

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ NORMAL OLAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU KADINLARDA İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KAROTİS İNTİMA-MEDİA DUVAR KALINLIĞI VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. İsmail Cem YILDIR

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2010

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ NORMAL OLAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU KADINLARDA İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KAROTİS İNTİMA-MEDİA DUVAR KALINLIĞI VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. İsmail Cem YILDIR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK

TOKAT
2010

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları bölümünde asistanlık süresince, büyük emeği olan ve kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum başta İç Hastalıkları Anabilimdalı başkanımız Doç. Dr. Abdülkerim YILMAZ ile tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e eğitim ve çalışmalarımnda, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocalarım Prof. Dr. İdris ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Berna MURAT YELKEN ve Yrd. Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT'a öncelikle saygı, teşekkür ve minnet duygularımı sunarım. Bilgi ve görüşlerinden faydalandığım, desteğini hiç esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Orhan ÖNALAN ve Yrd. Doç. Dr. Berat ACU'ya katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim. Çalışmanın istatistiksel analizi sırasında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ' a teşekkür ederim.

Vakaların toplanmasında ve tezimin diğer aşamalarında yürekten destek veren arkadaşlarım Dr.Zehra KUZU, Dr. Murat BEYHAN ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimin her aşamasında sabrını ve manevi desteklerini ve bu günlere gelmemde emeklerini unutmayacağım annem, babam ve biricik ablama teşekkür ederim.

Dr. İsmail Cem YILDIR

ÖZET

Polikistik Over Sendromu (PKOS) toplumda oldukça sık görülen bir endokrin hastalıktır. Klinik pratikte PKOS'lu kadınlarda infertilite, menstrüel düzensizlik ve androjen fazlalığı gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu hasta grubunda diyabet prevalansı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin arttığı saptanmıştır. PKOS'lu kadınlar, normal siklusu olan kadınlara kıyasla insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyon için artan riske sahiptirler. C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı gösteren, sistemik inflamatuvar aktivitenin hassas bir göstergesi olan bir proteindir. Bu, kronik inflamasyonun hem aterosklerozun, hem de insülin rezistansının temelinde yatan mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Kardiyovasküler hastalık için marker olarak kullanılan CRP, yapılan pek çok çalışmada PKOS'lu kadınlarda yüksek olarak saptanmıştır.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığının artmasıdır. Ultrasonografik olarak karotis intima-media kalınlığının (CIMT) ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteriyel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda oral glukoz tolerans testi (OGTT) normal olarak saptanan PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansının olup olmadığının tespiti, olası insülin direncinin CRP ve karotis intima media kalınlığı gibi kardiyovasküler risk göstergeleriyle ilişkisinin tespiti amaçlanmıştır.

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran PKOS'lu hastalar içinde OGTT'si normal bulunan 34 PKOS hastası ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran, hasta grubu ile yaş ve BMI uyumlu normoovulatuvar 20 kontrol hastası çalışmamıza dahil edildi. 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 ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan kadınlar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubunun kanları alınarak tam kan sayımı, açlık

kan şekeri, CRP, açlık insülini, hormon profil analizleri yapıldı. Olguların HOMA-IR (Homeostaz Modeli Değerlendirme İnsülin direnci) indeksleri hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda HOMA ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubunda artmış vücut ağırlığı (BMI>25 kg/m²) ve bel çevresi (>80 cm), CIMT ve CRP düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda OGTT normal olsa dahi insülin direncinin olabileceği tespit edilmiştir. İnsülin direnci tespit edilen PKOS'lu hastalarda insülin direnci olmayanlara göre CRP ve CIMT'de artış mevcuttu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuç olarak PKOS hastalarında OGTT normal olsa dahi insülin direnci olasılığından dolayı, genç hasta grubu olmasına rağmen kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, OGTT, İnsülin Direnci, Koroner Arter, Hastalığı, Karotis İntima Media Kalınlığı

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a rather prevalent endocrine disease. In clinical practice women with PCOS encounter problems such as infertility, menstrual irregularity and androgen excess. It has been detected that the prevalence of diabetes (1) and cardiovascular risk factors are increased in this patient group. Women with PCOS are at increased risk for insulin resistance, central obesity, dislipidemia and hypertension when compared to women with normal menstrual cycles. C-reactive protein (CRP) is a protein that shows the inflammatory response in states of infection and tissue damage and is a sensitive indicator of systemic inflammatory activity. This may indicate that chronic inflammation is the mechanism behind both atherosclerosis and insulin resistance. CRP which is used as a cardiovascular marker, has been found increased in women with PCOS in many studies.

The most important changes in the early subclinical period of atherosclerosis are the endothelial dysfunction seen in the whole arterial bed and the increase of the intima-media thickness. The ultrasonographic measurement of the carotid intima-media thickness (CIMT), the presence of atherosclerotic plaques, the degree of calcification and arterial lumen diameters have begun to be used to detect asymptomatic atherosclerotic disease. In our study we aimed to detect whether women with PCOS who had normal OGTT results had insulin resistance and the relationship of probable insulin resistance with cardiovascular risk indicators such as CRP and carotid intima media thickness.

Thirty four PCOS patients who applied to Gaziosmanpaşa University Medical Faculty for different reasons who had normal OGTT results and 20 normoovulatory control patients with concordant age and BMI values were included in our study. Our study was planned prospectively. Women with systemic diseases (Hypertension, Diabetes Mellitus...), infection and anemia, cigarette consumers and those who had used ovulation induction medication, glucocorticoids, antiandrogens and hypertensive medication in the past six months weren't included in the study. Complete blood count, fasting blood glucose, CRP, fasting insulin and hormone profile analyses were performed in patient and control groups. The HOMA-IR indices of the patients were calculated.

When we compared the patient and control group, HOMA and CRP levels were significantly high in the patient group. Increased body weight (BMI>25 kg/m²) and waist circumference (>80 cm) was significantly related to CIMT and CRP levels in patient and control groups. In this study we determined that PCOS patients may have insulin resistance even if their OGTT results are normal. In PCOS patients in which insulin resistance was detected CRP and CIMT levels were increased compared to those who didn't have insulin resistance but the difference wasn't statistically significant. As a result it is important to evaluate PCOS patients at young ages in means of atherosclerotic diseases and insulin resistance to make an early diagnosis even if the OGTT results are normal.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, OGTT, Insulin Resistance, Coronary Artery Disease, Carotid Intima Media Thickness

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
KISALTMALAR.....	x
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. TANIM VE TARİHÇE	4
2.2. PREVALANS.....	5
2.3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	6
2.3.1. <i>Genetik Faktörler</i>	<i>7</i>
2.3.2. <i>İntrensik Over Patolojisi.....</i>	<i>7</i>
2.3.3. <i>Hiperandrojenizm ve Artmış Periferik Kortizol Metabolizması</i>	<i>9</i>
2.3.4. <i>Primer Nöroendokrin Bozukluk</i>	<i>10</i>
2.3.5. <i>İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi</i>	<i>11</i>
2.4. İNSÜLİN DİRENCİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN TESLER	16
2.5 TANI KRİTERLERİ.....	19
2.5.1 <i>1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri.....</i>	<i>19</i>
2.5.2 <i>2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri.....</i>	<i>19</i>
2.5.3. <i>2006 AES Tanı Kriterleri.....</i>	<i>21</i>
2.6. KLİNİK BULGULAR VE LABORATUAR DEĞERLENDİRME	22
2.6.1. <i>Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri</i>	<i>22</i>
2.6.2. <i>Hormon çalışmaları.....</i>	<i>23</i>
2.6.3. <i>Klinik İzlem ve Değerlendirme.....</i>	<i>25</i>
2.7. POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE DİSLİPİDEMİ	27
2.8. POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK	28

2.9. POLİKİSTİK OVER SENDROMU İNFLAMASYON VE C REAKTİF PROTEİN	29
2.10. POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE KAROTİS İNTİMA MEDIA DUVAR KALINLIĞI	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI	34
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ	34
3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	34
3.4. HİRSUTİZM SKORLAMASI	35
3.5. ULTRASONOGRAFİK OLARAK OVERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ:	35
3.6. İNSÜLİN DİRENCİNİN BELİRLENMESİ	35
3.7. BİYOKİMYASAL TESTLER	35
3.7.1 <i>Hormon Ölçümleri</i>	36
3.7.2 <i>Kan Şekeri Ölçümleri</i>	36
3.7.3 <i>Kan Lipid Profili Ölçümleri</i>	36
3.7.4 <i>C Reaktif Protein Ölçümü</i>	36
3.8. KAROTİS İNTİMA MEDIA GÖRÜNTÜLEMESİ	36
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
5.TARTIŞMA VE SONUÇ:	52
6. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AES	: Androgen Excess Study
ARIC	: Atherosclerosis Risk in Communities
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
BMI	: Vücut kitle indeksi
CIGMA	: Sürekli glukoz infüzyonu ile model değerlendirme
CIMT	: Karotis intima media duvar kalınlığı
CRP	: C reaktif protein
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes mellitus
E2	: Estrodiol
ET-1	: Endotelin-1
FSH	: Follikül stimülan hormon
FSIVGTT	: Sık örneklenen intravenöz glukoz tolerans testi
GH	: Büyüme hormonu
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	: Ağır dansiteli lipoprotein
HMG CoA	: Hidroksi-3-metil-glutaril Coenzim A
HOMA-IR	: Homeostaz modeli değerlendirme insülin direnci
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IGT	: Bozulmuş açlık glukozu
IKA	: İnternal karotid arter
IL 6	: İnterlökin 6
IMT	: İntima media duvar kalınlığı

IRS-1	: İnsülin reseptör substrat-1
IRS-2	: İnsülin reseptör substrat-2
ISI	: İnsülin sensitivite indeksi
IST	: İnsülin sensitivite testi
ITT	: İnsülin tolerans testi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinizan hormon
mFG	: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru
NIDDM	: İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus
NIH	: National Institutes of Health
PAI-1	: Plazma aktivatör inhibitör-1
PKO	: Polikistik over
PKOS	: Polikistik over sendromu
QUICKI	: Kantitatif insülin sensitivite indeksi
RIA	: Radyoimmunassay
SHBG	: Seks hormonu bağlayan globülin
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
11βHSD	: 11 β hidoksisteroid dehidrogenaz
17OHP	: 17 hidoksiprogesteron
17βHSD	: 17 β hidoksisteroid dehidrogenaz
3 βHSD	: 3 β hidoksisteroid dehidrogenaz
5α-R	: 5 α - redeüktaz
5β-R	: 5 β - redüktaz

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1. PKOS'dan sorumlu olabilecek aday genler.....	8
Tablo 2. NIH 1990 ve Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS fenotipleri.....	21
Tablo 3. PKOS tanı kriterleri	23
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı.....	39
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına göre biyokimya parametrelerinin dağılımı.....	40
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarına göre hormon parametrelerinin dağılımı.	41
Tablo 7. Tüm bireylerde BMI düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.....	42
Tablo 8. Tüm bireylerde Bel çevresine göre parametrelerinin dağılımı.....	43
Tablo 9. Tüm bireylerde HOMA düzeyine göre parametrelerinin dağılımı	44
Tablo 10. Hasta grubunda HOMA düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.....	44
Tablo 11. Hasta grubunda bel çevresi düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.	45
Tablo 12. Hasta grubunda BMI düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.	46
Tablo 13. Bel çevresinin diğer parametreler ile korelasyon analizi	48
Tablo 14. Vücut kitle indeksinin diğer parametreler ile korelasyon analiz	49
Tablo 15. HOMA'nın diğer parametreler ile korelasyon analizi	51

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz-over aksı ve insülinin rolü.....	12
Şekil 2. İntima-media kalınlığı iki ok arasındaki mesafe	37
Şekil 3. Tüm popülasyonda BMI'e göre CIMT'in %95 güven aralığı	42
Şekil 4. Tüm popülasyonda BMI'e göre CRP değerinin %95 güven aralığı	43
Şekil 5. Hasta grubunda BMI'e göre CIMT'in %95 güven aralığı.....	46
Şekil 6. Hasta grubunda BMI'e göre CRP değerinin %95 güven aralığı.....	47
Şekil 7. Bel çevresi ve CRP arasındaki ilişkinin saçılım grafiği	47
Şekil 8. BMI ve HOMA arasındaki ilişkinin saçılım grafiği.....	49
Şekil 9. BMI ve CIMT arasındaki ilişkinin saçılım grafiği.....	50
Şekil 10. BMI ve CRP arasındaki ilişkinin saçılım grafiği	50
Şekil 11. HOMA ve CRP arasındaki ilişkinin saçılım grafiği.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

PKOS üreme çağındaki kadınların %5-7'sini etkileyen oldukça yaygın bir endokrinolojik hastalıktır. Anovulasyon, infertilite ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. İnsülin rezistansı ve buna bağlı kompensatuar hiperinsülinemi PKOS'un patofizyolojisinde major bir rol oynar. PKOS'lu kadınlarda dislipidemi, metabolik sendrom ve obezite prevalansı yüksek olup, ileriki yaşamlarında glukoz intoleransı ve koroner kalp hastalığı gelişme riskide fazladır (1).

İnsülin direnci, verilen insüline alınan glukoz cevabında azalma olarak tarif edilir. Bu durum insülin reseptöründeki dirence, insülin klirensinin azalmasına ve/veya insüline pankreas duyarlılığının azalmasına bağlı olabilir. Obez olan ve olmayan PKOS'lu kadınlar kendi yaş ve ağırlığındaki normal overleri olan kadınlara göre daha fazla hiperinsülinemiktirler (2). PKOS'da insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir (3). İnsülin direnci ölçüm metotları arasında hiperinsülinemik glukoz klemp tekniği, sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi, insülin infüzyon duyarlılık testleri ve OGTT bazlı insülin duyarlılık testleri sayılabilir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp, HOMA-IR veya intravenöz glukoz tolerans test tekniklerinin insülin direncini belirlemede OGTT, glukoz/insülin oranı veya açlık insülin düzeyi yöntemlerine göre daha sensitif oldukları kabul edilmektedir (4). 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 (5-7).

PKOS'da kadınların büyük bir kısmında (değişik çalışmalara göre %30-70) insülin rezistansına rastlanmaktadır ve dolayısıyla bu kadınlarda Tip II DM ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının riski de artmıştır. Bir toplumda, koroner kalp hastalığı (KKH) için bilinen risk faktörleri vardır. Genetik nedenler, hipertansiyon, sigara, diyabet, hareketsizlik, obezite, dislipidemi bu nedenlerden bazılarıdır. PKOS'lu hastalarda da kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin yükseldiği, sağlıklı kadınlara göre kalp krizi geçirme riskinin 4-7 kat daha fazla olduğu, risk model analizi kullanılarak yapılan bir çalışmada yayınlanmış (3) bu hastalarda KVH gelişiminde temel risk faktörünün, bozulmuş lipid profili ve artmış androjen seviyesi olduğu belirtilmiştir (8). Fakat genel

görüş PKOS'taki kardiyovasküler risk artışının, insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğudur.

CRP, infeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı gösteren, sistemik inflamatuvar aktivitenin hassas bir göstergesi olan bir proteindir. Geçtiğimiz on yılda artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir prediktörü olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan esas mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. CRP'nin hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırarak, ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülmektedir (9). CRP veya interlökin 6 (IL 6) gibi düşük doz kronik inflamasyonu gösteren belirteçlerin Tip II Diabetes Mellitus (DM) gelişiminin önemli prediktörleri olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda CRP düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, bu da PKOS'ta DM riski artışının kronik inflamasyonu aktive etmek yoluyla olduğu hipotezini desteklemektedir (10). Serum CRP konsantrasyonları, PKOS'ta da sıklıkla görülen obezite ve insülin rezistansı ile de ilişkili bulunmuştur (11).

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (12). Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteryel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskerozu erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (13). Endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin

vermediği bulguları sağlar (13). B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmaları, vucudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının lm (IMT) en sık kullanılan yöntemdir. Genel olarak CIMT'in kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (14-16). Ayrıca CIMT'in uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda koroner kalp hastalığı (KKH) ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur (15). Orta yaş ve ileri yaş popülasyonu ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda artmış karotis intima media duvar kalınlığının PKOS'da da karakteristik olarak saptanabilen yüksek LDL ve trigliserid, artmış abdominal obezite, yüksek sistolik kan basıncı ve hiperinslinemiyi içeren diğer artmış kardiyovasküler risk belirteçleri ile korele olduğu (17-23), yine CIMT'in PKOS'da kardiyovasküler hastalığı göstermede güvenli bir parametre olduğu gösterilmiştir (24). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik ykllğnn incelemesi açısında etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir.

Bu çalışmada normal OGTT'ye sahip polikistik over sendromlu hastalarda insülin rezistansı, serum CRP düzeyleri ve bilinen diğer metabolik ve endokrin risk faktörleri ile karotis intima media kalınlığını değerlendirerek, hastalığın erken evresinde dahi aterosklerotik hastalık riskinin varlığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen hormonal bozukluk olan PKOS, over disfonksiyonu ve insülin direncinin eşlik ettiği sistemik bir endokrinopatidir. Hipotalomo-hipofizer-overyal ve adrenal aksı ilgilendiren bu hastalık reproduktif yaşamın herhangi bir diliminde ortaya çıkabilmektedir. Asemptomatik olgularda ultrasonografik incelemede overlerin polikistik görünümü ile semptomatik olgularda infertilite, obezite ve hiperandrojenemiye neden olan geniş spektruma sahip heterojen bir klinik tablodur. PKOS, ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından obezite, hirsutismus, amenore ve büyümüş polikistik overleri olan hasta grubu olarak tanımlanmıştır (25). Araştırmacılar bu hastalara overyan wedge rezeksiyon yapmışlar ve menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise, over korteks kapsülünün kalınlaşmış olduğunu ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğünü rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak hastalığın sebebinin kalınlaşmış kapsül ve bu kapsülün; gelişmekte olan over foliküllerinin yüzeye ulaşmasını engellediğini iddia etmişlerdir. Stein 1945’de aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiştir, hastalığın nadir ve tamamının obez olduğunu belirtmiştir.

Bir deri lezyonu olan ve diyabetes mellitusu bulunan hiperandrojenemik kadınlarda görülen akantozis nigrikans 1947 yılında Kierland ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (26). McArthur, Ingersoll ve Worcester ise 1958 yılında ilk olarak PKOS’lu kadınlarda idrar lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (27). Radyoimmunoassay (RIA) tekniğinin 1971 yılında kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme gelmiştir. 1976 yılında Kahn ve arkadaşları akantozis nigrikans’lı hastalarda (28), 1980 yılında Burghen ve arkadaşları (29), PKOS’lu kadınların bazal ve glukoz ile stimüle olmuş insülin düzeylerinin diğer normal kadınlara göre arttığını yani insülin rezistansını göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar insülin ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu ve bunun etiyolojik olarak önemli olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Swanson ve arkadaşları (30) tarafından 1981 yılında polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiş ve 1985 yılında ise Adams ve arkadaşları (31) ultrasonografik bulguların tanı kriteri olabileceğini ortaya koymuşlardır.

2.2. Prevalans

Polikistik over sendromu prevalansını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Reprodüktif ağdaki kadınların yaklaşık % 5-10' unda PKOS' u bulunmaktadır. Bu hastaların %50-65'inde obezite, % 35-45' inde insülin direnci ve %7-10' unda insülin bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur (32-34). PKOS prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişebilir. National Institutes Of Health 1990 (35) kriterlerine göre doğurganlık dönemindeki kadınların %6,5-8'inde PKOS görülmektedir. Oysa 2003 Rotterdam kriterlerine göre yapılan prevelans çalışmalarında bu oranın 2–3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. NIH 1990 ve Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS prevelansını kıyaslayan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (36).

Polikistik overler (PKO) ile Polikistik Over Sendromu (PKOS) birbiri ile karıştırılmamalıdır. Toplumdaki bazı normal kadınlarda tesadüfi olarak PKOS'a rastlanabilmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadın popülasyonunun PKOS açısında yapılan ultrason değerlendirmelerinde prevelansın %1–22 civarında olduğu tespit edilmiştir (37-39). Fakat bu bulgu spesifik değildir ve PKO morfolojisi olan kadınların %25'i asemptomatiktir (40). Yapılan bir çalışmada, endokrin polikliniğine başvuran 175 hasta değerlendirilmiş, oligomenoresi olan hastaların % 75' inde, amenoresi olan hastaların ise % 30' unda ultrasonografik olarak polikistik over görünümü saptanmıştır. Bu kadınların % 60' ında hirsutizm mevcut olup, hastaların % 90' ında ise luteinize edici hormon (LH) ve/veya serum androjen değerleri yüksek bulunmuştur.

PKOS ise bir grup semptomlar topluluğuna sahip kadınlarda polikistik overlerin bulunmasıdır (38,41,42). PKOS prevalansı ile ilgili geniş ölçekli çalışma sayısı kısıtlıdır. Obezite, insülin direnci ve diabetes mellitus gibi metabolik bozukluklarda PKOS prevalansı artmaktadır (43-46). Ayrıca; hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PKO sık görülmektedir. Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan (düzenli menstruasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG' de PKO saptanan hastaları PKOS' lu olarak kabul edip etme konusu hala tartışmalıdır. Bir başka çalışmada ise, ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgular ile PKOS tanısı konfirme edilmiştir. Çalışmada oligomenoresi olan hastaların % 90'ında, amenoresi olan hastaların % 37'sinde, genel olarak da anovuluar infertilitesi olan hastaların %73'ünde PKOS saptanmıştır. Bu a-

lişmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal kriterlerle anlamlı bir uyumluluk göstermiştir (47).

Yapılan çalışmalarda PKOS'un aynı ailenin bireyleri arasında görülme sıklığı da genel populasyona göre fazla bulunmuştur (48). Ayrıca etnik ve ırksal farklılıklar da prevalansı etkileyebilir (49).

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

PKOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tanımlanmakla beraber etyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Heterojenik bir kliniğe sahip olan PKOS, hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve akne, yağlı cilt, hirsutismus gibi hiperandrojenizmin klinik yansımaları ve oligomenore, amenore gibi menstruasyon anormallikleri ile seyretmektedir. 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 (50). PKOS'lu hastalar reproduktif yıllarının herhangi bir döneminde bulunabilirler. Karakteristik biyokimyasal bulguları serbest androjen konsantrasyonunda artma, erken midfolikuler faz plazma östradiol tespiti ve artmış östron konsantrasyonudur (51). 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 etyopatogenezde hipotalamo-hipofizer ovaryan akstaki değişiklikler, intrensek 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 (50).

PKOS'un etyopatogenezini açıklamak için öne sürülen başlıca 5 teori bulunmaktadır (52). Bunlar;

- 1- Genetik
- 2- İntrinsik over patolojisine bağlı olarak overian andojen üretim artışı
- 3- Adrenal glanduler kortizol biyosentez bozukluğuna bağlı olarak androjen üretim artışı
- 4- Hipotalamohipofizer aksta primer nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak LH sekresyon frekansında ve amplitüdünde artış

5- İnsülin rezistansı sonucu gelişen hiperinsülinemi

2.3.1. Genetik Faktörler

PKOS ve ilişkili fenotiplerin aynı aile bireylerinde artmış sıklıkta görülüyor olması sendromda genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (53). Yetmişli yıllarda ırk, etnik orijin ve diğer çevresel faktörlerin PKOS'un prevalansını etkilemekte olduğu, dolayısı ile PKOS'un genetik yönünün bir muamma olduğu görüşü hakim iken (28), ilerleyen yıllarda PKOS'un genetik zemine dayandığına dair görüşler ağırlık kazanmıştır (54).

Govind ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin %66'sında, annelerinin ise %52'sinde PKOS belirlenmiş ve bu oranlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (55), Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında (56) baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinde artış saptanmıştır. Govind ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (55) PKOS'lu hastaların tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve vücut kitle indeksleri eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Testosteron seviyelerinin dağılımı bimodal olup, otozomal lokusta bulunan iki alel ile kontrol edildiği öne sürülmüştür (57). İnsülin direnci de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir (57). Yapılan bir ikiz çalışmasında PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır (58).

Dolaşımdaki androjen seviyeleri tek bir genin farklı ifadelenmesini ya da iki veya daha fazla genin etkileşmesini yansıtabilir (59). Tespit edilen genler arasında steroidojenik enzimleri kodlayan genler (CYP11A, CYP19, CYP17), insülin sekresyonu ve etkisindeki genler (VNTR, insülin reseptör geni ve glikojen sentetaz geni dahil olmak üzere insülin genleri) ve follistatini kodlayan genler yer almaktadır (60). Sonuç olarak etiyopatogenez bilinmemekte ve çok sayıda araştırma devam etmektedir. Anahtar olaylar insülin direnci, artmış androjenler, anormal gonadotropin dinamiğidir. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (61). PKOS'tan sorumlu olabilecek genler tablo.1'de özetlenmiştir.

2.3.2. İntrensik Over Patolojisi

PKOS'lu hastaların overleri, benzer yaş grubunda normoovulatuvar bireylerin overleri ile kıyaslandığında; ultrasonografik olarak over hacimlerinin, tunika albuginea ve subkortikal stromal kalınlığının artmış olduğu, gelişmekte olan folikül sayısının ve atreziye uğramış follikül sayısının ise daha fazla olduğu görülür. Overlerdeki bu farklılıkların mı periferik hormonal değişimlere neden olduğu veya periferik hormonal değişimlerin mi overlerdeki bu değişimlere sekonder geliştiği sorusuna uzun süre cevap aranmıştır (62).

Tablo 1. PKOS'dan sorumlu olabilecek aday genler

Gonadotropin sekresyonunu etkileyen genler	Androjen üretimi ve sekresyonunu etkileyen genler	İnsülin sekresyonunu ve obeziteyi etkileyen genler
ACTR1 (activin receptor 1)	AR (androgen receptor)	ADIPOQ (adiponectin)
ACTR2A	GDF9	CAPN10)
ACTR2B	(growth differentiation	INSR (insulin
FSH	factor9)	receptor)
(follicle-stimulating	CYP11A	IRS1
hormone receptor)	(cytochrome P450,	(insulin receptor
FST (follistatin)	familiy 11,	substrate 1)
INH A, β A, β B	subfamily A)	IRS2
(inhibin subunit A,	CYP17AA	IGF1
β A ve β B)	CYP19AA	(insuline-like
SHBG	HSD3BI	growth factor 1)
(sex hormon binding	(hydroxyl-6-5-steroid	IGF2
globulin)	dehydrogenase,	LEPR
LHCGR	3β -ve steroid-iso-merase	(leptin receptor)
(luteinizing hormone	1)	OB (leptin)
choriogonadotropin		TNF
receptor)		(tumor necrosis
		factor)
		POMC
		(propiomelanocortin)

Çok sayıda araştırmacı PKOS'da temel anormalliğin artmış intraovaryen androjen konsantrasyonu olduğunu öne sürmüşlerdir. Nitekim yakın zamandaki çalışmalar PKOS bağlantılı hiperandrojenizmin, ovaryen teka hücre steroidogenez intrinsik anormalliğinden kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir (52). PKOS'da teka hücrelerinde, 17β hidroksisteroid dehidrogenaz (17β HSD) enzim aktivitesi etkilenmeksizin

P450 c17 ve 3 β hidrosisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) enzim aktivitesi sırasıyla %500 ve %1000 den fazla artmış bulunmuştur (52). Değişik büyüme faktörlerinin follikül stimulan hormon (FSH) yanıtını engellemesi sonucu mikroçevre androjen baskınlığından östrojen baskınlığına başarılı dönüşüm yapamaz ve bu durum folikül gelişimini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla çok sayıda peptid gonadotropin bağımlı ovaryen follikulogenez ve steroidogenezi modüle eder (63). FSH'nın tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılır fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atrezisini indükler. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (64).

2.3.3. Hiperandrojenizm ve Artmış Periferik Kortizol Metabolizması

PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası ACTH stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25' inde bulunur (65). Muhtemelen ovaryen hormonal salgıya sekonder veya genetik bir yatkınlığa bağlıdır (66). Kortizol metabolizmasındaki temel yollar, kortizolün karaciğerde 5 α -redüktaz (5 α -R) ve 5 β -redüktaz (5 β -R) enzimleri tarafından inaktivasyon yoluyla ve yağ dokusunda ve karaciğerde 11 β hidrosisteroid dehidrogenaz (11 β HSD) enzimi tarafından kortizon ile geri dönüşümlü interkonversiyon yoluyla gerçekleşir. Bu teoriye göre 5 α -R aktivitesinin artışına bağlı kortizolün artmış inaktivasyonu (67) veya bozulmuş 11 β HSD aktivitesi sonucu kortizol rejenerasyonunda azalma ve periferik kortizol metabolizması artma olmaktadır (68). PCOS'lu hastaların idrarlarında kortizol metabolitlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bununla beraber tüm androjenik hormonların ve bunların androjenik prekürsörlerinin de serum seviyelerinde yükselme görülmektedir. Bunlar arasında 17- β hidrosisteroidler (Dihidrotestosteron, testosteron, delta-5- α diol) ve bunların daha az androjenik etkili olan prekürsörleri (DHEA, DHEAS, delta-A'dione) bulunmaktadır (69,70). Bunun sonucunda da normal serum kortizol seviyelerini temin etmek için ACTH salınımı

kompensatuar artmıştır. Bununla beraber PKOS'da 5α -reduktaz veya 11β -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 (52,70,71).

2.3.4. Primer Nöroendokrin Bozukluk

PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal ya da düşük FSH düzeyleridir. Knobil ve arkadaşları (72) 1970'lerin başlarında menstruel siklusun asıl olarak "gonadotropin releasing hormon (GnRH) puls jeneratör" olarak adlandırılan nöropeptit GnRH'nin pulsatil salınımı ile kontrol edilmekte olduğunu göstermişlerdir.

LH'nin etkisiyle overin teka hücrelerinden androjenler sentezlenir. Sitokrom P-450c17 aracılığıyla 17α -hidroksilaz ve $17,20$ -liiaz enzimlerinin aktiviteleri androjen biyosentezi gerçekleştirir (Şekil 1). Böylece androstenedion oluşur. Androjenik steroidden 17β -hidroksisteroid dehidrogenazla (17β -HSD) testosteron veya aromataz enzimi estron sentezlenir. İn vivo ve in vitro çalışmalar PKOS'lu kadınlarda over teka hücrelerinin androjenik prekürsörlerinden normal teka hücrelerine göre daha fazla testosteron sentezlediğini göstermektedir (69,73). LH, teka hücrelerinden androjen sentezini regüle eder. FSH ise granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini regüle eder. Böylece androjenik prekürsörlerden ne kadar estrogen sentezleneceğini belirler. FSH'ya göre LH konsantrasyonu daha fazla artınca overler daha çok androjen sentezlerler. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin-salgılatıcı hormon (GnRH) stimulusunun sıklığı da kısmen gonadotropinlerin düzeylerini belirler. Hipotalamik GnRH pulslarının frekansı arttığında " β -subunit" LH transkripsiyonu, " β -subunit" FSH'dan fazladır. Tersine olarak hipotalamik GnRH pulslarının frekansı azaldığında " β -subunit" FSH transkripsiyonu artar ve LH/FSH oranı azalır (74).

PKOS'lu kadınlarda LH pulslarının frekansı azalmış gözükmektedir (74). Bu sendromda GnRH pulslarının frekansı artmıştır. Bu durumun intrensek bir anomali mi yoksa rölatif olarak düşük düzeylerdeki progesteron düzeylerinden mi kaynaklandığı tam açık değildir. Progestinler GnRH jeneratörünün pulslarını yavaşlatır, PKOS'lu kadınlardaki dolaşımdaki düşük düzeydeki progestin düzeyleri GnRH pulslarını artırabilir, böylece LH düzeyleri ve over androjen yapımı artar.

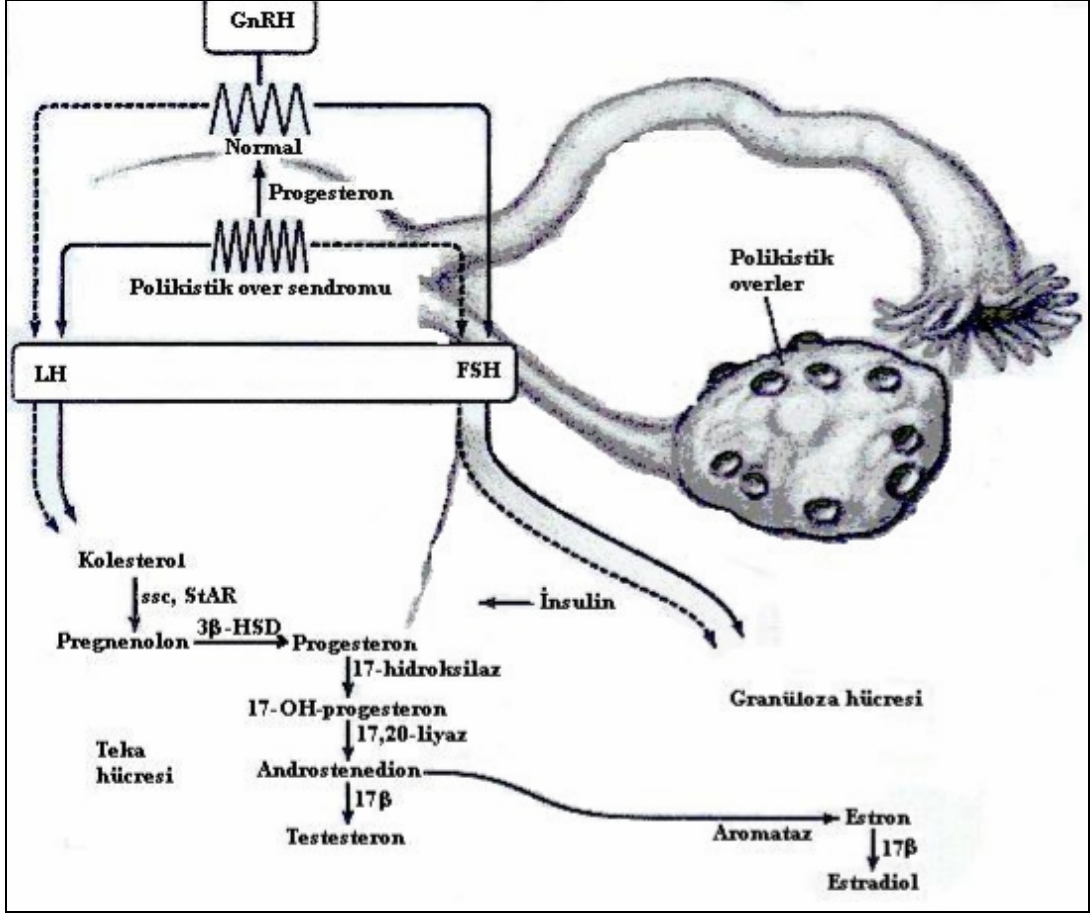
2.3.5. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin bulunmasına rağmen insülinin etkisine karşı yeterli biyolojik cevabın oluşmaması olarak tanımlanır (70). İnsülin direnci, glukoz metabolizması parametreleri ile yakından ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü insülin direncini bir popülasyonda “hiperinsülinemik öglisemik durumda glukoz alımının en alt çeyreğin altında olması” olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama, normal glukoz toleransı olan sağlıklı bireylerde hiperinsülinemik klemp ile yapılan çalışmalarında sağlıklı popülasyonun %25’indeki insülin duyarlılığının, insülin direnci en belirgin olan tip 2 diyabetli hastalardaki kadar düşük olduğunun saptanması ile ortaya konulmuştur (75).

İnsülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ilk olarak 1980’de Burghen ve arkadaşları (28) obez PKOS’lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımlamışlardır. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS’da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamaktadır (3). Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (76). PKOS’da insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir (3). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda PKOS hastalarında %70’e varan oranda insülin direnci saptanmıştır (2,5).

İnsülin direncini klinik olarak değerlendirmede yaygın olarak kabul görmüş bir kılavuz, bir kriter ya da sayısal bir değer bulunmamaktadır. PKOS tanısında ve rutin klinik takipte de insülin direnci ölçümü önerilmez. PKOS’da insülin direnci ölçümleri, sendromun patofizyolojisini, uzun dönem sağlık risklerini, genetik özelliklerini ve PKOS’lu hastaların değişik tedavilere yanıtlarını değerlendiren çalışmalarda araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. İnsülin direnci ölçüm metotları arasında hiperinsülinemik glukoz klemp, sık örnekleme intravenöz glukoz tolerans testi, insülin infüzyon duyarlılık testleri ve OGTT bazlı insülin duyarlılık testleri sayılabilir.

İnsülin direnci PKOS patogeneğinde major rol oynamaktadır. İnsülin direnci değişik fenotiplerde kendini gösterir. İnsülin direncinin derecesine ve klinik ekspresyonuna, eş zamanlı over ya da pankreasta genetik defekt bulunup bulunmaması, moleküler mekanizmadaki farklılıklar ve beta hücresi disfonksiyonunun derecesi etki etmektedir.



Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz-over aksı ve insülinin rolü.

PKOS'daki androjen düzeylerindeki anormalliklerin sonucudur. Bu sendromda hipotalamik GnRH pulslarının frekansının artmasına bağlı olarak LH pulslarının frekansı artar. GnRH pulslarındaki artış, hipotalamik GnRH puls jeneratöründeki intrinsek bir anormallikten oluşabilir ve bu durum LH'da FSH'dan daha fazla artışa yol açmaktadır. Progesteron uygulaması puls frekansının hızını düzene koyabilir. Hipofizden LH salgısı rölatif olarak artar ve over teka hücrelerinden androjen yapımı artar. Teka hücrelerinde androjenik prekürsörlerin düzeyi artar ve androstenedion düzeyleri artar ve daha sonra 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosterona veya aromataz enzimi ile aromatize olarak estrone oluşur. Granüloza hücrelerinde estrone 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz ile estradiole dönüşür. Teka hücrelerindeki androjen sentezi üzerine LH ve insülinin etkileri birçok otokrin, parakrin ve endokrin faktörlerle etkileşim içindedir. İnsülin LH'ya sinerjist etki gösterir ve androjen yapımını artırır. İnsülin seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) karaciğerdeki sentezini inhibe eder. Böylece dolaşımda serbest testosteron artar. Testosteron karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder, estrojen ise stimüle eder.

scc : "side-chain cleavage enzyme"

StAR : "steroidogenic acute regulatory protein"

3β -HSD : 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz

Düz çizgiler kesik çizgilere nazaran daha yüksek düzeyde stimülasyonu göstermektedir.

PKOS'da insülin etki anormalliklerinin mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. Birçok araştırmacı, PKOS'lu hastalarda insülin direncinin mekanizması üzerine odaklanmıştır. 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 (77-79). Tirozinin otofosforilasyonu insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini arttırırken, serin fosforilasyonu inhibe eder. Tirozinle fosforile insülin reseptörü sinyal iletimini başlatan ve insülinin pleotropik etkisini sağlayan insülin reseptör substrat-1 ve 2 (IRS-I ve IRS-2) gibi hücre içi substratları fosforilize eder. PKOS hastalarının adipositleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda; insülinin reseptör sayısı, kinaz aktivitesi normal iken insülin aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu saptanmıştır (3). Bu sonuç PKOS'da postreseptör mekanizmaların insülin direncine neden olduğunu düşündürmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında elde edilen fibroblast hücre kültürlerinde insülin aracılı tirozin kinaz otofosforilasyonunun azaldığı, buna karşılık serin fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (79). Serin fosforilasyonu adrenal ve ovaryen steroidojenik dokularda bulunan androjen biyosentezindeki anahtar düzenleyici enzim 17-Hidroksilaz/17,20-Liyaz (P450c17) aktivitesini de düzenlemektedir. Böylece serin fosforilasyonunun enzim aktivitesinde ve androjen sentezinde artış yaptığı gösterilmiştir (80,81). Bundan dolayı serin fosforilasyonundaki bir hatanın PKOS'lu hastada insülin direnci ve hiperandrojenemi oluşturduğu düşünülebilir.

Bulguların çoğunluğu, özellikle PKOS'daki hiperinsülinemik durumun gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist uygulamasıyla değişmemesi (82) ve bilateral oofektomiyle hiperandrojeneminin azalmaması (83) hiperinsülineminin birincil faktör olduğunu göstermektedir. Anti-androjen tedaviyle PKOS'daki insülin duyarlılığının değişmediği rapor edilmiştir (84). Bununla birlikte bazı araştırmacıların bulgularına göre, anti-androjen tedavi (85) veya androjen supresyonu ile (86) insülin direncinde kısmi düzelmeye, PKOS'da insülin direncine bir dereceye kadar androjenlerin katkıda bulunabileceği olasılığını akla getirmektedir (87).

İnsülin direnci, hem zayıf hem de obez PKOS'lularda görülebilmekle birlikte, obezite insülin direnci için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obez PKOS'luların %75'i, obez olmayan veya zayıf PKOS'luların ise %30'unda hiperinsülinemi ve insülin

direnci vardır. Obez PKOS'lularda insülin direncinin şiddeti obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Etkilenmiş zayıf PKOS'lularda ise intrensek ve hala tam olarak anlaşılamamış bir insülin direnci formu vardır (88-90). 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 (91-93).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi insülinle yakından ilişkilidir ve ovaryan fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur. İnvitro çalışmalarda, proinsülinin 70 aminoasitli polipeptit homoloğu olan IGF-1'in insan ve hayvan hücrelerinde ovaryan fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir (52,70,94). IGF-2, 67 aminoasitten oluşan bir polipeptittir, %70 oranında IGF-1 homoloğu iken, %50 oranında proinsülin homoloğudur ve insan overindeki temel IGF peptididir, etkileri IGF-1 ile benzerdir. Her iki IGF de etkilerini tip1 IGF reseptörleri aracılığıyla gösterir (70,95,96). Hiperinsülinemi, ovaryan tip1 IGF reseptörlerini çoğaltarak overdeki IGF aksiyonunu artırır. IGF'lerin aktiviteleri düşük moleküler ağırlıklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein'ler (IGFBP) 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 (70,88,96).

PKOS'lu hastalarda vücut ağırlığı büyüme hormonu (GH)/IGF-1 sistemini etkiler. İnsülin direnci 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 (70).

PKOS'da hiperandrojenizm de insülin direncini artıran bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Androjenler adipositlerden serbest yağ asidi salınımını artırıp kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek insülin duyarlılığını azaltırlar (97). Yapılan bir çalışmada, klinik hiperandrojenizm (hirsutizm), kronik anovulasyon ve ultrasonografide PKO bulunması şeklinde her üç tanı kriterini birden sağlayan PKOS hastaları arasında, biyokimyasal hiperandrojenemisi olanlarda, serum

androjen düzeyleri normal olan hastalara göre insülin direncinin daha belirgin olduğu bulunmuştur (98).

PKOS'da ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (53). Genetik faktörler sendromun reproduktif özelliklerinin belirlenmesinde önemli olduğu gibi, insülin direnci ve glukoz intoleransı başta olmak üzere metabolik fenotiplerinin gelişmesine de katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunurken, baba ve erkek kardeşlerinde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görülmektedir (56). Ayrıca PKOS'lu hastaların tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme sıklığı, yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (56). PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermekte ve PKOS'da gözlenen insülin direncinin gelişiminde genetik faktörlerin de önemli rolü olduğuna işaret etmektedir (61).

PKOS'da insülin direnci hiperinsülinizme neden olur. Çoğu PKOS'lu hasta insülin direncini pankreas insülin salgısını arttırmak suretiyle kompanse eder. Ancak bir grup, özellikle birinci derece akrabalarında tip 2 diyabeti olanlar, glukoz yüküne bozulmuş ve yetersiz beta hücre fonksiyonu ile cevap verir (99). Glukoz intoleransı gelişene kadar insülin salınımındaki bozukluklar sessiz kalabilir. Gebelik veya glukokortikoid kullanımı gibi insülin direncini arttırıcı durumlar glukoz intoleransı gelişimini kolaylaştırabilir (100,101). Özellikle birinci derece akrabalarında tip 2 diyabeti olan hastalarda insülin sekresyonunun birinci fazında bozulma saptanmıştır. Bu hastaların beta hücrelerinin plazma glukoz seviyesindeki osilasyonlara verdikleri cevap azalmıştır (99). Bu yüzden PKOS'lu insülin sekresyon bozukluğu olan hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski daha da artmıştır. Tip 2 diyabet tanı kriterleri ve diğer hiperglisemi sınıflandırması Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından düzenlenmiştir.

Bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT), normal glukoz homeostazı ile diyabet gelişim sürecindeki metabolik evreleri tanımlamak için kullanılmaktadır. IFG açlık kan şekeri değerinin 100-126 mg/dl arasında olması, IGT ise 2.saat kan şekeri değerinin 140-200 mg/dl arasında olmasıdır. IGT ve IFG tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörüdür. PKOS'lu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. PKOS hastalarında IGT ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik ça-

lişmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (102-104). PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığı %10 civarındadır (103). PKOS'da tip 2 diyabet gelişimi riski, yaş ve vücut kitle indeksi yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre 5-10 kat arasında artmıştır. Bazı PKOS hastalarında (özellikle ailede diyabet öyküsü olanlarda) IGT veya tip 2 diyabet olmadan azalmış beta hücre fonksiyonu bulunmuştur (99,105). IGT'si veya NGT'si olan %10-30 PKOS'lu hastanın 2-3 yıl takip sonucunda tip 2 diyabet geliştirecekleri düşünülmektedir. Bu nedenlerle PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması ve yıllık olarak tekrarlanması önerilmektedir. PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot OGTT'dir (76). PKOS'da glukoz intoleransı gelişmesinde başlıca risk faktörleri yaş, vücut kitle indeksi, vücut yağ dağılımı, gestasyonel diyabet ve ailedeki diyabet öyküsüdür. Özellikle obez hastalarda normal glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelişme hızı daha da artmıştır (106).

2.4. İnsülin Direncini Belirlemede Kullanılan Testler

İnsülin direncinin 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 (5-7,107). Bu negatif yönlere çare bulmak amacıyla alternatif testlere ihtiyaç duyulmuştur. Bunlar:

Sık damara girmeyi gerektiren ve dolayısıyla pratik olmayan testler:

1. Sık örneklenen IV glukoz tolerans testi
2. İnsülin tolerans testi: ITT
3. İnsülin sensitivitesi testi: IST
4. Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme: CIGMA.

Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık insülin düzeyi
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
4. Açlık glukoz / Açlık insülin oranı
5. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

Klemp teknikleri ve insülin yükleme testleri

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği:

1979'da DeFronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan hiperinsülinemik öglisemik insülin klemp tekniği “altın standart” metod olarak kabul edilmektedir. Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılır ve aynı anda öbür koldan glukoz infüze edilirken, 5 dakika aralıklarla plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit düzeyde tutulmaya çalışılır (108). İnsülin rezistans derecesi işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır; başka bir deyişle, işlem sırasında doku tarafından alınan glukoz ne kadar az ise, o hastada insülin rezistans derecesi o kadar yüksektir.

İnsülin sensitivite testi:

3 saat içinde belli bir glukoz miktarı yüklemesiyle beraber sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glukoz değeri kişinin insüline direnç derecesini yansıtmaktadır. Bir önceki tekniğe göre daha fazla zaman gerektirirken, daha az sayıda damara giriş gerektirmektedir. Bu testte glukojenik hormonlar artabileceğinden yanlış sonuçlar verebilir, bunu önlemek amacıyla somatostatin eklenebilir.

İnsülin tolerans testi:

Kısa etkili insülin IV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır (6,107).

Sadece glukoz yüklemesi gerektiren testler

Sık örneklenen İV glukoz tolerans testi (FSIVGTT):

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(CIGMA):

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

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'nıncı dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'inci dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak insülin sensitivite indeksi (ISI 0,120) çıkartılabilir (109-111).

Açlıkta uygulanan testler

Açlık insülin:

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistant olarak kabul edilir (110). Bunun yanı sıra 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 (34).

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı:

Polikistik over sendromu olan hastalarda 1998'den beri, 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 koymasından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (5). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Homeostatic Model Assesment:

HOMA indeksi = (açlık insülin * açlık glukoz) / konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 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 /

Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3,8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (108,111). Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (112).

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 (113).

2.5 Tanı Kriterleri

2.5.1 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 (30). Birleşmiş Milletler NIH'nin 1990 yılında 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 (114). Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olabilir; fakat bu diagnostik bir kriter değildir.

NIH kriterlerine göre  fenotipten bahsedilir:

(a) hirsutizm

(b) hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon

(c) hirsutizm ve oligo-ovulasyon.

NIH tanımlamasında her bir kriterin tanımını yeterince açık olarak yapılamadı; fakat yine de NIH kriterlerini daha sonra temel alan büyük çalışmalar sayesinde hastalığın yüksek prevalansı (115-118) insülin direnci ile ilişkisi (5,115,119) ve bu kadınlarda yaşamlarının ileriki dönemlerinde tip 2 DM gelişme riski (103,120) gibi değerli bilgiler elde edildi.

2.5.2 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 yapı taşı oluşturdular. Daha sonra yapılan uluslararası kongrelerde PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümle ortaya çıkabileceği görüşü hakim olmaya başladı (121). 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 (121,122). PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS bir sendrom olarak kabul edildi. İnsulin 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 (121). 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.

2.5.3. 2006 AES Tam Kriterleri

2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru ve daha sıkı olarak yapılmasının gerektiği düşünülerek 2006 yılında AES kriterleri yayınlandı (123). 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 görünüm PKOS'lu hastalarda insülin direncini öngörmemektedir (124).

Tablo 2. NIH 1990 ve Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS fenotipleri*

	Fenotipler				Lobo
	A	B	C	D	
Over disfonksiyonu	X	X	X	X	
Hirsutizm ve/ veya hiperandrojenemi	X	X		X	X
Polikistik overler	X		X	X	X
NIH 1990 PCOS kriterleri	X	X			
Rotterdam 2003 kriterleri	X	X	X	X	
Lobo kriterleri		X	X		X

*Diğer androjen fazlalığı veya ilgili hastalıklar uzaklaştırılmalıdır. Carmina ve ark. (82)' ndan alınmıştır.

2.6. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Değerlendirme

2.6.1. 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 ($>10 \text{ cm}^3$) olarak tanımlandı. Over volümü aynı zamanda over stroma kalınlığını da yansıtacağından subjektif bir tanımlama olan over stromasının kalın ve/veya hiperekojen görünümü bu kriterler içerisine alınmadı. Aynı zamanda overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görüldü. Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant follikül ($>10 \text{ mm}$) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması gerektiği belirtildi (121,122).

ASRM/ESHRE desteğinde Rotterdam PKOS çalışma grubu bu kriterleri yayınladığında bir takım öneriler de sundular. Bunlar; ultrasonografinin deneyimli kişiler tarafından yapılması, obez olgularda transvaginal ultrasonografinin kullanılması, düzenli adet gören kadınlarda siklusun 3-5. günlerinde, oligo- ameneroik kadınlarda rastgele veya gestagenle indüklenmiş çekilme kanamasının 3-5. gününde ultrasonografi 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 (121,122). Bu olguların endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesine fırsat vermesi ultrasonografinin diğer bir avantajını oluşturmaktadır (125).

Histopatolojik incelemelerde saptanan polikistik overlerde artmış sayıda follikül, iç teka hücre katmanında artmış hipertrofi ve luteinizasyon, kalınlaşmış overyan tunika gibi bulguların ultrasonografik kriterlerle iyi bir şekilde korele olduğu da kanıtlandı (126).

Tablo 3. PKOS tanı kriterleri

1) <i>1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri</i> Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir
a) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
b) Kronik anovulasyon
c) Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
2) <i>2003 ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri</i> Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması
a) Oligo-anovulasyon
b) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
c) Polikistik overler
3) <i>2006 AES Tanı Kriterleri (40)</i>
a) Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
b) Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
c) Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

PKOS: polikistik over sendromu, NIH: National Institute of Health,

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 (127). Multikistik over yerine multifoliküler over demenin daha doğru olduğu belirtilmekle birlikte bu tanımın histopatolojik olarak incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Multifoliküler overler karakteristik olarak daha çok puberte çağındaki veya hipotalamik amenorenin düzelme safhasındaki kadınlarda görülmektedir (127).

2.6.2. Hormon çalışmaları

PKOS klinik bir tanıdır, az sayıda laboratuvar tahlili gerekir. Tedavi öncesi yapılacak bu tanısal girişimlerle PKOS tanısı konmadan önce mutlaka benzer kliniğe sebep olabilecek diğer nedenler gözden geçirilmeli, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları, prematüre overyen yetmezlik, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi ve hipogonadotropik hipogonadizm açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Androjenik hormonlar ve bunların prekürsörleri en sık PKOS'a bağlı yükselmekle birlikte diğer nedenler ekarte edilmeden PKOS tanısı konulmamalıdır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir

(androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). PKOS' ta serum total testosteron, DHEA-S ve 17-OHP ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir.

Testosteron ve DHEA-S ölçümlerinin primer nedeni androjen üreten ovaryan veya adrenal bez kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (128). Bu açıdan en iyi gösterge serum serbest testosteron konsantrasyonudur. 150 ng /dl altındaki testosteron değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda serbest testosteron değerinin 60 ng/dl' nin üzerinde olması PKOS tanısında anlamlıdır. Dehidroepianrostenedion sülfat (DHEA-S) seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir. Hızlı gelişen hirsutizm ve virilizan bulgular varlığında androjen salgılayan tümörler akla gelmelidir. Testesteron >200 ng/dl veya dehidroepiandrostenedionsulfat (DHEA-S) >7000 ng/ml olması sırasıyla over ve adrenal kaynaklı tümörler lehinedir.

SHBG ve plazma serbest testosteron seviyeleri de faydalıdır. Androjen fazlalığı olan kişilerde SHBG' ye daha az androjen bağlanmasından dolayı PKOS' ta biyolojik olarak aktif serbest testosteron ölçümünün daha faydalı olacağını söyleyenler vardır.

Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsutizmi olan bir kadın değerlendirilirken 21 hidroksilaz eksikliği olan non-klasik KKH' ı ekarte etmek için 17 OHP düzeyine bakılır. Sonuç 3 ng/ml' nin altında ise non-klasik KKH güvenilir şekilde ekarte edilir (129). Bu değer üzerindeki olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı ile ölçülen 17(OH)Progesteron seviyesinin >10 ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'ta %30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında da menstruel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar.

PKOS' lu hastalarda FSH normal ya da düşük, LH tonik olarak yüksektir. LH değerleri PKOS' lu kadınlarda ortalama %40 oranında yüksektir (6). Özellikle zayıf PKOS' lu hastalarda LH/FSH oranı ikiden büyük olup şişmanlarda ise bu oran normaldir. FSH konsantrasyonunun beklenmeyen şekilde yüksek olması klinikte görülemeyebilen ovaryan rezerv problemini gösterebilir. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında (aydede yüz, öküz hörgücü, santral obezite, proksimal kas güçsüz-

lg, vs. olan), 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

2.6.3. Klinik İzlem ve Değerlendirme

PKOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoza tolerans, diyabet, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (62,93,94,130-132).

PKOS'lu olguların jinekolojik olarak en sık başvuru nedeni adet düzensizliğidir. Menstruel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. 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 (125). Obezite, periferik östrojen dönüşümünü ve insülin düzeyini artırarak LH seviyelerinin de yükselmeye yol açmaktadır (133). Balen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (134) PKOS'lu olguların %30'u düzenli adet döngüsüne sahipken, %50'sinde oligomenore ve %20'sinde amenore bulunmaktadır. 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 (125). Yüksek LH seviyelerinin, oosit maturasyonuna ve fertilizasyon üzerine olumsuz etkileri vardır (135). Bu yükseklik, gebelik hznda azalmaya ve düşük hznda artmaya neden olmaktadır (136). Fakat bazı çalışmalarda yüksek LH seviyelerinin oosit maturasyonuna, fertilizasyona, gebelik hz üzerine olan olumsuz etkilerine rastlanmamıştır (137,138). 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 intermenstruel aralıklar kronik oligo-anovulasyon olarak kabul edilmektedir

(5,119,120,123). Ancak bu olgularda uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet sonucunda sık adet görülebileceği de unutulmamalıdır.

Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindedir. Ancak hirsutizm PKOS' ta androjen yüksekliği açısından en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür. Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve PKOS'ta en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. 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. Hirsutizm modifiye Ferriman–Gallwey (mFG) skorlama metodu ile değerlendirilir (139). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam mF-G skoru $\geq 6-8$ hirsutizm olarak tanımlanır. Hirsutizm hiperandrojenemiyle birlikte ya da serum androjen düzeylerinin normal olduğu durumlarda görülebilir. Hirsutizm tek başına daha çok kozmetik bir problem gibi görünse de androjen salgılayan bir tümörün erken belirtisi olabilir. Androjen düzeylerinin belirgin arttığı durumlarda hirsutizmin yanı sıra virilizasyon, androjenik alopesi, kliteromegali, seste kalınlaşma, kas kitlesinde artış görülebilir.

Hirsutizm, hiperandrojenemi veya kıl folliküllerinin normal seviyedeki androjenlere artmış duyarlılığının sonucu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Androjenlerin over ve adrenal olmak üzere temel iki kaynağı bulunmaktadır. Hirsutizme neden olan androjenler testosteron ve testosteronun 5α -reduktaz (5α -R) enzimi ile oluşan aktif metaboliti dihidrotestosteron (DHT)'dur (140). Androstenedion ve dehidroepiandrostenedion (DHEA) testosteron prekürsörleridir. Yağ dokusunda veya kıl folliküllerinin içerisinde testosteron ve DHT'ye metabolize olurlar. Hirsutizm over ve/veya adrenal bez tarafından aşırı testosteron sentezi veya kıl follikülünde 5α -R aktivitesi artışına ikincil DHT artmasına bağlı olarak oluşur. Serum androjen düzeyleri normal sınırlarda iken hirsutizm varsa bu durum idiopatik hirsutizm olarak adlandırılır (141).

Hirsutizmin değerlendirilmesindeki dezavantajlar ise büyük popülasyonları içeren standart değerlerin halen saptanmamış olması, çoğu olgunun değerlendirmeye gelmeden önce tedavi edilmiş olmasıdır (121,122). 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 (142). 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 konjenital olmayan adrenal hiperplaziyi (NKAH) düşündürmelidir (142).

Hiperandrojenizm, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü bu enzimin aktivitesini artırmaktadır. Hiperandrojenizmlili olguların yüzünde, boynunda, göğüs ve sırtında akne oluşabilir. Fakat yapılan çalışmalarda akneli olgularda androjen fazlalığı prevalansı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (121,122). Akne ile androstenedion, DHEA ve DHEA-S seviyeleri arasında yakın bir ilişki bulunmuş olup, fakat hirsutizm oluşmasında çok önemli bir role sahip olan DHT ile yakın ilişkisi gösterilememiştir (122).

PKOS olgularında obezite %50-70 oranında görülebilmekle beraber tanısız bir değere sahip değildir. Hastaların %30-50' si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki insülin direnci sağlıklı, ömenoreik aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır (143). PKOS' taki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (144,145).

PKOS' lu hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PKOS' taki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda daha öncede tartışıldığı gibi hiperinsülinemi, yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir (146).

2.7. Polikistik Over Sendromu ve Dislipidemi

Dislipidemi PKOS hastalarında sık rastlanan bir metabolik bozukluktur ve prevalansı %70'lere ulaşabilmektedir. PKOS'lu kadınların karakteristik bir dislipidemiye sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konu olmakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle bu kadınların düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve yüksek

trigliserid (TG) düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir, daha az sıklıkla yüksek düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek total kolesterol düzeylerine rastlanır (1,147-151). Özellikle aterojenik küçük yoğun LDL seviyeleri artmıştır. Dislipidemi hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda izlenebilmektedir (152). Çalışmalarda daha sıklıkla gösterilmiş olan ve aterojenik lipid profili olarak anılan yüksek TG, LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri bu hastalarda var olan insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmektedir. İnsülin arteriyal doku ve yağ dokusunda asetil CoA'nın yapımını ve glukoz ile TG'nin hücre içine girişini arttırarak lipogenezi uyarmaktadır (153). Kardiyometabolik sendromda ortaya çıkan yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri insülinin kolesterol ester transfer protein üzerindeki etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu protein kolesterolün HDL'den VLDL'ye transferine neden olmakta ve sonuç olarak Apolipoprotein A katabolize edilmektedir (154,155). Dietschy ve Brown (156) tarafından, insülinin kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan hidroksi-3-metil-glutaril-Coenzim A (HMG CoA) redüktaz düzeylerini arttırdığı ve bunun da hiperinsülineminin neden olduğu kolesterol artışında etkili olabileceği rapor edilmiştir. İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir.

2.8. Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık

PKOS hastalarda vasküler hastalıklara predispozisyon oluşturmaktadır. İnsülin direnci ve hiperandrojenemi aterojenik lipid profili ile ilişkilidir. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direncide insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (74).

PKOS'lu kadınlarda artmış plazma aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri bulunmaktadır (74). Artmış PAI-1 seviyeleri; insülin direnç seviyesi ve artmış trombotik vasküler olay riski ile ilişkilidir ki bu ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür. PKOS'lu kadınlarda obezite varlığından bağımsız olarak artmış endotelin-1 (ET1) seviyeleri gösterilmiştir. ET1 potent vazokonstriktör bir peptiddir. ET1 plazma seviyeleri ile testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (52,157). Kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalık için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. PKOS'nda CRP seviyesinin arttığı tespit edilmiştir ki bu; obezite ve insülin direnci ile ilişkili iken hiperandrojenemi ile ilişkili gibi görünmemektedir. Ek olarak androjenlerin kardiyovasküler risk profili üzerinde negatif etkileri vardır (157,158). Bütün bu anormallikler sonunda PKOS'lu kadınlarda koroner arter hastalığı ve diğer

vasküler hastalıklarda artmış mortalite ve morbidite söz konusudur ve bu metabolik bozukluklar dolaşan androjen seviyelerinden daha çok yağ dokusu ve insülin metabolizması ile daha fazla ilişkili görünmektedir (52).

2.9. Polikistik Over Sendromu İnflamasyon ve C Reaktif Protein

İnflamatuvar yanıt pek çok infeksiyon ve farklı doku hasarı durumlarında ortaya çıkar ve vücudun önemli savunma mekanizmalarından biridir. Ancak inflamatuvar olayların uygunsuz aktivasyonu hastalığa yol açabilir ve astım, romatoid artrit, multipl sklerosis gibi hastalıkların temelinde yatan mekanizma da budur. Kronik inflamasyon aynı zamanda aterosklerozun da temelinde yatan mekanizmadır ve hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi önemli bir risk faktörü olabilir (159).

Pentraksin ailesinin üyesi olan CRP, 118.000 dalton molekül ağırlığında, inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonok C polisakkaridi ile çökelti reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salgınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma yoğunluğunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (160,161).

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 edilmiştir (162).

Sublinik kronik inflamasyon; dislipidemi, endotelial disfonksiyon, hipertansiyon, obezite ve NIDDM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin genellikle bir arada görüldüğü metabolik sendromun veya insülin rezistans sendromunun bir bileşenidir. Etiyolojisi net olarak bilinmese de prospektif çalışmalarda CRP düzeylerinin insülin rezistans sendromunun gelişiminde prediktif önemi olduğu gösterilmiştir (163). Ayrıca CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite de yüksek bulunmuştur (162). Bu, kronik inflamasyonun hem aterosklerozun, hem de insülin rezistansının temelinde yatan mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla

antiinflamatuvar tedavilerin NIDDM veya PKOS gibi insülin rezistant durumlarda kullanılabilceği düşünölmüştür (159).

İnflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişkinin türü tam olarak anlaşılama-mıştır. Özellikle inflamasyonun insülin direncinin temelindeki nedenlerden biri mi, yok-sa insülin rezistans sendromunun bir parçası mı olduğu netliğe kavuşturulamamıştır. Artmış CRP düzeylerinin tip 2 DM ve insülin direnç gelişimini öngördüğünü gösteren prospektif çalışmalar, ilk teoriyi desteklemektedir (164). Tam tersi, insülin direnci de kronik inflamasyonu tetikliyor olabilir. İnsulinin kendisinin akut faz proteinlerinin kara-ciğerde üretimini azaltmak gibi güçlü antiinflamatuvar etkileri vardır. Dolayısıyla insülin direnci, CRP, fibrinojen ve diğer akut faz proteinlerinin düzeylerinin artmasına yol açabilir (11). Ayrıca endotelial hücreler insüline duyarlıdır ve insülin rezistansı direkt olarak endotel disfonksiyonuna da yol açmaktadır (159).

Son zamanlarda Tip 2 DM ve PKOS gibi insülin rezistansı ile birlikte görölen hastalıklarda normal aralıkta olmakla birlikte hafif artmış CRP düzeyleri göröldüğü ve bunun da kardiyovasküler risk artışını gösterebileceği düşünölmektedir.

2.10. Polikistik Over Sendromu ve Karotis İntima Media Duvar Kalınlığı

Ateroskleroz orta ve büyük boy musküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda baş-layan, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır (165). Ateroskleroza bağlı kliniği yaratan komplikasyonlar genellikle 40-50'li yaşlarda belirgin olarak ortaya çıkmaya başlar. Bu komplikasyonlar tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (166). Arteriel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin verme-diği bulguları sağlar (13). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yüklölüğünün incelemesi açısında etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmaları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (IMT) en sık kullanılan yöntemdir. Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görölmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak CIMT ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteriel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmış-

tır (167). İntima-media kalınlığı ilk olarak 1986'da Pignoli ve arkadaşları tarafından ölçülmüştür (168). 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklüklerinin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, CIMT ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (167-170).

Ultrasonografik olarak intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir (165). Aterosklerozun erken değişiklikleri olarak hastalarda endotel disfonksiyonu veya her iki tabakanın ortak etkilenmesinin göstergesi olan intima-media kalınlaşmasının araştırılabileceği öne sürülmektedir.

Çalışmalarda CIMT ölçümünde bazı teknik farklılıklar olabilmektedir. Ölçümler genellikle karotis arter bifurkasyonu, ana veya internal karotis arterlerden yapılmaktadır ve henüz bir standardizasyon yoktur. İki taraflı olarak toplam 12 segmentin ortalaması alınarak CIMT ölçülebildiği gibi, sadece her iki ana karotis arterin ortalamalarının alınmasıyla da ölçülebilmektedir (15,16,171). Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı ("öncül sınır"), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve "gain" ayarı bağımlı değildir (168). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı ("uzak sınır") ultrasonografi sisteminin "gain" ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir. İMT'nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMT'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (172). Yakın duvarda intima, media ve adventisya geçiş hatlarının belirlenmesinin zor olması ve iyi görüntülense bile, görüntülerin kazanç (gain) bağımlı olmasından dolayı, genel kabul gören görüş CIMT ölçümlerinde uzak duvar yönteminin kullanılmasıdır (15,173). Birçok çalışmada karotis arter İMT ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka (uzak) duvarın İMT kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (174,175).

Toplumda IMT'nin ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01 0,03 mm'lik artma olmaktadır (176-181). Yine sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ortalama CIMT değeri erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmış ve yıllık artış hızının sırasıyla 0.034 ve 0.018 mm olduğu belirlenmiştir (182). Yaşa paralel olarak artan CIMT için henüz yaşa özgü standart referans değerler belirlenmemiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda CIMT'nin "gençlerde" 0.75 mm'nin üzerinde çıkması ya da ilgili nüfusa göre belirlenen ortalama değerin 1-2 standart sapma üzerinde bulunması anormallik ölçütü olarak kullanılmıştır (171,182). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan CIMT'nin >0,9 mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir. IMT ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis komünis (KKA) kullanılmıştır. İnternal karotis arter (IKA) (183) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (176). KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. IKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. IKA, KKA'e göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüyozdür. Yalnız KKA'in aterosklerotik lezyonları, IKA'e göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden IKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (184). Genel olarak kabul gören konsept toplam 12 yerden ölçüm yapılmasıdır: KKA, IKA, Karotid bifirkasyon. Bu üç lokalizasyonun her birinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar İKM hem sağ hemde solda olmak üzere ölçümleri yapılmalıdır. Bu toplam 12 bölgeden ölçmenin, tek bir bölgeden ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu predikte etme değeri daha fazla bulunmuştur (185). CIMT'nı araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (180). Bu konu ile ilgili yapılan en büyük çalışmalardan biri olan Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda, 65 yaş üstü 5000'den fazla kişi ortalama 6.2 yıl izlenmiş ve intima-media kalınlığı (ana karotis arter dışında internal karotis arterler de değerlendirilmiştir) değerindeki yıllık artışa paralel olarak inme ve KAH gelişiminin de arttığı saptanmıştır (167). ARIC çalışmasında ise (Atherosclerosis Risk in Communities) CIMT ile kalp krizi riski arasındaki ilişki araştırılmış, Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'ndan farklı olarak, ana karotis arter intima-media kalınlığı kalp krizini belirlemede daha önemli bulunmuştur (17). Genel

olarak CIMT'nin kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (14,16). Ayrıca CIMT'nin uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur (15). Orta yaş ve ileri yaş popülasyonu ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda artmış karotis intima media duvar kalınlığının PKOS'da da karakteristik olarak saptanabilen yüksek LDL ve trigliserid, artmış abdominal obezite, yüksek sistolik kan basıncı ve hiperinsülinemiye içeren diğer artmış kardiyovasküler risk belirteçleri ile korele olduğu gösterilmiştir (17-23). CIMT'nin PKOS'da kardiyovasküler hastalığı göstermede güvenilir bir parametre olduğu gösterilmiştir (24).

Karotis arter IMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtıp yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve IMT olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünüldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Bots ve arkadaşlarının (186) yaptığı bir çalışmada KKA IMT ile "ankle-brachial index" bakılan alt ekstremite arterlerinin aterosklerozu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Daha başka yapılan çalışmalarda da karotis arter IMT ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (186-188).

Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde prospektif olarak planlandı. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamıza Şubat 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğimize başvuran 17-35 yaşları arasında Rotterdam tanı kriterlerine göre tanısı konan ve yapılan OGTT’i normal sınırlar içerisinde saptanan 34 PCOS’lu hasta ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran, hasta grubu ile yaş ve BMI uyumlu normoovulatuvar 20 kontrol hastası dahil edildi.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalığı, karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, renal fonksiyon bozukluğu olan, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazi ve diyabet gibi endokrin hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Sigara içen, alkol kullanan, son altı ay içinde glukokortikoid, tiroid preparatları, ovulasyon indüksiyon ajanları, antiandrojenikler, oral kontraseptifler gibi hormonal ilaçlar kullanmış olan, abortus, terapötik veya isteğe bağlı gebelik sonlandırma hikayesi olan hastalar çalışmamıza alınmadı. Ultrasonografik muayenede over fonksiyonlarını olumsuz etkileyen endometrioma, dermoid kist, basit kist gibi ovarian kisti olan veya geçirilmiş over cerrahisi olan hastalar da çalışmamıza dahil edilmedi.

3.3. Antropometrik Ölçümler

Tüm hastalarımızın detaylı anamnezleri alındıktan sonra klinik olarak boy uzunlukları ve kilo tartıları yapılarak 'Body mass indexi' (BMI) [Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)] formülüne göre hesaplandı. Hastaların bel çevreleri ölçüldü. Bel ölçümü alınırken göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçüldü. Bel çevresi >80 cm olanlar android obez olarak kabul edildi.

3.4. Hirsutizm Skorlaması

Hirsutizm puanlamasında Modifiye Ferriman-Gallwey skalası kullanıldı (43). Bu sisteme göre dokuz anatomik bölge değerlendirilerek kıl gelişiminin derecesine göre her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 12'nin altındaki skor normal kabul edilirken, hirsutizm varlığı için sınır değer 12 olarak kabul edildi. 12–36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

3.5. Ultrasonografik Olarak Overlerin Değerlendirilmesi:

Ultrasonografik olarak overler değerlendirilirken polikistik overlerin varlığı için kriter olarak over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olması veya büyümüş over dokusunda periferik olarak yerleşmiş bulunan 10 adedin üzerinde 2- 9 mmlik follikül görünümünün tesbit edilmesi kabul edildi. Over hacim hesaplaması elipsoid görüntü üzerinden yapıldı (0,5 x uzunluk x genişlik x kalınlık). Ultrasonografik değerlendirme hormonal değerlendirmenin yapıldığı menstruasyonun 3. gününde General Electric (GE) Logic 7 marka 4 mHz c ultrason probu kullanılarak yapıldı. Uygun hastalarda litotomi pozisyonunda transvajinal olarak virjin hastalarda ise transabdominal olarak over boyutları, over hacim ve antral folikül sayısı ölçümleri yapıldı.

3.6. İnsülin Direncinin Belirlenmesi

İnsülin direncinin belirlenmesinde HOMA (Homeostatic Model Assesment) yöntemi kullanıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mg/dl) / 405] formülü kullanılarak her hasta ve kontrol için hesaplandı. İnsülin direnci varlığı için sınır değer 2,5 olarak kabul edildi. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olduğu için, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazla olarak kabul edildi.

3.7. Biyokimyasal Testler

Hastalarımızda tam kan sayımı, açlık kan şekeri, FSH, LH, E2, PRL, Total Testosteron, DHEAS, insülin değerlerine bakıldı. Tüm laboratuvar parametreleri için venöz kan örnekleri menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arasında ön koldan sabah saat

08.00 ile 09.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Serumları ayrılacak kan örnekleri için düz biyokimya tüpü, tam kan ve plazma örnekleri için ise EDTA'lı tüpler kullanıldı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analizler yapılncaya kadar serumlar -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

3.7.1 Hormon Ölçümleri

Hastaların laboratuvar ölçümlerinde LH, FSH, Prolaktin, Progesteron, DHEAS, Total Testosteron ve insülin seviyeleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Roche'un Cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas e 601® cihazı ile tespit edildi.

3.7.2. Kan Şekeri Ölçümleri

OGTT'de 75 gr glukoz verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120'ci dakikada venöz glukoz düzeyi bakıldı. Laboratuvar ölçümleri için serumda kantitatif olarak enzimatik yöntem uygulandı ve Roche'un Cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas c 501® cihazı kullanıldı.

3.7.3. Kan Lipid Profili Ölçümleri

Hastanın laboratuvar ölçümlerinden LDL, HDL, Total kolesterol ve Trigliserid düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile Roche'un Cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas c 501® cihazı ile tespit edildi.

3.7.4. C Reaktif Protein Ölçümü

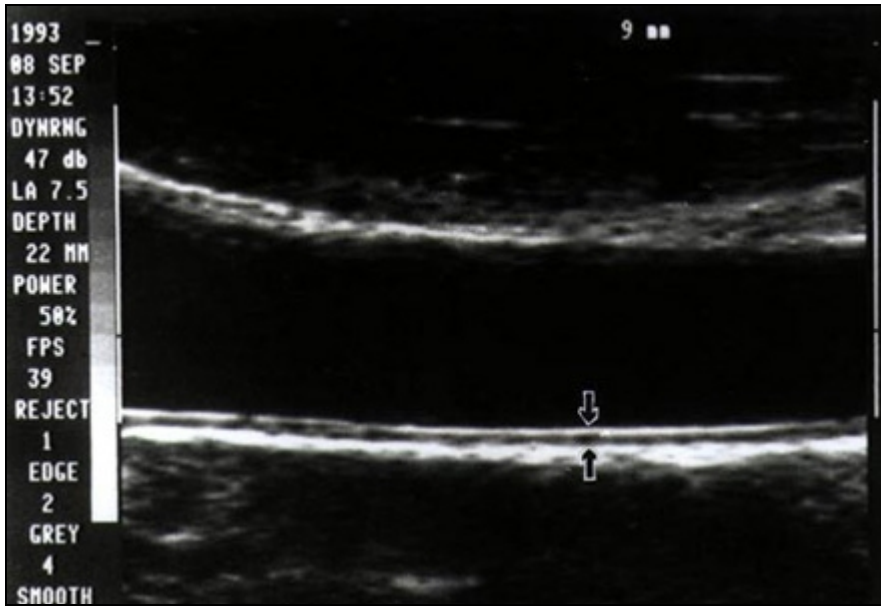
Serum hsCRP konsantrasyonları nefelometrik yöntemle (CardioPhase hsCRP, Dade Behring, BNProSpec Germany) ölçüldü. Bu kitte 2,5 ve 97,5 persentil dilimlerine karşılık gelen normal değerleri CRP için 0-5 mg/L'dir.

3.8. Karotis İntima Media Görüntülemesi

Karotis Arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, GE Logic 9 (GE Medical Systems Milwaukee WI, USA) Renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile 10 MHz lineer array transduser ile yapıldı. Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri, her hasta için

aynı ortamda aynı ultrasonografi cihazı ile aynı operatör tarafından yapıldı. İncelemeleri yapan operatör, ultrasonografik görüntü değerlendirmelerine katılmadı. Ultrasonografik görüntüleme elde edilen görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek “ off-line “ olarak yorumlandı.

Bütün hastalarda her iki arteria karotis kominis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. Aterosklerotik plak varlığı ve IMT ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Yalnızca arka (uzak) duvar 1 cm’lik alanda değerlendirildi ve IMT ölçümleri yapıldı (Şekil 2). Üç ayrı tarama açısı kullanıldı: Anterior oblik, lateral, posterior oblik. Bu açılardan elde edilen verilerin ortalaması alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü. Hesaplamalar manuel olarak tek bir operatör tarafından yapıldı. İntraobserver değişkenlik asgari düzeyde tutulmaya çalışıldı.



Şekil 2. İntima-media kalınlığı iki ok arasındaki mesafe

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler normal dağılım yönünden Shapiro-Wilks normallik testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen bazı değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı ve normal dağılım sağlandı. Sürekli değişkenlerin HOMA, bel çevresi ve BMI grupları arasındaki karşılaştırmalarda dağılım yapısına göre bağımsız iki örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki iliş-

kilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) ile ifade edildi ve p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (PASW ver.18, ID:33478001 SPSS inc. Chicago, IL)

4. BULGULAR

İç hastalıkları polikliniğinde PKOS tanısı konulmuş, ortalama yaşı 24.06 ± 5.20 yıl olan, OGTT'si normal 34 PKOS'lu hasta ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran yaş ortalaması 26.20 ± 4.05 olan 20 normoovuluar kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

PKOS tanısı olan hasta ve normoovuluar olan kontrol grupları antropometrik ölçümler açısından değerlendirildi. Antropometrik ölçümlerden BMI hasta grubunda ortalama $26.12 \pm 5.68 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda ortalama $24.96 \pm 4.65 \text{ kg/m}^2$ olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı hasta grubunda $66.73 \pm 13.86 \text{ kg}$, kontrol grubunda ortalama $65.48 \pm 16.06 \text{ kg}$ olarak saptandı. Bel çevresi hasta grubunda ortalama $79.07 \pm 11.30 \text{ cm}$, kontrol grubunda ortalama $80.90 \pm 13.51 \text{ cm}$ olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grupları arasında BMI, vücut ağırlığı ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde (sırası ile p değerleri 0,445, 0,764 ve 0,216) fark saptanmadı. (Tablo 4)

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı.

	Hasta (n=34)	Kontrol (n=20)	p
Yaş	24.06 ± 5.20	26.20 ± 4.05	0.120
Kilo	66.73 ± 13.86	65.48 ± 16.06	0.764
Boy	159.85 ± 6.82	163.20 ± 7.34	0.096
Bel çevresi	79.07 ± 11.30	80.90 ± 13.51	0.216
VKİ	26.12 ± 5.68	24.96 ± 4.65	0.445

VKİ: vücut kitle indeksi

Biyokimyasal parametreler açısından her iki grup karşılaştırıldığında açlık kan şekeri hasta grubunda ortalama $87.56 \pm 8.61 \text{ mg/dl}$ kontrol grubunda ortalama $88.53 \pm 8.76 \text{ mg/dl}$ olarak saptandı. Yapılan OGTT testinde 2. saatte ölçülen kan şekeri değeri hasta grubunda ortalama $96.88 \pm 24.25 \text{ mg/dl}$, kontrol grubunda ise ortalama $98.30 \pm 24.18 \text{ mg/dl}$ olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında açlık kan şekeri ve OGTT'de bakılan 2.saat kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek düzeyde (sırası ile p değerleri 0,694 ve 0,836) fark saptanmadı. (Tablo 5)

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına göre biyokimya parametrelerinin dağılımı

	Hasta (n=34)	Kontrol (n=20)	P değeri
AKŞ	87.56±8.61	88.53±8.76	0.694
OGTT0	88.63±9.95	88.40±7.67	0.931
OGTT30	137.65±26.05	146.25±16.36	0.190
OGTT60	118.03±26.38	124.25±32.03	0.443
OGTT90	105.56±23.60	111.00±24.49	0.423
OGTT120	96.88±24.25	98.30±24.18	0.836
TK	189.38±63.40	167.90±33.46	0.169
TG	101.34±50.78	82.30±33.85	0.145
HDL	55.48±13.55	53.20±11.42	0.536
LDL	113.59±54.90	94.80±23.50	0.154*

*Karşılaştırmalar logaritmik dönüşümlü değerler üzerinden yapıldı.

AKŞ: açlık kan şekeri, OGTT: oral glukoz tolerans testi, TK: total kolesterol, TG: trigliserit, HDL: ağır dansiteli lipoprotein, LDL: hafif dansiteli lipoprotein

Her iki grup lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında total kolesterol hasta grubunda ortalama 189.38±63.40 mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama 167.90±33.46 mg/dl olarak saptandı. Trigliserid düzeyleri hasta grubunda ortalama 101.34±50.78 mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama 82.30±33.85 mg/dl olarak saptandı. Serum LDL düzeyi hasta grubunda ortalama 113.59±54.90 mg/dl iken kontrol grubunda ortalama 94.80±23.50 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu parametreler kontrol grubuna göre hasta grubunda yüksek düzeylerde saptanmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeylerde (sırası ile p değerleri 0.169, 0.145 ve 0.154) fark saptanmamıştır. HDL düzeyi, hasta grubunda ortalama 55.48±13.55 mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama 53.20±11.42 mg/dl olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0.536) (Tablo 5)

Kan hormon düzeyleri iki grup arasında karşılaştırıldığında serum LH düzeyi ortalama 11.26±9.59 mIU/ml saptanırken kontrol grubunda 10.21±11.32 mIU/ml saptandı. Kan FSH düzeyi hasta grubunda ortalama 4.79±1.79 mIU/ml iken, kontrol grubunda ortalama 5.98±3.17 mIU/ml saptandı.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarına göre hormon parametrelerinin dağılımı.

	Hasta (n=34)	Kontrol (n=20)	P değeri
FSH	4.79±1.79	5.98±3.17	0.083
LH	11.26±9.59	10.21±11.32	0.719
Östradiol	78.14±78.17	112.34±115.34	0.249
Testosteron	0.61±0.35	0.27±0.18	<0.001
Vit. B12	247.54±102.67	280.30±102.34	0.262
Folat	25.86±105.72	7.71±1.99	0.448
Ferritin	33.23±27.28	19.25±10.68	0.011
Prolaktin	32.01±57.21	14.99±7.17	0.073*
Progesteron	2.32±3.48	3.49±6.16	0.574*
DHEA	290.93±134.63	153.84±80.71	<0.001
Kortizol	15.55±8.65	12.64±5.22	0.179
TSH	1.99±1.06	2.35±1.30	0.281
sT4	1.19±0.20	1.24±0.17	0.290
TT3	1.57±0.64	1.65±0.58	0.694

*Karşılaştırmalar logaritmik dönüşümlü değerler üzerinden yapıldı.

FSH: follikül stimulan hormon LH: lüteinizan hormon, DHEA: dehidroepiandrostenedion, TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tetraiyodotironin, TT3: total triiyodotironin

LH seviyesi hasta grubunda, FSH seviyesi kontrol grubunda daha yüksek saptanmasına karşı istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. (sırası ile p değeri 0.719 ve 0.083) Serum total testosteron düzeyi hasta grubunda ortalama 0.61±0.35 ng/ml, kontrol grubunda ise ortalama 0.27±0.18 ng/ml olarak saptandı. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p= <0.001) (Tablo 6)

Çalışma ve kontrol grubu BMI'ne göre alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde BMI>25 kg/m² olan grupta (grup 1) CIMT ortalama 0.53±0.12 cm, BMI<25 kg/m² olan grupta (grup 2) ise ortalama 0.46±0.06 cm olarak ölçüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0.006) Ayrıca grup 1'de CRP değeri ortalama 5.79±4.61

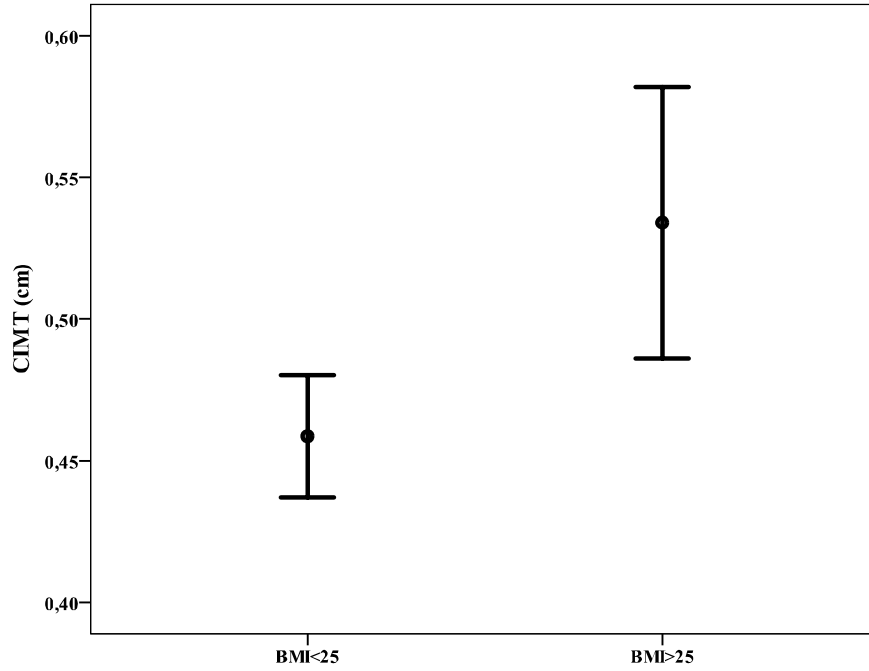
mg/L, grup 2'de 3.17 ± 0.09 mg/L olarak saptandı. CRP düzeyleri açısından da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0.009$) (Tablo 7)

Tablo 7. Tüm bireylerde BMI düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.

	BMI>25 (n=25)	BMI<25 (n=29)	P değeri
CIMT	0.53 ± 0.12	0.46 ± 0.06	0.006*
HOMA	3.61 ± 1.95	2.84 ± 2.36	0.203
CRP	5.79 ± 4.61	3.17 ± 0.09	0.009*
insülin	16.24 ± 8.73	11.91 ± 8.82	0.076
cpeptid	2.83 ± 0.97	2.34 ± 0.98	0.069

*Mann Whitney U testi kullanıldı.

CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CRP: C reaktif protein

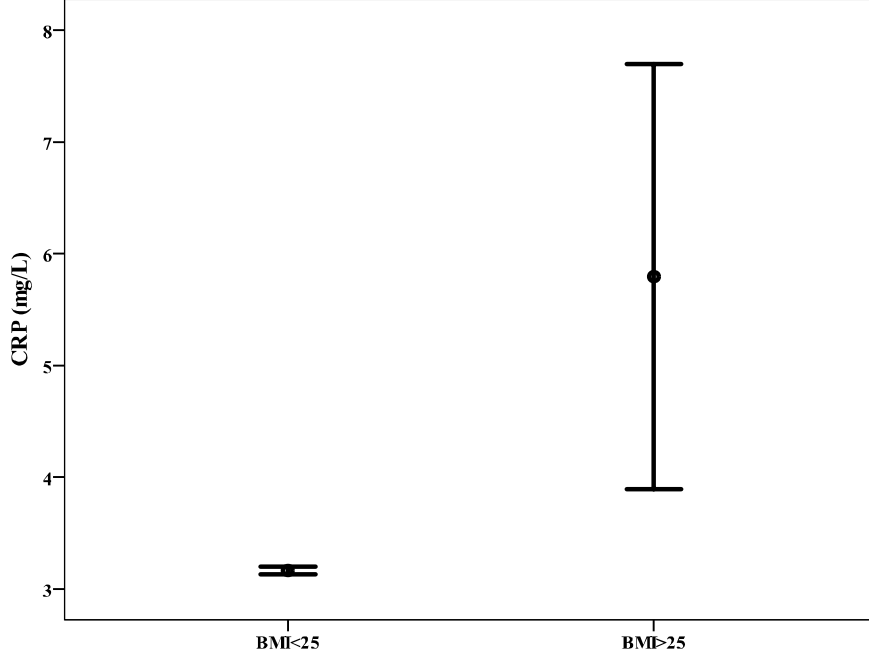


Şekil 3. Tüm popülasyonda BMI'e göre CIMT'in %95 güven aralığı

BMI: vücut kitle indeksi, CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı

Çalışma ve kontrol grubu bel çevresine göre alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde, bel çevresi > 80 cm olan grupta (grup 1) CIMT ortalama $0,53 \pm 0,12$ cm iken, bel çevresi < 80 cm olan grupta (grup 2) ortalama $0,47 \pm 0,07$ cm olarak ölçüldü. Yine grup

1'de CRP düzeyi ortalama $6,03 \pm 4,73$ mg/L olarak ölçülmüş iken, grup 2'de ortalama $3,16 \pm 0,09$ mg/L olarak ölçüldü. Her iki parametre açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p değeri sırası ile 0.042 ve 0.008) (Tablo 8)



Şekil 4. Tüm popülasyonda BMI'e göre CRP değerinin %95 güven aralığı
BMI: vücut kitle indeksi, CRP: C reaktif protein

Tablo 8. Tüm bireylerde Bel çevresine göre parametrelerinin dağılımı.

	Bel Çevresi >80 (n=23)	Bel Çevresi <80 (n=31)	P değeri
CIMT	0,53±0,12	0,47±0,07	0.042*
HOMA	3,67±1,97	2,85±2,32	0.180
CRP	6,03±4,73	3,16±0,09	0.008
İnsülin	16,50±8,87	11,99±8,68	0.067
C peptid	2,86±0,93	2,35±1,01	0.065

*Mann Whitney U testi kullanıldı

CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CRP: C reaktif protein

Çalışma ve kontrol grubu HOMA değerlerine göre alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde, HOMA>2,5 olan grupta (grup 1), HOMA<2,5 olan gruba (grup 2) göre

CIMT ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p değeri sırası ile 0.820 ve 0.273) (Tablo 9)

Sadece hasta grubu (n=34) kendi içerisinde HOMA düzeylerine göre iki alt gruba ayrıldı. HOMA>2,5 olan grupta (grup 1) demografik parametrelerle birlikte CIMT ve CRP düzeyleri arasında kıyaslama yapıldı. Her iki grupta CIMT ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek fark mevcut değildi. (p değeri sırası ile 0.348 ve 0.116) (Tablo 10)

Tablo 9. Tüm bireylerde HOMA düzeyine göre parametrelerinin dağılımı

	HOMA >2.5 (n=27)	HOMA <2.5 (n=27)	P değeri
CIMT	0.51±0.12	0.48±0.06	0.820*
CRP	5.11±4.23	3.66±2.03	0.273*
İnsülin	20.05±8.96	7.78±2.30	<0.001
C peptid	3.22±0.99	1.91±0.42	<0.001

*Mann Whitney U testi kullanıldı.

CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CRP: C reaktif protein

Tablo 10. Hasta grubunda HOMA düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.

	HOMA<2.5 (n=12)	HOMA>2.5 (n=22)	P değeri
Yaş	24.83±4.37	23.64±5.65	0.529
Kilo	60.73±9.75	70.01±14.84	0.061
Boy	160.08±5.65	159.73±7.50	0.887
Bel çevresi	74.33±9.87	81.66±11.38	0.070
BMI	23.56±3.81	27.51±6.11	0.051
FGskoru	21.83±.22	16.41±7.18	0.028
CIMT	0.48±0.06	0.51±0.13	0.348
CRP	3.97±2.97	5.17±4.46	0.116**

**Mann Whitney U testi kullanıldı

CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CRP: C reaktif protein

Sadece hasta grubu (n=34) kendi içerisinde bel çevresine göre iki alt gruba ayrılarak incelendi. Bel çevresi>80 cm olan grupta (grup 1) CIMT ortalama 0.54±0.14 cm iken, bel çevresi<80 cm olan grupta (grup 2) ortalama 0.47±0.08 cm olarak saptandı. Her iki grupta CIMT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p=0.063) ayrıca grup 1’de CRP değeri ortalama 7.04±5.55 mg/L iken grup 2’de CRP değeri 3.14±0.10 mg/L idi. Bel çevresi 80 cm üzerinde olan grupta CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde yüksek saptandı. (p=0.014) (Tablo 11)

Tablo 11. Hasta grubunda bel çevresi düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.

	BÇ<80 (n=20)	BÇ>80 (n=14)	p
Yaş	22.65±4.77	26.07±5.28	0.58
Kilo	57.70±6.88	79.64±10.65	< 0.001
Boy	160.25±6.88	159.29±6.94	0.691
BMI	22.39±2.69	31.45±4.40	< 0.001
CIMT	0.47±0.08	0.54±0.14	0.063
HOMA	3.41±2.65	4.43±2.08	0.237
CRP	3.14±0.10	7.04±5.55	0.014**

**Mann Whitney U testi kullanıldı.

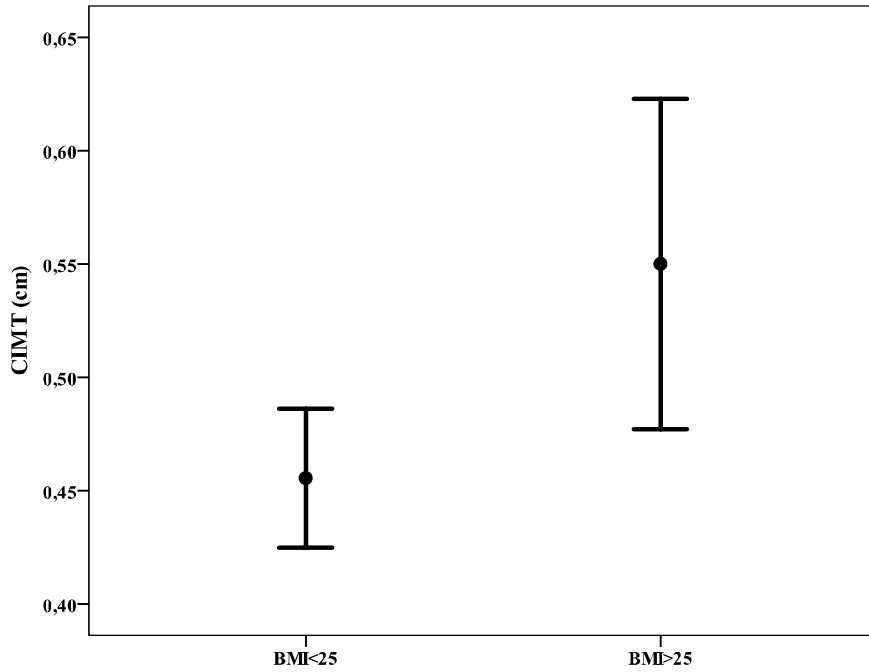
BÇ: bel çevresi, BMI: vücut kitle indeksi, CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CRP: C reaktif protein

Sadece hasta grubu (n=34) kendi içerisinde BMI düzeylerine göre iki alt gruba ayrılarak incelendi. BMI>25 kg/m² olan grupta (grup 1) CIMT değeri ortalama 0.55±0.14 cm iken, BMI<25 kg/m² olan grupta (grup 2) CIMT değeri ortalama 0.46±0.06 cm olarak saptanmıştır. Yine grup 1’de CRP değeri ortalama 6.55±5.34 mg/L iken, grup 2’de CRP değeri ortalama 3.15±0.11 mg/L saptanmıştır. Her iki parametre için gruplar karşılaştırıldığında BMI>25 kg/m² olan hastalarda elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek düzeyde yüksek saptanmıştır. (p değeri sırası ile 0.019 ve 0.022).

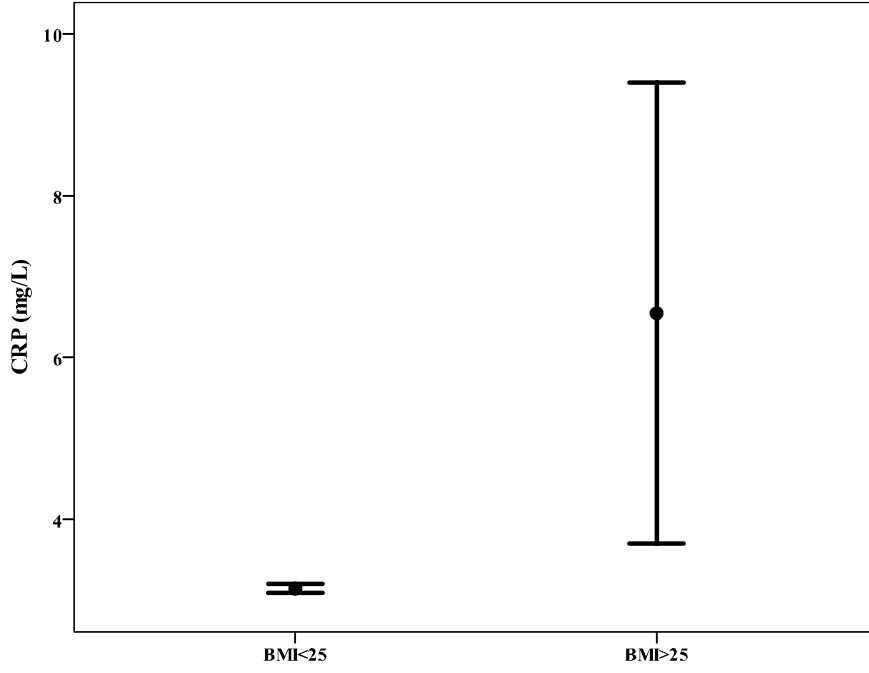
Tablo 12. Hasta grubunda BMI düzeyine göre parametrelerinin dağılımı.

	BMI<25 (n=18)	BMI>25 (n=16)	P değeri
Yaş	21.56±2.79	26.88±5.89	0.02
Kilo	56.44±5.86	78.31±10.66	<0.001
Boy	160.67±7.13	158.94±6.56	0.469
Bel çevresi	69.94±4.66	89.34±6.60	<0.001
CIMT	0.46±0.06	0.55±0.14	0.019
HOMA	3.43±2.77	4.29±2.03	0.314
CRP	3.15±0.11	6.55±5.34	0.022

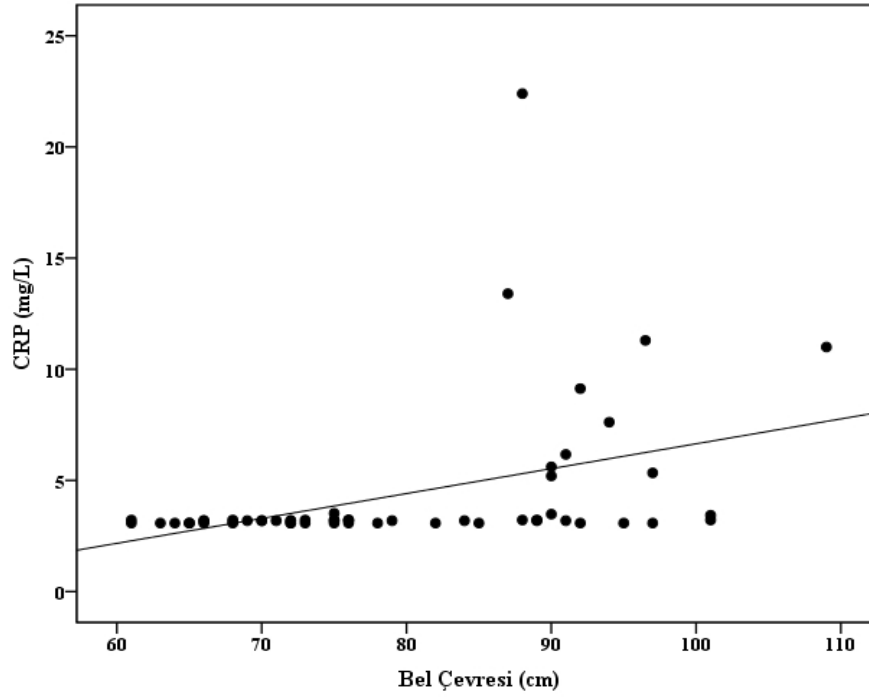
BMI: vücut kitle indeksi, CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CRP: C reaktif protein



Şekil 5. Hasta grubunda BMI'e göre CIMT'in %95 güven aralığı
BMI: vücut kitle indeksi, CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı



Şekil 6. Hasta grubunda BMI'e göre CRP değerinin %95 güven aralığı
 BMI: vücut kitle indeksi, CRP: C reaktif protein



Şekil 7. Bel çevresi ve CRP arasındaki ilişkinin saçılım grafiği
 CRP: C reaktif protein

Pearson korelasyon analizinde bel çevresi ile BMI ve vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı zamanda bel çevresi ile yaş ve CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek

düzye korelasyon mevcuttu. Öte yandan bel çevresi ile CIMT ve HOMA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 13)

Pearson korelasyon analizinde BMI ile diğler parametrelerde karşılaştırıldı. Antropometrik ölçümlerden yaş, bel çevresi ve vücut ağırlığı ile BMI arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Aynı zamanda HOMA, CIMT ve CRP ile BMI arasında pozitif korelasyon mevcuttu ve bu korelasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (Tablo 14)

Pearson korelasyon analizinde HOMA indeksi değerleri ile diğler parametreler karşılaştırıldı. Antropometrik ölçümlerden BMI, vücut ağırlığı ve yaş ile HOMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek düzeyde korelasyon saptanmadı. Aynı zamanda CIMT ile HOMA arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamışken CRP ve HOMA arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (Tablo 15)

Tablo 13. Bel çevresinin diğler parametreler ile korelasyon analizi

Değişkenler	n	Bel Çevresi (cm)	
		r	p
Vücut kitle indeksi	54	0,847	<0,001
HOMA	54	0,218	0,113
Yaş	54	0,343	0,011
Kilo (kg)	54	0,891	<0,001
Boy (m)	54	0,124	0,370
CIMT (mm)	54	0,247	0,071
CRP (mg/L)	54	0,498	<0,001

r: korelasyon katsayısı

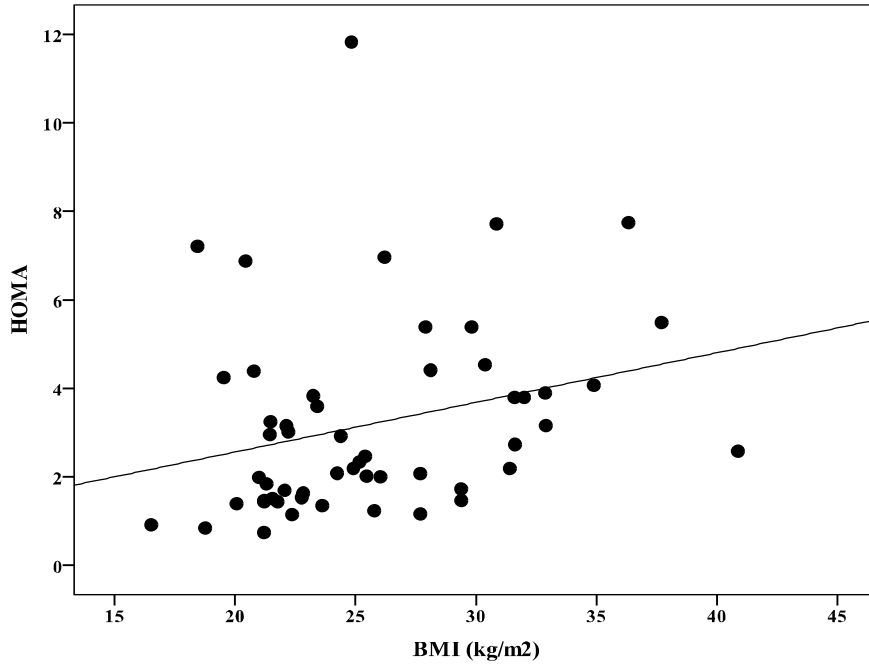
HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, CRP: C reaktif protein

Tablo 14. Vücut kitle indeksinin diğer parametreler ile korelasyon analiz

Değişkenler	n	Vücut kitle indeksi	
		r	p değeri
HOMA	54	0,271	0,047
Yaş	54	0,351	0,009
Kilo (kg)	54	0,902	<0,001
Boy (m)	54	-0,087	0,534
CIMT (mm)	54	0,358	0,008
CRP (mg/L)	54	0,521	<0,001

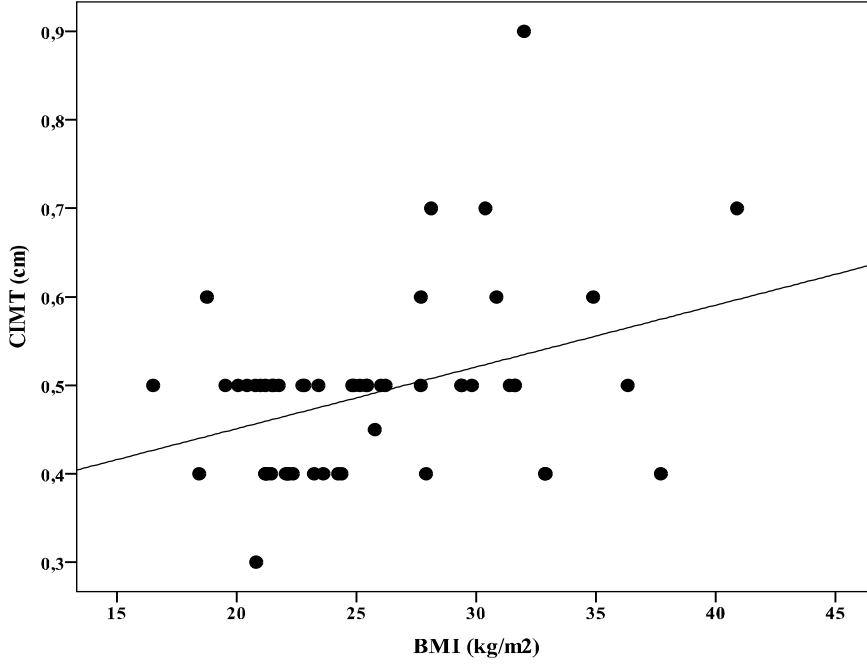
r: korelasyon katsayısı

HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, CRP: C reaktif protein



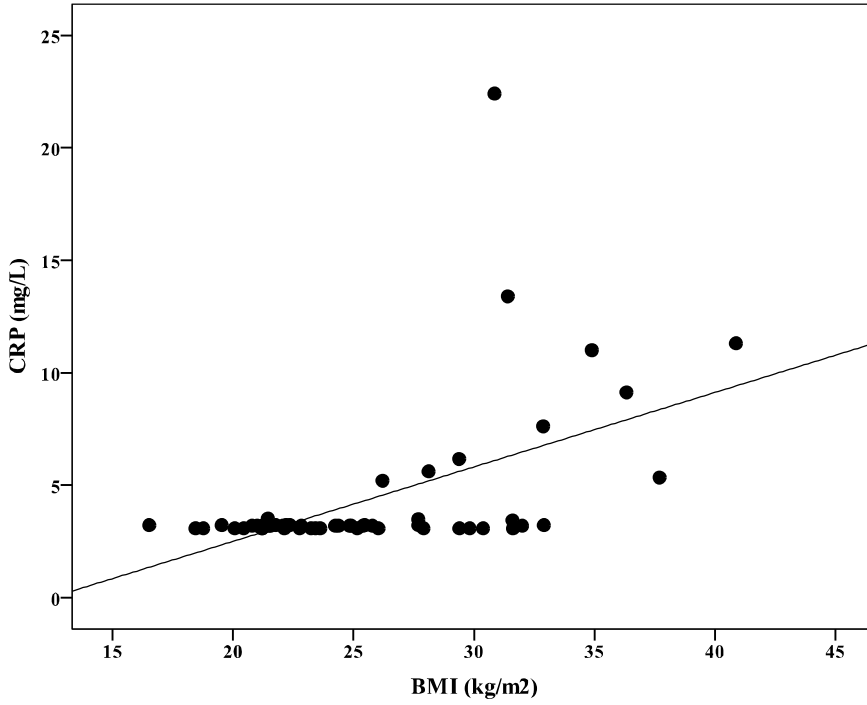
Şekil 8. BMI ve HOMA arasındaki ilişkinin saçılım grafiği

HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, BMI: vücut kitle indeksi



Şekil 9. BMI ve CIMT arasındaki ilişkinin saçılım grafiği

CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, BMI: vücut kitle indeksi



Şekil 10. BMI ve CRP arasındaki ilişkinin saçılım grafiği

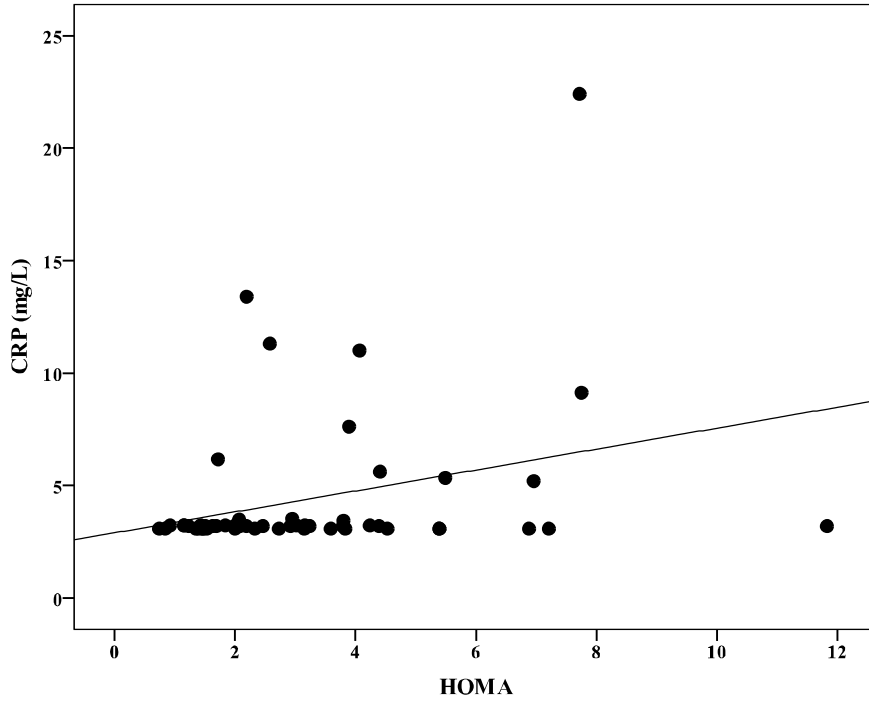
BMI: vücut kitle indeksi, CRP: C reaktif protein

Tablo 15. HOMA'nın diğer parametreler ile korelasyon analizi

Değişkenler	n	HOMA	
		r	p
Yaş	54	-0,200	0,146
Kilo (kg)	54	0,292	0,032
Boy (m)	54	0,026	0,852
CIMT (mm)	54	0,094	0,498
CRP (mg/L)	54	0,303	0,026

r: korelasyon katsayısı

HOMA: homeostaz modeli değerlendirme CIMT: karotis intima media duvar kalınlığı, CRP: C reaktif protein



Şekil 11. HOMA ve CRP arasındaki ilişkinin saçılım grafiği

HOMA: homeostaz modeli değerlendirme, CRP: C reaktif protein

5. TARTIŞMA VE SONUÇ:

Günümüzde PKOS halen tartışılan, etiopatogenezi, tanısı ve tedavisi açısından tam olarak açıklanamamış, birden fazla alt grubu olabilecek geniş yelpazede değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm olması, kronik anovulasyon ve diğer tanıların ekarte edilmesi olarak belirlenen kriterler 2003'de ASRM/ESHRE tanı kriterleri olarak tekrar düzenlenmiştir. Buna göre, hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları), over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon), ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbitinden en az iki kriterin birlikte bulunması ile tanı koyulur. Tanı kriterleri üzerinde tekrar çalışılmıştır ve 2006 AES tarafından etyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PKOS için hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları) olması, over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler) varlığı ve prolaktinoma, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesini tanı koyma kriterleri olarak belirlemişlerdir (123). Çalışmamızda da bu kriterler kullanılarak PKOS tanısı konuldu. Anamnezlerinde adet düzensizliği ve hirsutismus olan hastalarda hiperandrojenizm biyokimyasal olarak araştırıldı ve Modifiye Ferriman-Gallwey ile hirsutizm skorlaması yapıldı, overler ultrasonografik olarak değerlendirildi ve hormonal profillerine bakılarak diğer endokrin sebepler dışlandı.

Günümüzde PKOS sadece reproduktif sistemi ilgilendiren bir sorun olmaktan çıkmış ve kadın hayatını pek çok yönden etkileyen bir bozukluk olduğu anlaşılmıştır. Polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalıklar kadınlarda sık görülmektedir. Polikistik over sendromunun etyolojisinde son yıllarda insülin duyarlılığındaki azalmanın gösterilmesi, konuya yönelik ilgiyi arttırmış ve bu hastaların obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik sendrom bileşenleri için risk taşıdığı gösterilmiştir (189). Ehrmann ve arkadaşlarının (102) PKOS'lu 122 kadında yaptığı bir çalışmada; %45'inde anormal glukoz toleransı bulunmuş; %35'inde BGT ve %10'unda Tip 2 DM tespit edilmiştir. Bu prevalans aynı yaştaki kadınlardan daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (158). PKOS hastalarında metabolik sendrom riskinin yüksek olması bu hastalarda kardiyovasküler olaylar açısından mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubunun kardiyovasküler hastalıklar açısından er-

ken tanı, değerlendirme ve tedavisi önemlidir. Fakat koruyucu ve tedavi edici hekimlik açısından bunun nasıl yapılacağı halen tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Çünkü her PKOS'lu olguda insülin direnci ve hiperinsülinizm gösterilememektedir. Bunun nedeni PKOS etiyojisinde başka faktörlerin rol oynaması, çalışmaların tek bir tipte planlanmaması, çalışmalarda PKOS'u belirlemede farklı kriterlerin kullanılması ve kullanılan insülin direnci tarama testlerinin duyarlılıklarının az ve/veya değişken olması olabilir (4). Öglisemik hiperinsülinemi klemp, HOMA-IR veya intravenöz glukoz tolerans test tekniklerinin insülin direncini belirlemede OGTT, glukoz/insülin oranı veya açlık insülin düzeyi yöntemlerine göre daha sensitif oldukları kabul edilmektedir (4). Bazal insülin düzeyi bazı çalışmalarda insülin rezistansı tanısını koymak için bir gösterge olarak kullanılmaktadır (190,191). Günümüzde bazal insülin düzeyinin insülin rezistansı için kesin tanı göstergesi olmadığı düşünülse de (192) özellikle polikistik over sendromu gibi belirgin insülin rezistansı bulunan durumlarda normale göre çoğunlukla yüksek bulunur (85,193). Açlık glukoz/insülin oranı ile PKOS'lu olgularda insülin direnci prevalansı %33 olarak saptanmıştır (5).

PCOS'lu hastalarda insülin rezistansı için altın standart olan öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve sık kan alınarak yapılan IVGTT kullanılarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda (çoğunda denek sayısı 50'nin altındadır) IR oranının %25-60 arasında olduğu gösterilmiştir (2,5). Cesur ve arkadaşları (194) 2001'de yayınladıkları insülin rezistansını değerlendirmede OGTT ve öglisemik klemp testinin spesifitesinin karşılaştırılması adlı çalışmanın sonuçlarını değerlendirmişler ve insülin rezistansını belirlemede OGTT sırasında elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerinden eğri altındaki glukoz ve insülin alanlarının tespit edilip insülin rezistansını belirlemenin yanıltıcı sonuçlar verebileceğini, daha sensitif OGTT yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yine Wallace ve arkadaşları (195) 2004'te yaptıkları bir çalışmada HOMA-IR (homeostatic model assessment values for insulin resistance) yönteminin, OGTT'ye dayalı yöntemlere göre IR'ını belirlemede klemp tekniği ile çok daha iyi korelasyona sahip olduğunu belirtmişlerdir. PKOS'ta insülin direnci HOMA-IR ile araştırılmış ve bu yöntemle PKOS'ta insülin direnci prevalansı %64 olarak saptanmıştır (119). Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR yöntemi ile insülin direncine bakılmış olup, hasta popülasyonu içerisinde insülin direnci oranı %64.7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda popülasyon OGTT'si normal olan hastalardan oluşmasına rağmen yüksek oranda insülin direnci tespit edilmiştir.

PKOS'ta insülin direncini predikte eden faktörler de net olarak ortaya konamamıştır. Örneğin kilo ile eşleştirilmiş kontrollü çalışmalarda obez olmayan PKOS'lu olgularda da insülin direnci ve hiperinsülinizm prevalansı bazı çalışmalarda yüksek olarak belirtilmekte (2,91,196), diğer bazı çalışmalarda ise obez olmayan PKOS'lu olgularda insülin direnci ve hiperinsülinizm gösterilememektedir (197,198). Yapılan bir başka çalışmada ise obez olmayan PKOS'lularda %10.3 oranında BGT ve %1.5 oranında Tip 2 DM bulunmuştur (103). Toprak ve arkadaşları (93) normal kilolu PKOS hastalarında öglisemik klemp tekniğiyle insülin duyarlılığına bakmışlar ve bu hastalarda insülin direnci olduğunu göstermişlerdir. Obez ve zayıf PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığında azalma ve hiperinsülinemi, Dunaif ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (91). Bu hastalarda insülin direnci obeziteyle birlikte belirgin hale gelmektedir denmiştir. Orio ve arkadaşları da (199) PKOS hastalarında insülin direncinin bulunduğunu ve obezite ile insülin direncinin derecesinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta popülasyonu BMI'e göre normal kilolu ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) ve fazla kilolu ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) olarak iki gruba ayrıldığında, normal kilolu hastalarda ortalama HOMA değeri 3.43 ± 2.77 iken, fazla kilolu grupta ortalama HOMA değeri 4.29 ± 2.03 olarak saptanmıştır. Fazla kilolu olarak değerlendirilen hastalarda elde edilen HOMA değeri normal kilolu hasta grubuna göre daha yüksek saptanmış olmasına karşın, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. ($p=0.314$)

Çalışmamızda, HOMA ile değerlendirilen insülin direnci BMI'den bağımsız olarak PKOS hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek çıkmıştır. Bu hastalarda BMI açısından eşleştirilmiş kontrollerine göre daha yüksek insülin düzeyleri mevcut olup, HOMA değeri ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu veriler daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur. Hastalığın etiyolojisinde genetik sebeplerin hala tartışılmakta olup Sir-Petermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 200 PKOS yakını incelenmiş ve Tip 2 DM prevalansı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1.89 kat daha fazla bulunmuştur. İnsülin direnci ve HOMA-IR düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (200). Colilla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise intravenöz glukoz tolerans testi ile PKOS'lu kadınların ailelerinde insülin sekresyon ve duyarlılığında bozukluk olduğu tespit edilmiştir (201). İnsülin direnci PKOS'un patogenezinde yer almaktadır ve PKOS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek insülin direnci değerlerinin olması beklenen bir bulgudur. Bu hastalar glukoz toleransında bozulma ile birlikte genç yaşta tip 2 diyabet gelişmesi açısından risk altındadırlar.

Ciddi sistemik rahatsızlıklara predispozisyon oluşturan PKOS hasta grubunda, yüksek risk altındaki genç hastalarda ateroskleroz gelişimini erken dönemde ortaya koyup, önleyebilmek için bu gelişimi erken dönemde gösterebilen belirteçlerin bulunmasının faydalı olabileceği düşünülmüş ve erken dönem belirteçlerin araştırılması önemli hale gelmiştir. Bu belirteçler arasında CRP'nin hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırarak, ateroskleroza zemin hazırladığı ortaya konmuştur (9,202). Ayrıca aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu ve hastalarda veya risk altındaki kişilerde sürekli olan kronik düşük yoğunluklu inflamasyonun bulunduğu ve ateroskleroz patogenezinde anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (203).

Yakın zamanlı bir çalışmada yükselmiş CRP değerlerinin insülin direnci ve metabolik hastalık tablosu bulguları bulunmayan PKOS hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimiyle ilgili olduğu gösterilmiş ve bu hastaların yaşam kalitelerinin düzeltilmesine dikkat çekilmiştir (204). Yapılan geniş çaplı çalışmaların çoğunda CRP'nin KVH ve stroke açısından güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiş olsa da daha az çalışmada PKOS'lu hastalarda CRP yüksekliği saptanmıştır (162,205). Kelly ve arkadaşlarının (10) yapmış olduğu bir çalışmada ise PKOS'lu hastalarda normal siklusu olan kontrol grubuna göre önemli düzeyde CRP yüksekliği saptanmıştır. Yine Boulman ve arkadaşlarınca yapılan bir başka çalışmada PKOS'lu hasta popülasyonunda BMI uyumlu kontrol grubuna göre CRP düzeyleri 3 mg/L'den daha fazla düzeylerde saptanmış ve orta düzeyli kardiyovasküler risk açısından prevalansın daha yüksek olduğu belirtilmiştir (206). Samy ve arkadaşları inflamatuvar belirteçlerin PKOS hastalarında klinik önemleri adlı çalışmalarında inflamatuvar belirteçlerin aynı kilodaki kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini ancak obez hastaların belirteçlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (207). Çalışmamızda hasta grubunda CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha önce yapılan pek çok çalışma ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.(p=0.017) Ayrıca hasta grubu içerisinde fazla kilolu olarak değerlendirilen popülasyonda CRP düzeylerinin normal kilolu hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olması, PKOS'lu hastalarda BMI'in aterosklerotik hastalık gelişimini önlemek adına normal sınırlar içerisinde tutmaya çalışılmasının önemini bir kez daha vurgulamamız gerektiğini göstermektedir.

Ateroskleroz orta ve büyük boy musküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda başlayan, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır (165). Ateroskleroza bağlı kliniği yaratan komplikasyonlar genellikle 40-50'li yaşlarda belirgin olarak ortaya çıkmaya başlar. Bu

komplasyonlar tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (166). 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklüklerinin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, CIMT ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (167-170).

Karotis IMT'nin yapılan birçok çalışmada obezite, bel/kalça oranı, insülin direnci, sistolik kan basıncı ve lipid profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24,208). Bu parametreler PKOS'da görülenlerle benzerlik göstermektedir. Karotis aterosklerozunun genelleştirilmiş aterosklerozun güvenilir göstergelerinden olduğu ve inme ve miyokard infarktüsünün prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (199,208-210). Wagenknecht LE. ve arkadaşları 438 olgulu çalışmada, bilgisayarlı tomografi ile kalsifiye arteriyel plakları, renkli doppler USG ile IMT'yi tetkik etmiş, koroner ve karotis arterlerdeki kalsifiye plakların subklinik aterosklerozla ilişkili olup aterosklerozun bir markeri olabileceğini belirtmişlerdir (211). Chambless LE ve arkadaşları (17) 15792 orta yaşlı erkek ve kadın olguyu 4-7 yıl boyunca kardiyak hastalık insidansı yönünden araştırmıştır. Bu yazarlar daha genç popülasyonda kardiyak hastalık ile IMT arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular karotis IMT'in PKOS'da kardiyovasküler hastalığı göstermede güvenli bir parametre olduğunu göstermektedir. Orio ve arkadaşları (212) genç yaşta, normal kiloda, dislipidemisi ve hipertansiyonu olmayan PKOS hastalarında yaptıkları çalışmada karotis intima media kalınlığının sağlıklı kontroller göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Koyuncu ve arkadaşları genç yaşta 15 PKOS hastasında yaptıkları çalışmada hastalarda karotis arter tunika intima media arası normal kişilere göre daha kalın olarak bulmuşlardır. PKOS tanısı alan hastalarda erken yaşta ateroskleroz gelişimi için risk artabileceği ve bu hastalarda tespit edilen bu değişikliklerin erken yaşta arterioskleroz gelişimi lehine yorumlanabileceğini belirtmişlerdir (213).

Daniel ve arkadaşları (214) kardiyovasküler hastalığı olmayan 65 yaş ve üzerinde 5858 kişilik prospektif, çok merkezli çalışmada; karotis arter intima-media kalınlığı ile yeni inme ve akut miyokard infarktüsü insidans ilişkisini araştırmıştır. Yüksek rezolüsyonlu renkli Doppler USG kullanılarak yapılan bu çalışmada olgular ortalama 6.2 yıl izlenmiş ve karotis arter intima media kalınlığı artışı ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İnme veya MI'nin relatif riskinin intima-media kalınlığı ile arttığı ($P<0,001$) gözlenmiştir. Yazarlar bu risk artışını yaş ve cinsiyetle uyumlu olarak bulduklarını bildirmektedirler. Guzik ve arkadaşları (215) 40 yaşın üzerindeki 16 PKOS'lu hastada yaptıkları çalışmada PKOS'lu hastalarda kontrol grubu-

na göre karotis intima media kalınlığını daha fazla bulmuşlar ve bu hastaların erken dönemde aterosklerotik hastalık için risk altında olduklarını göstermişlerdir. Talbott ve arkadaşları (24) PKOS'lu hastalarda yaptıkları çalışmada hastaları ve kontrolleri yaş gruplarına ayırmışlar ve 30- 44 yaş grubunda PKOS ve kontrol grubu arasında karotis IMT farklı bulunmazken 45 yaş üzerindekilerde PKOS hastalarında IMT kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar PKOS olan hastalarda uzun dönem risk faktörlerine maruziyet nedeniyle erken dönemde aterosklerotik kalp hastalığı riskinin artmış olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışma ile uyumlu olarak Vicenzini ve arkadaşları (216), intima media kalınlığı ile yaş arasında kuvvetli pozitif derecede lineer bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında CIMT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta sayısının az olması ve popülasyonun genç hastalardan oluşmasının sonuçlarımızda etkili olduğunu düşünüyoruz.

Kocabalkan ve arkadaşları (217), 1997'de yapmış oldukları bir çalışmada, 79 NIDDM'li hastada ateroskleroz ile ilişkili olan yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet yaşı ve sigara içiminin karotis intima-media kalınlığı ile arasındaki ilişkiyi incelemişler, CIMT'nin hastaların yaşının artmasıyla ve vücut kitle indeksinin artışı ile arttığını oysa cinsiyet, sigara içimi ile farklılık göstermediğini tesbit etmişlerdir. Çocukluk ve gençlik çağında aterosklerotik risk yönetimi amacı ile yapılan çalışmalardan Li ve arkadaşları (218) tarafından yapılan çalışmada çocukluk çağındaki LDL kolesterol düzeyi ve vücut kitle indeksinin erişkin yaştaki karotis intima media kalınlık artışını işaret edebildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun toplamı ele alındığında BMI>25 kg/m² olan grupta ve yine sadece hasta grubu değerlendirildiğinde de BMI>25 kg/m² olan grupta CIMT istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun tamamı ele alındığında; bel çevresi>80 cm olanlarda CIMT anlamlı yüksek saptanırken, sadece hasta grubu içerisinde bel çevresi>80 cm olanlarda CIMT değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcut değildir. Son dönemde Macchia ve arkadaşları GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico) çalışmasında metabolik sendrom (MS) için metabolik risk yükünü daha iyi ortaya koyan bir puanlama sistemi geliştirmişlerdir (35). Bu puanlama sistemine NCEP-ATP III kılavuzunda kullanılan MS tanı ölçütlerine ek olarak cinsiyet ve yaş eklenmiş, ayrıca NCEP-ATP III'te kullanılan bel çevresi, BMI ile değiştirilmiştir (35,219). Bizim çalışmamızda BMI değerine göre yapılan alt gruplandırmada elde edilen veriler GISSI-Prevenzione çalışması göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalık

riski açısından daha önemli hale gelmiştir. Sonuçta PKOS'a sahip hastalar metabolik sendromun bir komponenti olan obeziteye eğilimlidirler. Bu bulgular, PKOS hastalarındaki IMT kalınlığında artmanın sadece uzun dönem kardiyovasküler risk faktörlerine maruziyet ile açıklanamayacağını göstermektedir. Bu hastalar erken dönemde dahi aterosklerotik hastalık açısından risk altındadırlar.

Polikistik over sendromu olan kadınlar, menstruasyon düzensizlikleri, infertilite ve hirsutizm şikayetleri ile kliniklere başvurmaktadırlar. Bu hastalarda tedavi genellikle bu şikayetlere yönelik yapılmakta ve menstruasyon düzeni ve fertilitate sağlandıktan sonra hastalar takipten çıkarılmaktadırlar. Bu çalışma PKOS'lu hastalarda glukoz metabolizması değerlendirilirken sadece açlık glukoz ölçümü veya OGTT yapılmasının yeterli olmadığı, OGTT normal olsa dahi insülin direncinin olabileceğinin gösterilmesi açısından önemlidir. Sonuçlarımız, PKOS'lu hastaların genç yaşlarda dahi ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olduklarını göstermesi açısından anlamlıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-25.
2. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
4. 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;18:719-36.
5. 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;83:2694-8.
6. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:229-32.
10. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2453-5.

11. Festa A, D'Agostino R, Howard G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
12. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997;28:665-71.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
14. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53:458-62.
15. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002;89:32B-38B; discussion 38B-39B.
16. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144:753-9.
17. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
18. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke* 1994;25:66-73.
19. Lassila HC, Tyrrell KS, Matthews KA. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:513-7.
20. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Herzog H. Morbidity, mortality, and antihypertensive treatment effects by extent of atherosclerosis in older adults with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1995;26:1319-24.
21. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Taquet A. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arterioscler Thromb* 1991;11:966-72.
22. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:1055-67.

23. Folsom AR, Wu KK, Shahar E. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1829-36.
24. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-21.
25. Stein I LM. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
26. Kierland RR. Acanthosis nigricans; an analysis of data in 22 cases and a study of its frequency in necropsy material. *J Invest Dermatol* 1947;9:299-305.
27. Mc AJ, 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;18:1202-15.
28. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976;294:739-45.
29. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
30. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:87-120.
31. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:355-9.
32. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94:190-6.
33. Ahles BL. Toward a new approach: primary and preventive care of the woman with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000;7:275-278.
34. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998;169:537-40.
35. Tartan Z, Orhan G, Tangürek B. Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetini değerlendirmede metabolik sendrom NCEP-ATP III mü, MS skorlaması mı daha iyi? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007;35:170-176.

36. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:193-205.
37. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405-13.
38. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
39. Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1981;35:371-94.
40. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9:219-22.
41. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:127-34.
42. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350:1131-5.
43. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:289-96.
44. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4182-7.
45. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:81-6.
46. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1050-2.
47. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235-45.
48. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:569-76.
49. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 2005;84:766-9.

50. Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome--the enigma unravels? *Lancet* 1999;354:966-7.
51. Pabuccu R CT. Polikistik ovaryan sendrom Patogenez. Ankara 2001:9-43.
52. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:1-17.
53. Legro RS, Spielman R, Urbanek M. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-56.
54. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14956-60.
55. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
56. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.
57. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 5:1311-3.
58. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:111-7.
59. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997;349:986-90.
60. Gabor T. KG. Polycystic ovarian disease: an overview. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice* 2004;4:97-104.
61. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7:3-7.
62. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:151-5.
63. Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1991;75:R1-6.
64. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:877-902, ix.

65. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.
66. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:63-75.
67. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990;335:431-3.
68. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med* 1994;330:460-5.
69. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-33.
70. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism* 2004;53:358-76.
71. Ben-Haroush A, Yogev Y, Fisch B. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:125-33.
72. Knobil E. On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 1974;30:1-46.
73. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999;13:946-57.
74. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
75. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
76. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8:649-56.
77. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10619-23.
78. Ciaraldi TP, Madar Z, Reichart D. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:577-83.

79. Dunaif A, Xia J, Book CB. 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.
80. 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;98:33S-39S.
81. Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. The IGF-I signaling pathway. *Curr Pharm Des* 2007;13:663-9.
82. Carmina E. Polycystic ovary syndrome: an update on diagnostic evaluation. *J Indian Med Assoc* 2006;104:439-40, 442, 444.
83. Nagamani M, Van Dinh T, Kolver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:384-9.
84. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MM, et al. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995;44:525-31.
85. Moghetti P, Tosi F, Castello R, et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:952-60.
86. Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR. Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Lupron. *Fertil Steril* 1993;60:634-41.
87. Ibanez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Fertil Steril* 2006;86 Suppl 1:S24-5.
88. 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:R1-3.
89. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1654-60.
90. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S47-9.

91. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
92. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-8.
93. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
94. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
95. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-5.
96. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK. 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;172:932-9.
97. Diamond MP, Grainger D, Diamond MC. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4420-5.
98. Yildiz BO, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:62-6.
99. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-7.
100. Ehrmann DA, Breda E, Corcoran MC, et al. Impaired beta-cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E241-6.
101. Kousta E, Cela E, Lawrence N, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:501-7.

102. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
103. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC. 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;84:165-9.
104. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:177-84.
105. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942-7.
106. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:99-109.
107. Jaffe's. Ya. *Reproductive Endocrinology. . Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri 5th ed. 2004;19:623.
108. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
109. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-9.
110. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
111. 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;47:177-84.
112. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003;7(2):023-026.

113. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-7.
114. Zawadzki J, Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM). *Current Issues in Endocrinology and Metabolism*, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992:377-384.
115. Chang WY, Knochelhauer ES, Bartolucci AA. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.
116. Azziz R, Woods KS, Reyna R. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
117. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-11.
118. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
119. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83:1454-60.
120. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R. 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.
121. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
122. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
123. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.

124. Legro RS, Chiu P, Kinselmann AR. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2571-9.
125. Fraser IS, 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;18:813-23.
126. Balen AH, Laven JS, Tan SL. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.
127. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
128. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-408, vii.
129. Phipps WR. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:165-82.
130. TRAŞ B. Polikistik over sendromunda tanı ve yönetim. *Türk Jinekoloji Derneği; Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi* 1998;2:55-60.
131. Özkılıç T Aİ, Abalı R, Arıkan D, Bozkurt S. Polikistik over sendromu hastalarının tedavisinde metforminin klinik ve biyokimyasal etkileri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2006;20(1):11-9.
132. Balen A, Rajkowska M. Polycystic ovary syndrome--a systemic disorder? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:263-74.
133. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:671-83.
134. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.
135. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, et al. The prognostic value of basal luteinizing hormone:follicle-stimulating hormone ratio in the treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 1995;10:2545-9.
136. Balen AH, Tan SL, MacDougall J. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993;8:959-64.

137. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001;75:324-31.
138. Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 2002;17:1017-22.
139. Dunaif A, Graf M, Mandeli J. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
140. Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:131-141.
141. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-62.
142. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:737-54.
143. Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:245-54.
144. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002;17:2495-9.
145. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854-64.
146. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109.
147. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
148. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:277-84.
149. Holte J, Bergh T, Berne C. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:463-71.
150. Wild RA, Painter PC, Coulson PB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-51.

151. Legro RS, Blanche P, Krauss RM. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999;72:990-5.
152. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1358-64.
153. Pekala P, Kawakami M, Vine W. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *J Exp Med* 1983;157:1360-5.
154. Swenson TL. The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1991;7:139-53.
155. Chen YD, Sheu WH, Swislocki AL. High density lipoprotein turnover in patients with hypertension. *Hypertension* 1991;17:386-93.
156. Dietschy JM, Brown MS. Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterol synthesis. *J Lipid Res* 1974;15:508-16.
157. Kowalska I, Kinalski M, Straczkowski M. Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:509-15.
158. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-32.
159. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21:810-7.
160. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
161. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
162. Ridker PM, Rifai N, Rose L. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.

163. Han TS, Sattar N, Williams K. 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;25:2016-21.
164. Festa A, D'Agostino R, Jr. 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;51:1131-7.
165. R R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford textbook of pathology* 1992;2:798-812.
166. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97:1095-102.
167. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-79.
168. Pignoli P, Tremoli E, Poli A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
169. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16-22.
170. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18L-21L.
171. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-54.
172. Wong M, Edelstein J, Wollman J. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6.
173. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
174. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134:250-6.

175. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1075-9.
176. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989;86:33-6.
177. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med* 1994;236:575-80.
178. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
179. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455-9.
180. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis. Introduction. *J Intern Med* 1994;236:551-3.
181. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J* 1994;72:501-3.
182. Depairon M, Tutta P, van Melle G. [Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:721-6.
183. Özkılıç T Aİ, Abalı R, Arıkan D. Polikistik over sendromu hastalarının tedavisinde metforminin klinik ve biyokimyasal etkileri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2006;20(1):11-9.
184. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971;43:711-24.
185. Crouse JR, 3rd, Craven TE, Hagaman AP. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141-7.
186. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1885-91.
187. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med* 1994;236:561-6.

188. Joensuu T, Salonen R, Winblad I. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:79-84.
189. Dereli D YC. Polikistik over sendromlu hastalarda metformin tedavisi ile B12 vitamini ve folik asit düzeyi ilişkisi. *Endokrinolojide yönelişler* 2003;12:8.
190. Haffner SM, Mietinen H, Gaskill SP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1996;39:1201-7.
191. Lindgren BF, Odar-Cederlof I, Ericsson F. Decreased bioavailability of insulin-like growth factor-I, a cause of catabolism in hemodialysis patients? *Growth Regul* 1996;6:137-43.
192. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:273-4.
193. Rittmaster RS, Deshwal N. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1295-300.
194. Cesur M, Çakal E, Cesur A. İnsülin Rezistansını Değerlendirmede OGTT ve Öglisemik Klemp Testinin Spesifikliğinin Karşılaştırılması. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;21:396-401.
195. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
196. Conway GS, Jacobs HS, Holly JM. Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor small binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:593-603.
197. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, et al. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1636-40.
198. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-61.
199. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2619-23.
200. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M. Prevalence of Type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2002;45:959-64.

201. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027-31.
202. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
203. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108:166-70.
204. Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:1009-14.
205. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
206. Boulman N, Levy Y, Leiba R, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2160-5.
207. Samy N, Hashim M, Sayed M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 2009;26:163-70.
208. Coşansel S, Günbatılı E, Danacı M. Tip II diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların a. Karotis komminisindeki aterosklerotik değişiklikler ve plazma lipoprotein (a) düzeyleri ile ilişkisi. *Göztepe Tıp Dergisi* 1998;13:86.
209. Choi H, Cho DH, Shin HH. Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J* 2004;68:297-303.
210. Zıraman I AB, Temizhan A, Koparal S. Hipertansif hastaların karotid arterlerinde ortaya çıkan morfolojik ve hemodinamik değişikliklerin renkli doppler usg ile değerlendirilmesi ve bunların sol ventrikül geometrisi ile ilişkisinin belirlenmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000;6:328-32.
211. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Carr JJ, et al. Race-specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness. *Stroke* 2004;35:e97-9.

212. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4588-93.
213. Koyuncu F, Tarhan S, Serter S. Polikistik over sendromunda karotis arterin doppler ultrasonografi ile incelenmesi. *MN-Klinik Bilimler&Doktor* 2003;9:288-290.
214. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
215. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-9; discussion 1229-32.
216. Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, et al. Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study. *J Ultrasound Med* 2007;26:427-32; quiz 434.
217. Kocabalkan F, Ercan M, Baykal Y. The relation of age, sex, smoking, body mass index to carotid intima-media thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Turk J Med Res* 1997;15(2):77-80.
218. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-6.
219. Macchia A, Levantesi G, Borrelli G, et al. A clinically practicable diagnostic score for metabolic syndrome improves its predictivity of diabetes mellitus: the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione scoring. *Am Heart J* 2006;151:754 e7-754 e17.