde demir düzeylerinin azalmasına etki eden ve demir metabolizmasında anahtar bir rol üstlenen peptiden bahsedilmektedir: 'Hepsidin'.

Hepsidin, KC ve adipositler tarafından salgılanan peptid bir hormondur ve aynı zamanda akut faz reaktanıdır (163, 164). Obezitenin de dahil olduğu kronik inflamatuvar durumlarda salgılanmaktadır (14, 15). Hepsidin barsaklardan demir Emilimini azaltır ve makrofajlardan plazmaya demir salınımını inhibe eder (165). Bu iki etki ile vücut demir düzeylerini azaltmaktadır. Literatürde obezite ve hepsidinle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda adipositlerden hepsidin salınımının VKİ ile korele olduğu belirtilmektedir. Düşük demir düzeyleri de adipositlerden salınan hepsidin ile koreledir. Yağ hücrelerine göre KC'den 100 kat daha fazla hepsidin salgılanmasına karşılık obezite durumunda adipoz dokudan 20 kat daha fazla hepsidin salgılanmaktadır. (163).

Zimmermann ve arkadaşları (166) yaptıkları bir çalışmada aşırı kilolu kadınlarda VKİ ile korele olarak vücut demir düzeylerinin azaldığı sonucuna vardılar. Burdaki mekanizma obezitedeki kronik inflamasyondan dolayı hepsidin üretiminin tetiklenmesidir ve neticede demir Emilimi azaltılmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hem PKOS'lu hemde kontrol grubundaki kadınlarda VKİ ≥ 25 kg/ m² olanların hepsidin seviyeleri yüksek olarak bulundu (Tablo-12). VKİ ve CRP ile hepsidin arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Literatürde inflamatuvar durumlarda hepsidinin arttığını belirten çalışmalar mevcut iken (14, 15, 164), kronik inflamasyonun öneminin aşikar olduğu bir sendrom olan PKOS ve hepsidin ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır ve yapılan bu çalışma bir ilktir. Biz bu çalışmada PKOS'lu olgularla kontrol grubu olguları arasında hepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulamadık. Olgu sayısının az olması ve PKOS'un heterojen bir hastalık olması, istatistiksel farklılığı etkilemiş olabilir. Daha fazla olguyla yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlara varılabilir. Diğer inflamatuvar belirteçlere bakıldığında da PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo-6). Bu durum çalışmaya dahil

edilen hastaların reproduktif çağda olmasından kaynaklanabilir. Hastalar takibe alındığında ilerleyen yaşlarda bu belirteçlerin yükselebileceği kanatındeyiz.

Olgular 4 gruba ayrıldığında ise obez PKOS grubunda hepsidin, beyaz küre, IL-6 düzeyleri obez olmayan PKOS ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu (Tablo-11). Obez PKOS grubunun CRP düzeyi obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı biçimde yüksek bulundu. PKOS ve kontrol grubu arasında inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı farklılık olmaması, fakat VKİ'ye göre bakıldığında bu sonuçların bulunması neticesinde PKOS'lu olgularda inflamasyonu tetikleyen temel mekanizmanın obezite olduğunu düşündürüyor. Bizim çalışmamızda olduğu gibi; Möhlig ve arkadaşları (167) 57 PKOS'lu ve 20 sağlıklı kadını dahil ederek yaptıkları bir çalışmada PKOS'un tek başına artmış kronik inflamasyon ile ilişkili olmadığını buldular. Çalışmaya aldıkları olguları VKİ>25 kg/ m² ve VKİ<25 kg/ m² olmak üzere gruplara ayırdılar. Sadece obez olan PKOS'lu grupta IL-6 ve CRP düzeylerini yüksek buldular ve sonuçta PKOS'ta inflamasyonu tetikleyen, tip 2 DM ve KVH gelişimine zemin hazırlayan durum olarak obeziteyi suçladılar. Orio ve arkadaşları (168) da PKOS'lu ve sağlıklı olgularda bir inflamasyon belirteci olarak beyaz küre sayımına baktılar. PKOS'lu hastalarda beyaz küre sayımını daha yüksek buldular. Beyaz küre sayımı ile HOMA-IR indeksi arasında anlamlı bir birliktelik gözlediler. Biz ise yapılan bu çalışmanın aksine PKOS ve kontrol grubu arasında inflamatuvar belirteçler açısından farklılık bulamadık (Tablo-6). Olguları VKİ'ya göre gruplandırdığımızda ise obez PKOS grubunda inflamatuvar belirteçlerin ve insülin direnç parametrelerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik (Tablo-11,13). Bu durum obezitenin insülin direncini de tetiklediğini düşündürmektedir. Orio ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde inflamatuvar belirteçler ile insülin direnç parametreleri arasında korelasyon bulduk. Aynı zamanda bir inflamatuvar belirteç de

sayılan hepsidin ile HOMA-IR indeksi arasında da pozitif korelasyon tespit ettik. Literatürde bu konuyla ilgili tek bir hayvan çalışması bulunmaktadır. Le Guenno ve arkadaşları (153), insülin direnci oluşturulan ratlarda KC dokusunda baktıkları hepsidin seviyelerini insülin direnci olmayan ratlara göre göre daha düşük buldular. Fakat hepsidin ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamada ancak insan çalışmalarından sonra yorum yapılabileceğini belirttiler. Bizim çalışmamızda ise yapılan bu hayvan çalışmasının aksine hepsidin ve insülin direnç parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Bizim çalışmamız da bu hepsidin-İD ile ilgili yapılan tek insan çalışması olduğu için Le Guenno ve arkadaşları (153) gibi yapılacak daha geniş çalışmalar sonucunda yorum yapılabileceği kanaatindeyiz.

PKOS'da bu belirteçlerin kronik inflamasyonun tespitinde önemi nedir? Neden bu belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır? Bilindiği gibi PKOS sadece reproduktif bozukluklardan oluşan bir sendrom değil, aynı zamanda heterojen metabolik bir hastalıktır. PKOS; tip 2 DM, hiperlipidemi, KVH ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşımaktadır. Bu riskleri önceden belirlemek hastaların takibi ve yaşam kalitelerinin yükseltilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu açıdan bakıldığında literatürde CRP ve IL-6 gibi daha birçok kronik inflamasyonu gösteren belirtecin tip 2 DM ve KVH gelişiminin önemli prediktörleri olduğu belirtilmektedir. Chris ve arkadaşları (169) 70 PKOS'lu kadın ve 15 sağlıklı kadını dâhil ederek yaptıkları bir çalışmada CRP düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda anlamlı biçimde arttığını tespit edip artan CRP düzeyini her iki grupta da VKİ ile korele buldular. PKOS'lu olgulardaki kronik inflamasyonu belirlemenin KVH ve tip 2 DM'nin öngörülmesinde önemli olduğuna dikkati çektiler. Tarkun ve arkadaşları (170) 37 PKOS'lu ve 20 sağlıklı

olguyu dahil ederek yaptıkları bir çalışmada PKOS'lu olgularda endotelial disfonksiyon ve yüksek CRP düzeylerinin KVH gelişiminde önemli rol alacağını belirttiler.

Biz de sonuçlarımızdan yola çıkarak obezitenin PKOS'lu ve de sağlıklı olgularda kronik inflamasyon ve insülin direncinin temel mekanizması olduğunu düşünüyoruz. PKOS'lu olguların tip 2 DM, KVH gelişme riskini öngörmede ve takiplerinde CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler kullanılabilir. Bu hastalara, yaşam kalitelerinin artırılması ve morbiditelerinin azaltılması için diyet ve egzersiz gibi gerekli önerilerde bulunulmalıdır.

Bu inflamatuvar belirteçlere ek olarak gelecekte hepsidin de obez PKOS'lu ve sağlıklı olguların KVH gelişme riskini öngörmede ve takiplerinde kullanılabilir. Bizim çalışmamız hepsidin-PKOS ile ilgili yapılan ilk çalışma olması nedeni ile daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–1236.
2. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16(6):481–486.
3. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77:1095–1105.
4. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:599–603.
5. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:695–701.
6. Wu FCW, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003; 24:183–217
7. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(1):336-40.
8. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6014–6021.).
9. Zhang D, Luo WY, Liao H, Wang CF, Sun Y. The effects of oxidative stress to PCOS. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008; 39(3):421-3).
10. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283–94.)

11. Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, et al. Fibrinogen is predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:351–6.
12. Graham I, Meleady R. Heart attacks and homocysteine. *BMJ* 1996; 313:1419–20.
13. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease. Systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5:229–92
14. Schachter M, Raziel A, Friedler S, et al. Insulin resistance in patient with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003; 18:721-727.
15. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, et al. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991; 302:143–6.
16. Salonen JT, Nyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnishmen. *Circulation* 1992; 86(3):803-11
17. Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6):1231-6.
18. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22(12):1978-83.
19. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005; 28(10):2486-91.
20. Fleming MD. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 2008:151-8
21. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101:2461–2463.

22. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100:3776–3781.
23. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333:853–861.
24. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181.
25. Koivunen R, Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries, University of Oulu, Finland, 2001.
26. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(11):1202-15.
27. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1989; 31:87–120.
28. 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.
29. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome—diagnosis and etiology. *International Congress Series*, 2004; 1266:225–232.
30. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of the polycystic ovary syndrome (PCOS): Clinical and biochemical characterization of the major clinical subgroups. *Fertil. Steril.* 2005; 83:1717–1723.
31. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:2745–2749.

32. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84:4006–4011.
33. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:2434–2438.
34. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil. Steril.*, 2005; 83:1454–1460.
35. 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83:2694–2698.
36. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.
37. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:66–71.
38. 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. *Fertil. Steril.* 2004; 81:19–25.
39. 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.

40. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:4237–4245.
41. 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.
42. 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(5):671–683.
43. Fraser S, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18(5):813–823.
44. Balen A, Laven J, Tan S, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum. Reprod. Update.* 2003; 9(6):505–514.
45. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1961; 21:1440–1447.
46. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18(5):737–754.
47. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16:275–284.
48. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod.* 1995; 10:2107–2111.

49. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, Bontis J, Spanos E, Mantalenakis S. The prognostic value of basal LH:FSH ratio in the treatment of patients with PCOS by assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 1995; 10:2545–2549.
50. Balen AH, Tan SL, McDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following IVF are increased in women with PCO and reduced pituitary desensitization with buserelin. *Hum. Reprod.* 1993; 8:959–964.
51. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. A randomized prospective assessor-blind evaluation of LH dosage and IVF. *Fertil. Steril.* 2001; 75:324–331.
52. Mendoza C, Ruiz E, Ortega E, Cremades N, Martinez F, Bernabeu R, Greco E, Tesarik J. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum. Reprod.* 2002; 17:1017–1022.
53. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;354: 966-967.
54. Pabuçcu R, Ceyhan T. Polikistik ovaryan sendrom Patogenez. Ankara 2001: 9-43.
55. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-28.
56. Rogerio A Lobo, Enrico Carmina. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
57. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism* 2004;53:358-71.
58. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:263-72.
59. 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; 92:10619-623.

60. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53:785-91.
61. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to busserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 39:151-55.
62. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-33.
63. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens [review]. *Hum Reprod*;12 Suppl 1997;1:53-62.
64. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:717-25.
65. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barb). *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-64.
66. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004;115:125-33
67. 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;294:739-42.
68. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50: 113-16.
69. Dunaif A, Green G, Futterweit W. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699-704.

70. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327-33.
71. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988;50:197-202
72. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-83.
73. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
74. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993;264:197-202.
75. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
76. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33-39.
77. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-59.
78. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
79. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Conchrane Database Syst Rev* 2003;3:3053-72.

80. Yen and Jaffe's. Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004;19:623.
81. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, et al. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2942-45.
82. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-35.
83. 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;172:932-39.
84. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like Growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:1-3.
85. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31.
86. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60.
87. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:47-49.
88. Silfen E.M, Denburg R.M, Manibo M.A, Lobo A.R, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between obese and nonobese adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-88.

89. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70
90. Hernandez-Pampaloni M, Quinones M, Chon Y, et al. Endothelial dysfunction is associated with subclinical atherosclerosis in insulin resistant patients. *J Nucl Med*. 2002;80:140-51
91. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:135-45.
92. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Investigation* 1996;97:2859-65.
93. Ingvar EK, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-92.
94. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133-42.
95. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
96. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 1362-1369.
97. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470.

98. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:177-184.
102. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 1998;169:537-540.
100. Hatun Ş.Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003; 7(2): 023-026
101. 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.
102. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-51.
103. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:455-62.
104. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:599-603
105. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-46.
106. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Polendne R, et al. 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;15:785-89.

107. Ann E. Taylor. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100.
108. Cussons JA, Stuckey GA Bronwyn, Watts FG. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives [review]. *Atherosclerosis*: in press, corrected proof. available 2005
109. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia* 1980;19:205-10.
110. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS, et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-25
111. 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.
112. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000;73:150-56.
113. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, Lanska V, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:980-84.
114. Carmassi F, Negri De F, Fioriti R, Giorgi De A, et al. Insulin resistance causes impaired vasodilation and hypofibrinolysis in young women with polycystic ovary syndrome. *Thrombosis Research* 2005;116:207-14.
115. Ann E. Taylor. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100.

116. Suzanna R. Steinbaum. The metabolic syndrome: An emerging health epidemic in women. *Progress in Cardiovascular Disease* 2004;46:321-36.
117. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma Jing, et al. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Stroke* 1994;25:66-73.
118. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian MA. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004;175:353-59.
119. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-32.
120. 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;20:2414-21.
121. Ovalle F and Aziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil and Steril* 2002;77:1095-105.
122. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
123. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25: 2016-2021.
124. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107: 391-397.

125. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51: 1131–1137
126. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
127. Nesto R, CRP; it's role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetic Medicine*. 2004; 21:810-817
128. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(8):2348-54.
129. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(11): 7806-10.
130. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 2000; 480: 147-50.
131. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new Mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 7811-9.
132. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(17): 1741-4.
133. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93(1): 90-7.
134. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763(7): 690-9.

135. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002; 277(40): 37597-603.
136. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93(1):90-7.
137. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18 (2): 171-82.
138. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Current Opinion in Hematology* 2004; 11: 251-4.
139. Ganz T. Hepcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. *Hematology* 2006; 29-35.
140. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin- central regulator of iron metabolism. *European Journal of Haematology* 2007; 78: 1-10.
141. Beutler E. Iron storage disease: facts, fiction and progress. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39(2): 140-7.
142. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3): 783-8.
143. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 2007; 20: 665-74.
144. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101(7): 2461-3.

145. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106(5): 1864-6.
146. Rossi E. Hepcidin--the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(3): 47-9.
147. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306(5704): 2090-3.
148. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18(5):719–736.
149. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millán JL. Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2005; 28(8):2042-4
150. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sanchón R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care.* 2007; 30(9):2309-13
151. Botella-Carretero JI, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, San Millan JL, Escobar- Morreale HF: Mutations in the hereditary hemochromatosis gene are not associated with the increased body iron stores observed in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 29:2556, 2006
152. McCarty MF: Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorption by up-regulating activity of hypoxiainducible factor-1alpha. *Med Hypotheses* 61:567–573, 2003.

153. Le Guenno G, Chansemaume E, Ruivard M, Morio B, Mazur A: Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007.
154. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962;2:327–328.
155. Micozzi MS, Albanes D, Stevens RG. Relation of body size and composition to clinical biochemical and hematologic indices in US men and women. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1276–1281.
156. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:416–418.
157. Newman BH. Vasovagal reaction rates and body weight: findings in high- and low-risk populations. *Transfusion* 2003;43:1084–1088.
158. Failla ML, Kennedy ML, Chen ML. Iron metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. *J Nutr* 1988;118:46–51.
159. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461S–465S.
160. Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:695–704.
161. Rogers JT. Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6: the role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. *Blood* 1996;87:2525–2537.
162. Torti SV, Kwak EL, Miller SC, Miller LL, Ringold GM, Myambo KB, et al. The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tumor necrosis factor-inducible gene. *J Biol Chem* 1988;263:12638–12644.

163. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131:788–796.
164. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806–7810.
165. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S, Schumann K, et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103:3940–3944.
166. Zimmermann MB, Zeder C, Muthayya S, Winichagoon P, Chaouki N, Aeberli I, Hurrell RF. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(7):1098-104.
167. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):525-32
168. Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;10.1210:2004-0628.
169. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2453-5
170. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5592-6.