

T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Abdülaziz GÜL

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN FARKLI
FENOTİPLERİNDEKİ KARDİOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ VE BUNLARIN DEĞİŞİK
LABORATUAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Erson Aksu

TEKİRDAĞ-2014



TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanması ve yürütölmesi aőamasında yardımlarını esirgemeyen baőta tez danıőmanım Prof. Dr. Abdölaziz GÖL olmak üzere, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Doç. Dr. Cem ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Remzi ABALI, Yrd. Doç. Dr. Nicel TAŐDEMİR, tüm çalışma arkadaşlarım ve bugüne kadar benden desteğini hiç esirgememiő olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
Tanım ve Tarihçe.....	4
Tanı Kriterleri.....	5
Etyopatogenez.....	8
Klinik Bulgular.....	16
Laboratuvar Bulguları.....	20
Ayırıcı Tanı.....	26
Görüntüleme Yöntemleri	27
PKOS Tedavisi.....	28
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	52
ÖZETLER.....	54
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	73
TEZ ONAY SAYFASI	74

SİMGE VE KISALTMALAR

- 3 β -HSD:** 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz
11 β -HSD: 11 β - hidroksi dehidrogenaz
17 β -HSD: 17 β - hidroksisteroid dehidrogenaz
17-OHP: 17-hidroksiprogesteron
21-OH: 21-hidroksilaz
A: Androstenedion
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
ADA: American Diabetes Association
ASRM: American Society for Reproductive Medicine
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
BMI: Body Mass Index
CRP: C reaktif protein
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT: Dihidrotestosteron
DM: Diabetes mellitus
ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology
E2: Östradiol
ET-1: Endotelin-1
FAİ: Free androjen indeksi

FSH: Follikül stimulan hormon
GnRH: Gonadotropin releasing hormon
HA: Hiperandrojenizm
HbA_{1c}: Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin)
H₂O₂: Hidrojen peroksit
HOMA: Homeostasis model assessment
HDL: High dansity lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)
HT: Hipertansiyon
IGF-1: İnsülin growth faktör-1
IGFBP: İnsülin like growth faktör binding protein
IMA: Iskemi Modifiye Albumin
İ.V.: İntravenöz
KAH: Konjenital adrenal hiperplazi
KVH: Kardiyovasküler hastalık
LDL: Low dansity lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)
LH: Lüteinizan hormon
mFGS: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması
NCEP: National Cholesterol Education Program
NIH: National Institutes of Health
NKAH: Non klasik adrenal hiperplazi
OA: Oligomenore-anovülasyon
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
OH: Hidroksit
O₂: Oksijen
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PKO: Polikistik over
PKOS: Polikistik over sendromu
PPAR- γ : *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*
PRL: Prolaktin
QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin
serbest T: Serbest testosteron
sT₃: Serbest T₃
sT₄: Serbest T₄
T: Testosteron
TG: Trigliserid
TSH: Tiroid stimulan hormon
tT: Total testosteron
TZD: Tiazolidinedionlar
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHR: Waist-to-hip ratio (bel kalça oranı)

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromunun (PKOS) tanımı ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından; hirsutizm, obezite, infertilite ve polikistik over morfolojisi olan yedi kadında yapılmıştır (1). Reprodüktif dönemdeki kadınların %5-10'unda görülen PKOS, endokrinopatilerde ilk sırayı almaktadır (2). Anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, klinik olarak; akne, hirsutizm, sebore gibi hiperandrojeneminin klinik bulguları ile birlikte artmış plazma androjen düzeyinin biri ya da bir kaçının kombinasyonu şeklinde görülmektedir (3).

PKOS etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, hiperinsülinemi/insülin direnci, genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımındaki bozukluklar bu sendromun oluşumunda rol almaktadırlar (4).

Polikistik over sendromu patogenezinde, hiperinsülinemiyle beraber olan insülin direnci ve overlerde luteinizan hormona (LH) bağımlı androjen yapımının artışı ön planda görülmektedir. Ayrıca hiperinsülinizmin, overyan androjen sekresyonu stimülasyonuna neden olduğu bulunmuştur (5).

PKOS'da insülin direnci obeziteden bağımsız olup sendromun belirgin bir özelliğidir. PKOS'da, insülin direncinin genetik olarak belirlenmiş olması mümkündür. Üreme çağında sık görülen bir endokrinopati olan ve metabolik bir sendrom olarak kabul edilen PKOS'lu kadınların büyük bir kısmında (değişik çalışmalara göre %30-70) insülin direnci bulunmaktadır. Dolayısıyla bu kadınlarda Tip II Diabetes mellitus (DM) ve

kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) riski artmıştır. PKOS; koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus gibi uzun dönemdeki sağlık problemleri ile ilişkili olduğu bilinen bir endokrin-metabolik bozukluktur. PKOS'daki kardiyovasküler hastalık risk artışının, dislipidemi; hiperandrojenemi ve insülin direnci na bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

Heterojen etyolojiliye sahip olduğu savunulan PKOS; Cushing sendromu, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi ve androjen üreten tümörler gibi diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra tanı konulması gereken klinik bir tablodur. PKOS; metabolik, reproduktif ve kardiyovasküler riskler taşımaktadır. 2003 yılında European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sponsorluğundaki Rotterdam Consensus tarafından PKOS tanı kriterleri oluşturulmuştur (6). Aşağıdaki tanı kriterlerinden üç tanesinden ikisini taşıyan hastalar PKOS olarak tanımlandı:

1. Oligoovulasyon (yılda 6 veya daha az sayıda adet) veya anovulasyon (yılda 2 veya daha az sayıda adet),
2. Hiperandrojenizmin klinik [hirsutizm (Ferriman-Gallway skoru (FG skoru>8)), akne, ciltte yağlanma, ses kalınlaşması, kilo artışı ve androjenik alopesisi olan hastalar] veya laboratuvar olarak kanıtlanması,
3. Ultrasonografik olarak tanımlanmış polikistik over görüntüsü (2 - 9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL))

Tablo 1: 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS alt tiplerinin tanımı (6)

GRUPLAR	PKOS FENOTİPLERİ	Anovulasyon	Hiperandrojenizm	USG bulgusu
Grup 1	Şiddetli PKOS (HA+OA+PKO)	+	+	+
Grup 2	Oligoanovulasyon ve hiperandrojenizm (HA+OA)	+	+	-
Grup 3	Ovulatuvar PKOS (HA+PKO)	-	+	+
Grup 4	Hafif PKOS (PKO+OA)	+	-	+

1.ve 2. Fenotipler 1990 NIH kriterlerinde de mevcuttur (7).

Tablo1'de de belirtildiği üzere 4 tip alt grup oluşturuldu.

1. Grup (Şiddetli PKOS): Ultrasonografide polikistik overler + Oligo ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA+PKO) taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grup 149 hasta kapsamaktaydı.
2. Grup (Oligoanovulasyon ve hiperandrojenizm): Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA) taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grup 32 hasta kapsamaktaydı.
3. Grup (Ovulatuvar PKOS): Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları + ultrasonografide polikistik over (HA+PKO) bulguları taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grupta 27 hasta mevcuttu.
4. Grup (Hafif PKOS): Oligomenore ve/veya anovulasyon + ultrasonografide polikistik over (PKO+OA) bulguları taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grupta 32 hasta mevcuttu.

PKOS tanısı konulmuş bu 240 hasta grubunun karşılaştırılabileceği 18-42 yaş arası 116 sağlıklı kadından oluşturulmuş kontrol grubu bulunmaktadır.

PKOS; metabolik ve endokrin anormalliklerle karakterize uzun dönemde birçok yaşamsal risk taşıyan heterojen bir sendromdur. Hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin over dışındaki dokulardaki metabolik etkileri, bu hastalardaki değerlendirilmenin çok erken dönemde başlaması gerektiğini düşündürmektedir. Yeni tanı kriterleri ile PKOS tanımına yeni fenotipler dahil olmaktadır. Çalışmamızda; PKOS alt gruplarının, insülin direnci, glikoz intoleransı ve kardiyovasküler hastalık riski açısından metabolik parametrelerin birbirinden farklı olup olmadıklarının değerlendirilmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM VE TARİHÇE

PKOS, reproduktif dönemdeki kadınların %5-10'unda görülen en sık tanı alan endokrinopatilerden biri olup; oligoanovulasyon, adet düzensizliği ve androjen yüksekliği ile karakterizedir (8). Günümüzde PKOS olarak adlandırılan bu özelliklere sahip ilk hastanın tarifi 1721 yılında İtalya'da yayınlanmıştır (9). Overlerdeki kistik değişiklikler ise 1844 yılında tanımlanmıştır (9). İlk kez Fransız doktorlar Achard ve Thiers tarafından 1921 yılında sakallı bir kadında diabet tanımlanarak karbonhidrat metabolizması ve hiperandrojenemi arasındaki bağlantı vurgulanmıştır (10). Orijinal ismi olan Stein-Leventhal Sendromu ilk olarak 1935 yılında, Amerikalı 2 jinekolog Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi kadında tariflenmiştir ve hirsutizmin en sık sebebi olarak gösterilmiştir (1,11-13). Araştırmacılar ovarian wedge rezeksiyonu yapılan bu hastalarda menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede hem over korteksinin kalınlaşmış olduğu görülmüş hem de over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğü rapor edilmiştir. İlk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu 1958 yılında McArthur, Ingersoll ve Worcester ortaya

koymuşlardır (14). 1980 yılında hiperinsülineminin overyan kaynaklı fonksiyonel hiperandrojeneminin karakteristik bulgusu olduğu gösterilmiştir. Böylece PKOS'lu olguların önemli bir kısmında insülin direnci varlığına işaret eden hiperinsülineminin olduğu vurgulanmıştır (15). Swanson ve arkadaşları tarafından 1981 yılında polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiştir.1985 yılında ise Adam ve arkadaşları bu bulguları ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlamışlardır (16). 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü [National Institutes of Health (NIH)] tarafından tanı kriterleri oluşturulmuştur (7). 2003 yılında ise Rotterdam kentinde toplanan ESHRE ve ASRM tarafından tanı kriterleri toparlanarak revize edilmiştir (6).

TANI KRİTERLERİ

En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri; ilk kez 1990 yılında U.S. National Institutes of Health [NIH]'e bağlı National Institute of Child Health and Human Disease [NICHD] konsensusunda kararlaştırılmıştır. Buna göre polikistik over sendromunun majör kriterleri (önem sırasına göre) şöyledir:

- 1) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- 2) oligo-anovulasyon
- 3) ve diğer hiperandrojenizm ve PKOS bulgularına neden olan hastalıkların ekarte edilmesi(7).

2003 yılında ise NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmek amacıyla Rotterdam kentinde ESHRE ve ASRM tarafından toplanılmıştır. En son 2003 yılında kabul edilen kriterler şu şekildedir (6);

1. Ovulatuvar bozukluklar: Oligomenore (yılda 6 siklustan az veya siklus uzunluğunun 35 günden fazla olması) ve/veya anovulasyon (yılda iki veya daha az sayıda adet) şeklinde olmalıdır.
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri: Klinik olarak; hirsutizm (mFG skoru>8), akne, alopesi, akantozis nigrikans gözlenmesi veya laboratuvar testleriyle hiperandrojenizmin gösterilmesi gerekmektedir. Ancak hiperandrojenizme sebep olarak; Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik veya nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, akromegali veya androjen sekrete eden tümörlerin dışlanmış olması gerekmektedir (7).
3. Polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesi: Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile çapı 2-9 mm arasında 12 veya daha fazla follükül ve/veya artmış over

volümü (> 10 mL) şeklinde değerlendirilmektedir. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi sübjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (6).

PKOS'un tanısını koymak için bu kriterlerden 2 ve/veya daha fazlası bulunmalıdır. PKOS tanısı konulmasında over morfolojisi mutlaka gereken kriterlerden biri değildir. PKOS'lu olguların sadece %30-40'ında saptanabilmektedir (17).

2006 yılına gelindiğinde ise Androgen Excess Society (AES) konsensusu toplanmıştır (18). PKOS Phenotype Task Force raporu ile sendromun özellikleri açıklanmıştır. Buna göre hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri, ovulatuvar ve menstruel disfonksiyon ve polikistik overler olarak özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, androjen salgılayan neoplaziler ve ağır insülin direnci sendromları; idiyopatik hirsutizm vakaları; tiroid bozuklukları ve ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. PKOS'un insülin direnci, obesite, gonadotropin anormallikleri gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte raporda da bunun tersini savunan kanıt rastlanmadığı belirtilmiştir (19).

En son olarak ise 2009 yılında Androjen Excess Society (AES) ve PKOS Society tarafından oluşturulan konsensus ile tanı kriterlerinde fikir birliği sağlanmaya çalışılmıştır (20). Aşağıdaki tablo 2'de PKOS'un konsensüsüne göre tanı kriterleri şematize edilmiştir.

Tablo 2. Polikistik Over Sendromunun Konsensüsüne göre Tanı Kriterleri (6,7,18,20)

NIH 1990	2 kriteri de sağlamalıdır	Kronik oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri		
ROTTERDAM 2003	2 veya daha fazla kriteri sağlamalıdır	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Polikistik overler	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
AES 2006		Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Over disfonksiyonu; oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler		
AES +PKOS SOCIETY 2009		Hiperandrojenizm (klinik ve/veya	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik		Diğer ilişkili hastalıkların

		biyokimyasal)	morfoloji		dışlanması
--	--	---------------	-----------	--	------------

NIH; National Institutes of Health, AES; Androgen Excess Society,

Ergenler için ayrı tanı kriterleri olmadığından NIH ve Rotterdam kriterlerinin ikisi de kullanılmaktadır. Fakat sıralanan noktalar göz önünde bulundurularak menarş sonrası iki yıl anovulasyon olabileceği için fizyolojik anovulasyon ile polikistik over sendromuna bağlı anovulasyon ayırt edilip karıştırılmamalıdır. Ergenlerde multikistik overler normal bir bulgu olabilir ve polikistik overlerden ayırt edilmelidir. Ergenler için tanımlanmış normal değerler olmadığından kandaki androjen düzeylerine bakılarak androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür (21). Tüm bu bulgular sonucunda adolesanlarda PKOS tanısı koymak için Rotterdam kriterlerinin üçünün de bulunması önerilmektedir (22).

PKOS'lu olgularda endokrinolojik bozukluklar; artmış overyan ve adrenal androjenler, göreceli artmış östrojen düzeyi (özellikle östron), gonadotropin düzey bozukluğu, azalmış Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi ve sıklıkla artmış insülin ve PRL düzeylerini kapsar (23). Bu değişiklikler, **tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3: PKOS'da endokrin bozukluklar, belirtiler ve bulgular (23)

1- Hormon profili	2-Reprodüktif bozukluklar	3-Hiperandrojenizm	4- Metabolik bozukluklar
Artmış androjen düzeyi	Anovulasyon	Akantozis nigrikans	Kardiyovasküler hastalık
Artmış LH/FSH oranı	Menstrüel bozukluk	Akne	DM
Azalmış SHBG düzeyi	Gestasyonel DM	Hirsutizm	Dislipidemi
Normal ya da yüksek PRL düzeyi	Düşük (Abortuslar)	Alopesi	Hipertansiyon
Normal ya da yüksek östrojen düzeyi	İnfertilite	Sebore	Disfibrinoliz
			Obezite

Hiperinsülinemi	Preeklampsi		
Azalmış IGFBP-I düzeyi			

PKOS’da meydana gelen hormonal değişiklikler şu şekildedir (11, 24):

1. SHBG’ye androjenlerin bağlanması azalma ve buna bağlı olarak overyan androjen sekresyonunda artışla birlikte serbest testosteron (serbest T) ve androstenedion (A) artışı olmaktadır.
2. Androjenlerin artışıyla beraber SHBG yapımı azalır.
3. SHBG azalması sonucu; serbest östradiol ve östron artışı (yağ dokusundan androjenlerin periferik dönüşümü) görülmektedir.
4. Gonadotropik releasing hormonun (GnRH) amplitüd ve sıklığındaki değişikliğe cevaben Lüteinizan hormon (LH) sekresyonunda artışın olması.
5. Follikül stimulan hormonun (FSH) ovulasyonda en önemli görevi en iyi, matür follikül seçimini yapmasıdır. PKOS’da FSH seviyeleri değişimi olmaz ancak matür folliküllerin gelişmesi için folliküler seçim izlenmez (fonksiyonel bozukluk).
6. İnhibinin artması ve folliküllerin yapımında aktivinin azalmasına bağlı parakrin overyan androjen üretimi artış göstermektedir.
7. Multipl küçük folliküllerin varlığı ve androjen sekrete eden stromanın artışına bağlı sonuçta hiperandrojenik durum meydana gelir. Bu hiperandrojenik normoöstrojenik çevre, anovuluar durumla sonuçlanmaktadır.

ETYOPATOGENEZ

PKOS patogenezi; yoğun araştırmalara rağmen halen tam olarak bilinmemekle birlikte PKOS’daki anormallikleri tam anlamıyla değerlendirmek için tek bir etyolojik faktör henüz mevcut değildir (25). PKOS patogenezinin açıklanmasında birkaç teori öne sürülmüştür (26,27):

1. İnsülin direnci ile birlikte hiperinsülinemiye yol açan insülin aktivitesi ve sekresyonunda defekt olması
2. LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt bulunması
3. Overyan androjen üretiminde artışa yol açan enzim aktivitesinin olması

4. Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluğun görülmesi

5. Genetik geçiş mevcudiyeti

İnsülin Salınım ve Etki Bozuklukları

İnsülin direnci; verilen belirli bir miktardaki insüline karşı elde edilen normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanabilir. Normalde insülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılamasına karşın, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını arttırmaktadır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi sonrası karaciğerde glukoz yapımı artmakta ve ek olarak kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi de azalmaktadır. Buna bağlı olarak kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması artmaktadır. İnsülin direncini yenmek için ise hiperinsülinemi gelişmektedir (28).

Son yıllarda periferik insülin direnci ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemi PKOS etyopatogenezinde en çok suçlanan faktördür. PKOS'lu olgularda insülin direnci varlığının, hiperandrojenizmle ilişkisi gösterilmiştir (29-31). İlk defa 1921 yılında Achard ve Thiers hiperandrojenizmle insülin metabolizması arasındaki ilişkiyi saptamış ve “diabetes des femmes a barbe” olarak bu olayı tanımlamışlardır (10). Genç kadınlarda virilizasyon ile ciddi insülin direnci ilişkisinin saptanması bu bulguyu pekiştirmiş ve buna bağlı olarak PKOS'lu olgularda insülin metabolizmasının daha yoğun olarak araştırılmasına neden olmuştur (32). İnsülin direnci ve beraberinde oluşan hiperinsülinemi PKOS'da sık görülen bulgulardandır. PKOS olan hastalarda gelişen insülin direncinin, insülin sensitivitesindeki azalmanın hücre içinde insülin reseptörü bağımlı sinyal iletiminde meydana gelen postreseptör defekt nedeniyle oluştuğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör fosforilasyonundaki intrinsik bir genetik anormallik sonucunda insülin-bağımsız serin fosforilasyonun artış gösterip insülin-bağımlı tirozin fosforilasyonun azalması neticesinde dokularda insülin duyarlılığı azalmasına ve hiperinsülinemi gelişmesine neden olmaktadır (33-35). Plazma insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında doğrudan bir ilişki mevcut olduğundan bu kompensatuar hiperinsülinemi koroner kalp hastalığı riskinde artışa ve hipertansiyona neden olmaktadır (36,37). İnsülin direnciyle birlikte trigliserid (TG) seviyeleri yükselmekte, aksine yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) azalmakta ve bu bağlamda koroner kalp hastalığına kuvvetli şekilde zemin hazırlanmaktadır (38).

PKOS'lu hastalardaki İnsülin direnci ve oluşan hiperinsülinemi hiperandrojenizm gelişimine önemli katkı sağlayan faktördür. İnsülin direncinin endojen androjen artışındaki etkileri aşağıdaki gibi olmaktadır (33,39);

a) Periferik İnsülin direnci sonrası insülin seviyeleri artmaktadır. Artan insülin, IGF-1 reseptörlerine bağlanarak LH stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinde androjen üretimine yol açmaktadır.

b) Hiperinsülinemi, karaciğerde SHBG sentezini azalttığından dolayı dolaşımdaki serbest testosteron konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır.

c) Hiperinsülinemi, hepatik IGFBP-1 sekresyonunu inhibe etmekte ve foliküler maturasyon ve steroidogenezi önemli rolü olan IGF seviyesi artmaktadır. Artmış olan IGF-1 ve IGF-2 ise overlerde androjen üretimini arttırmaktadır.

d) İnsülin sitokrom p450c17 alfa enzim aktivite artışı ile birlikte overian ve adrenal androjen üretimini arttırmaktadır.

PKOS'un gelişmesinde en önemli faktörlerden biri İnsülin direnci olup, tüm sistemleri de içine alarak kompleks bir durum oluşturmaktadır (40). İnsülin direnci; PKOS'lu kadınlarda kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere insülinin periferik dokularda azalmış duyarlılığı ile karakterizedir (3,25). Aksine teka hücreleri insüline karşı hassasiyetini korumakta ve hiperinsülinemi overyan fonksiyonları etkilemeye devam etmektedir (41). PKOS'da pankreas beta hücre sekresyon bozukluğunun varlığı gösterilmiştir. Beta hücre defekti nedeniyle insülin direnci derecesini karşılayacak insülin sekresyonu yapılamamaktadır ve bu da glukoz intoleransına neden olmaktadır. Hepatik insülin alımının azalması sonucu oluşan insülin klerensindeki azalma bazı yazarlarca insülin konsantrasyon artışından kısmen sorumlu olarak rapor edilmiştir (42).

Dunaif ve Arkadaşları insülin aksiyonunda bir postreseptör defekt öne sürmüşlerdir (43). Bu çalışmada PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde fibroblastlarda insülin bağlanmasını takiben, insülin reseptör tirozin otoposforilasyonunda azalma gösterilmiştir. PKOS'da insülin reseptöründe serin fosforilasyonunda artma izlenir (44,45). Normalde insülin bir kez reseptöre bağlanınca spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşmiş olur ve böylece reseptörün intrasitoplazmik kısmının, insülin reseptör substrat-1 gibi diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin verir. Bu sayede glukoz transportu, adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığıyla hücre içine sağlanmış olur. İnsülin reseptörlerindeki tirozin rezidülerinin

fosforilasyonu gerçekleşirken, reseptörde serin rezidüsü fosforile olur. Bu durum reseptördeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını engeller. Serin fosforilasyonu olursa post reseptör etki inhibe olur ve dolayısıyla GLUT-4, glukoz transportu yapamaz (46). Bu durumun kaynağının genetik defekt olduğu düşünülmektedir. Buna neden olabilecek aday genler günümüzde halen araştırılmaktadır. İlginç olarak tip 2 diyabette de insülin ile stimüle olan glukoz transportunun bozulduğu gösterilmiştir ve bu mekanizma tip 2 diabetes mellitusun patogenezinin ışık tutması bakımından önemlidir. Son yıllarda PKOS'un sistemik bir hastalık olduğuna ilişkin görüşler yaygınlaşmaktadır. PKOS'lu olgularda santral obezitenin, insülin direncinin, fibrinoliz bozukluğunun varlığı ve dislipidemisinin, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı görülmüştür. Retrospektif çalışmalar bu hastalarda iskemik kalp hastalığından yüksek ölüm riski olduğunu doğrulamamakla birlikte yüksek DM sıklığını desteklemektedir. Ancak kesitsel çalışmalar, PKOS ve iskemik kalp hastalığı arasında belirgin ilişki olduğunu göstermektedir (31,47,48). PKOS'da insülin direncinin mekanizması ne olursa olsun, anovulasyonun ve hiperandrojenizmin ana nedeni olarak kabul edilmektedir. Sorulması gereken ilk soru ise, "insülin dirençli olgularda overler hiperinsülinemiye nasıl duyarlı hale gelmektedir?" olmalıdır. IGF-I reseptörleri aracılı mekanizma ilk sırayı almaktadır (49). Hiperinsülinemi, PKOS'da overleri doğrudan uyararak ya da LH salgısını uyararak dolaylı olarak androjen üretiminin artmasını sağlamaktadır. Bununla beraber IGFBP-I yapımını arttırarak, SHBG sentez ve salınımını engelleyerek de bu üretime katkıda bulunmaktadır. İnsülin, adrenal androjen sentezini de arttırabilmektedir (50). Diğer yandan hiperandrojenemi hafif düzeyde bir insülin direncine neden olmaktadır. Ancak bu direnç PKOS'a göre daha düşük düzeyde seyretmektedir (51). Genel olarak insülin direncinin nedenleri 3 grupta toplanabilmektedir (23);

- 1- Anormal hücre salgı ürünleri
 - a) Proinsülin-insülin dönüşümünde patoloji
 - b) Anormal insülin molekülleri
- 2- Dolaşımda insülin antagonistlerinin bulunması
 - a) İnsülin karşıtı hormonlarda artış
 - b) Antiinsülin reseptör varlığı
 - c) Antiinsülin antikorların varlığı
- 3- Hedef organ defekti

- a) Reseptör sonrası bozukluk
- b) İnsülin reseptör bozukluğu

PKOS'lu olguların yaklaşık %50'si normalden fazla kiloya sahiptirler. Hem şişman hem de şişman olmayan PKOS'lu olgularda sağlıklı kadınlara göre glukoz artmış insülin yanıtı saptanmaktadır (52,53). Yapılan çalışmalarda; PKOS'un obeziteden bağımsız olarak insülin direncini arttırdığı gösterilmiştir. PKOS'u olmayan şişman kadınlara göre normalden kilolu PKOS'lu olgulardaki insülin direncinin daha fazla olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu durum normal kilolu olgularda da saptanmıştır (54,55).

Polikistik over sendromlu olgularda insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular (23);

- 1- Obezite
- 2- Bel/kalça oranı >0.85
- 3- Subskapüler cilt kalınlığı >50 mm
- 4- Akantozis nigrikans
- 5- Açlık insülini >30 µU/mL
- 6- Glukoz/insülin <4.5
- 7- Trigliserid >5.5 mmol/l
- 8- Amenore

İnsülin direncinin saptanmasında değişik yöntemler kullanılabilir. Örneğin; bazal insülin düzeyi, oral glukoz tolerans testi, açlık glukoz/insülin oranı, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi ve homeostasis model assessment (HOMA), Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) vb. gibi (56-59). Pratikte kullanılan ölçümlerden biri, açlık glukozun açlık insülinine oranıdır ki, 4.5'in altındaki oranların insülin direncine işaret ettiği belirtilse de farklı topluluklarda bu sınır değerinde belirgin farklılıklar görülmüştür. FGIR [Açlık Glukoz İnsülin Oranı] = Açlık serum glukoz konsantrasyonu [mg/dL]/Açlık serum insülin konsantrasyonu [µU/mL] (60). Açlık insülin düzeylerinin, insülin direncinin belirlenmesinde basit bir yöntem olarak insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir. Her toplum için bazal insülin düzeyi farklılıklar gösterir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamakla birlikte bazı çalışmalarda 8 İU/ml üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 İU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir (59,61,62). 75 gram glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testi bozulmuş

glukoz toleransını göstermede etkili bir yöntemdir. OGTT, diabetes mellitus tanısında kullanılan bir yöntemdir. Pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıttığından dolayı, test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır (59,61).

2. saat glukoz yanıtının yorumu (60):

Normal <140 mg/dL (2.saat)

Bozulmuş glukoz toleransı: 140-199mg/dL (2.saat)

Diabetes mellitus \geq 200mg/dL (2.saat)

2. saat insülin yanıtının yorumu (60):

Olası insülin direnci 100-150 μ U/mL

İnsülin direnci 151-300 μ U/mL

Ağır insülin direnci >300 μ U/mL

Hiperglisemik glukoz klemp tekniği ile metabolize edilen glukozun insüline oranıyla insülin duyarlılığı (metabolize glukoz/insülin) hesaplanır (62,63). Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Tekniğinde ise insülin infüzyonu yanında intravenöz glukoz infüzyonu verilerek hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanmaktadır. Glukozun belirli bir sabit düzeyde tutulabilmesi dokular tarafından alınmasına bağlıdır ve bu miktarın artması insülin duyarlılığının bir göstergesidir. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilir. Bu teknik; karmaşık, pahalı, hastalarca kolay kabul görmeyen, zaman alan, birtakım ekibman ve iyi eğitilmiş personel gerektiren bir yöntemdir. Bu nedenlerden dolayı öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği insülin direnci ve ilgili bozuklukları araştıran, çok sayıda vakayı içeren çalışmalar için uygun bir test değildir (59,61).

Diğer bir test olan İntravenöz İnsülin Tolerans Testi ise uygulaması kolay, pahalı olmayan, hızlı, nispeten güvenli bir yöntemdir. 0.1U/kg insülin intravenöz olarak yapıldıktan sonra 1-3-5-7-10-12-15. dakikalarda kan şekeri ölçülür. Başlangıç kan şekerinin yarısına düşme zamanı (KITT) $0.693/t_{1/2}$ formülü ile hesaplanır (64). İnsülin duyarlılığı ile kan şekerinin düşme hızı orantılıdır (58).

HOMA, klemp testiyle yakın korelasyon göstermesi ve uygulanmasının kolay olması nedeniyle sıklıkla kullanılabilir (57). Değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı insülin direnci hakkında bilgi verebilen bir yöntemdir.

HOMA yaklaşık 20 yıldır diğer tekniklere göre daha basit ve pahalı olmayan bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu metotta yüksek HOMA puanları düşük insülin duyarlılığını göstermektedir (59,61). HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, bazı yayınlarda ise 2.8'in üzerinde olması insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir (65,66). Normal kişilerde bu oran 2'nin altında olmaktadır. Yapılan bir çalışmada insülin direncini göstermede HOMA'nın açlık glukoz/insülin oranından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (66).

HOMA-IR [Homeostasis model assessment for insulin resistance] = (Açlık plazma glukozu (mg/dl) x Açlık plazma insülini (μ IU/ml))/405 veya (Açlık plazma glukozu (mmol/L) x Açlık plazma insülini (μ IU/ml))/22.5 (67).

Primer Nöroendokrin Defekt

Normal menstrüel siklusta hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil (dalgalı) salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil Folikül stimulan

hormon (FSH) ve Lüteinize edici hormon (LH) salgınımına neden olur. Seri kan LH ölçümleri

yapılarak LH pulsatilitesi saptanabilir ve bu indirekt olarak GnRH pulsatilitesini gösterir. Pulsatilite incelemelerinde puls amplitüd ve puls frekansı değerlendirilir. PKOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde sapma olur. LH'nın hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde artış mevcuttur. Hipofiz bezinin ekzojen GnRH duyarlılığı artar. Bu olgularda kronik olarak yüksek seviyelerde karşılanmamış serbest östrojen direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH'nın kendi reseptörlerini arttırmasını uyararak pitüiter sensitiviteyi arttırabilmektedir.

PKOS'da hipotalamus-pitüiter-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmış olup, LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilebilmektedir. Bu değişikliklerle GnRH'ya yanıt artışına; GnRH pulse sıklığının artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (68,69). LH'nın aksine PKOS'lu hastalarda, erken foliküler fazda pitüiter FSH sekresyonu belirgin olarak düşük tespit edilmektedir. Patogenezde rol oynadığı düşünülen mekanizma; düşük FSH düzeyinin, kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırmasıdır (27,70).

LH teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH granuloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. Böylece androjenik prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir. LH konsantrasyonu FSH'ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlemektedirler. Hipotalamik GnRH, gonadotrop hormonlardan FSH ve LH'nın relatif olarak oranını belirlemektedir. Artmış hipotalamik GnRH puls sıklığı, LH beta subünitinin FSH beta subünitine dönüşümünü sağlar. Azalmış GnRH puls sıklığı ise FSH beta subunit transkripsiyonuna neden olur ki bu da LH/FSH oranını azaltır (27). PKOS için bazal ve GnRH uygulanımı sonucu LH hipersekresyonu karakteristik bir özelliktir (42). Diğer yandan overyan bozukluk için LH konsantrasyonundaki artış şart değildir. Hatta PKOS'lu (özellikle obez olmayan) kadınların yalnızca üçte birinde LH hipersekresyonu görülebilmektedir (71).

Androjen Sentez Defekti

Normal over fizyolojisinde teka hücreleri testosteron (T) ve androstenedion (A) sentezler. Sentezlenen bu testosteron (T) ve androstenedion (A) ise granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiol (E2) ve östrona (E1) dönüştürülürler. Bir çok araştırmacı tarafından PKOS'da temel anormalliğin artmış intraoveryan androjen konsantrasyonu olduğu öne sürülmüştür. Androjen hakimiyeti olan doku ortamında overyan foliküller östrojeni yetersiz sentezler ve foliküller yeterince gelişemez (42,72). LH stimülasyonuna cevap olarak teka hücreleri androjen sentezlerler (27). Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Bu folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanır (40). Teka hücrelerinde insülin, insülin like growth factor -1 ve 2 (IGF-1 ve IGF-2) reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması overden androjen üretimini arttırmaktadır (73). Gonadotropinlerin indüklediği overyan fonksiyonları düzenleyen büyüme faktörlerinin tanımları yapılmıştır. IGF'ler, reseptörleri ve bağlanma proteinleri ile bağlanma protein proteazları overyan follikül gelişimi için ayrıca önemlidir. Bununla birlikte IGF'ler overyan hücre mitozunu uyarır, apoptozu inhibe eder ve steroidogenezi artırırlar. Özellikle p450scc enzim aktivitesini etkileyerek LH'nın p450c17-alfa üretimindeki etkilerine sinerjistik etki gösterirler (24,42).

Sitokrom p450c17-alfa tarafından kontrol edilen 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzimleri ile androjen biyosentezi düzenlenir. Bu enzimin anormal hiperreaktivitesi hem adrenalde hem de overlerde steroidogenezi değiştirir. Ancak, primer defektin;

disfonksiyonel duruma sekonder olarak gelişen bir enzim değişikliği mi yoksa bu enzimin hiperreaktivitesinde mi olduğu konusu tam olarak aydınlatılamamıştır (74). PKOS'da teka hücrelerinde, 17β hidroksisteroid dehidrogenaz (17β -HSD) enzim aktivitesi etkilenmeksizin $P450c17\alpha$ ve 3β hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -HSD) enzim aktivitesinde sırasıyla %500 ve %1000'den fazla artış görülmüştür (26). Androjenik steroidler daha sonra 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosteron ve aromataz enzimi ile aromatize edilerek östrona dönüşürler. İn vivo ve in vitro çalışmalar PKOS'lu kadınlarda androjen prekürsörlerinin overyan teka hücrelerinde testosterona dönüşümünün normal teka hücrelerinden daha fazla etkin olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin düzeltilmesi ile serum androjen düzeylerinin azaldığı izlenmiştir (27).

Artmış Periferik Kortizol Metabolizması

PKOS'lu kadınların %25'inde adrenal androjen üretimi artmış olarak bulunmaktadır. Kortizol metabolizması için önemli yollar; kortizolun 5 alfa redüktaz ve 5 beta redüktaz enzimi tarafından karaciğerde inaktivasyonu ve karaciğer ile yağ dokusunda 11-beta hidroksi dehidrogenaz ile kortizona reversibl dönüşümünü içermektedir. Bu teoriye göre artmış 5 alfa redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11β HSD aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artışı görülmektedir. Bunun sonucunda da normal serum kortizol seviyelerini temin etmek için ACTH salınımında kompensatuar artış izlenmektedir. PKOS'lu kadınlarda kortizolun anormal idrar metabolitlerinin olması ve adrenal androjen üretiminin artmış olması bu teoriyi destekler biçimdedir (26,75). Aşırı kilolu PKOS'lu kadınlarda, obezite de kortizol metabolizmasında anormalliğe neden olabilmektedir.

Genetik Faktörler

İrk, etnik orijin ve fenotip üzerinde etkili diğer tüm çevresel faktörler PKOS'un popülasyondaki prevalans farklılığını etkilemektedir (76,77). PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde artmış sıklıkta hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyon bulunmaktadır. Bunun yanı sıra baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür. Olası genetik defektlerin incelenmesi sonucunda PKOS'un kompleks, poligenik bir bozukluk olduğu ortaya konmuştur (78). Bununla birlikte, yaş ve

vücut kitle indeksi eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski yüksek olarak bulunmuştur (79). İnsülin direncinin de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık gösterdiği anlaşılmıştır (80).

İnsülin direncine eğilim olması nedeni ile PKOS'lu kadınlarda karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan genler incelenmiştir. Yapılan iki çalışmada PKOS ile ilgili bir bölgenin insülin reseptör gen lokusu yanında olduğu bildirilmiştir (81,82). İkizlerde yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de androjen seviyeleri ve açlık insülin arasında bir ilişki saptanmıştır (83). Ancak ikiz çalışmaları, tek gen defektinin PKOS'a sebep olduğunu desteklememektedir (84). Heterojen bir bozukluk olan PKOS'da, klinik verilerin çoğu otozomal dominant geçişten bahsediyor olsada, son yapılan çalışmalarda etyolojide sorumlu olabilecek birden fazla genin varlığı belirtilmektedir (85,86). PKOS'da heterojen biyokimyasal anormalliklerin yanı sıra, genlerin etkisi sonucu oluşan ve çok iyi bilinen birkaç ortak biyokimyasal değişiklik de mevcuttur. En önemli biyokimyasal anormallik ise hiperandrojenizmdir (87).

KLİNİK BULGULAR

PKOS kardiyovasküler sonuçları olan endokrinolojik ve metabolik bir hastalıktır (88). PKOS'lu hastalarda görülen insülin direnci, hiperinsülinemi, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmin bir sonucu olarak uzun dönemde; lipid anormallikleri, hipertansiyon, Tip 2 DM, azalmış fibrinolizis ve vazodilatasyon, miyokard infarktüsü ve endometrial kanser gibi risklerin artmış olduğu görülmektedir (89). PKOS'da görülen metabolik ve kardiyovasküler anormallikler şaşırtıcı değildir. Çünkü her iki anormalliğin patogenezin merkezinde insülin direnci bulunmaktadır. Bu nedenle PKOS; metabolik sendromun seks spesifik formu olarak nitelendirilebilir (27). PKOS, karşımıza peripubertal dönemde başlayan menstruel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları ve infertilite gibi klinik bulgularla çıkmaktadır. Menstruel düzensizlikler; genellikle oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanamalar şeklinde görülmektedir. Hiperandrojenizmin klinik bulgularında ise; hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi görülmektedir. **Tablo 4'te** PKOS'daki klinik belirti ve bulgular gösterilmeye çalışılmıştır (8,90, 91).

Tablo 4: PKOS'un belirti ve bulgularının görülme oranları

PKOS'da belirti ve bulgular	
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Hirsutizm	%60-90
Polikistik over	%50-75
Akne	%25-30
Amenore	%25-50
Obezite	%40-60

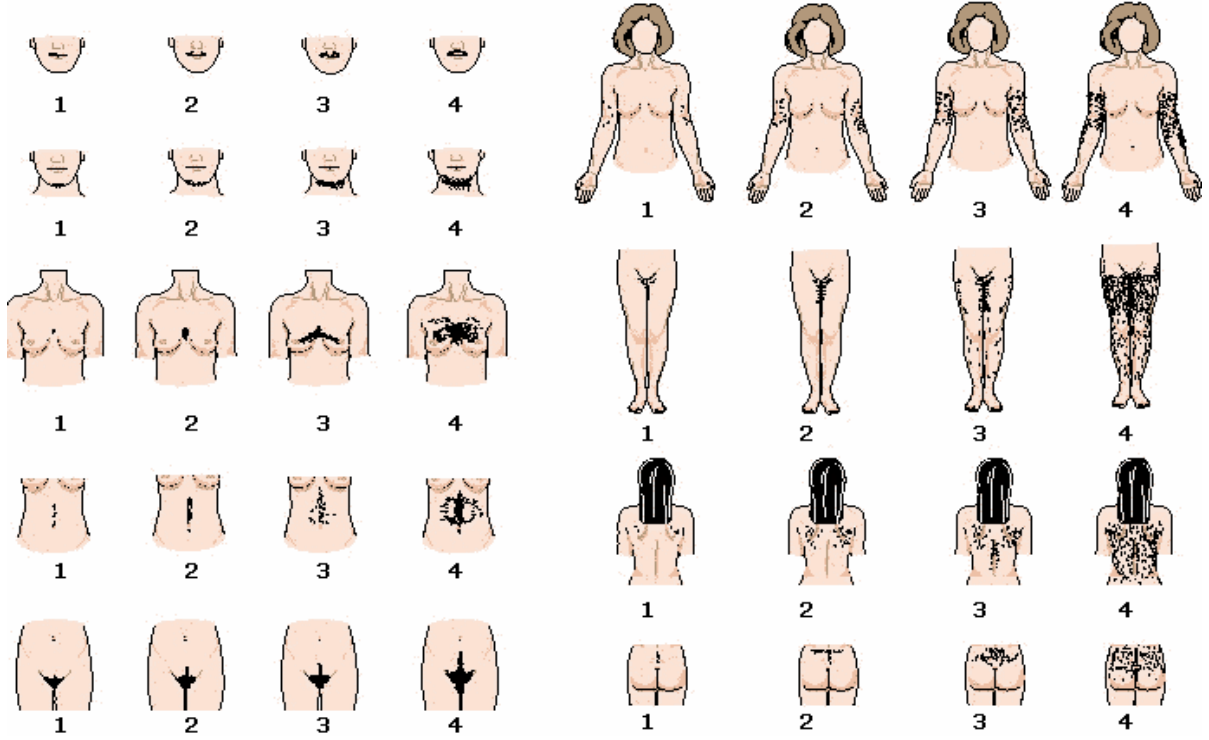
Kronik Anovulasyon, Menstruel Düzensizlikler

Reproduktif dönemde PKOS'lu olguların en sık semptomu adet düzensizliğidir. Bu olgularda ilk adetler genellikle düzensiz olmakla birlikte menarş yaşı gecikmemektedir. PKOS'da görülen anovulasyon, peripubertal dönemde başlamış olan oligo veya amenore şeklinde görülen durumu tarifler. PKOS hastalarının %50-90'ında oligomenore görülür (90,92).

Hirsutizm, Alopesi, Akne

Klinik değerlendirme yapılarak Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skoru kaydedilir (93). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırt, bel, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında puanlandırılması yapılır. mFG skoru 8 ve üzeri olanlar hirsut olarak kabul edilir (Şekil 1).

Akne, ses kalınlaşması, kilo artışı, ciltte yağlanma ve androjenik alopesisi olan hastalar klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilir (39).



Şekil 1: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi (93)

Serum total testosteron (TT) düzeyi; ovarian hiperandrojenizm için SHBG düzeyinden etkilenmeyeceği için daha fazla tanısal değeri vardır. Adrenal hiperandrojenizm için dehidroksiepiandrosteron sülfat (DHEA-S) bir belirteçtir. Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmiş olması zorunluluktur. PKOS'dan şüphelenilen hastalarda over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmek için serum TT ve DHEA-S ölçümleri yapılmaktadır (91). Gerçek virilizasyon nadir görülmeyle birlikte anovulatuvar hastaların yaklaşık %70'inde kozmetik açıdan rahatsız edecek derecede hirsutizm gelişebilmektedir. Hirsutizm gelişmesinde kandaki androjen düzeyinin yanı sıra kıl folliküllerinde androjenlere karşı artan duyarlılık da önemlidir. Yani

anovulatuvar, hiperandrojenik kadınlarda klinik olarak hirsutizm mevcudiyeti görülmeyebilir (94).

İnfertilite

Anovulasyon infertiliteden sorumlu olarak gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda ovulasyon nadiren oluştuğu için gebe kalma süreleri uzamaktadır. Ancak bunun dışında infertilite için birçok farklı nedenler de bulunmaktadır. Ekstraovarian ve intraovarian faktörler arasındaki denge ile folikülogenezis ve folikül matürasyonu sağlanmaktadır. Hiperandrojenemi, İnsülin direnci ile hiperinsülinemik ortam, FSH yetersizliği, LH'nın hipersekresyonu, folikül sıvısındaki birçok mediatör dengesinin bozulmasına bağlı olarak anovulasyon veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sorunlar çıkmaktadır (95).

Akantozis Nigrikans

Koyu kadifemsi plaklar şeklinde, en sık; ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülmektedir. Patolojisinde epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu mevcuttur. Pigmentasyon artmış olmasına rağmen, melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması izlenmemektedir. Hiperandrojenizm ve İnsülin direnci ile birlikte bulunursa Hiperandrojenizm, insülin rezistansı, akantozis nigrikans sendromu (HAIR-AN) olarak adlandırılmaktadır (96)

Obezite

Obezite; ideal vücut ağırlığının %20 üzerinde vücut ağırlığının ölçülmüş olmasıdır. VKİ ≥ 25 kg/m² olması fazla kilolu, VKİ ≥ 30 kg/m²'nin olması obezite olarak tanımlanabilir. PKOS'da obezitenin görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (97). Vücuttaki adipoz dokunun dağılımı önemlidir. Jinekoid obezitede yağ dokusu gluteal ve femoral bölgede birikirken, android obezitede abdomende birikim gözlenmektedir. Jinekoid obezitede WHR 0.75' den küçük iken, android obezitede genellikle 0.85'den büyüktür. WHR'nın 0.85'den büyük olması android obeziteyi düşündürür. PKOS'da android obezite görülür (98-100). Android obezite seks hormonu metabolizmasına etkili obezite şeklidir. PKOS'da plazma testosteron düzeyleri obezite ile değil bel/kaçça oranı (WHR) ile korele görülmektedir.

Obezitenin vücutta neden olduğu değişimler şu şekildedir;

- 1) Periferal aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünün artmış olması,
- 2) Karaciğerden SHBG yapımının azalması, bu sayede serum serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin yükselmiş olması,
- 3) Ovaryan stromal dokuda artmış İnsülin direnci

Ağırlıklarının %10-15'ini veren PKOS'lu hastaların adetlerinin spontan başladığı görülmüştür (101). LH puls frekansının obez ve zayıf PKOS'lu kadınlarda benzer olarak arttığı tespit edilmişken, LH amplitüdünün sadece obez olanlarda arttığı gösterilmiştir (102). İnsülin direncinin kilo verme veya ilaçlarla azaltılması, PKOS'lu kadınlarda metabolik anormalliklerin düzeltilmesini sağlamaktadır (27,102). Hiperandrojenemi obeziteyi arttırmaktayken, obezite de PKOS gelişimini predispoze etmektedir. Bu şekilde PKOS ile obezite arasında kısır döngü oluşmaktadır. PKOS'lu kadınlardaki obezite prevalansı ülkeler ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Amerika'daki PKOS'lu kadınlar genellikle Avrupalı kadınlardan daha fazla vücut ağırlığına sahiptirler. Artmış yağ dokusu, özellikle visseral yağ dokusu; hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkili görülmektedir (27). Android tipte yağ dağılımında bel/kalça oranı 0.85'den fazladır (103,104). Kalp-damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu (ters orantı şeklinde) tanımlanmıştır. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmış bulunmaktadır (105).

LABORATUVAR BULGULARI

İnsülin Direnci, Glukoz İntoleransı, Tip 2 DM

PKOS, artmış diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans riski ile ilişkili olup; insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (42,106,107). İnsülin direnci PKOS hastalarının % 50-70'ini etkileyebilmektedir (61). Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci derece yakınlarda diyabet öyküsü; PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilmektedir. PKOS'da tanı almamış DM sıklığı %10 civarında olup PKOS hastalarında BGT ve tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (65,88). İnsülin direnci;

kompleks, multifaktöriyel çevresel ve genetik rolün ortak olduğu bir sonuçtur (108). İnsülin direnci sonucunu doğuran; insülin sekresyonundaki azalma, hepatik ekstraksiyonundaki azalma, hepatik glukoneogenesis supresyonundaki bozulma, insülin reseptör sinyalizasyonundaki bozulma gibi spesifik anormalliklerdir (108). PKOS’da görülen uzun dönem komplikasyonların çoğunun temelinde yatmakta olan insülin direncidir. İnsülin direnci; protein sentezini, lipid metabolizmasını ve androjen üretimini etkileyerek kardiyovasküler hastalıkların PKOS’lu hastaların yaşamlarının ileri dönemlerinde daha sık görülmesine neden olacaktır. Hem obez hemde obez olmayan PKOS’lularda insülin direnci ve artmış androjen sekresyonu izlenebilmektedir (109). Ancak obez PKOS ile obez olmayan PKOS hastaları karşılaştırıldığında; obezlerde glukoz intoleransının ve açlık glukoz değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (110).

PKOS’lu kadınlar glukoz intoleransı ve açlık glukoz seviyeleri yönünden araştırılmalıdır (111). Açlık glukoz düzeyleri Tip 2 DM için zayıf prediktör olduğundan PKOS’lularda tanılamada OGTT yapılmalıdır. PKOS’lu kadınlarda glukoz intoleransının belirlenmesinde sadece açlık glukoz düzeylerindense, bazal ve glikoz yükleme ile uyarılmış 2. saat glukoz seviyeleri daha değerlidir (112). Pankreas β hücre disfonksiyonu PKOS’lu hastalarda glukoz intoleransı gelişmeden de belirlenebilmektedir (113,114).

Lipid Profili

Dislipidemi PKOS’lu hastalarda yaygın görülen metabolik anormalliklerdendir (115). National Cholesterol Education Program’ına (NCEP) göre PKOS’lu hastaların %70’inde lipid profilinde bozukluk bulunmuştur (116,117). Normal benzer kontrollere kıyasla PKOS’lu kadınlarda lipid anormallikleri; önemli derecede artmış total-kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) ile karakterizedir. Tersine yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve LDL2 serum seviyeleri ise PKOS’da normal kadınlardakinden önemli derecede düşük izlenmektedir. PKOS’da androjen fazlalığının lipid metabolizması üzerine olan etkisi iyi anlaşılammıştır (118).

Dislipideminin oluşmasında anahtar rolü İnsülin direnci oluşturmaktadır. HDL’nin başlıca proteini Apo A’dır. HDL dışındaki lipoproteinlerin fonksiyonel grubu ise Apo B’dır. ApoB/A1 oranı günümüzde hiperlipidemide hedef tedaviye ulaşmada ve kardiyovasküler risk belirlemede kullanılan bir marker olmaktadır. Bu oranın 1 ve üzerinde

olması yüksek risk, 0.7-0.9 arasında olması orta risk, 0.7'den düşük olması ise düşük risk olarak bildirilmektedir (119). PKOS'daki dislipidemi verileri vücut ağırlığı için düzeltilindiğinde, benzer yaşta normal kadınlara kıyasla daha az ayırteıcı olarak gözükür. Lipoprotein-a ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in serum konsantrasyonu testosteron ile düşerken, DHEA insülin sensitivitesini arttırmaktadır (120). Lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakılmaksızın, PKOS'lu hastalar koroner damarlarda plak gelişimi açısından risk altında bulunmaktadır (121). Apo A, PKOS'lu hastalarda belirgin olarak azalırken, ApoA1/ApoB oranının da azaldığı gösterilmiştir (122). PKOS'lu kadınlarda hepatik lipaz aktivitesinin artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümünde artış olmaktadır. Bunlar daha aterojenik özelliktedir. Bu da LDL'de artma ve HDL'deki azalmayı açıklamaktadır (123). Testosteron (T), abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmaktadır. İnsülinin antilipolitik etkilerinin bozulmasında ise insülin direnci rol almaktadır (124).

Kanser

Kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi PKOS'lu hastalarda endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracı faktörler arasında yer almaktadır (125). PKOS ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran bir vaka kontrol çalışmasında açıkça gösterildi ki, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda artmış androstenedion seviyeleri sırasıyla 3.6 ve 2.8 kat artmış endometrium kanseri riskiyle birliktelik göstermektedir (126). Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (127). Premenopozal PKOS'lu hastalarda saptanan 2 veya daha fazla polipin malignite prevalansını arttırdığı bildirilmiştir (128). Meme ve over kanseri ile PKOS arasında ilişki olduğu yönünde görüşler olsa da uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında bu kanserlerin PKOS hastalarında gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış olduğu yönünde bulguya rastlanmamıştır (129,130).

Hipertansiyon ve Vasküler Disfonksiyon

PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlıkta obezite ve insülin direnci nedeniyle artış mevcuttur. Hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon riski normal kadınlara göre 3 kat daha fazladır (124). Hipertansiyon açısından postmenopozal PKOS'lu kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin oranda yükseklik saptanmıştır (26).

Santral obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık için aşikar diabeti bulunmayan bireylerde risk artışıyla ilintilidir. PKOS'lu kadınlarda vasküler endotelial disfonksiyonun insülin azaltıcı tedavilerden fayda gördüğü belirtilmiştir (27). PKOS'lu kadınların hepsinde olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda azalmış vasküler kompliance ve endotelial disfonksiyon görülmüştür (111,131). Hiperinsülinemi PKOS'lu hastalardaki hipertansiyonun etyolojisinde de suçlu bulunmuştur. İnsülinin intrasellüler sodyum ve kalsiyumu artırarak sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (132).

Kardiyovasküler Risk

Kalp hastalıklarına predispozisyon oluşturan risk faktörlerinin varlığından dolayı, PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından, genellikle risk artışı altında buldukları görüşü hakimdir. Bu faktörler şöyle sıralandırılabilir; hiperandrojenizm, bozuk glukoz toleransı, hipertansiyon, android tip obezite ve dislipidemidir. Bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak, PKOS'un kendisinin tek başına bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı konusu açık değildir (133). Doğru tedavi ve yaşam tarzı modifikasyonları ile tüm bu risk faktörlerini taşıyan PKOS'lu hastalar için KVH açısından ileride yaşanabilecek komplikasyonları en aza indirmek mümkün görünmektedir. İnsülin, vasküler endotelial nitrik oksit sentezini düzenlemektedir. Bundan dolayıdır ki, vasküler dokuda bozulmuş insülin etkisi ile endotel disfonksiyonu, arteriyel kompliance azalma ve böylece artmış KVH riski arasında bağlantı vardır (134). PKOS'lu hastaların KVH için yüksek risk altında olduklarının düşünülmesinin sebebi bu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM ve obezitedir (51). Hiperinsülineminin diğer faktörlerden bağımsız olarak zayıf, anovuluar kadınlarda bile KVH riskini arttırdığı bilinmektedir (47).

Yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri insülin direnci ile ilişkili olup, intravasküler trombozu arttıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak

sayılmaktadır (89). PAI-1 seviyeleri PKOS'lu kadınlarda artmıştır (26,27). İnsülin direnç seviyesi ve artmış trombotik vasküler olay riski ile ilişkilendirilen artmış PAI-1 seviyeleri ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür. Obezite varlığından bağımsız olarak PKOS'lu kadınlarda artmış endotelin-1 (ET1) seviyeleri bulunmuştur. ET1 potent vazokonstriktör bir peptiddir. ET1 plazma seviyeleri ile testosteron seviyeleri arasında doğru orantı görülmüştür (135).

Koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklar açısından PKOS'lu kadınlarda artmış morbidite ve mortalite söz konusudur. Bu metabolik bozukluklar androjen seviyelerinden daha çok, yağ dokusu ve insülin metabolizması ile ilişkili bulunmaktadır (26). Hiperandrojenemi ve insülin direnci aterojenik lipid profili ile ilişkilidir. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmaktadır. İnsülin direncinin de insülinin antilipolitik etkilerini bozduğu bilinmektedir (27). İnsülin direnci ile CRP konsantrasyonları arasında da bir ilişki söz edilmektedir (136). İnsülinin karaciğerde akut faz proteinleri sentezindeki fizyolojik rolünü engellemesi açısından, insülin sensitivitesindeki azalma önemlidir. Bu nedenle insülin direnci sayesinde, CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezinde artış gösterebilmektedir (137). Ultrasonografik karotis damar kalınlığının ölçümü ve bilgisayarlı tomografi ile koroner veya aortik kalsifikasyon saptanması prematür aterosklerotik hastalıkların saptanmasında kullanılan tanı yöntemleri arasında yerini almış bulunmaktadır. Karotis arterin intima media kalınlık (KIMK) ölçümü PKOS'lu hastalarda belirgin olarak artmış bulunmuştur (33).

American Heart Association'a göre PKOS'lu hastalar obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, subklinik vasküler hastalık, erken kardiyovasküler hastalık aile öyküsü (erkeklerde 65, kadınlarda 55 yaş öncesi görülen) risklerinden herhangi birini taşıyorsa riskli grupta yer almaktadırlar. Metabolik sendrom, tip 2 DM, vasküler veya renal hastalıklarından birini taşıyorlarsa da yüksek riskli grupta yer alması gerektiği vurgulanmaktadır (138). İskemi modifiye albumin (İMA); günümüzde kardiyovasküler riski belirlemek için kullanılan yeni belirteçlerden biridir. İnsan serum albumininin sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahip olduğu bilinmektedir. Bir çok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği belirtilmiştir. Fakat serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi iskemi durumunda bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. Oluşan reaktif oksijen türleri Hidrojen Peroksit (H₂O₂), Hidroksit (OH⁻) ve Oksijen (O₂⁻), İMA oluşabilmesi için

gereklidir (139). Tip 2 DM olguları, yüksek İMA seviyesi saptanan bir diğer grubu oluşturur. İMA seviyesinin özellikle glisemik kontrolün kötü olduğu DM hastalarında, glisemik kontrolü iyi olan DM hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (140). İMA seviyesinin PKOS'lu hastalarda kontrollere göre belirgin düzeyde arttığı izlenmiştir (141,142).

PKOS'lu hastalarda kronik inflamasyonun, kardiyovasküler riski arttıran bir diğer sonucu homosistein seviyesinin yükselmesidir (143). Homosisteinin yükselmesinde ana rolü; insülin direnci ve oluşan kompensatuar hiperinsülineminin oynadığı düşünülmektedir (144). Böylece artış gösteren homosistein direk olarak ve oluşan reaktif oksijen radikalleri ile indirek olarak vasküler sisteme hasar vermektedir. Bunun da PKOS'lu hastalardaki artan kardiyovasküler risklere katkı sağladığı görülmektedir.

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; glukoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterosjenik dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL kolesterol) ve hipertansiyon bileşenlerinden oluşmaktadır. Tüm bu bozukluklar kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinmektedir. İnsülin direnci metabolik sendrom gelişimine de neden olmaktadır. Metabolik sendroma yol açan ana nedenin insülin direnci olması yanında, insülin direncinin derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında doğru orantı mevcuttur (145). İnsülin direnci, obeziteye değişik ölçülerde eşlik etmektedir. Fakat metabolik sendrom olgularında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojiyi oluşturduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom görülme sıklığı PKOS'lu hastalarda normal popülasyona göre 4 kat artmış bulunmaktadır (146). Metabolik sendrom komponentlerine sahip olan PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus (DM) prevalansında artış görülmüştür (108). Metabolik Sendrom tanısı için WHO, IDF, NCEP-ATP III tarafından farklı kriterler belirtilmiştir (Tablo 5). En sık kullanılan tanım National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) tarafından tanımlanmış olmandır (148). Tanı kriterlerine göre; aşağıdakilerden üç veya daha fazlası tespit edildiğinde hastalarda metabolik sendrom varlığı söz konusudur:

1. Santral obezite: Bel ölçüsü erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm.
2. Yüksek Trigliserid: >150 mg/dl veya lipid anormalliği sebebiyle ilaç tedavisi alanlar

3. Düşük HDL-Kolesterol: Erkeklerde <40 mg/dl kadınlarda <50 mg/dl veya lipid anormalliği sebebiyle ilaç tedavisi alanlar
4. Hipertansiyon: Sistolik kan basıncı > 130 mmHg, diastolik kan basıncı > 85 mmHg veya antihipertansif kullananlar
5. Yüksek açlık plazma glukozu: > 100 mg/dl

Tablo 5: Metabolik sendrom için tanımlanan kriterler (147)

WHO	NCEP ATP III	IDF
Tip2 DM, IGT, IR + aşağıdakilerin ≥2	Aşağıdakilerin ≥3	Santral obezite + aşağıdakilerin ≥2
<ul style="list-style-type: none"> BMI>30kg/m² veya WHR>0.85 	<ul style="list-style-type: none"> Bel Çevresi ≥88 cm 	<ul style="list-style-type: none"> TG≥1.7mmol (>150 mg/dL)
<ul style="list-style-type: none"> HDL<1 mmol/L veya <40 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> HDL<1.3mmol / <50mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> HDL<1.3mmol/L <50mg/dL
<ul style="list-style-type: none"> TG≥1.7mmol/L veya >150 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> TG≥1.7mmol/L veya >150 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> Açlık glukoz ≥5.6mmol/L 100mg/dL
<ul style="list-style-type: none"> KB ≥140/90 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> KB ≥135/85 mmHg veya antihipertansif kullanımı 	<ul style="list-style-type: none"> KB ≥135/85 mmHg veya antihipertansif kullanımı
<ul style="list-style-type: none"> Microalbuminüri >20 pg/min 	<ul style="list-style-type: none"> Açlık glukoz≥5.6mmol/L (100mg/dL) 	
<ul style="list-style-type: none"> Albumin/kreatin ≥30 mg/g 		

IGT: Bozulmuş glukoz intoleransı, IR: İnsülin direnci, WHR: Bel-kalça oranı, KB: kan basıncı.

Uyku Apne Sendromu

PKOS'da yapılan çalışmalarda, obstrüktif uyku apne prevalansının tek başına obezite ile açıklanamayacak şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir. Uyku apnenin

derecesinin vücut kitle indeksi ile doğru orantılı olmadığı bulunmuştur. İnsülin direnci; bu durum için yaş, vücut kitle indeksi veya dolaşımdaki T seviyelerine bakıldığında daha güçlü bir belirleyici faktör olarak görülmektedir (27,149).

AYIRICI TANI

PKOS için tanısal bir test yokluğu, anovulasyon ve hiperandrojenizmden oluşan geniş

Klinik spektrumla birlikte oluşu, benzer klinik görünümlü hastalıkların iyi ekarte edilmesini gerektirmektedir. Hiperandrojenizme sebep olarak; Cushing Sendromu, akromegali, hiperprolaktinemi, klasik veya nonklasik konjenital adrenal hiperplazi veya androjen sekrete eden tümörlerin dışlanması şarttır (87). Bu benzer klinik hastalıklar fonksiyonel ve neoplastik gruplardan oluşur. Fonksiyonel hastalıklar; overyan hipertekozis, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve Cushing hastalığından ibarettir. Neoplastik grupta ise over ve adrenal glandların androjen salgılayan tümörleri bulunmaktadır.

Overyan Hipertekozis

Hipertekozis nadir görülen bir proliferatif durumdur. Overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücre adacıkları mevcuttur. Bu kadınlardaki şiddetli hirsutizmin sebebi belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonlarıdır. Bu hastalıkların önemli bir yüzdesinde kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri de görülmektedir. Genellikle sirkülasyonda artmış insülin seviyesi belirgin insülin direnci nedenlidir. Çoğunluğu obez olan bu hastalarda akantozis nigrikans bulunur (150).

Konjenital Adrenal Hiperplazi

KAH'ı oluşturan birkaç enzimatik defekt arasında PKOS'u en iyi taklit edeni 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formudur (geç başlangıçlı KAH). Bu eksiklikle, 17alfa hidroksiprogesteron birikir. Artmış androstenedion, testosteron ve sonuçta hiperandrojenizme yol açar. Overlerin morfolojik olarak PKOS'dakine benzer şekilde görüldüğü bildirilmiştir.

Cushing Sendromu

Cushing sendromunun klinik görünümü, primer olarak adrenal tümör veya artmış ACTH üretimi nedeniyle aşırı kortizol salgısı ile oluşmaktadır. Akciğer adenokarsinomunda olduğu gibi nadir durumlarda ektopik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakalarda, artmış ACTH üretimi pitüiter tümör nedeniyledir. PKOS tanısını hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstruel düzensizlikler görülebilmektedir. Sirkülasyondaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadien ritmin kaybı ve deksametazona süpresyonda yetersizlikle karakterize anormal kortizol sekresyonu mevcuttur. KAH'ın aksine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS'un tipik değişiklikleri izlenmez.

Androjen Üreten Tümörler

Androjen üreten tümörler over ve adrenal glanddan gelişebilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo tedrici olarak ortaya çıkarken, neoplastik süreçler oldukça hızlı ilerlemektedir. Aylar içerisinde bu lezyonlar şiddetli hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegaliyle virilizasyonu ortaya çıkarabilmektedir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddetli androjenik belirtilere rağmen, bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit edebilmektedir. Menstrüel siklusların bozulması irregüler kanamadan amenoreye kadar değişebilir. Ayırıcı tanı özellikle MR görüntüleme ile yapılmalıdır.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ultrasonografi kullanımının yaygınlaşmasıyla biopsi ve wedge rezeksiyon gibi yollarla elde edilen patolojik tanımlamanın yerini, ultrasonografik olarak görüntülenen overlerin tarifi almıştır. Polikistik overlerin tanımlanmasında daha yüksek sensitiviteye sahip olmasına rağmen manyetik rezonans görüntüleme maliyet ve uygulama zorluğu nedeniyle tanı koymada tercih edilmemektedir (151). Ultrasonografide hangi görüntünün polikistik over olarak tanımlanacağı konusunda Rotterdam kriterlerindeki polikistik over tanımı daha önce tanımlanmış kriterlerin yerini almayı başarmıştır. Buna göre Polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesi: transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile çapı 2-9 mm arasında 12 veya daha fazla follikül ve/veya artmış over volumü (>10mL) şeklinde değerlendirilmektedir. Artmış stromal volum veya ekojenite gibi subjektif tariflere

tanımda yer verilmemiş olmakla birlikte tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (6). Ultrasonografik olarak bu değerlendirmenin yapılabilmesi için en uygun günler siklusun 3. ve 5. günleri arasındır. Tipik polikistik over görüntüsünün ultrasonografide görülebilmesi için belli bir süre anovulasyon olmalıdır. Anovulatuvar kadınların %75 inde ultrasonografide de polikistik over görüntüsü görülebilmektedir (3,152). Oral kontraseptif kullanan kadınların %14 ünde ultrasonografide polikistik over görülür. Normal kadınların %8-25 inde polikistik over görüntüsünün görülebileceğini belirten çalışmalar vardır (60).

PKOS TEDAVİSİ

Tedavinin amaçları;

- 1.Yaşam tarzını değiştirerek normal vücut ağırlığına kavuşmak,
2. Gebelik için ovulasyonu indüklemek,
- 3.Hiperinsülineminin kardiyovasküler hastalık ve DM risklerini artırıcı etkisini engellemek,
4. KVH riskini azaltmak,
5. Endometriyumu, karşı koyulamayan östrojenin etkisinden korumak
- 6.Androjenlerin sentezini ve dolaşımdaki miktarını azaltmak,

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinemediği için, mevcut tedavi seçenekleri de günümüzde genellikle hastanın semptomlarına yönelik olmaktadır. Son yıllarda giderek önem kazanan yaşam tarzı değişiklikleri ile hastalığın uzun dönem sağlık risklerinden korunmada katkı sağlanmıştır. PKOS'un nedeni tek başına obezite olmadığı halde, kısır döngüye katkıda bulunan önemli bir faktördür. Kilo kaybı ile hem insülin hem de androjen düzeyinde azalma görülebilmekte, hem de IGFBP-1 düzeyleri artmaktadır. Kilo kaybı ile SHBG seviyesi yükselirken, insülin direnci azalmaktadır. Buna ek olarak düzenli egzersiz insülin direnci olan PKOS'lu olgularda insülin direncinin gerilemesine yardımcı olmaktadır. Diyet türünün kilo vermede bir önemi yoktur (153). Metformin tedavisi ve düşük kalorili diyet ile kilo kaybı sağlanmakta iken glitazonların böyle bir etkisi izlenmemiştir (154).

Antiandrojenler

Birçok durumda klinik yararı arttırmak için antiandrojenik ilaçlarla oral kontraseptifler

kombine kullanılmaktadır. Spironolakton, temel metaboliti kanrenon olan bir aldosteron antegonistidir. Bu ilaç testosteron bağlanma yerlerini tutarak pilosebazeoz ünite de direkt antiandrojenik etki göstermektedir (155). Spironolakton potasyum tutucu bir diüretiktir. Klinikte hirsutizm tedavisinde, overyan ve adrenal androjen sentezi inhibisyonu, kıl follikülünde androjen reseptörü için yarışma ve doğrudan 5alfa-redüktaz aktivitesinin baskılanması gibi yollarla etki göstermektedir (156). Spironolakton sitokrom p450'yi etkileyerek steroid enzim etkisini, sonuçta androjen üretimini inhibe etmektedir (157).

Siproteron asetat

Siproteron asetat kuvvetli bir progestasyonel ajandır. Hem gonadotropin sekresyonunu inhibe eder, hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke etmektedir (158).

Flutamid

Prostat kanseri tedavisinde endikasyon almış saf anti-androjendir. Etkinlik bakımından spironolakton ve siproteron asetata benzemektedir. T ve DHT'un reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek anti-androjendir.

Finasterid

Testosteron'un (T), Dihidrotestosteron'a (DHT) dönüşümünü sağlayan 5 alfa-redüktaz enzimini inhibe ederek kıl follikülleri üzerine en güçlü anti androjen aktiviteye sahip olan ilaçtır. Kadınlarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı savunulmaktadır. Ancak teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir. Klinik çalışmalarda kıl gelişiminin azaltılmasında flutamid ve finasterid'in benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (159).

Bikalutamid

Yapısı T'a benzeyen antiandrojen bir ilaçtır. T'un reseptöre bağlanmasını bloke eder. İlk olarak prostat kanserinde kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada bikalutamid hirsutizm tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (160).

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar

PKOS'da insülin direncinin fark edilmesiyle insülin duyarlılaştırıcı ilaçların önemi ve kullanımı giderek artmaktadır.

Metformin

Biguanid grubu bir oral anti hiperglisemik ajan olan bu ilaç tip 2 DM tedavisinde kullanılmaktadır. Doğrudan overyan ve adrenal steroidogenezis üzerine etkili olduğu bilinen bu ajanın insülin direncini azaltıcı etkisinden faydalanılmaktadır (161,162). Metformin, glikoneogenezis ve hiperinsülinemiye azaltarak karaciğerde insülin sensitivitesini arttırmaktadır. Klinik çalışmalar PKOS'da metformin tedavisinin spontan ovulasyon oranında artış, androjen seviyesinde azalma ve klomifene artmış ovulatuvar cevap meydana getirerek etkinlik sağladığı gösterilmiştir (163). Metforminin; kilo kaybı, bel/kalça oranının düşürülmesi, LDL ve TG seviyelerinin azaltılması ve HDL seviyelerini artırılması gibi etkileri bilinmektedir. Gastrointestinal semptomlar ise metformin tedavisinin başlıca yan etkilerindedir (164). Metforminin gastrointestinal semptomlar gibi yan etkileri birkaç hafta sonra genellikle geçebildiği gibi, doz ile ilişkilidir. Metformin tedavisinin nadir bir yan etkisi de laktik asidozdur. Metforminin bazı hastalarda yüksek laktat seviyelerine yatkınlık yaratabildiğinden; renal, hepatik, ciddi kardiyovasküler hastalık veya hipoksisi olan hastalara verilmemelidir. İntravasküler iyotlu kontrast maddeler içeren radyolojik işlemler ve cerrahi geçiren hastalarda tedbir olarak metformin geçici olarak kesilmelidir. Metformin aynı zamanda PAI-1 ve lipoprotein a düzeylerinde azalma yapmaktadır (165).

Tiazolidinedionlar (TZD)

Roziglitazon ve pioglitazon tiazolidinedionlar grubundan olup insülin seviyesini düşürmektedir. Bu ilaç grubu *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ) bağlanarak etki etmektedir. Retinoid asit reseptörüyle heterodimer oluştururlar ve glukoz hemostazını düzenleyen promotor bölgesine bağlanmaktadır (166). İnsülin hassaslaştırıcı oral anti diyabetiklerdendir. TZD'lar özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırmakta ve yağ hücrelerinin diferansiyasyonunu stimüle etmektedirler (167). PKOS'lu kadınlardaki roziglitazon kullanımı ile insülin direnci ve glukoz toleransında düzelme görülmüştür. Aynı zamanda LH değişikliklerinden bağımsız

olarak azalmış overyan androjen üretimi, azalmış testosteron düzeyleri ve spontan ovulasyon izlenmiştir (168,169). PKOS'lu kadınlarda bu grup ilaç kullanımına bağlı androjen seviyeleri azalmaktadır. Ovulasyon oranı, ovulasyonu sağlamak için gerekli sürenin uzunluğu ile gösterilen bu etki doza bağlı kalmaktadır. Bu grup ilaçların da metformin gibi steroidogenez üzerine direkt etkileri olduğu bulunmuştur.

D-chiro-inositol

PKOS tedavisinde ticari olarak henüz kullanıma geçmemiş olan insülin duyarlılaştırıcı ilaç sınıfındadır. PKOS'lu obez kadınlarda ovulasyon sıklığını ve insülin duyarlılığını artırarak etki göstermektedir (170).

Oral kontraseptifler

PKOS'lu kadınlarda en sık karşılaşılan semptom, aşırı kıllanmadır. Bu nedenle, bu hastalarda tedavinin primer amaçlarının başında hiperandrojeneminin klinik etkilerini düzeltmek gelmektedir. Bu tedavi başarısı overyan steroidogenezin supresyonu, hedef dokularda androjen etkisinin önlenmesi, hiperinsülineminin azalmasına bağlı olarak değişmektedir. Östrojen–progestin kombinasyonu içeren oral kontraseptiflerin kullanımının hirsutizm tedavisinde etkili sonuçlar ortaya koyduğu bulunmuştur. Tabiki bu tedavideki başarı oranı hastaların tedavi başındaki kıl artışının şiddetine bağlı olarak değişir. Oral kontraseptifler hipofizer LH sekresyonunu inhibe etmektedirler. Böylece overyan androjen üretiminin supresyonuna ilave olarak SHBG'yi artar ve testosteronun metabolik klirensi kolaylaşır. Bu tedavi ile aynı zamanda düzenli siklik çekilme kanamaları oluşturulmakta ve yeterli progesteron sağlayarak aşırı endometrial proliferasyon ve hiperplazi önlenmiş olmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada; Ocak 2010 - Ekim 2013 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (N.K.Ü.T.F) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran PKOS tanısı almış hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu hastaların dosya kayıtları incelendi. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışma protokolü Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma kapsamındaki tüm hastalar aynı doktor tarafından değerlendirildi. 18-42 yaşları arasında herhangi bir tedavi almayan Polikistik Over Sendromu tanısı konan 240 hasta çalışma grubuna ve 116 sağlıklı kadın kontrol grubuna alındı. PKOS tanısı 2003 yılında ESHRE ve ASRM sponsorluğundaki Rotterdam Consensus tanı kriterleri kullanılarak konuldu (6). Aşağıdaki tanı kriterlerinden iki tanesini taşıyan hastalar PKOS olarak tanımlandı:

1. Oligo-anovulasyon (yılda 6 veya daha az sayıda adet) veya anovulasyon (yılda 2 veya daha az sayıda adet)
2. Hiperandrojenizmin klinik [(hirsutizm (mFG skoru>8)], akne, ciltte yağlanma, ses kalınlaşması, kilo artışı ve androjenik alopesisi olan hastalar) veya laboratuvar olarak kanıtlanması
3. Ultrasonografik olarak tanımlanmış polikistik over görüntüsü [(2 - 9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL)]

PKOS hasta grubu kendi içinde 4 gruba ayrıldı.

1. Grup (Şiddetli PKOS): Ultrasonografide polikistik overler + Oligo ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA+PKO) taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grup 149 hastayı kapsamaktaydı.

2. Grup (Oligoanovulasyon ve hiperandrojenizm): Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA) taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grup 32 hastayı kapsamaktaydı.
3. Grup (Ovulatuvar PKOS): Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları + ultrasonografide polikistik overler (HA+PKO) bulguları taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grupta 27 hasta mevcuttu.
4. Grup (Hafif PKOS): Oligomenore ve/veya anovulasyon + ultrasonografide polikistik overler (PKO+OA) bulguları taşıyan hastalardan oluşturuldu. Bu grupta 32 hasta mevcuttu.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-42 yaş arası
2. Rotterdam Consensus tanı kriterlerinden en az iki tanesini taşıyan PKOS tanılı ve sağlıklı kontrol grubu
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan kadınlar

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. <18 yaş, >42 yaş
2. Polikistik over sendromu için son 6 ay içerisinde tedavi almış hastalar veya tedavi almakta olan hastalar
3. Hipotiroidi ve hipertiroidi (TSH değeri <0.35 μ IU/ml veya > 5.5 μ IU/ml)
4. Hiperprolaktinemi (Prolaktin >29.2 ng/ml)
5. Cushing Sendromu (DHEAS > 7 μ g/ml)
6. Konjenital adrenal hiperplazi
7. Androjen salgılayan over veya adrenal tümörü bulunan hastalar
8. Son 6 ay içinde oral kontraseptif veya son 1 ayda glukokortikoid, antiandrojen, ovulasyon indüksiyon ajanı, dopaminerjik ajanlar, antidiyabetik ilaçlar, antihiperlipidemik veya diğer hormonal ilaç kullananlar
9. Neoplastik, metabolik, kardiyovasküler, diğer medikal (diyabet, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı, otoimmün hastalık, serebrovasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı) hastalığı olanlar

10. Gebelik

11. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan tüm olguların; obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel düzen, hirsutizm, reproduktif geçmiş, medikal hastalık özgeçmişleri ve ilaç kullanım öyküleri incelendi. Ardından tüm olgular sırası ile aşağıdaki işlemlerden geçirildi:

1. Antropometrik ölçümler; kilo (kg), boy (m) ölçüldü. Vücut ağırlığı (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek vücut kitle indeksi (kg/m²) (VKİ) hesaplandı.

2. Bel ölçüsü (lateral iliak krest ve normal ekspirasyonda en alttaki kostanın alt kenarı hizası arasındaki mesafenin orta noktasından ölçüldü), kalça ölçüsü (majör trochanterler hizasındaki en geniş seviye ölçüldü), bel-kalça oranı (WHR) kaydedildi.

3. Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçülerek kaydedildi.

4. Modifiye Ferriman-Gallwey skoru (mFGS) klinik değerlendirmesi yapılarak kaydedildi (93). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırt, bel, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında puanlandırıldı. mFGS 8 ve üzeri olanlar hirsut olarak kabul edildi. Akne, ciltte yağlanma, ses kalınlaşması, kilo artışı ve androjenik alopesisi olan hastalar klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirildi.

5. Fizik muayeneyi takiben olgulara aynı çalışmacı tarafından ultrasonografi (USG) yapıldı. Uygun olgular transvaginal ultrasonografi ile virgin olgular transabdominal ultrasonografi ile değerlendirildi. Her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması polikistik over olarak kaydedildi. Tüm olguların bilateral over volümleri hesaplandı.

6. Çalışmaya uygun olan hastalar çağırılıp bilgilendirildikten sonra hastaların verileri kullanılarak onlardan 5cc kan örneği alındı. Kan örnekleri sabah 08:00 ve 09:30 saatleri arasında, gece açlığı sağlanarak menstruasyonlarının 3-5 günleri arasında alındı. Gece açlığı sonrası sabah saatlerinde brakial venden açlık kan ve 75 gr glukoz içirilerek oral glukoz tolerans testi için 2. saat kan alındı. Alınan kan örnekleri soğuk bir ortamda muhafaza edilmesinin ardından 4000 rpm devirde 5 dk santrifügasyon sonrası üstte kalan

plazma kısmı biyokimyasal ölçümler için kullanıldı. Hasta ve kontrol grubundaki olgularda açlık kan şekeri, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), total kolesterol, Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) için standard enzimatik yöntem (Roche diagnostic Cobas autoanalyzer e311); açlık insülini, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) plazma düzeyleri için ise elektroimmunoassay yöntem (the autoanalyzer Roche Cobas e411) kullanıldı. Bu tetkikler PKOS tanısında ve takibinde kullanılan rutin tetkiklerdir.

Oral Glukoz Tolerans Testi: Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası, 10–12 saatlik açlığı takiben, hastalardan intravenöz (i.v) bazal kan örneği açlık glukoz ve açlık insülin ölçümü için alındı (0.dakika kanı). Ardından 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek içirildi. Daha sonra 120.dakikada glukoz tayini için venöz kan örneği alındı. Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin 2011 kriterlerine göre hastalarda DM, BGT, bozulmuş açlık glukozu tanısı konuldu.

ADA'nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glukozu: Açlık glukozu ≥ 100 mg/dL ve < 126 mg/dL

Bozulmuş glukoz toleransı: OGTT'nde 120. dakikada kan şekeri (KŞ) 140-199 mg/dL

Diabetes Mellitus: Açlık glukozu ≥ 126 mg/dL veya OGTT'nde 120. dakika veya rastgele bakılan KŞ ≥ 200 mg/dL olması olarak kabul edilmiştir.

OGTT'ndeki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak, insülin direnci indeksi HOMA-IR aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. HOMA-IR: (Açlık plazma glukozu (mg/dl) x Açlık plazma insülini (μ IU/ml))/405 veya (Açlık plazma glukozu (mmol/L) x Açlık plazma insülini (μ IU/ml))/22.5 (62). Bu formüle göre yüksek HOMA-IR düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. Çalışmamızda HOMA-IR değeri 2.5'in üzerinde olanlarda ve açlık insülini ≥ 20 olan olgular insülin direnci mevcudiyeti pozitif olarak kabul edildi.

Çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisiplin Laboratuvarı ve Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

İstatistik

Tüm sonuçların istatistik analizleri; Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 19 kullanılarak yapıldı. Araştırma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans, oran) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin toplam hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. PKOS hasta grubunun alt gruplarının karşılaştırılmalarında ise Anova testi kullanıldı. $p < 0.05$ ise, % 95’lik güven aralığında, sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada kullanılan parametreler ve birimleri tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5:Çalışmada kullanılan parametreler ve birimleri

Parametre	Birim
İnsulin	$\mu\text{IU/mL}$
Total testesteron	ng/dL
DHEA-S	$\mu\text{g/dL}$
HDL	mg/dL
LDL	mg/ dL
Total Kolesterol	mg/ dL
TG	mg/ dL
TSH	$\mu\text{IU/mL}$
FSH	$\mu\text{IU/mL}$
LH	$\mu\text{IU/mL}$
Estradiol	pg/mL
Prolaktin	ng/mL
Glukoz	mg/dL
BMI	Kg/m^2
WHR	(Bel/kalça oranı)
Sistolik kan basıncı	mmHg
Diyastolik kan basıncı	mmHg
HbA1c	%

BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2010-Ekim 2013 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (N.K.Ü.T.F) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran PKOS tanısı almış 18-42 yaş arası 240 hasta ve PKOS tanısı almamış 116 kadın kontrol grubuna dahil edilerek toplam 356 olgu çalışmaya alındı. Tüm olguların dosya kayıtları incelendi. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. 240 kişilik hasta grubu kendi içinde alt fenotipleri temsilen 4 gruba ayrıldı. 149 hastadan oluşan 1.grup; [hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore + Polikistik over (HA+OA+PKO)] toplam hasta sayısının %62.1'ini oluşturdu. 2.grup; [hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore (HA+OA)] olan 32 hasta ile %13.3'lük kısmı oluşturdu. 3.grup ise [hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over (HA+PKO)] olan 27 hasta ile %11.3'lük kısmı oluşturdu. Son olarak 4.grup; [Polikistik over + oligo ve/veya amenore (PKO+OA)] olan 32 hasta ile %13.3'lük kısmı oluşturdu (Tablo 6).

Tablo 6: PKOS alt gruplarının sayı ve yüzdeleri oran dağılımı

GRUP	KİŞİ SAYISI	YÜZDE %
GRUP 1 (HA+OA+PKO)	149	62.1
GRUP 2 (HA+OA)	32	13.3
GRUP 3 (HA+PKO)	27	11.3
GRUP 4 (PKO+OA)	32	13.3
TOTAL	240	100

GRUP 1 (HA+OA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore+Polikistik over
GRUP 2 (HA+OA): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Oligo ve/veya amenore
GRUP 3 (HA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over,
GRUP 4 (PKO+OA): Polikistik over + oligo ve/veya amenore,

PKOS tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun klinik-laboratuvar ve demografik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 7). Kontrol grubunun yaş ortalaması (26.43±5.51), PKOS grubunun yaş ortalamasına (24.71±5.36) göre yüksek bulundu (p=0.005). Sistolik kan basınçları (SB) arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ancak diyastolik kan basıncı (DB) ortalama değerleri PKOS grubunda (70.01±9.53 mmHg), kontrol grubundan (72.28±9.94mmHg) yüksek bulundu (p=0.039). VKİ açısından değerlendirildiğinde; PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.066). WHR açısından PKOS grubunun ortalama değerleri (0.81±0.074) kontrol grubunun ortalama değerinden (0.76±0.071) yüksek bulundu (p<0.001).

Tablo 7:PKOS ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	PKOS N:240 (ort±sd)	KONTROL N:116 (ort±sd)	P
YAŞ (yıl)	24.71±5.36	26.43±5.51	0.005*
SB (mmHg)	111.22±12.57	110.3±13.34	0.893

DB (mmHg)	70.01±9.53	72.28±9.94	0.039*
VKİ (kg/m ²)	26.03±7.55	24.61±4.90	0.066
WHR	0.81±0.074	0.76±0.071	<0.001*

SB: sistolik basınç, DB: diyastolik basınç, VKİ: vücut kitle indeksi, WHR: bel kalça oranı (waist-to-hip ratio).

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. ort±sd: ortalama değer ± standart sapma.

Lipid profili bakımından da PKOS grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldı (**Tablo8**). Kolesterol ölçümleri ortalaması PKOS grubunda; 177.77±39.88 mg/dl, kontrol grubunda 174.34±36.80 mg/dl olarak saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.436). Trigliserid (TG) ölçüm ortalamaları; PKOS grubunda (105.82±60.62 mg/dl) olup, kontrol grubuna (85.46±36.79 mg/dl) göre yüksek bulundu (p=0.001*). LDL ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.439). Ancak HDL ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde; kontrol grubunun ortalaması (53.08±12.74 mg/dl), PKOS grubunun ortalamasından (47.92±12.23 mg/dl) yüksek bulundu (p<0.001*).

Tablo 8: PKOS ve kontrol gruplarının lipid profiline göre karşılaştırılması

LİPİD PROFİLİ	PKOS N:240 (ort±sd)	KONTROL N:116 (ort±sd)	P
KOLESTEROL (mg/dl)	177.77±39.88	174.34±36.80	0.436
TG (mg/dl)	105.82±60.62	85.46±36.79	0.001*
LDL (mg/dl)	110.53±32.48	116.51±110.14	0.439
HDL (mg/dl)	47.92±12.23	53.08±12.74	<0.001*

TG: trigliserid, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein.

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir.

ort±sd: ortalama değer ± standart sapma

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

PKOS ve kontrol grubu total testesteron, DHEAS ve LH/FSH gibi hormonal parametreler açısından da karşılaştırıldı (**Tablo 9**). Total Testesteronun (TT) ortalamaları PKOS grubunda (38.71±18.81 ng/dl), kontrol grubuna (29.33±11.92 ng/dl) göre yüksek bulundu (p<0.001). DHEAS ortalamaları; kontrol ve hasta grubunda sırasıyla 227.41±101.72 µg/dL, 200.58±86.57 µg/dL olarak saptandı ve PKOS grubunda daha

yüksek bulundu ($p=0.015$). LH/FSH oranı da karşılaştırıldı. PKOS grubu ortalaması 1.57 ± 0.99 , kontrol grubu ortalaması ise 0.96 ± 0.80 bulundu ($p<0.001$). PKOS grubunun ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

Tablo 9: PKOS ve kontrol gruplarının hormon parametrelerinin karşılaştırılması

HORMONLAR	PKOS N:240 (ort±sd)	KONTROL N:116 (ort±sd)	P
TT (ng/mL)	38.71±18.81	29.33±11.92	<0.001*
DHEAS (µg/dL)	227.41±101.72	200.58±86.57	0.015*
LH/FSH	1.57±0.99	0.96±0.80	<0.001*

TT: total testosteron, DHEAS: dihidroepiandrostenodion sülfat, LH: lüteinizan hormon, FSH: folikül stimülan hormon

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir.

ort±sd: ortalama değer ± standart sapma

$P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

PKOS ve kontrol grubu diabet parametreleri açısından değerlendirildi (Tablo 10). Glukoz değerleri ortalaması PKOS grubunda 90.36 ± 8.42 mg/dL ve kontrol grubunda 90.98 ± 8.16 mg/dL bulundu ($p=0.513$). 75 gr glukoz ile 2.saat tokluk glukoz ortalamaları ölçüldü. PKOS grubu ortalaması 102.21 ± 29.34 mg/dL ve kontrol grubu ortalaması 97.40 ± 25.91 mg/dL olarak bulundu ($p=0.133$). İnsulin değerleri ise PKOS grubunda ortalama 9.62 ± 7.99 µIU/mL olup kontrol grubunun ortalaması olan 7.13 ± 4.71 µIU/mL değerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.002$). HbA_{1c} değerleri de karşılaştırıldı ve PKOS grubu ortalaması ile kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.216$). HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında; PKOS grup ortalaması 2.22 ± 2.04 , kontrol grubu ortalaması 1.54 ± 1.14 olarak bulundu. PKOS grubu ortalaması HOMA-IR açısından kontrol grubu ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.001$).

Tablo 10: PKOS ve kontrol gruplarının diyabet parametreleri yönünden karşılaştırılması

DİYABET PARAMETRELERİ	PKOS N:240 (ort±sd)	KONTROL N:116 (ort±sd)	P
GLİKOZ (mg/dL)	90.36±8.42	90.98±8.16	0.513
TOKLUK GLİKOZ (mg/dL)	102.21±29.34	97.40±25.91	0.133
İNSULİN (µIU/mL)	9.62±7.99	7.13±4.71	0.002*
HbA _{1C} (%)	5.36±0.40	5.42±0.32	0.206
HOMA-IR	2.22±2.04	1.54±1.14	0.001*

HOMA-IR; Homeostasis model assessment for insülin resistance ((Açlık plazma glukozu (mg/dl) x Açlık plazma insülini (µIU/ml))/405)

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir.

ort±sd: ortalama değer ± standart sapma

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

PKOS hasta grubu kendi içinde 4 alt tipe ayrıldı. Bu alt tipleri de kendi aralarında klinik-laboratuar ve demografik özellikleri açısından karşılaştırdık. Yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı gibi demografik özelliklerini karşılaştırdık (Tablo 11). Yaş ortalaması 1., 2., 3., ve 4. grupta sırasıyla 24.55±5.20 (18-41), 24.18±5.45 (18-37), 27.03±6.38 (18-40) ve 24.06±4.75 (18-34) olarak bulundu. PKOS tanısı almış tüm hasta

grubu yaş ortalaması 24.71 ± 5.36 (18-41) olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.111$). Sistolik kan basınçları 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 109.06 ± 11.77 mmHg, 115.31 ± 13.19 mmHg, 115.18 ± 14.51 mmHg, 113.9 ± 12.09 mmHg olup, tüm PKOS grubunda ise 111.22 ± 12.57 mmHg olarak bulundu. Sistolik kan basınçları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ($p=0.007^*$). Ortalama diastolik kan basıncı; 1., 2., 3., ve 4. grupta sırasıyla 68.52 ± 9.05 mmHg, 73.75 ± 9.06 mmHg, 73.14 ± 10.1 mmHg ve 70.56 ± 10.41 mmHg olup, tüm PKOS grubunda 111.22 ± 12.57 mmHg olarak saptandı. Diyastolik kan basınçlarının PKOS alttipleri arasındaki karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.008^*$). WHR ortalamaları 1., 2., 3., ve 4. grupta sırasıyla 0.81 ± 0.08 , 0.81 ± 0.06 , 0.79 ± 0.06 ve 0.80 ± 0.05 olup PKOS tanısı almış tüm hasta grubunda 0.81 ± 0.074 olarak bulundu ($p=0.604$). VKİ ortalamaları 1., 2., 3., ve 4. grupta sırasıyla 25.98 ± 8.17 , 24.74 ± 8.20 , 26.62 ± 5.00 ve 27.04 ± 5.50 olup PKOS tanısı almış tüm hasta grubunda 26.03 ± 7.55 olarak bulundu ($p=0.646$).

Tablo 11: PKOS hasta grubu alt tipleri demografik özelliklerinin karşılaştırılması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	1.ALT TİP (HA+OA+PKO) n:149 (ort±sd)	2.ALT TİP (HA+OA) n:32 (ort±sd)	3.ALT TİP (HA+PKO) n:27 (ort±sd)	4.ALT TİP (PKO+OA) n:32 (ort±sd)	P
YAŞ (yıl)	24.55 ± 5.20	24.18 ± 5.45	27.03 ± 6.38	24.06 ± 4.75	0.111
SİSTOLİK KAN BASINÇ (mmHg)	109.06 ± 11.77	115.31 ± 13.1 9	115.18 ± 14.51	113.9 ± 12.09	0.007*
DİYASTOLİK KAN BASINÇ (mmHg)	68.52 ± 9.05	73.75 ± 9.06	73.14 ± 10.1	70.56 ± 10.41	0.008*
WHR	0.81 ± 0.08	0.81 ± 0.06	0.79 ± 0.06	0.80 ± 0.05	0.604
VKİ (kg/m ²)	25.98 ± 8.17	24.74 ± 8.20	26.62 ± 5.00	27.04 ± 5.50	0.646

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir.

ort±sd: ortalama değer ± standart sapma

ANOVA, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

(HA+OA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore+Polikistik over

(HA+OA): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Oligo ve/veya amenore

(HA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over,

(PKO+OA): Polikistik over + oligo ve/veya amenore,

PKOS hasta grubu alt tipleri lipid profiline göre karşılaştırıldı (Tablo 12). Trigliceridin 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 110.70±62.70 mg/dl, 100.15±55.45 mg/dl, 97.00±76.07 mg/dl ve 96.23±36.30 mg/dl olarak saptandı. Tüm PKOS hastalarının ortalaması ise 105.82±60.62 mg/dl olarak saptandı (p=0.457). Kolesterol değerleri karşılaştırıldığında 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 178.26±40.78 mg/dl, 174.89±39.00 mg/dl, 178.36±43.50 mg/dl ve 177.85±34.74 mg/dl olarak saptandı. PKOS tanısı almış tüm hasta grubunda ise; 177.77±39.88 mg/dl olarak saptandı ve aralarında fark bulunmadı (p=0.979). LDL'nin 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 111.59±35.21 mg/dl, 108.81±30.50 mg/dl, 108.08±24.28 mg/dl ve 109.41±27.84 mg/dl olup tüm hasta PKOS grubunda ise 110.53±32.48 mg/dl olarak saptandı ve aralarında fark saptanmadı (p=0.932). Son olarak HDL değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldı. Grup 1 için; 47.26±12.34 mg/dl sonucu, grup 2 için; 46.56±11.78 mg/dl, grup 3 için; 53.12±12.54 mg/dl ve grup 4 için; 47.96±11.30 mg/dl olup tüm PKOS tanılı grup için; 47.92±12.23 mg/dl değerleri saptandı (p=0.127).

Tablo 12:PKOS hasta grubu alt tipleri lipid profiline göre karşılaştırılması

LİPİD PROFİLİ	1.ALT TİP HA+OA+PKO n:149 (ort±sd)	2.ALT TİP (HA+OA) n:32 (ort±sd)	3.ALT TİP (HA+PKO) n:27 (ort±sd)	4.ALT TİP (PKO+OA) n:32 (ort±sd)	P
TG (mg/dl)	110.70±62.70	100.15±55.45	97.00±76.07	96.23±36.30	0.457
KOLESTEROL (mg/dl)	178.26±40.78	174.89±39.00	178.36±43.50	177.85±34.74	0.979
LDL (mg/dl)	111.59±35.21	108.81±30.50	108.08±24.28	109.41±27.84	0.932
HDL (mg/dl)	47.26±12.34	46.56±11.78	53.12±12.54	47.96±11.30	0.127

--	--	--	--	--	--

TG: trigliserid, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein.

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir.

ort±sd: ortalama değer ± standart sapma

ANOVA, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

(HA+OA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore+Polikistik over

(HA+OA): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Oligo ve/veya amenore

(HA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over,

(PKO+OA): Polikistik over + oligo ve/veya amenore,

PKOS hasta grubu alt tipleri arasında total testesteron, DHEAS ve LH/FSH gibi hormonal parametrelerinin karşılaştırılması yapıldı (Tablo 13). Total testesteron (TT) değerleri 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 40.66±17.68 ng/mL, 35.47±20.13 ng/mL, 38.30±22.26 ng/mL ve 33.47±18.75 ng/mL olarak saptandı. PKOS tanısı almış tüm hasta grubunda 38.71±18.81 ng/mL olarak bulundu (p=0.172). DHEAS sonuçlarının değerlendirilmesi de yapıldı. DHEAS 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 235.68±95.35 µg/dL, 226.69±95.49 µg/dL, 229.36±142.09 µg/dL ve 187.97±91.50 µg/dL olarak saptandı. PKOS tanısı almış tüm hasta grubu ortalaması ise 227.41±101.72 µg/dL olarak bulundu (p=0.121). LH/FSH oranları 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 1.67±1.10, 1.37±0.87, 1.28±0.74 ve 1.56±0.67 olarak saptandı. PKOS tanısı almış tüm hasta grubu ortalaması ise 1.57±0.99 olarak saptandı (p=0.160).

Tablo 13: PKOS hasta grubu alt tipleri hormon değerlerinin karşılaştırılması

HORMONLAR	1.ALT TİP (HA+OA+PKO) n:149 (ort±sd)	2.ALT TİP (HA+OA) n:32 (ort±sd)	3.ALT TİP (HA+PKO) n:27 (ort±sd)	4.ALT TİP (PKO+OA) n:32 (ort±sd)	P
TT (ng/mL)	40.66±17.68	35.47±20.1 3	38.30±22.26	33.47±18.75	0.172
DHEAS (µg/dL)	235.68±95.35	226.69±95. 49	229.36±142.0 9	187.97±91.50	0.121
LH/FSH	1.67±1.10	1.37±0.87	1.28±0.74	1.56±0.67	0.160

TT: total testesteron, DHEAS: dihidroepiandrostenodion sülfat, LH: lüteinizing hormon, FSH: Follikül stimulan hormon

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir.

ort±sd: ortalama değer ± standart sapma

ANOVA, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

(HA+OA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore+Polikistik over

(HA+OA): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Oligo ve/veya amenore

(HA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over,

(PKO+OA): Polikistik over + oligo ve/veya amenore,

PKOS grubu alt tiplerinin insülin direnci parametreleri yönünden karşılaştırılması yapıldı (Tablo 14). Açlık glukoz değerleri 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 90.49±9.10 mg/dL, 89.42±6.78 mg/dL, 90.33±9.28 mg/dL ve 90.70±5.72 mg/dL olarak saptandı (p=0.923). 75 gr glukoz ile yapılan 2.saat tokluk glukoz değerleri 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 102.23±30.65 mg/dL, 102.58±33.62 mg/dL, 100.37±20.86 mg/dL ve 103±25.61 mg/dL olarak saptandı (p=0.984). İnsulin değerleri 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 10.25±8.94 µIU/mL, 8.24±5.92 µIU/mL, 6.93±4.35 µIU/mL, 10.30±6.98 µIU/mL olarak saptandı (p=0.160). HOMA-İR değerleri 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla 2.40±2.35, 1.84±1.36, 1.58±1.04 ve 2.32±1.58 olarak saptandı (p=0.170). Ayrıca HbA_{1c} değerleri 1., 2., 3., ve 4. grup ortalamaları sırasıyla % 5.35±0.42, % 5.22±0.36, % 5.40±0.34 ve % 5.52±0.34 olarak bulundu ve sonuçlar arası fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.028).

Tablo 14: PKOS grubu alt tipleri insülin direnci parametrelerinin karşılaştırılması

İNSULİN DİRENCİ	1.ALT TİP (HA + OA + PKO) n:149 (ort±sd)	2.ALT TİP (HA+OA) n:32 (ort±sd)	3.ALT TİP (HA+PKO) n:27 (ort±sd)	4.ALT TİP (PKO+OA) n:32 (ort±sd)	P
GLİKOZ (mg/dL)	90.49±9.10	89.42±6.78	90.33±9.28	90.70±5.72	0.923
TOKLUK GLİKOZ (mg/dL)	102.23±30.65	102.58±33.6 2	100.37±20.86	103±25.61	0.984
İNSULİN (µIU/mL)	10.25±8.94	8.24±5.92	6.93±4.35	10.30±6.98	0.160
HbA _{1c} (%)	5.35±0.42	5.22±0.36	5.40±0.34	5.52±0.34	0.028*

HOMA-IR	2.40±2.35	1.84±1.36	1.58±1.04	2.32±1.58	0.170
---------	-----------	-----------	-----------	-----------	-------

HOMA-IR; Homeostasis model assessment for insülin resistance ((Açlık plazma glukozu (mg/dl) x Açlık plazma insülini (µIU/ml))/405)

*: Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu grubu göstermektedir.

ort±sd: ortalama değer ± standart sapma

ANOVA, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

(HA+OA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore+Polikistik over

(HA+OA): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Oligo ve/veya amenore

(HA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over,

(PKO+OA): Polikistik over + oligo ve/veya amenore,

HbA1c'nin, PKOS alt tipler arasındaki karşılaştırma sonucunda; 2.grup olan (HA+OA)'nin 4.grup olan (PKO+OA)'dan daha düşük HbA_{1C} seviyesine sahip olduğu saptandı (p=0.019*). Sistolik kan basıncının alt tipler arasındaki karşılaştırmasında; 1.grup olan HA+OA+PKO olgularında 2.grup olan HA+OA olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.059). Diğer alt gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Gruplar arasında diyastolik kan basıncı incelendiğinde 1.grup olan HA+OA+PKO'u, 2.grup olan HA+OA'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0.027). Diğer alt gruplar arasında anlamlı farklılıklar izlenmedi. Ayrıca PKOS alt tiplerinin kendi aralarında yapılan karşılaştırılmasında: yaş, WHR, TG, kolesterol, LDL, HDL, TT, DHEAS, LH/FSH, glukoz, tokluk glukoz, insülin ve HOMA-IR parametreleri açısından aralarında anlamlı farklılık izlenmedi.

TARTIŞMA

PKOS, reproduktif dönemdeki kadınların %5-10'unda görülen en sık tanı alan endokrinopatilerden biri olup; oligoanovulasyon, adet düzensizliği ve androjen yüksekliği ile karakterizedir (8).

Çalışmamıza polikliniğimize başvuran PKOS tanısı almış 18-42 yaş arası 240 hastayı ve PKOS tanısı almamış 116 sağlıklı kadını kontrol grubuna dahil ederek toplamda 356 kadını kayıtlı dosyalar üzerinden retrospektif olarak inceledik. 240 kişilik hasta grubunu kendi içinde 4 fenotipi temsilen alt gruplara ayırdık. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore + Polikistik over (HA+OA+PKO) özelliklerini taşıyan 1.gruba 149 hasta dahil edildi ve toplam hasta sayısının %62.1'ini oluşturdu. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore (HA+OA) özelliklerini taşıyan 2.Gruba 32 hasta dahil edildi ve toplam hasta sayısının %13.3'ünü oluşturdu. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over (HA+PKO) özelliklerine sahip 3.gruba ise 27 hasta alındı ve toplam hasta sayısının %11.3'ünü oluşturdu. Son olarak 4.grup Polikistik over + oligo ve/veya amenore (PKO+OA) 32 hasta ile toplam hasta sayısının %13.3'ünü oluşturdu. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da, en yaygın PCOS fenotipi; fenotip 1 (HA+OA+PKO) olarak saptandı (171-173).

PKOS hastalarında diğerk önemli kriterler VKİ ve WHR'dir. Özellikle santral obezite, metabolik sendromun önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (174).

Çalışmamızda WHR değerlerine bakıldığında kontrol grubuna göre PKOS'lu hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna rağmen alt tipler kendi aralarında değerlendirildiğinde WHR yönünden anlamlı fark izlenmemiştir. Panidis ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada farklı PKOS fenotiplerinde insülin direnci ve endokrin karakterleri incelenmiştir. 1212 kadın PKOS grubuna alınmış ve 254 sağlıklı kadın da kontrol grubuna alınmıştır. Fenotip 1 de PKO+OA+HA, 2.fenotip OA+HA, 3.fenotip HA+PKO ve 4.fenotip ise OA+PKO özelliklerini taşıyan hastalardan oluşturulmuştur. Toplam hasta dağılımı 1.grup; yüzde 48.2, 2.grup; yüzde 30.7, 3.grup; yüzde 9.7 ve 4.grup ise; yüzde 11.4 şeklinde oluştu. Vücut kitle indeksi açısından 4 grupta da farklılık çıkmamıştır. Fenotip 1 ve 2 deki obez ve obez olmayan her iki grupta da kontrol grubuna göre daha fazla insülin direnci olduğu bulunmuştur. Fenotip 4'te ise sadece obez grubunda insülin direncinden söz edilmiş. Fenotip 3'de ise obez ve obez olmayan her iki grupta da insülin direnci görülmemiştir. Obez fenotip 1 insülin rezistansı açısından fenotip 2 ve 3 den daha fazla dirençlidir. Fenotip 4 ise fenotip 3'ten daha fazla insülin direncine sahiptir. Fenotip 1ve 3'te obez olan ve obez olmayan her iki grup dahil androjen seviyeleri açısından fenotip 4 ten daha fazla düzeydedir. Bunun yanında obez olmayan fenotip 1'deki androjen seviyeleri fenotip 2'den daha fazladır (175). Çalışmamızda VKİ açısından inceleme yaptığımızda PKOS grubunda daha yüksek değerler saptanmış, PKOS alt grupları arasında 3. ve 4. grup diğerlerine göre daha yüksek VKİ'ne sahip olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda diabet parametreleri incelendiğinde glikoz değerleri PKOS ve kontrol grubunda birbirine yakın izlendi. Tokluk glikoz değerleri açısından da iki grup arasında fark izlenmedi. Ancak PKOS grubu insülin değerleri ve HOMA-IR değerleri açısından kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde saptandı ve insülin direnci açısından fark anlamlı olarak yüksek bulundu. Alt fenotipler arasında ki değerleri incelediğimizde ise glikoz ve tokluk glikoz değerleri eşit düzeyde saptandı. Ancak 1. ve 4.grupta insülin ve HOMA-IR seviyeleri diğer 2 alt gruba göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunu 4. grubun VKİ değerlerinin diğer alt gruplarından yüksek olmasına bağlayabiliriz. PKOS grubunda insülin direncini tespit edebilmemize rağmen alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptayamadık. Bizden farklı olarak daha önce yayınlanmış raporlara göre fenotip 1 ve fenotip 2'nin her ikisinin birden insulin direnci daha yüksek saptanmış (171,173,176,177). Shroff ve arkadaşlarının inceledikleri çalışmalarında da fenotip 1'li kilolu/obez kadınların dolaşımlarındaki androjen seviyeleri fenotip 2 grubundaki kadınlarınkinden daha yüksek bulunmuş ki düşük QUICKI değerlerinin de kanıtladığı gibi fenotip 1 grubundakilerde fenotip 2 grubuna göre daha yüksek insulin direnci izlenmiştir (172).

Çalışmamızda lipit profilini incelediğimizde PKOS grubunda trigliserit seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. HDL seviyeleri ise kontrol grubuna göre PKOS grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. Ancak lipit parametreleri açısından PKOS alt tipler arasında anlamlı fark izlenmedi. Yine de kolesterol, TG, LDL değerleri bakımından 1.fenotipte diğer fenotiplere göre yüksek, HDL değeri ise diğer alt fenotiplere göre daha düşük olarak saptandı. Kardiovasküler hastalık riski açısından baktığımızda; PKOS grubunda riskin arttığı, ancak alt gruplar arasında hangi tipin daha riskli olduğu sorusunun cevabına bizim çalışmamızda ulaşamadık.

Dilbaz ve ark. PKOS fenotiplerindeki kardiovasküler hastalık risk karakterlerini inceledikleri yazılarında; 139 kadın PKOS hasta grubuna alınmış. Grup 1 OA+PKO özellikli 34 hastadan, 2.grup HA+OA özellikli 30 hastadan, 3.grup HA+PKO özellikli 32 hastadan ve 4.grup HA+OA+PKO özelliklerine sahip 43 hastadan oluşturulmuş. Grup 1 toplam hasta sayısının %24.4'ünü grup 2 %21.5'ini, grup 3 %23.1'ini ve grup 4 ise %30.9'unu oluşturmuştur. En düşük Karotis intima media kalınlığı grup 3'te görülmüş. En düşük LDL, total kolesterol ve VKİ grup 3'te olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. CRP seviyeleri tüm gruplarda eşit bulunmuş. BMI ve WHR ikisi birden yaşla pozitif korele olarak görülmüştür. LDL ve BMI ikisi de WHR ile pozitif korele olmasına rağmen, HDL ile negatif yönde korele olarak bulmuşlardır (178).

Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basınçlarına baktığımızda PKOS alt tipleri arasında sistolik ve diyastolik basınçlar arasında fark izlendi. 2.grup ve 3.grupta diğer gruplara göre yüksek sistolik ve diyastolik basınç değerleri izlendi. LH/FSH oranlarına baktığımızda ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı bir artış olduğunu bulduk. Ancak PKOS alt gruplar arasında yaptığımız incelemede 1.grup ve 4.grupta LH/FSH oranlarında artış izlenmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Welt ve ark.nın Rotterdam kriterlerine göre PKOS alt fenotiplerinin metabolik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında; 418 PKOS'lu kadından oluşan

hasta grubu ve 64 sağlıklı kadın verilerini karşılaştırmışlar. Hasta grubu 4 alt tipe ayrılmıştır. 1.grup %71'lik PKO+OA+HA özellikli 298 hastadan, 2.grup %2'lik HA+OA özellikli 7 hastadan, 3.grup %18'lik PKO+HA özellikli 77 hastadan ve 4.grup ise %9'luk PKO+OA özellikli 36 kişiden oluşturulmuştur. Sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiş. OA+ HA olan 2.grup ile HA+PKO olan 3.gruptaki kadınlar arasında ağırlık, BMI ve WHR benzer olarak saptanmışlardır. 2.grup ve 4.grupta LH ve LH/FSH oranlarını kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar. 2.grupta, 3.gruba göre daha yüksek LH ve LH/FSH oranları saptamışlar. FSH oranları tüm gruplar da benzer değerlerde bulmuşlar. İnsulin direnci açısından, insulün düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri karşılaştırıldığında; 2.grupta 3.gruptan daha yüksek seviyelerde olduğunu gözlemişlerdir. HDL, LDL, kolesterol ve trigliserid seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemişler (179).

Guastella ve ark. tarafından yapılan çalışmada; 382 PKOS'lu hasta grubu ve 85 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Tip 1 olan PKO+HA+OA grubuna 206 hasta (%53.9) alınmış. Tip 2 olan HA+OA grubuna 34 hasta (%8.9), Tip 3 olan HA+PKO grubuna 110 hasta (%28.8) ve Tip 4 olan PKO+OA grubuna ise 32 hasta (%8.9) alınmış. Tip 1 ve tip 2 grupları BMI, bel ölçüsü, Ferrman-Gallwey skoru, testesteron ve insulün seviyeleri tip 3, tip 4 ve kontrol grubuna göre yüksek, QUICKI değeri yönünden ise aksine düşük bulunmuş. DHEAS seviyeleri açısından ise tip 1 ve tip 2 grupta kontrol ve tip 4'e göre daha yüksek saptanmış. Tip 1 ve tip 2'nin farklı olduğu tek değer ise LH, LH/FSH olarak saptanmış. Tip 1 seviyesi istatistiksel olarak tip 2'den yüksek bulunmuş (173). Welt ve ark. tarafından yapılan çalışmada; LH seviyelerinin tüm alt fenotiplerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunurken, FSH oranları tüm gruplarda birbirine benzer olarak saptanmış (179). Chae ve ark.nın çalışmasında da tüm PKOS hastalarında yüksek LH seviyeleri tespit edilmiş (180).

Carmina ve ark. tarafından yapılan ve toplam 290 PKOS'lu hastanın alt fenotiplere ayrıldığı çalışmada; klasik PKOS'lu olan kadınların, diğer gruplara göre daha yüksek androjen düzeyleri, insülin ve insülin direncine sahip olduğu bulunmuştur (181). Pehlivanov ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da klasik form PKOS gruplarında (HA+OA+PKO ve HA+OA) diğer PKOS gruplarına göre daha fazla hiperandrojenemi ile beraber daha fazla insülin direncinin olduğu görülmüştür (182). Moran ve ark. tarafından

yapılan derlemede PKOS subtipleri 4 gruba ayrılmıştır: Grup A; HA+OA+PKO, Grup B;HA+OA, Grup C;HA+PKO, Grup D;OA+PKO. NIH kriterleri varlığına göre ise grup A ve B'yi NIH PKOS ve grup C ve D'yi NIH olmayan PKOS diye ikiye ayırmışlar. NIH PKOS hastaları obezite, abdominal obezite, insülin direnci (IR), tip 2 DM ve KVH için risk faktörleri açısından NIH olmayan ovulatuvar (grup C) ve NIH olmayan non-hiperandrojenik PKOS hastalar (grup D) ile karşılaştırıldığında; daha yüksek riskli oldukları görülmüştür. Metabolik özellikleri arasındaki bu farklılıklar genellikle fenotipler arasındaki mevcut total ve abdominal obezite derecesiyle ilişkilendirilmiştir. Grup C ve D PKOS hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla metabolik anormalliklerin varlığını düşündüren kanıtların varlığı; PKOS hastalarındaki abdominal yağlanma dereceleri ile ilgili olduğu görülmüştür. Grup C'nin grup D'den daha az olumsuz metabolik profil ile ilişkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamış (183).

Shroff ve ark. tarafından PKOS'un yeni alt tiplerindeki metabolik komplikasyon risklerinin araştırıldığı çalışmada; 258 PKOS tanımlı kadın ve 110 sağlıklı kadın kontrol gruplarına alınmıştır. Grup 1; %58 ile PKO+HA+OA, grup 2; %14 ile OA+HA, grup 3; %14 ile HA+PKO, son olarak grup 4; %13 ile OA+PKO olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci hakkında bakılan insülin seviyeleri, QUICKI hesaplama ortalamaları ve glikoz düzeyleri 4 fenotipte de benzer bulunmuş. HOMA-IR düzeyleri açısından da 4 alt grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiş. Kolesterol düzeyleri de 4 fenotipte anlamlı düzeyde farklılık yaratmamış. Trigliserid ortalamalarına bakıldığında fenotip 1'in düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek görülmesi anlamlı bulunmuş. HDL düzeyleri ise fenotip 1 ve 3'te kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük izlenmiş (184).

Çalışmamızda da TG seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olmasına rağmen alt tipler arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Chae ve ark. tarafından yapılan çalışmada; TG seviyeleri hiperandrojenemisi olan PKOS'lu grupta hiperandrojenemisi olmayan gruba göre daha yüksek seviyede olduğu izlenmiş (180). Shroff ve ark. tarafından yapılan çalışmada kolesterol ile ilgili olarak alt fenotipler ile kontrol grubu arasında bir fark izlenmemesine rağmen TG düzeyi en yüksek HA+OA fenotipinde bulunurken diğer PKOS fenotiplerinde de kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuş (172).

Denusa ve ark. tarafından yapılan çalışmada; bel çevresi, trigliserid, ve HOMA-IR değerleri, VKİ için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile klasik PKOS grubunda anlamlı

olarak daha yüksek bulunmuş. Metabolik sendrom sıklığı klasik PKOS'da; hirsut PKOS ve izole hirsut grubuna göre 3 kat daha yüksek sıklıkta izlenmiş ki, yüzdeleri klasik PKOS için %31.3, hirsut PKOS için %11.9 ve izole hirsut için % 9 değerlerinde bulunmuş. Kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik faktörler açısından hirsut PKOS ile izole hirsut grubu arasında hiçbir fark izlenmemiş. Kilolu ve obez kadınlar incelendiğinde ise; hirsut PKOS ve izole hirsut grubu ikisi birden kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (185). Fenotip 4'ün PKOS'a ait olup olmadığı, halen devam eden bir tartışma konusudur (6,20,186,187).

Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS için vazgeçilmez kriterlerinin en önde gelenidir. Hiperandrojenizmin yer almadığı fenotip olarak bilinen PKO+OA fenotipi birçok yönden diğer alt fenotiplerden farklı olduğu gibi, özellikle metabolik sendrom ve insülin direnci açısından değerlendirildiğinde diğer fenotiplerden belirgin olarak farklı bulunmakla beraber kontrol grubu ile benzer bulgular sergilemektedir (172).

Yaptığımız bu çalışmada, 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre oluşan farklı PKOS fenotiplerinde kardiyovasküler risk ve insülin parametrelerinin karşılaştırılmasını değerlendirdik. Daha önce yapılan bir çok çalışmada yeni oluşan HA+PKO ve PKO+OA fenotiplerinin metabolik profil yönünden PKOS'u temsil edip etmediği araştırılmış ve özellikle de hiperandrojenizmi olmayan fenotip olan PKO+OA grubu, hafif PKOS olarak değerlendirilmiştir. Tanısı hala net olmayan PKOS'un, insülin direnci, hiperlipidemi, tip 2 DM ve KVH gibi heterojen etyolojili birçok hastalıkla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda farklı PKOS fenotiplerinde kardiyovasküler risk ve insülin parametrelerinin karşılaştırılması ile fenotipler arasında fark olup olmadığını yorumlamaya çalıştık. PKOS ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunsa da PKOS alttipleri arasında çok fazla fark bulunamamış olmasını hasta ve kontrol dağılımındaki demografik özelliklerin uyuşmamasına, eşleşmelerin birebir olmamasına ve alttipler arasındaki dağılımın oransal olarak farklı gruplanmış olmasına bağlanabilir. Fenotipler arasındaki farklılıkların ayrımı için hasta sayısının daha çok olduğu daha geniş çalışmalara gerek duyulduğunu söyleyebiliriz.

SONUÇ

1. Çalışmamıza Rotterdam European Society for Human Reproduction and Embryology [ESHRE] ve American Society for Reproductive Medicine [ASRM] tanı kriterlerine göre; 18-42 yaş arası PKOS tanısı almış toplam 240 kadın, PKOS hasta grubuna ve 116 sağlıklı kadın, kontrol grubuna alındı.
2. Hasta grubundaki 240 kadın alt fenotipleri temsilen 4 gruba ayrıldı. 149 hastadan oluşan 1.grup; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore + Polikistik over (HA+OA+PKO) hastaların %62.1'ini, 2.Grup; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore (HA+OA) 32 hasta ile %13.3'ünü, 3.grup; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over (HA+PKO) ise 27 hasta ile %11.3'ünü, son olarak 4.grup; Polikistik over + oligo ve/veya amenore, (PKO+OA) 32 hasta ile %13.3'ünü oluşturdu.
3. VKİ seviyeleri karşılaştırıldığında; PKOS grubu ile kontrol grubu arasında ve alt tipler kendi aralarında karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık izlenmedi.
4. WHR(bel kalça oranı) seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. PKOS alt tipleri arasında yapılan karşılaştırma da ise anlamlı farklılık izlenmedi.

5. Kolesterol ve LDL seviyeleri hem PKOS grubunda hem de kontrol grubunda benzer olarak bulundu. Alt tipler incelendiğinde de anlamlı farklılık bulunmadı.
6. TG, PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. HDL seviyeleri ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak izlendi.
7. Total testosteron, DHEAS ve LH/FSH oranları karşılaştırıldığında; PKOS grubu değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı yüksek bulundu. PKOS alt tipler arasında ise farklılık izlenmedi.
8. Glikoz ve tokluk glikoz değerleri; PKOS ve kontrol grubunda anlamlı farklı düzeyde izlenmezken alt tipler arasında da anlamlı farklılık izlenmedi.
9. HBA1C değerleri PKOS alt tipleri arasında anlamlı derecede farklı izlendi. 2.grup olan (HA+OA)değeri 4.grup olan (PKO+OA)'dan daha düşük bulundu ve p değeri 0.019 sonucuna bakılarak anlamlı olduğu bulundu. PKOS grubu ile kontrol grubu arasında ise anlamlı farklılık izlenmedi.
10. İnsulin ve HOMA-IR değerleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Alt tipler arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı.
11. PKOS hasta grubu alt tipleri ve kontrol grubu metabolik sendrom yüzdeleri ve anlamlılık değerleri hesaplandı. Metabolik sendrom varlığı yüzdelere bakıldığında; %22.1 ile 1.grupda (HA+OA+PKO) en yüksek seviyede ve %9.4 ile en düşük seviyede 4.grupda (PKO+OA) olduğu bulundu. Kontrol grubunda ise bu oran %14.7 olarak bulundu.
12. Sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri 1.grup da 2.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerlerde hesaplandı.
13. Yaptığımız bu çalışmada; PKOS ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunsa da PKOS alt tipleri arasında çok fazla fark bulunamamış olmasını hasta ve kontrol grubu dağılımındaki demografik özelliklerin uyuşmamasına ve alt tipler arasındaki dağılımın oransal olarak farklı gruplanmış olmasına bağlıyoruz.
14. Çalışmamızın sonucunda PKOS grubu yaş, diyastolik basınç, HDL, WHR, TG, TT, DHEAS, LH/FSH, insulin ve HOMA-IR seviyeleri ile kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. PKOS alt tiplerine bakıldığında ise; 4.grup HBA1C yönünden 2.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca sistolik ve

diyastolik kan basıncı seviyeleri 1.grup da 2.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerlerde bulundu.



ÖZET

AMAÇ

PKOS, en sık görülen endokrinopatilerden biridir ve reproduktif dönemdeki kadınların %5-10'unda rastlanmaktadır. PKOS heterojen bir hastalık olup kronik oligo-anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. Bu çalışmada yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre farklı polikistik over sendromu fenotiplerinde kardiovasküler risk ve insülin parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR ve METOD

Çalışmaya (18-42 yaş arasında) 240 PKOS'lu hasta ve 116 sağlıklı kadın alındı. PKOS hasta grubunu 4 gruba ayırdık; 1.Grup: ultrasonografide polikistik overler + oligo ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA+PKO) olan, 2.grup: oligomenore ve/veya anovulasyon + klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA) olan grubundan oluşturuldu. 3grup; klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm + ultrasonografide polikistik overler (HA+PKO) bulguları olan grubundan oluşturuldu. 4.grup; oligomenore ve/veya anovulasyon + ultrasonografide polikistik overler (PKO+OA) bulguları olan grubundan oluşturuldu. Tüm hastaların VKİ'leri (kg/m²) ve WHR hesaplandı. 12 saatlik açlık

sonrasında, açlık glukozu, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla OGTT, glukoz ve insülin cevaplarına bakıldı. HOMA skoru hesaplandı. Menstrüel siklusun folliküler fazında; tiroid stimulan hormon, prolaktin, dehidroepiandrosteron sülfat, follikül stimulan hormon, lüteinizing hormon, östradiol, total testosteron seviyeleri ölçüldü. Tüm hastalar over ultrasonografisi ile PKO morfolojisi açısından değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2010-Ekim 2013 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (N.K.Ü.T.F) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran PKOS tanısı almış 18-42 yaş arası 240 hasta ve PKOS tanısı almamış 116 sağlıklı kadın kontrol grubuna dahil edilerek, toplam 356 olgu çalışmaya alındı. 240 kişilik hasta grubu kendi içinde alt fenotipleri temsilen 4 gruba ayrıldı. 149 hastadan oluşan 1.grup; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore + Polikistik over (HA+OA+PKO) toplam hasta sayısının %62.1'ini, 32 hastadan oluşan 2.grup; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore (HA+OA) %13.3'ünü, 27 hastadan oluşan 3.grup; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over (HA+PKO) %11.3'ünü ve 32 hastadan oluşan 4.grup; Polikistik over + oligo ve/veya amenore (PKO+OA) ise %13.3'ünü oluşturdu. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş, diyastolik kan basıncı ve HDL düzeyleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Yine PKOS ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; WHR, TG, TT, DHEAS, LH/FSH oranı, insulin ve HOMA-IR düzeyleri istatistiksel olarak PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

HbA_{1c}'nin, PKOS alt tipler arasında karşılaştırıldığında; 2.grup olan (HA+OA)'nin 4.grup olan (PKO+OA)'dan daha düşük HbA_{1c} seviyesine sahip olduğu saptandı (p=0.019*). Sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri 1. grupta, 2. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük değerlerde hesaplandı.

SONUÇ

PKOS grubu yaş, diyastolik basınç, HDL, WHR, TG, TT, DHEAS, LH/FSH, insulin ve HOMA-IR seviyeleri bakımından kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. PKOS alt tiplerine bakıldığında; 4.grup HbA_{1c} yönünden 2.gruba göre

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri 1.grup da; 2.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.

ANAHTAR KELİMELER

PKOS alttipleri insülin direnci, PKOS alttipleri kardiyovasküler hastalık riski

SUMMARY

AIM

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequently seen endocrinological disorder and it is seen %5-10 of women during reproductive age. PCOS is a heterogenous disease that is characterized with menstrual irregularities, chronic anovulation and hyperandrogenism. In the present study we aimed to compare parameters of the Cardiovascular disease risk factors and Insulin resistance of PCOS' subgroups based on revised Rotterdam diagnostic criterias.

MATERIALS and METHODS

116 healthy women and 240 women with PCOS (18 to 42 years old) were enrolled into the study. We divided 240 women with PCOS into 4 groups. Group 1; the patients with oligomenorrhea and/or anovulation with biochemical hyperandrogenemia and/or hyperandrogenism with polycystic ovaries (HA+OA+ PCO). Group 2; the patients with biochemical hyperandrogenemia and/or hyperandrogenism with oligomenorrhea and/or

anovulation (HA+OA). Group 3; the patients with oligomenorrhea and/or anovulation with polycystic ovaries(HA+PKO) Group 4; the patients with oligomenorrhea and/or anovulation with polycystic ovaries (PKO+OA). Body mass index (kg/m²) and waist to hip ratios(WHR) were calculated in all study patients. Fasting glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, triglyceride levels and hepatic functions tests were measured after 12 hours fasting. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed to evaluate the responses of glucose and insulin and homeostasis model assessment (HOMA) scores were calculated in order to evaluate insulin resistance in all study patients. In the follicular phase of a menstrual cycle cortisol, thyroid stimulating hormone, prolactin, dehydroepiandrosterone sulfate, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and total testosterone levels were measured. Ovarian ultrasonography was performed on all study patients to define PCO morphology.

RESULTS

Between January 2010-October 2013, in Namik Kemal University Faculty of Medicine (NKÜ.TF) Obstetrics and Gynecology Clinic, 240 PCOS patients who are 18-42 years old and 116 healthy women in the control group were included a total of 356 women in our study. 240 people in its own sub-group of patients were divided into 4 groups representing phenotypes. Group 1 which has hyperandrogenism and / or hyperandrogenic + oligo and / or polycystic ovary + amenorrhea (HA + OA + PCO) and consisting of 149 patients was 62% of the total number of patients. Group 2; hyperandrogenism and / or hyperandrogenemia + Oligo and / or amenorrhea (HA + OA) occurred in 13.3% with 32 patients. Group 3 hyperandrogenism and / or polycystic ovarian hyperandrogenism + (HA + PCO) occurred in 11.3% with the 27 patients. Finally, group 4 Polycystic ovary + oligo- and / or amenorrhea (PCO + OA) with 13.3% occurred in 32 patients. PCOS and control groups compared to age, diastolic blood pressure and HDL levels were significantly higher in the control group . Again PCOS group compared with the control group, it is seen that WHR, TG, TT, DHEAS, LH / FSH ratio, insulin and HOMA-IR levels were statistically significantly higher in PCOS group. PCOS compared subtypes in itself was significant in HbA1C levels and group 4 is statistically significantly higher than group 2. In addition, systolic and diastolic blood pressure levels in group 1 were statistically significantly lower than levels in group 2.

CONCLUSION

Age, diastolic blood pressure, HDL, WHR, TG, TT, DHEAS, LH / FSH, insulin and HOMA-IR levels in PKOS group are significantly different from the levels of control group. When considering subtypes of PCOS according to the terms of HBA1C, subtype 4 is significantly higher from subtype 2. systolic and diastolic blood pressure levels in group 1 were statistically significantly lower than levels in group 2.

KEY WORDS

Insulin resistance in subtypes of PCOS, cardiovascular disease risk in subtypes of PCOS



KAYNAKLAR

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29: 181-186, 1935
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3078-3082, 1998
3. Franks S. Polycystic over syndrome. *N Engl J Med* 333: 853-61, 1995
4. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 50: 197-212, 1988
5. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis G, Obesity-Related Lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Adolescent Health* 2010 Oct.;474-481
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria on long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2004;19:41-47
7. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. (In Hershman SM, seriesed. *Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston, MA, USA:Blackwell, 1992, 377-384.

8. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745–2749.
9. Kovacs, Gabor T.; Norman, Robert (2007-02-22). Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge University Press. p. 4. ISBN 9781139462037. Retrieved 29 March 2013
10. Achard M, Thiers MJ. Le virilisme plaie et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med* 86: 51-64, 1921
11. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101: 995–1007.)
12. Marrinan, Greg (20 April 2011). "Imaging in Polycystic Ovary Disease". In Lin, Eugene C. *eMedicine*. eMedicine. Retrieved 19 November 2011
13. Richard Scott Lucidi (25 October 2011). "Polycystic Ovarian Syndrome". eMedicine. Retrieved 19 November 2011
14. McArthur Jw, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1202-1215
15. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Corelation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 113-116, 1980
16. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod*. 1996 ;11(1):29-39
17. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 74: 547-552, 2000
18. Orio F, Azziz R; Androgen Excess Society Annual Meeting Committee; Androgen Excess Society. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1318-20
19. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91[11]:4237-45.
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess

and PKOS Society The Androgen Excess and PKOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 456-88.

21. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:101-104
22. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):201
23. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 24: 633-667, 2003
24. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J*. 2001; 94: 190–6.
25. Bayram F, Ünlühızarıcı K, Kelestimur F. Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1:45-53
26. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1–17.
27. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 2005; 352: 1223–36
28. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993; 329: 1988–92
29. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem* 276: 16767-16771, 2001
30. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38: 1165-1169, 1989
31. Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 80: 259-261, 2003
32. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 294: 739-745, 1976
33. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11): 2414-21

34. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PKOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(5): 1047-54
35. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PKOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4088-93
36. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–81
37. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574–8
38. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*.1992; 41: 715–22
39. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1): 129-52
40. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 47-54
41. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2004;180:132-37
42. Tasaoula T, Caroline O, Gerrod SC. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Rev* 2004;60:1-17
43. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995 ;96:801-10
44. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 75:557-583,1992
45. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1421-1425,1997

46. Chin JE, Liu Roth RA. Activation of of protein kinase C alpha inhibits insulinstimulated tyrosin fphosphorilation of insulin receptor subsutrate -1 . Mol Endocrinol 8:51-58,1994
47. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. Fertil Steril 73: 150-6, 2000
48. Tiitinen A, Pekonen F, Stenman UH, Laatikainen T. Plasma androgens and oestradiol during oral glucose tolerance test in patients with polycystic ovaries. Hum Reprod 5: 242-245, 1990
49. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 57: 356-359, 1983
50. Nestler JE, Clore JN, Strauss III JF, Blackard WG. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. J Clin Endocrinol Metab 64: 180-184, 1987
51. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease:a premature association? Endocr Rev 24: 302-12, 2003
52. Beamer B, Yen-C-J, Andersen R.,Muller D, Elahi D, Cheslin L. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated reseptor-g gene with obesity in two Caucasian population. Diabetes 47: 1806-1808, 1998
53. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, N Cugnardey, H Dechaud, M Pugeat. Effects of diet and metformin administration on sex-hormone binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. J Clin Endocrinol Metab 80: 2057-62, 1995
54. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC 1996 Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common distinct features. J Clin Endocrinol Metab 81:2854–2859
55. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T 1992 Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. Fertil Steril 58:487–491
56. Katz A, Nambi SS, mather K, Baron AD, Follman Da, sullivan G, Quon MJ. Quntative insulin sensivity check index:a simple accurate method for assessing insulim sensivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 85: 2402-2410, 2000
57. Radziuk J. Insulin sensivity and its measurement. Structural commonalities among the methods. J Clin Endocrinol Metab 85: 4426-4433, 2000

58. Ünlühızarıcı K, Kelestimur F, Sahin Y et al. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome p450c17 alfa enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999;140:56-61
59. Altuntas Y, Bilir M, Öztürk B et al. Comparison of various simple insulin sensitivity and cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133-142
60. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490
61. Legro RS, Castracone VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141- 154
62. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004; 19: 623.
63. 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
64. Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacyoton V et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989 68 374–378
65. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–6
66. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the Fasting Glucose/ Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: E500–3
67. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 (7): 412-9, 1985
68. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 72-9

69. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome Arch Med Res. 2001; 32(6): 544-52
70. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Ann N Y Acad Sci 2008; 1135: 76-84
71. 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
72. Hill JVM, Cibula SD, Vondra K et al. The effects of long term metformin treatment on adrenal and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2001;144:619-628
73. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. Hum Reprod 1995; 10(1): 75-81
74. Rosenfield RL, Barnes BB, Cara JF et al. Dysregulation of cytochrome p450c17alfa as the case of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1990;53:785-791
75. Azziz R, Black V, Hines GA et al. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2317-2318
76. Kaufman RP, Baker VM, Dimorino P et al. PKOS and insulin resistance in white and mexican american women: a comparison of two distinct population Am J Obstet Gynecol 2002;187:1362-9
77. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2002;147:717-725
78. Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krępuła K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PKOS). Endokrynol Pol 2011; 62(2): 129-33
79. 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
80. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, et al. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13 Suppl 5: 1311-3
81. San Milian JL, Sancho J, Calvo RM, et al. Role of the pentanucleotide (tttta)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. Fertil Steril 75:797-802,2001

82. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, et al. Evidence of association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 86:446-449,2001
83. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 111–7
84. Norman RJ, Hickey T, Moran L et al. Polycystic ovary syndrome-diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-232
85. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 12: 2641-2648, 1997
86. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 7: 405-410, 2001
87. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach: Polycystic ovary syndrome. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds), Blackwell Scientific, Boston 1992, S. 377-384
88. Legro RS, Kunselman AR, Dodson C et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169
89. A Dunaif. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Rev*, 18 (1997), pp. 774–800
90. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4
91. Farquhar C, Johnson N Understanding polycystic ovary syndrome www.bpac.org.nz keyword:PKOS
92. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(3): 119-28
93. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH et al. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830
94. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 831–6
95. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1): 17-33

- 96.** Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal* 2006; 6: 116-21
- 97.** Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(2): 171-6.
- 98.** Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57:304-310,1983
- 99.** Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD, et al. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68:715-720,1989
- 100.** Bjorntrop P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-43,1991
- 101.** Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007; 18(7): 266-72
- 102.** Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PKOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *Clin Endocrinol Metab* 2003;10:4682-4688
- 103.** Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults. *Ann Hum Biol* 1985; 12: 275-86
- 104.** Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bejema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350-5
- 105.** Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39: 179-87
- 106.** Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescent with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-1023
- 107.** Kandarakis DE, Baillargeon JP, Iourno MJ et al. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-1932

- 108.**Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PKOS. *Endocrine* 2006; 30(1): 45-53
- 109.**Macut D, Simic T, Lissounov A, Pljesa-Ercegovac M, Bozic I, Djukic T, Bjekic-Macut J, Matic M, Petakov M, Suvakov S, Damjanovic S, Savic-Radojevic A. Insulin resistance in non-obese women with polycystic ovary syndrome: relation to byproducts of oxidative stress. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 201; 119(7): 451-5
- 110.**Shi YH, Zhao DN, Zhao JL, You L, Liu H, Sun M, Chen ZJ. Characteristics of glucose metabolism in non-obese and obese women with polycystic ovarian syndrome *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010; 45(8):575-7
- 111.**Dunaif A, Kandarakis DE. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:267-271
- 112.**Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.*2001;1:99-109
- 113.**Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2004; 56(1): 41-51
- 114.**Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3): 942-7
- 115.**Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111(8): 607-13
- 116.**Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PKOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7): 280-5
- 117.**Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421
- 118.**Wild RA,Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk women polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 61:946-951,1985
- 119.**Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259(5): 493-519

- 120.** Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting and the arterial wall. In Fliccory M, Flamigni C, (eds). *The ovary: regulation dysfunction, and treatment*. New York: Elsevier Science, 1996, pp201-209
- 121.** Wild RA. Androgens, lipids, insulin resistance and cardiovascular risk. In Chang RJ(ed). *Polycystic ovary syndrome*. New York. Springer –Verlag, 1996, pp201-209
- 122.** Maitra A, Pingle RR, Menon PS, Naik V, Gokral JS, Meherji PK. Dyslipidemia with particular regard to apolipoprotein profile in association with polycystic ovary syndrome: a study among Indian women. *Int J Fertil Womens Med* 2001; 46(5): 271-7
- 123.** Pirwani I, Sattar N, Packard CJ, Wallace AM, Fleming R, Greer IA. Lipoprotein subfraction changes in women with oligomenorrhea: relationship to metabolic, hormonal and anthropometric indices. *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4(suppl): 90A
- 124.** Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 71–6
- 125.** Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(12): 2303-8
- 126.** Potischman N, Hoover RN, Brinton RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1127- 1135, 1996
- 127.** Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810–2
- 128.** Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 112(3): 200-3
- 129.** Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581–6
- 130.** Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(3): 398-405

- 131.**Dunaif A, Scott D, Finegood D et al. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81;3299-3306
- 132.**Zavaroni I, Coruzzi P, Bonini L, Mossini GL, Musiari L, Gasparini P, Fantuzzi M, Reaven GM. Association between salt sensitivity and insulin concentrations in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8(8): 855-8
- 133.**Guzick DS. Cardiovascular risc in women with polycystic ovary syndrome . *semin Report Endocrinol* 14:445-49,1996
- 134.**Christopher JG, Speirs A, Gwyn WG, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 742–6
- 135.**H. Meden-Vrtovec, B. Vrtovec, J. Osredkar. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2007) 99, 87–90
- 136.**Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffeis C, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M, Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(5): 737-45
- 137.**Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5592-6
- 138.**Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PKOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2038-49
- 139.**Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006; 92(1): 113-4
- 140.**Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers* 2008; 24(6): 311-7
- 141.**Guven S, Karahan SC, Bayram C, Ucar U, Ozeren M. Elevated concentrations of serum ischaemia-modified albumin in PKOS, a novel ischaemia marker of coronary artery disease. *Reprod Biomed Online* 2009 O; 19(4): 493-500

- 142.**Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 310-3
- 143.**Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(9): 505-10
- 144.**Kilic-Okman T, Guldiken S, Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004; 51(5): 505-8
- 145.**Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88(4): 837-46
- 146.**Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(10): 2352-8
- 147.**Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Mar;53(2):227-37
- 148.**Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 200; 285(19): 2486-97
- 149.**Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 119–25
- 150.**Judd HL, Scully RE, Herbst AL, et al. Familial hypertrichosis: Comparison of endocrinologic and histologic finding with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 117:976-982,1973
- 151.**Faure N, Prat X, Bastide A, Lemay A. Assesment of ovaries by magnetic resonance imaging in patients presenting with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1989;4:468-472
- 152.**Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies, *Gyneacol Endocrinol* 1987;1:235
- 153.**Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries; correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-1.*Clin Endocrinol* 1989; 1: 757–61

- 154.** Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2767–9
- 155.** Armanini D, Karbowski I, Got A, et al. In vivo metabolites of spironolactone and potassium canrenate. Determination of potential anti-androgenic activity by a mouse kidney cytosol receptor assay. *clinical Endocrinol* 23:341-347, 1985
- 156.** Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril* 1987; 48: 223–8
- 157.** Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, et al. Treatment of hirsutism of spironolactone. *JAMA* 247:1295-1298, 1982
- 158.** Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate for severe hirsutism: results in a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986; 46: 1015–9
- 159.** Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate with estrogen recipients in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1304-1310, 1999
- 160.** Müderris II, Bayram F, Özcelik B, Guven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 63–6
- 161.** Mansfield R, Galea R, Brincat M, et al. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79: 956–62
- 162.** Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76: 517–24
- 163.** Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 63:173-179, 1989
- 164.** Goodarzi MO, Korenman SG: The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 255–8
- 165.** Lam PM, Cheung LP, Haines C: Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 33–9
- 166.** Kliewer SA, Umesono K, Heyman RA, et al. Retinoid X receptor COUP-TF interactions modulate retinoic acid signaling. *PNAS* 89:1448-1452, 1992
- 167.** Pasquali R, Gambineri R. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 763–75

- 168.** Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 60–5
- 169.** Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, et al. The effects of metformin alone and combination on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 :402.e1–10
- 170.** Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Conchrane Database Syst Rev* 2003; 3: 3053–72
- 171.** Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3922–3927
- 172.** Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007;88:1389–1395
- 173.** Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* 2010; 94:2197–2201
- 174.** Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Bart JH. Plasma homocystein in PCOS. Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol* 2004; 60: 560–7
- 175.** Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, Macut D. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod.* 2012 Feb;27(2):541-9
- 176.** Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin endocrinol Metab* 2005;90:2571–2579
- 177.** Hahn S, Bering van Halteren W, Roesler S, Schmidt M, Kimmig R, Tan S, Mann K, Janssen OE. The combination of increased ovarian volume and follicle number is associated with more severe hyperandrogenism in German women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:175–181
- 178.** Berna Dilbaz, Enis Ozkaya , Mehmet Cinar, Evrim Cakir , Serdar Dilbaz. Cardiovascular disease risk characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Endocr* (2011) 39:272–277

- 179.**C. K. Welt, J. A. Gudmundsson, G. Arason, J. Adams, H. Palsdottir, G. Gudlaugsdottir, G. Ingadottir and W. F. Crowley. Characterizing Discrete Subsets of Polycystic Ovary Syndrome as Defined by the Rotterdam Criteria: The Impact of Weight on Phenotype and Metabolic Features. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2006, 91(12):4842–4848
- 180.**Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008; 23: 1924–31
- 181.**E. Carmina, M. C. Chu, R. A. Longo, G. B. Rini, and R. A. Lobo. Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Influences the Findings of Abnormal Metabolic and Cardiovascular Risk Parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2005, 90(5):2545–2549
- 182.**Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgaria population. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 604–9
- 183.**Lisa Moran, Helena Teede. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, vol.15, No.4 pp. 477–488, 2009
- 184.**Rupal Shroff, Craig H. Syrop, William Davis, Bradley J. Van Voorhis, Anuja Dokras. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007;88:1389–95
- 185.**DenusaWiltgen, Poli Mara Spritzer . Variation in metabolic and Cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* 2010;94:2493–6
- 186.**Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovary syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:781–785
- 187.**Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovary syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:786–789