



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

ADÖLESAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
OBEZİTE İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Cahidenur SELVEROĞLU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Banuhan ŞAHİN

AMASYA- HAZİRAN 2023

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

ADÖLESAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
OBEZİTE İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Cahidenur SELVEROĞLU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Banuhan ŞAHİN

AMASYA- HAZİRAN 2023

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak Seminer yazım yönergesini dikkate alarak hazırladığım bu seminer çalışmasında;

- ✓ Seminer içinde sunduğum verileri, bilgiler ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Seminer çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- ✓ Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Bu seminerde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

13/06/2023

CAHİDENUR SELVEROĞLU

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı kıymetli hocam, bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Osman Fadıl Kara'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, bizi her fırsatta destekleyen, tezimi yazdığım zorlu süreçte yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Banuhan Şahin'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca gelişimime katkı sağlamış eğitimimin her aşamasında tecrübelerinden, bilgilerinden, yaklaşımlarından faydalandığım, hakkının hiçbir zaman ödenemeyeceği Dr.Öğr. Üyesi Aysun Tekeli Taşkömür'e,

Bize hem abilik hem arkadaşlık yapan, her tecrübesini bize anlatmak için içindeki heyecanını hiç yitirmeyen çok değerli Dr. Mustafa Boyacı'ya,

Tecrübelerinden fazlasıyla faydalandığım çok kıymetli abim Dr. Ruhi Doğan'a, az zamanda da olsa tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum ve taze bilgilerini her fırsatta bize aktaran Dr. Fatıma Türker'e, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Amasya Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Hanife Kara hocama;

Birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum, hastanedeki ailem, dostlarım Dr. Zehra Dilara Üyük ve Dr. Sami Oğuz'a asistanlığın zorlu sürecini abla kardeş samimiyetinde sağladıkları ve eğlenceli hale getirdikleri ve bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemedikleri için;

Bu yorucu ve zorlu süreçte birlikte çalışarak deneyimlerini benimle paylaştıkları ve dostlukları için tüm ebe, hemşire ve mesai arkadaşlarıma,

Ve en çok da bugünlere gelmemde adeta yaşam koçum gibi davranarak her zaman yanımda olan, her türlü desteği veren eşim Hâkim Ömer Faruk Selveroğlu'na

Yorgun zamanlarımda ilgimin azaldığı, birlikte kısıtlı zaman geçirebildiğim ama yine de beni sabırla bekleyen canım çocuklarım Zeynep Saadet, Mehmet Ömer ve Aslı Defne'me en içten duygularıyla çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

ADÖLESAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA OBEZİTE İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Cahidenur Selveroğlu

Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Haziran/2023

Danışman: Doç. Dr.Banuhan Şahin

Amaç: Polikistik over sendromu(PKOS), adölesan yaşlarda başlayıp üreme çağındaki kadınlarda çok görülen hastalıklardan biridir. PKOS hastaları; menstrüel disfonksiyona, hiperandrojenizm bulgularına(hırşutizm, akne gibi), metabolik sorunlara, artmış kardiyovasküler riske, insülin rezistansına, tip 2 diyabetes mellitus gelişim riskine, depresyon-anksiyete gibi ruhsal bozukluklara sahiptirler. Oksidatif stres; santral obezitesi olan, insülin rezistansı olan ve hiperandrojenik hastalarda yüksek düzeylerde seyredir. İnsülin rezistansında oksidatif stresle ilgili Türkiye’de ve dünyada insan ve hayvan çalışmaları yetersizdir. Bu bilgilere dayanarak biz bu çalışmamızda adölesan yaştaki PKOS hastalarında, oksidatif stres parametreleri olan total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) düzeylerinin obeziteyle olan ilişkisine dair yeni veriler elde etmeyi amaçladık. Bu verilerden yola çıkarak adölesanlardaki polikistik over sendromunda zayıf ve kilolu hastalar arasındaki farklılıkları gözlemleyerek TAS, TOS ve OSI düzeylerinin obezite ile korelasyonu belirleyeceğiz..

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.02.2021 ve 01.02.2022 tarihleri arasında Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran PKOS tanısı almayan normal kilolu 31 ve fazla kilolu/obez(BKI $>24,8 \text{ kg/m}^2$) 32 ve PKOS tanısı alıp normal kilolu olan 30 ve fazla kilolu/obez(BKI $>24,8 \text{ kg/m}^2$) 32 hasta olmak üzere dört grup oluşturuldu. Çalışma için Rotterdam kriterleri kullanılmış olup, 3 kriterden 2 sinin sağlanması durumunda PKOS tanısı konulmuştur. Hastaların tamamından araştırma izni ve aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışma için gruplardan alınan bilgiler, olgu raporu formlarına kaydedilerek hastaların aç rutin tetkikler için verdiği kan örnekleri rutin zaten alınmış olan örneklerin analizi yapıldıktan sonra uygun saklama ortamlarında (-70°C) TAS, TOS kitleriyle toplu analizi için analiz gününe kadar saklanmıştır. Tüm bireylerin serum glukoz, total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat(DHEA-S), luteinleştirici hormon(LH), folikül stimulan hormon(FSH), östrojen, progesteron, 17OH-progesteron,crp,alt,ast,üre,kreatinin ve hemogram düzeyleri belirlenmiştir. TAS ve TOS kitleri ile TAS, TOS ve OSI hesaplanmış olup gruplar arası farklılıklar incelendi.

Bulgular: Çalışma grupları arasında obez ve PKOS gruplarında total testosteron, 17-OH progesteron,DHEASO₄,WBC, CRP, ALT değerleri, TAS, TOS ve OSI PKOS’lu bireylerden anlamlı olarak yüksekti. TOS ile OSI arasında kuvvetli bir korelasyon bulunurken; TAS ile OSI arasında orta derece bir korelasyon bulunmaktadır. Araştırma kapsamında özellikle Obez/PKOS grubu hastalarda diğer gruplara göre WBC değeri arttıkça TOS’un arttığı; CRP değeri arttıkça TAS’ın arttığı; TTESTOSTERON arttıkça TOS’un arttığı; ALT değeri arttıkça hem TAS’ın hem TOS’un arttığı bulunmuştur. Normal

Kilo/Normal Hasta ile Obez/PCOS gruplarında TOS ve TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Normal Kilo/PCOS ile Obez/PCOS ikili grup karşılaştırmasında TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu .

Sonuç: Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda ve PKOS olmayan hastalarda BKİ'ne göre fazla kilolu/obez olan ve fazla kilolu/obez olmayan olarak 4 gruba ayırarak özellikle PKOS ve obez grupta diğer gruplara oranla TAS, TOS ve OSI deki değişiklikleri gözlemledik. Çalışmamızda literatürde de saptanan bulgulara benzer olarak obezite ve PKOS ta influmatuvar bir sürecin de patoloji de etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ileri çalışmalar için temel bilgi sağlama açısından önemli olabilir ve verilerimizin kanıt düzeyini artırmak amacıyla daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Polikistik Over Sendromu (PKOS), BKİ, Obezite, Oksidatif stres, TAS, TOS, OSI



ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH ADOLESAN POLYCSTIC OVER SYNDROME

Dr. Cahidenur Selveroğlu

Department of Obstetrics and Gynecology, Specialization Thesis, June/2023

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Banuhan Şahin

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common diseases that starts in adolescence and is common in women of reproductive age. PCOS patients have menstrual dysfunction, signs of hyperandrogenism (such as hirsutism, acne), metabolic problems, increased cardiovascular risk, insulin resistance, risk of developing type 2 diabetes mellitus, and mental disorders such as depression-anxiety. Oxidative stress; It has high levels in patients with central obesity, insulin resistance and hyperandrogenicity. Human and animal studies on oxidative stress in insulin resistance in Turkey and in the world are insufficient. Based on this information, we aimed to obtain new data on the relationship between oxidative stress parameters, total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS), and oxidative stress index (OSI) levels, with obesity in adolescent PCOS patients. Based on these data, we will determine the correlation of TAS, TOS and OSI levels with obesity by observing the differences between thin and overweight patients in adolescent polycystic ovary syndrome.

Material and Method: Between 01.02.2021 and 01.02.2022, Amasya University Sabuncuğlu Şerefeddin Education and Research Hospital Preferred to Gynecology and Obstetrics outpatient clinics, four groups were created, normal weight 31 and overweight/obese 32 not diagnosed with PKOS and taking the diagnosis of PKOS and being 30 patients with normal weight and overweight/obese (BMI >24.8 kg/m²) 32 patients. Rotterdam criteria have been used and PKOS has been diagnosed if 2 of the 3 criteria are provided. Research permission and enlightened consent were obtained from all patients. The information received from the groups for the study was recorded in the case report forms and the blood samples given by patients for hungry routine tetrics were analyzed in the appropriate storage media after the routine of the samples already taken (-70°C) TAS, It was stored until the day of analysis for batch analysis with TOS kits. Serum glucosis, total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), luteinizing hormone (LH), Follicle stimulant hormone (FSH), estrogen, progesterone, 17OH-progalt, cryton, creatinine and hemogram levels have been determined. TAS, TOS and OSI were calculated with TAS and TOS kits and differences between groups were examined.

Result: Among the study groups, total testosterone, 17-OH progesterone, DHEASO₄, WBC, CRP, ALT values, TAS, TOS and OSI were significantly higher in the obese and PCOS groups. While there is a strong correlation between TOS and OSI; There is a moderate degree between TAS and OSI. As part of the research, especially in the Obese/PKOS group patients, as the WBC value increased compared to other groups, TOS increased; TAS increased as CRP value increased; TOS increased as TTESTOSTERON increased; As the ALT value increased, it was found that both TAS and TOS increased. A statistically significant difference in TOS and TAS values was found in the Obese/PCOS groups with Normal Weight / Normal Patient. A statistically significant difference in TAS values was found in the Obese/PCOS binary group comparison with Normal Weight/PCOS.

Conclusion: In our study, TAS divided into 4 groups with overweight/obese and non-overweight/obese according to BKI in patients with PKOS and non-PKOS, especially in the PKOS and obese group compared to other groups, we observed changes in TOS and OSI. In our study, similar to the findings found in the literature, an inflammatory process in obesity and PKOS was found to be effective in pathology. The results of this study can be important for providing basic information for further studies, and larger population studies are needed to increase the level of evidence of our data.

Keywords: Polycystic ovary syndrome(PCOS), BMI, Obesity, Oxidative stress, TAS, TOS, OSI



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xiii
1. GENEL BİLGİLER	1
POLİKİSTİK OVER SENDROMU	1
1.1.1. Epidemiyoloji Sıklığı ve Prevalans	1
1.1.2. Tanımı	1
1.1.3. Tanı Kriterleri	3
1.1.4. Risk Faktörleri	4
1.1.5. PKOS ve Genetik	4
1.1.6. PKOS'ta Biyokimyasal Bozukluklar	4
1.1.7. PKOS'ta Hiperandrojeneminin Patogenetik Rolü.....	5
1.1.7.1. Normal Fizyoloji.....	5
1.1.7.2. Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler.....	6
1.1.7.3. Patogenezi	8
1.1. KLİNİK BULGULAR.....	9
1.2.1. Hirsutizm	9
1.1.1.1. Menstrüasyon Fizyolojisi	10
1.2.2 PKOS'ta Menstrüel Bozukluklar.....	11
1.2.3. Akne ve Akantozis Nigrikans.....	12
1.2.4. İnsülin Rezistansı.....	12
1.2.5. İnfertilite.....	13
1.3. PKOS'UN UZUN DÖNEM ETKİLERİ.....	14
1.3.1. Diabetes Mellitus	14
1.3.2. Kardiyovasküler Hastalık	15

1.3.3. Obstruktif Uyku Apnesi (OSA)	15
1.3.4. Kanser	16
1.3.5. Dislipidemi	16
1.3.6. Hipertansiyon.....	17
1.4. AYIRICI TANI	18
1.4.1. Fizyolojik adolesan anovulasyon	18
1.4.2. Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi	18
1.4.3. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)	19
1.4.4. Cushing Sendromu	19
1.4.5. Androjen Üreten Tümörler(Virilizan tümörler)	20
1.4.6. Hiperprolaktinemi.....	20
1.4.7. Tiroid Disfonksiyonu.....	20
1.4.8. İlaçlar	21
1.4.9. İdiyopatik hiperandrojenizm.....	21
1.4.10. Hipertekozis.....	21
2. OBEZİTE.....	21
2.1. Tanımı, Prevelansı ve Etiyolojisi.....	21
2.2. Adölesanlarda obezite.....	22
2.3. Obezite gelişiminde genetik, davranışsal ve çevresel risk faktörleri.....	24
2.4. Obezitenin komplikasyonları.....	24
3. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA TEDAVİ.....	26
3.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	26
3.2. Hiperandrojeneminin Sebep Olduğu Semptomların Tedavisi	26
3.3. Menstrüel Bozuklukların Düzeltilmesi	27
3.4. İnsülin Sensitizasyonu Arttıran İlaçlar	27
3.5. İnfertilite tedavisi.....	27
3.6. Cerrahi Tedavi	27
4. OKSİDATİF STRES.....	27
4.1. Serbest Radikal Oluşumu.....	27
4.1.1. Reaktif Oksijen Türleri	29
4.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri	29
4.2. Antioksidanlar.....	30
4.3. Obezite ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki.....	32

5. MATERYAL VE METOT.....	34
5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri.....	34
5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması	34
5.3. Serumda Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü.....	35
5.4. Serumda Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	35
5.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	35
6. İSTATİKSEL ANALİZ	36
7. BULGULAR.....	37
8. TARTIŞMA	45
9. SONUÇ.....	48
10. KAYNAKÇA.....	49
11. EKLER.....	92
12. ÖZ GEÇMİŞ.....	97

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Polikistik over sendromunun tanı kriterleri.....	3
Tablo 2.1. Adelösan pcos patogenezinde rol alan risk faktörleri	4
Tablo 3.1. PKOS Benzeri Semptomlar Gösteren Adolesanda Yapılan Testler.....	5
Tablo 4.1. Kızlarda meme gelişim evreleri.....	7
Tablo 5.1. Kızlarda pubik kıllanma evreleri.....	7
Tablo 6.1. Kız çocukların yaşa göre beden kitle indeksi percentil değerleri.....	24
Tablo 7.1. Reaktif oksijen çeşitleri	30
Tablo 8.1. Reaktif oksijen çeşitlerine karşı antioksidan mekanizması.....	31
Tablo 9.1. Gıdaların içerdiği önemli antioksidanlar yer almaktadır (328).....	32
Tablo 10.1.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri.....	37
Tablo 10.1.2. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri.....	38
Tablo 11.1. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar bulgularının dağılımı ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri.....	38
Tablo 12.1. Çalışma grupları arasında menstrüel siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri.....	39
Tablo 13.1. Gönüllülerin oksidan-antioksidan değerleri.....	39
Tablo 14.1 Gruplar arasında anlamlı bulunan laboratuvar değerleri ile TAS, TOS ve OSİ arasındaki korelasyon	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Polikistik Over Ultrason Görünümü.....	2
Şekil 2.1. Polikistik Over Ve Normal Over Şekil Üzerinden Görüntüsel Karşılaştırılması....	2
Şekil 3.1. Meme Gelişiminin Ve Pubik Kılınmanın Evreleri.....	7
Şekil 4.1. Modifiye Ferriman Gallwey Puanlaması.....	10
Şekil 5.1. Fizyolojik Menstrüel Siklus	11
Şekil 6.1. Moleküler Oksijenin İndirgenme Mekanizması	29
Şekil 7.1. Çalışma grupları arası kilo değerlerinin dağılımı	37
Şekil 8.1. Çalışma grupları arası BMI değerlerinin dağılımı	38
Şekil 9.1. Çalışma grupları arası platelet değerlerinin dağılımı	40
Şekil 10.1. Çalışma grupları arası WBC değerlerinin dağılımı.....	40
Şekil 11.1. Çalışma grupları arası CRP değerlerinin dağılımı.....	40
Şekil 12.1. Çalışma grupları arası ALT değerlerinin dağılımı.....	41
Şekil 13.1. Çalışma grupları arası 17OHP değerlerinin dağılımı.....	42
Şekil 14.1. Çalışma grupları arası DHESO4 değerlerinin dağılımı.....	42
Şekil 15.1. Çalışma grupları arası TOS değerlerinin dağılımı.....	43
Şekil 16.1. Çalışma grupları arası TAS değerlerinin dağılımı.....	43

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltma veya simge	Açıklama
PKOS:	Polikistik Over Sendromu
BMI:	Beden Kitle İndeksi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
HDL KOLESTEROL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
GPX:	Glutasyon Peroksidaz
GSH-PX:	Glutasyon Peroksidaz
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
LDL KOLESTEROL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
NHANES:	Ulusal Sağlık Ve Beslenme İnceleme Raporu
OS:	Oksidatif Stres
OSİ:	Oksidatif Stres İndeksi
PSH:	Total Tiyo
ROS/ROT:	Reaktif Oksijen Türleri
RSH:	Tiyoller
SD:	Standart Sapma
SOD:	Süperoksit Dismutaz
-SH:	Serbest Tiyo
-S-S-:	Disülfid Bağı
TAK:	Total Antioksidan Kapasite
TG:	Trigliserit
TK:	Total Kolesterol
TOS:	Total Oksidan Seviye
TUİK:	Türkiye Sağlık Araştırması
LH:	Luteinize Hormon
FSH:	Folküler Stimüle Edici Hormon
USG:	Ultrason
ESHRE/ ASRM:	İnsan Üremesi Ve Embriyolojisi Avrupa Topluluğu / Amerika Üreme Tıbbi Derneği
IGF 1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-2:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -2
SGA:	Small For Gestasyonel Age
LGA:	Large For Gestasyonel Age
DHEA-S:	Dihidroepiandrosteron Sülfat
DHT:	Dihidrotesteron
E2:	Estradiol
HCG:	İnsan Koryonik Gonadotropin
17-OHP:	17-Hidroksiprogesteron
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
GNRH:	Gonadotropin Releasing Hormone
FG SKOR:	Ferriman-Gallwey Skorlaması
IR:	İnsülin Direnci
MRNA:	Messenger Rna
SHBG:	Sex Hormon Bağlayıcı Globulin
TİP-2 DM:	Tip 2 Diabetes Mellitus

HOMA:	Homeostasis Model Assessment
IVF:	İn Vitro Fertilizasyon
CC :	Klomifen Sitrat
ACOG:	American College Of Obstetricians And Gynecologistsi
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
OSA:	Obstruktif Uyku Apnesi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
MS:	Metabolik Sendromun
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MR:	Manyetik Rezonans
PRL:	Prolaktin
GH:	Büyüme Hormonu
MI:	Miyokard Enfarktüsü
SVO:	Serebrovasküler Olay
IR:	İnsülin direnci
TAS:	Total Antioksidan Seviyesi
TOS:	Total Oksidan Seviyesi
Cu:	Bakır
Se:	Selenyum
Mn :	Mangan
Zn:	Çinko
Fe:	Demir
H2O2:	Hidrojen peroksit
O2 – :	Süperoksit radikali
OH.:	Hidroksil radikali
BHA :	Bütillenmiş hidroksianisol
TNF-α :	Tümör nekroz faktör alfa
CAT :	Katalaz
GPx:	Glutasyon peroksidaz
CRP:	C-reaktif protein
ER :	Endoplazmik retikulum
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
GDM:	Gestasyonel diabetes mellitus

1. GENEL BİLGİLER

1.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Kadınlarda polikistik over sendromu (PKOS) çok sık rastlanılabilen endokrin hastalıklarından biridir.

PKOS patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, patofizyolojisinde hipotalamus hipofiz aksı bozuklukları, insülin rezistansı(IR), ovarian ve/veya adrenal steroidogenez basamaklarındaki enzim defektleri, ovaryan folikül gelişim defektleri şeklinde bazı düşünceler öne sürülmüştür (1).

PKOS'un IR ile bağlantısı 1980 yılında bulunmuş ve bundan sonra yapılan çalışmalarla PKOS'nun üreme sistemiyle ilgili birden fazla morbiditelere sebep olan önemli bir metabolik hastalık olduğu bildirilmiştir. Klinikte genellikle hirsutizm, obezite, tip 2 diyabet(DM) ve oligomenore ile karşımıza çıkmaktadır. PKOS tanılı hastalarda testosteron, prolaktin, LH ve insülin hormonlarında artış gözlenmektedir ve bu artışlar uzun dönemde hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir (2).

Kıllınma da artış düzensiz menstrüasyon veya uzamış periyodlar, akne ve obezite bu hastaların kliniğinde sıklıkla bulunmaktadır. Özellikle aşırı adet görme, adet görme de gecikmeler veya hiç adet görememe bu hastalığın ilk bulgusu olabilir. Gebe kalamama ve aşırı kilo alımı üreme çağında ise ilk bulgular olabilir. PKOS'un uzun dönemde neden olacağı komplikasyonların (Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi) görülme riskini erken tanı ve tedavinin azalttığı bilinmektedir.

PKOS'un belirti ve semptomları özellikle adolesan hastalarda normal pubertel gelişimin özellikleri olan sorunlarla çoğunlukla benzerdir. Over kaynaklı hiperandrojenizm olarak isimlendirilen sendrom karmaşık bir hasta grubunu içermektedir. Klinik yansıması, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojideki değişikliklerle bulgu verebilir. Bu yüzden PKOS'lu hastalarda sendroma özgü bütün semptom ve bulgular birarada bulunmayabilir (3).

1.1.1. EPİDEMİYOLOJİ SIKLIĞI VE PREVELANS

Doğurganlık dönemindeki kadınların yaklaşık %4-12'sinde görülen PKOS kadınların en fazla rastlanan endokrinopatolojik bozukluğudur. (3,5,6). Adolesanda görülme sıklığı %8–26 arasında değişmektedir. PKOS etiyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir fakat olguların yapılan uzun dönem takiplerde PKOS'un adölesan dönemde başlayabildiği ve menopoza sırasında dahi kardiyovasküler ve metabolik sekellerinin görülebildiği tespit edilmiştir (3).

1.1.2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANIMI

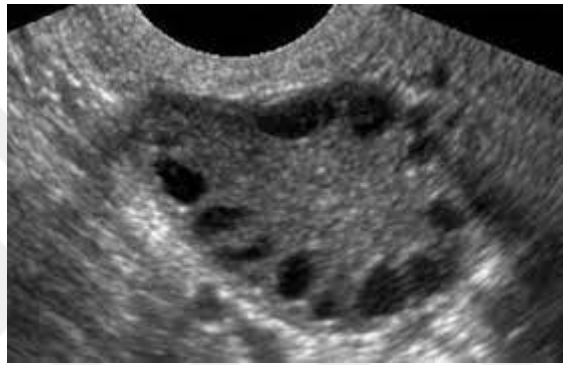
Düzenli sınırlı bir kapsülle çevrili ve boyutları artmış polikistik overlerden ilk olarak 1844 yılında bahsedilmiştir (4). 1897'de hipertekozis gibi benzer bulgular gösteren hastalık tanımları yapılmaya başlandı (5). Ardından 1935 yılında da Stein ve Leventhal polikistik overlerin alışılmış tanımını yaptılar (6).

Günümüzde ise PKOS'un hipotalamik hipofizer-ovaryan-adrenal fonksiyonlardaki bozukluklara neden olan mekanizmalar halen bilinmemekle birlikte, PKOS multisistem reproduktif metabolik bir hastalıktır şeklinde tanımlanır (3).

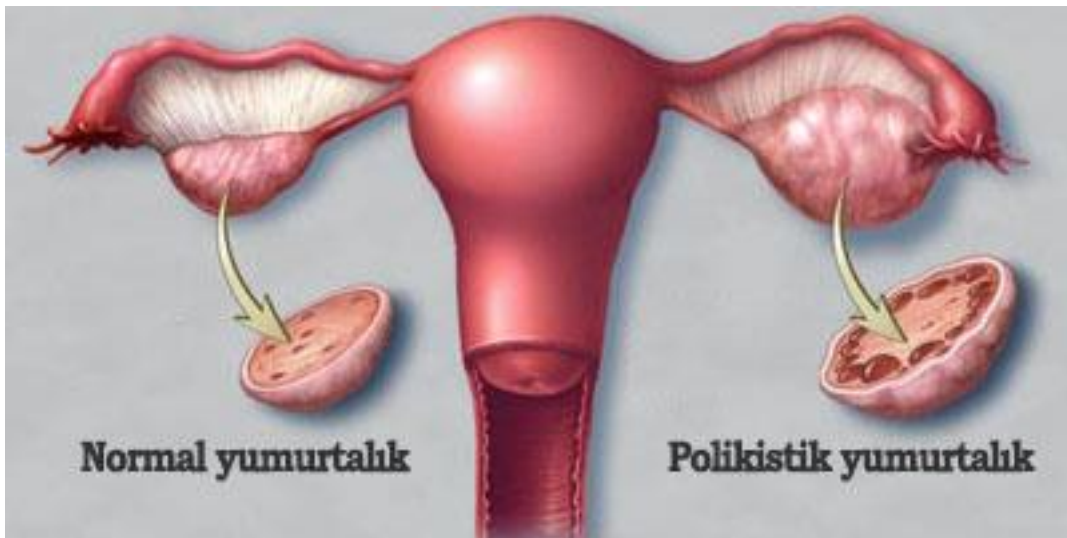
Polikistik over; Adams ve arkadaşları tarafından ultrason ile stroma dokusunun artmasıyla irileşmiş overler ve inci kolye benzeri over dokusunun periferine yerleşmiş 10'dan fazla ve 2-8 mm ölçülerinde folikül görünümü tariflenmiştir (7).

Ancak normal adölesanların %30' unda da polikistik over ultrason görüntüsünün olabildiği bilinmektedir (11). Bu yüzden PKOS benzeri semptomları olan olgulara PKOS diyebilmek için USG' de polikistik over görüntüsünün yanında bazı klinik (obezite, androjen fazlalığı, oligomenore/amenore, hirsutizm, akne, alopesi) ve biyokimyasal değişkenlerin de (T.Testosteron >3 ng/mL, Serbest testosteron indeksi >7, LH/FSH oranı >2) eşlik edip etmediği bakılmalıdır (7,8). Ayrıca Cushing's sendromu, androjen sentezleyen adrenal tümörler, geç başlangıçlı tip konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları vb. nedenlerle de USG' de overlerde polikistik over görünümü izlenebilmektedir (9).

Şekil 1.1. Polikistik over ultrason görünümü



Şekil 2.1. Polikistik over ve normal over şekil üzerinden karşılaştırılması (396).



1.1.3 TANI KRİTERLERİ

Tablo 1.1. Polikistik over sendromunun tanı kriterleri (10)

TANIMLAMA/ YIL	TANISAL KRİTERLER	DIŞLAMA KRİTERLERİ
NIH KRİTERLERİ 1990	1. Klinik ve/veya biyokimyasal varlığı hiperandrojenizm bulguları 2. Anovulatuvar semptomlar	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen sentezleyen tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi
ROTTERDAM KRİTERLERİ 2003	1. Klinik ve/veya biyokimyasal varlığı hiperandrojenizm bulguları 2. Anovulatuvar semptomlar 3. Ultrasonografik bulguların varlığı(Ultrason ile polikistik overlerin tanımı, çapı 10 mm'den küçük 12 veya daha fazla subkapsüler folikülün bulunması ve/veya yumurtalık hacminde artış olmasıdır (>12 cm ³).)	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen sentezleyen tümörler Cushing sendromu
AES / 2006 ANDROGENEXCESS SOCIETY	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularına ilave herhangi biri: 1. Oligo-anovulasyon 2. Polikistik over görünümü	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen sentezleyen tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi Androjenik /anabolik ilaç tüketimi Ciddi insülin direnci sendromları Tiroid disfonksiyonu

Adölesanlarda PKOS tanısı için 2013 yılında Endokrin Derneği görüş birliğine göre oligomenore ile klinik prezentasyon ve/veya hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtı (ayırıcı tanıları ekarte edildikten sonra) yeterli görülmekteydi. Çünkü adölesan dönemin anovulatuvar olması nedeniyle semptomların ve polikistik over morfolojisinin adölesan gelişimin doğal sürecindeki multikistik görünümle benzerlik gösterdiği için (gece salgılanan gonadotropin salgısına overlerin normal cevabı olarak 4mm den büyük kistler görülebilir, bu kistler geçicidir ve adet sonrası görülmezler (12)) overin morfolojik değişikliği olması zorunlu bir kriter değildi (13).

2018 PKOS rehberinde tartışılmakta olan bu durum için bazı kriterler bildirilmiştir (14). Düzensiz menstrüel kanama tanımı için rehberde şu önerilerde bulunulmuştur;

- Menarştan sonraki ilk yılda normaldir.
- Menarştan sonra 1-3 yıl aralığında, menarş <21 gün veya >45 gün,

- Menarştan sonra 3. yıldan perimenopoza kadar <21 gün veya >35 gün (<8 mens/yıl),
- Menarştan sonra 1. yıldan sonra her hangi bir döngünün >90 gün ve/veya
- 15 yaşdan veya telarşdan sonraki 3 yıl içinde adet görülmemesi primer amenore olarak tanımlanmıştır.

1.1.4. PKOS RİSK FAKTÖRLERİ

Polikistik over sendromuna yatkınlığa sebep olan fazla sayıda risk faktörü vardır ve bunlar tablo 2 de belirtilmiştir.

Tablo.2.1 Adeloşan pcos patogeneğinde rol alan risk faktörleri (9)

1- Hipotalamo-hipofizer bozukluklar
2-Steroid sentez bozuklukları
2-Gonadotropin salınımının bozulması (LH artışı)
3- İntrovarian faktörler
4- İR ve hiperinsülinemi
5- Obezite
6- Genetik faktörler
7- Anormal granüloza hücreleri
8- Enzimatik defektler

1.1.5. PKOS ve GENETİK

PKOS'un aile bireyleri arasında tespit edilmesinden sonra çalışmalar, hastalığın moleküler genetik temelini araştırılmasına da yönelmiştir (15). Birçok yayın PKOS'un genetik bir hastalık olduğunu ve bu hastalığın farklı yollarla aktarıldığını göstermiştir (16,17). PKOS'un genetik olarak nasıl aktarıldığı hala net bilinmemekte ve araştırılmaya devam edilmektedir. Bu da hastalığın kliniğinin çok çeşitli olmasına bağlanmaktadır. İnsülinin sekresyon ve etkilerinden sorumlu genler, obezite ve enerji düzenlenmesinden sorumlu genler, üremeyi ilgilendiren genler, steroid metabolizmasında görevli genler gibi birçok gen PKOS'un etiyolojisinde çalışılmıştır ve çalışılmaktadır (18).

1.1.6. PKOS'DA BİYOKİMYASAL BOZUKLUKLAR

Birden fazla klinik, laboratuvar ve deneysel çalışma sonuçlarına rağmen hala PKOS'un ne tür biyokimyasal bozukluklardan kaynaklandığı net bir şekilde bilinmemektedir. PKOS birden fazla sistemde oluşan bozuklukların birbirini etkilemesiyle meydana gelen, multifaktöriyel bir sendromdur denilebilir. Bu vakalarının neredeyse %80'inde, overler androjen artışından sorumlu tutulmuştur (9).

Postnatal dönemin başında SGA kızlardaki kilonun hızlı alınmış olması ve LGA kızlardaki sürekli yağlanma, santral obezite, androjen fazlalığı ve IR ile seyreden, ilerleyen dönemde PKOS'a dönüşebilen prematür adrenarşi başlatabilir (19,20).

PKOS'u düşündüren bulgulardan biri de prematür pubarştır (21). Seksüel kıllanmanın kızlarda 8 yaşından daha önce başlamasına prematür pubarş denilmektedir. Bu olguların % 15-20'den daha fazla PKOS riski taşıdığı bildirilmektedir (20). DHEA-S düzeylerinin 130-185 µg/dl değerler arasında bulunduğu ve/veya androstenedion seviyelerinin 75-99 ng/dl seviyelerinden daha fazla olduğu adrenarş durumlarında risk daha yüksek izlenmektedir (20).

PKOS'u düşündüren bulgularla karşılaşıldığında yapılması gereken testler vardır ve bu testler tablo.3.1 de sunulmuştur.

Tablo 3.1. PKOS gibi semptomları olan adolesanda uygulanan tetkikler (22).

1. TSH
2. Prolaktin
3. Total ve serbest testosteron
4. DHEAS 17-OH
5. Progesteron
6. Ultrasonografi de overler değerlendirilmeli, FSH, LH, estradiol bakılmalı
7. Tanısı konulan PKOS hastalarından AKŞ ve OGTT(2 saatlik), Lipid profili bakılmalı
8. Açlık insülin

1.1.7. PKOS'TA HİPERANDROJENEMİNİN PATOGENETİK ROLÜ

1.1.7.1. Normal Fizyoloji

GnRH'nın temel rolünün hipotalamus-hipofiz-portal dolaşımına verilmesi aracılığıyla gonadotropların görevlerini düzenlemektir (23). GnRH, FSH ve LH 'ın üretimini ve salgılanmasını kontrol eder (24) .

FSH ve LH ise overlerde seks steroidlerinin (östrojen, progesteron, testosteron ve androstenedion ile inhibin, aktivin ve insulin-like growth factor-I (IGF-I) benzeri) faktörlerin sentezlenmesine neden olurlar. Tüm üreme sisteminin etkin bir şekilde çalışabilmesi için GnRH'nın pulsatil salınımı çok önemlidir. GnRH hormonu pulsatil olarak salgılandığında FSH ve LH salgılanmasını stimüle ederken sürekli bir salınım olduğunda aksine FSH ve LH salgılanmasını inhibe eder. Sürekli olarak verilen GnRH önce agonistik etki ile FSH ve LH seviyelerinde yükselmeye sebep olurken uyarının devam etmesi üzerine hipofiz desensitizasyonu olur ve FSH ve LH kan seviyeleri düşer (25).

Östradiol (E2) kızlardaki en etkili östrojendir. Daha çok overlerden (%90) salgılanır. E2'nin kalan kısmı da testosteron ve androstenedionun ekstrasglandüler dönüşümünden oluşur. Over folikül hücrelerinden testosteron sentez basamakları tamamlanır ve sonrasında androjenin aromatisasyonu ile östrojen salınımı olur. LH'nın over folikül hücrelerindeki yer alan membran reseptörüne bağlanmasıyla, cAMP uyarılır ve kolesterolden pregnenolona dönüşüm ile steroidogenez başlatılır (26).

Ovulasyonun başlamasıyla LH, overin teka hücreleri üzerine daha fazla etki etmeye başlar. FSH granüloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatize olmasını uyarmaktadır. Hem östrojenler hem testosteron dolaşımında büyük bir oranda SHBG(sex hormon bağlayıcı globülin)'ye bağlı taşınırlar. E2, östrojenin aktif formudur ve E2'nin temel etkisini uterus, meme dokusu, kemik ve vücuttaki yağ dağılımı üzerinde göstermektedir (26).

Testosteronun %25'i overlerden, %25'i ise adrenallerden sentezlenmektedir. Yaklaşık %50'si de periferik dokularda dönüştürülmektedir. Diğer androjenler ve testosteron östrojen üretiminde ara ürünlerdir (27). Dolaşıma verilen testosteron SHBG'ye bağlanır. Etkili formu ise serbest formudur. SHBG'den ayrıldıktan sonra serbest formu etki edeceği hücelere difüze olarak testosteron nükleer reseptörüne bağlanıp direkt olarak ya da bir enzim olan 5 alfa redüktaz ile reaksiyona girerek dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek etki gösterir ve kalan kısım ise aromataz enzimi ile reaksiyon girerek östrojene dönüşür. Androjen reseptörleri DHT'a testosterondan daha da güçlü yanıt vermektedir (28).

Progesteron hormonun sekresyonu hem FSH hem de LH tarafından uyarılma ile olmaktadır (30). LH pik seviyeye ulaşmasından 36 saat sonra ovulasyon meydana gelmektedir. Oosit folikülden atılmadan önce granuloza hücreleri de LH'ın etkisi ile luteinize olarak progesteron hormonu sentezine başlamaktadır (30).

Korpus luteumun olmadığı durumlarda plazma progesteron seviyesi azalır, azalan progesteron, GnRH sekresyon frekansının artmasına sebep olmaktadır (31). Pregnanolon substratından 3β -Hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -HSD) enzimiyle progesteron sentezi olmaktadır ve oluşan progesteron ise 17- α hidroksilaz enzimi ile reaksiyona girerek 17-OH progesterona, 21-hidroksilaz ile reaksiyona girerek 11-deoksikortikosterona dönüşmektedir (32). 21- hidroksilaz eksikliği olduğu zaman zona glomerulozada progesteron deoksikortikosterona dönüştürülemez. 17-OHP metabolit artarak DHEA, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEASO₄) ve androstenediona dönüşür. Bunun sonucunda hiperandrojenizm olur ve dişi fetusta virilizasyona neden olur (33).

1.1.7.2. Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler

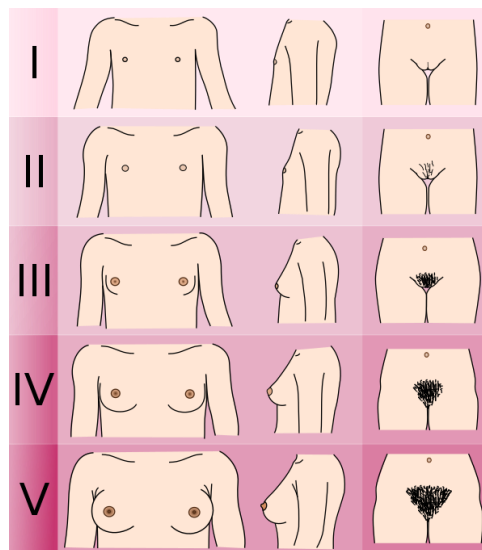
Adelösan kızlarda pubertal değişikliklerde başlangıç meme tomurcuklanması ile olmakta, sonrasında aksiller ve pubik kıllanma ve menarş şeklinde olmaktadır. Bu gelişim basamakları Tanner evrelemesi (tablo 4,5 (35)) ile değerlendirilmektedir ve evre 1 ile evre 5 arasında geçen süre yaklaşık 4 yıldır. (34) Pubik kıllanmada ise evre 2 ile evre 5 arasında geçen süre yaklaşık 2.5 yıldır (34). Meme gelişimi daha çok overden sentezlenen östrojenle, pubik kıllanma ise adrenal androjenlerin etkisi ile oluşmaktadır.

Tablo 4.1. Kızlarda meme büyümesinin evreleri (35)

Evre 1: Prepubertal dönemdir, hiç gland gelişimi yoktur.
Evre 2: Areola ve papillanın ufak bir yumru şeklinde kabarması ve aerola çapında artma izlenir.
Evre 3: Göğüs büyümüştür ve areola çapı daha fazla artmıştır. Areola ve göğüs konturları birbirinden ayrı değildir.
Evre 4: Göğüs kitlesi daha fazla büyümüştür ve areola ve papilla göğüs kitlesi üzerinde kabarak sekonder bir kitle meydana getirmiştir.
Evre 5: Göğüs erişkin büyüklüğüne ulaşmıştır, aerola geri çekilmiştir sadece papilla dışa doğru kabarmıştır.

Tablo 5.1. Kızlarda pubik kıllanma evreleri(35)

Evre 1: Pubiste kıllanma henüz başlamamıştır.
Evre 2: Mons pubis pubiste ve labia major da seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllar belirginleşmiştir.
Evre 3: Daha kalın, pigmente, kıvrık ve daha sık kıllar izlenir ve kılların yayıldığı alan mons pubiste daha da genişlemiştir.
Evre 4: Kıllanma mons venerisi bütünüyle kaplamış ve uyluk içi yüzlerine kadar yayılmıştır.
Evre 5: Artık erişkin tipi kıllanma vardır.

**Şekil 3.1.** Meme gelişiminin ve pubik kıllanmanın evreleri (36)

1.1.7.3. Patogenez

PKOS patogeneğinde androjen fazlalığı reprodüktif ve metabolik yönleriyle birlikte önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek androjene prenatal dönemde maruz bırakılan maymunlarda yapılan çalışmalarda, intrauterin hiperandrojenizm yoluyla fetal yaşamdan itibaren PKOS'un programlandığı düşüncelerinin temelini oluşturmuştur (37). Bu benzeri çalışmalarda, prenatal androjen fazlalığına maruziyetin, LH üretimini arttırdığı ve bunun da ovaryan androjen üretimi artışına yol açtığı, böylece hipotalamik-hipofizerovaryan aksın hormonal düzenlenmesinde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (37).

Progesteron, östrojen ve androjen normalde GnRH salınımını baskılayıcı etki ederler. Bunun aksine PKOS' ta hipotalamus, hipofiz ve overler arasındaki feedback siklusu bozulmuştur. PKOS, hipotalamik hipofizer-ovaryan aksın üzerinde yeterli ovaryan steroid feedback olmamasından dolayı olduğu düşünülen sürekli ve hızlı GnRH puls frekansı ile ilişkili bulunmuştur (38, 39). Bununla birlikte androjen fazlalığı PKOS'un primer anormallığı olarak düşünülmektedir (40,41). Hiperaktif teka hücrelerinden artmış steroidogeneze sebep olan ovaryan defekt androjenik steroidlerin özellikle de 17-OHP ve androstenedionun yapısal aşırı üretimi gibi gözükmemektedir (42-43). Hiperandrojenemi, ovaryan steroidlerin GnRH'ın LH sekresyonuna negatif feed-back etkisini inhibe ederek LH salınımını arttırabilirler (39).

Over içinde salgılanan androjenin fazlalığı PKOS'taki anovülasyonla ilişkilidir. Bu androjen fazlalığı iki yolla follikülogenezi bozmaktadır; küçük foliküllerin büyümesi uyarılır ve foliküler matürasyonun dominant safhaya gelmesi engellenir (44,45). Ayrıca PKOS foliküllerinde gonadotropinle uyarılmış östrojen ve progesteron sentezini de engelleyebilir (46). Androjenin yaptığı aromataz aktivitesinin baskılanması folikülogenezin geç evresinin bozulmasına neden olabilir (46). Bu anormallik tek bir folikülün ovüle olmasını engelleyebilir, çünkü folikülogenez safhalarındaki östrojen artışı dominant folikül seçimine yardım eden FSH seviyelerinin baskılanması için gerekmektedir (47).

İnsülin direnci PKOS'lu her hastada olmamakla birlikte bu sendromun belirgin bir özelliğidir ve PKOS'un kliniğinde önemli bir yer tutar. İnsülin direnci ve bu direnci dengelemek için artan insülin seviyeleri PKOS hastalarının metabolik ve androjenik özelliklerin belirginleşmesine neden olurken pankreatik beta hücre disfonksiyonu da hastaları bozulmuş glukoz toleransı ve diyabete yatkın hale getirir (48).

Normal pubertal gelişim sırasında insülin rezistansında geçici bir artış olmaktadır. Bu geçici artış puberte başlangıcı ile birlikte ortaya çıkar ve pubertenin sonlanmasıyla normal seviyelerine iner. GH, IGF-1 in kontrolünü yapmaktadır ve GH insülin için güçlü bir antagonist hormondur. Yapılan çalışmalarda puberte boyunca IGF-I düzeylerinde insülin direnciyle birlikte artış ve azalma olduğu bildirilmiştir (49). Tüm bunların hepsi (growth hormon, IGF-I, seks steroidleri ve insülin salgılanmasındaki artış) pubertenin doğal sürecinde aslında büyümeye katkıda bulunmak içindir (50). Bu nedenle bazal insülin seviyeleri puberte sonunda (Tanner evre 4 ve 5) puberte öncesi ve yetişkinlik döneminden daha yüksek seviyelerde seyretmektedir. Tüm bunlar özellikle adolesan dönemde ortaya çıkan PKOS'un gelişiminde hiperinsülinemisinin katkısının fazla olduğunu göstermektedir. Van Hooff ve ark (51)'nın yaptıkları bir çalışma, hiperandrojenizmin hiperinsülinemiden daha önde olduğu, oligomenoreli ve hiperandrojenemili adolesanların çoğunda hiperinsülinemiye rastlanmamıştır.

Başka bir çalışma ise hiperandrojenemisi ve oligomenoresi olan adolesanlarda hiperinsülinemisinin obezite ile ilişkili olduğu söylenmiştir (52). Fazla kilolu/obez adolesan PKOS olguları incelendiğinde insülin direnci/hiperinsülinemi ile ilişkili olarak metabolik bozukluklar daha fazla tespit edilmiştir. Adolesandaki PKOS'un metabolik fenotipi lipid ve karbonhidrat bozukluklarını içerebilir ve yetişkinlerdeki PKOS'un metabolik fenotipine öncülük edebilir (53).

Obez adolesan PKOS'lu bireylerde insülin direnci ve artmış endojen glukoz üretimiyle glukoz intoleransının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (52). PKOS'taki primer neden ovaryan teka hücrelerdeki steroidogenezin kalıtsal anormalliklerinden dolayı olan androjen fazlalığıdır. Bu nedenle varolan ovaryan disfonksiyon üzerine hiperinsülinemi ve insülin direnci de eklenmektedir (54).

1.2. KLİNİK BULGULAR

1.2.1. HİRŞUTİZM

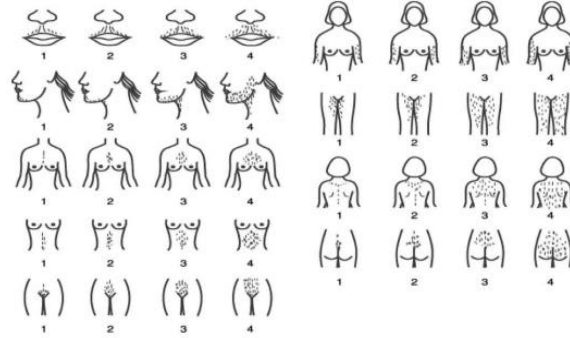
Kadınlarda androjenik bölgelerde terminal kıllanmanın(sert, koyu renkli kalın kıl) olması hirsutizm olarak tanımlanır (55,56). Hiperandrojenizmin en sık görülen klinik bulgusudur. Kıl foliküllerinin androjene sensitizasyonu artmıştır. Hirsutizm değerlendirilmesi, Modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması ile yapılır (57). Ferriman-Gallwey skorlaması ile androjenik bölgelerin (bıyık, çene, yukarı göğüs, karın ve sırt) kıllanması puanlandırılır; 8 ve üzeri değerler hirsutizm olarak belirlenir. Hirsutizm prevalansı %2 ile 8 arasında değişmektedir (58). Prevelans etnik gruplar arasında farklılıklar gösterebilir. Örneğin, Asyalı kadınların vücut ve yüz bölgelerindeki tüy sayıları Akdeniz, Orta Doğu, , Doğu Hindistandaki kadınlardan farklı olabilir (59). Androjen fazlalığının daha endişe edici bulguları olan virilizasyon ve maskulinizasyon da hirsutizme eşlik edebilir (60).

Prenatal dönemde 5 milyon kıl kökü tüm vücuda yayılır. Kıl foliküllerinde kök hücreler vardır. Bu kök hücreler bölünme ve farklılaşmak üzere saç matriskisine göç ederler. Kıl folikülleri 3 evre geçirirler; telojen, anajen ve katajen (61). Kıl folikülünün gelişiminde ve döngüsünde dermal papilladan salgılanan IGF-1 ve fibroblast büyüme faktörü 7 etkilidir (62). Kılın uzunluğu anajen süresi ile doğru orantılıdır. Kafa derisindeki kılların anajen safhası daha uzundur (63). Lanugo intrauterin hayatta oluşan medullası olmayan kıllardır ve postnatal dönemde ilk birkaç ay kalır. Puberte öncesinde kıllanma az, hipopigmente, yumuşak ve daha düzdür. Bu tür kıllara vellus adı verilir. Androjenlerden etkilenen kıl folikülleri; yüz, boyun, gövde, pubik ve aksiller bölgelerden bulunan kıl folikülleridir. Androjen maruziyetinde vellus özelliği taşıyan kıllar uzar, kalınlaşır, hiperpigmente olur, kıvrılır ve artık terminal kıl özelliği kazanırlar. Östrojenler anajen safhasını uzatırlar (64). Testosteron ve DHT dermal papilladaki androjen reseptörleri ile vellus kıllarını terminal kıla dönüştürürler, böylece kıllanma daha koyulaşır ve daha belirgin hale gelir. Fakat fazla androjen kıl foliküllerini küçülterek erkek benzeri kelliğe yol açabilir. Cilt bir endokrin bez gibi görev yapıp kolesterolden cinsiyet steroidlerini sentezleyebilir ve steroidlerin birbirlerine dönüşümünde de rol alabilir (65). Normal ve akne şikayeti olan ciltlerde yapılan çalışmalarda, aknesi olan ciltte adipoz dokularda ve kıl foliküllerinde, 5- α redüktaz enziminin daha aktif olduğu tespit edilmiştir (66).

Patofizyolojik olarak, kıl kökünde 5 alfa redüktaz enzim aktivitesinin artmasıyla testosteronun daha etkili bir androjen olan DHT'ye dönüşmesi ve androjen reseptör işlevinde bozukluk olabileceği öne sürülmektedir (67).

Hirsutizm derecelendirilmesinde ve kontrollerde Ferriman-Gallwey (FG) skoru kullanılır (67). Ferriman ve Gallwey, ilk kez 1961 yılında bu skoru tanımladılar. Bu sisteminde 11 bölgeyi içeren bir değerlendirme yapılır. Bu 11 vücut bölgesinde; üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst kol, önkol, üst ve alt abdomen, uyluklar ve alt bacak bölgeleri bulunmaktadır. Her ayrı bölge için terminal kılların yoğunluğuna göre 0-4 arası bir puanlandırılma kullanılmıştır; 0 terminal kılların olmadığını gösterir, 1 minimal terminal kıllanmayı ve 4 aşırı terminal kıllanmayı göstermektedir. Terminal kıllar vellus kıllara göre daha uzun (>0.5), daha kaba ve daha koyu renklidirler. Vellus kılları ise daha kısa(<0.5cm) uzunlukta, yumuşak ve daha açık renklilerdir (68). Androjenlere duyarlılığı az olan bölgeler olduğu için ön kol ve alt

bacak skorlama sisteminden çıkarılmış ve günümüzde daha çok pratikte 9 bölgeyi 0-4 arasında puanlayan modifiye FG puanlaması kullanılmaya başlanmıştır (69). Bu skorlamada vücut, üst dudak, yüz, çene, göğüs, kol, sırt, bel, üst karın, alt karın, uyluk olmak üzere vücut 9 bölgeden oluşmaktadır. Buna göre bu bölgelerdeki kıllanma 0 (terminal kıllanma yok) –4 (aşırı terminal kıl) arasında skorlanır (67,70). FG skoru 4 olan kadınlar normal olarak belirlenmiş, 8 ve üzerinde olanlar ise hirsutizm olarak değerlendirmeye alınmıştır. 16 üstündeki değerler ise şiddetli hirsutizm olarak adlandırılmıştır (70).



Şekil 4.1. Modifiye Ferriman Gallwey Puanlaması (69)

Yaklaşık %95 kadının FG skoru 8'in altındadır (71)

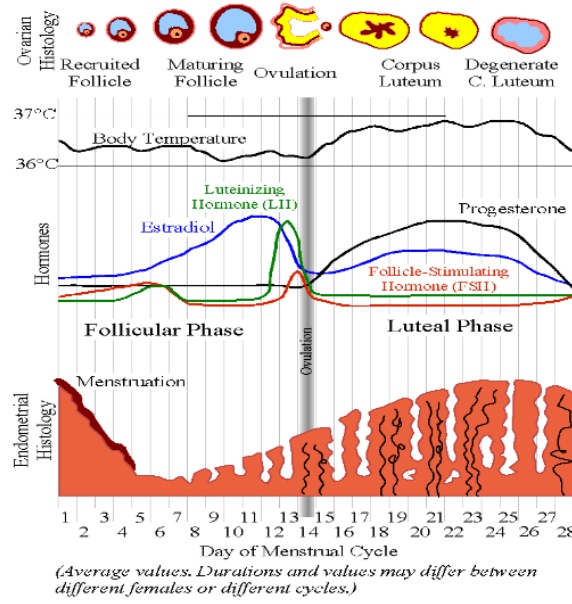
1.2.1.1. Menstrüasyon Fizyolojisi

Hormonların etkisiyle endometriumun kalınlaşan fonksiyonel tabakasının kanama ile dışarı atılmasına menstrüasyon denir. Genellikle telarştan yaklaşık 2 yıl sonra menarş olması beklenir (72). Menstrüel döngü hipotalamo-hipofizer-over aksının fonksiyonel olarak çalışmasıyla başlar. Menstrüel döngü sırasıyla folliküler, ovulatuvar ve luteal fazlardan oluşmaktadır (73). Luteal fazın bitimiyle yani menstrüel siklusun birinci günü folliküler faz başlar ve ovulasyon olana kadar devam eder. GnRH'nın pulsasyonlar şeklinde salgılanmasıyla folliküler fazda FSH ve LH salgılanır. Salgılanan FSH ve LH'nin etkisiyle menstrüel döngünün 5-7. gününde ovulasyon için olgunlaştırılacak follikül(dominant) gelişir ve diğer foliküller gelişmez, atreziye uğrar. Folliküler fazda FSH, follikül üzerinde bulunan granuloza hücrelerinin miktarını artırır, E2 salgılanmasını artırır ve aromataz enzimini tetikler. Androjen substratlarının E2'ye dönüşümünde rol alan enzim aromataz enzimidir. FSH'nin etkisiyle artan E2'nin seviyesinin ortamda yükselmesiyle granuloza hücreleri üstünde LH reseptörleri oluşmaya başlar. LH folliküler fazda teka hücrelerinden androjenlerin sentezlenmesini uyarak etki eder. Üretilen androjenler aromataz enzimiyle granuloza hücrelerinde E2'ye dönüşür. Ovulasyon öncesi dönemde FSH ve E2 baskındır. E2'nin pozitif feedback etkisiyle folliküler fazın ortasında LH artmaya devam eder. Serum E2 konsantrasyonları en yüksek düzeye ovulasyondan 48 saat önce ulaşır. E2 beraberinde LH'nda yükselmesini uyarır ve LH pik seviyesine ulaşır (73). LH düzeyinin çok yükselmesiyle follikül rüptüre olur ve oosit atılır, ovülasyon meydana gelir (74).

Ovülasyondan sonra kalan folikülden korpus luteum oluşmaya başlar ve korpus luteumdan progesteron ve 17-OHP salgılanır. GnRH'nın pulsatil salgılanması luteal fazda daha da aralıklıdır. LH ve FSH seviyeleri giderek düşer. Dolaşımda progesteron artar ve ardından östrojen de artmaya başlar, böylece endometrium ovulasyondan 8-9 gün sonra östrojen ve progesteronun artmasıyla olgunlaşarak kalınlaşır ve sekretuvar faz başlatılır. Eğer gebelik oluşmazsa veya plasentadan salgılanan hCG yoksa korpus luteum yıkılmaya(luteolizis) başlar. Korpus luteumun yıkılmasıyla östrojen ve progesteron düzeyleri

azalır ve endometriumun fonksiyonel tabakası üzerinden hormon etkisi kalkmasıyla fonksiyonel tabaka dökülür ve kanama ile uterus dışına atılır (74). Menstrüel siklusun süresindeki farklılıklar foliküler fazının süresindeki değişikliklere bağlıdır. Siklus, luteal fazda düzenlidir. Genellikle ilk iki yılda hipotalamik hipofizer overyen aks gelişmekte olduğu(anovulatuvar) için menstrüel düzensizlikler normal olarak kabul edilir. Menarş başladıktan yaklaşık 1-1.5 yıl sonra gonadotropinler aralıklı salınmaya başlar ve ovulatuvar sikluslar başlar (73).

Şekil 5.1. Fizyolojik menstrüel siklus (75)



1.2.2. PKOS'ta Menstrüel Bozukluklar

PKOS olgularında en sık şikayet menstruel bozukluklardır. Olguların yaklaşık %30'unun adetleri düzenli, %50'sinin oligomenoreik, %20'sinin ise amenoreik olduğu gösterilmiştir (76).

Oligomenore adelösanlarda sıklıkla karşılaşılan bir klinik bulgudur. Oligomenore, tiroid, adrenal veya hipofizde herhangi bir bozukluk olmadan altı ila sekiz haftadan daha uzun arayla menstrüasyon görülmesidir. Bu menstruel düzensizliğin pubertenin fizyolojik anovulatuvar sikluslarından ayırmak, hipotalamohipofizer aks menarşdan sonra birkaç yıl içinde olgunlaştığı için zordur. Çoğu adolesan menarştan iki yıl sonra düzenli adet görmeye başlar. Fakat adet düzensizlikleri bazı adelösanlarda herhangi bir klinik sebep olmadan devam edebilir (77). Toplamda 112 adolesanin dahil edildiği bir çalışmada, menarş sonrası adolesanların 1 yıl içerisinde % 65'inin, 3 yıl içerisinde ise % 90'ının 10'dan fazla menstrüel siklus gördükleri bildirilmiştir (78). Yapılan bazı çalışmalarda ovulatuvar siklusların başlayacağı yaşı menstrüasyonun başlama zamanının öngörebildiği gösterilmiştir. Yani ilk menstrüasyonu <12 yaş, 12 ila 13 yaş arasında ve >13 yaş olan adolesan kızların sikluslarının yarısının ovulatuvar olduğu zaman sırasıyla 1, 3 ve 4,5 yıl olarak hesaplanmıştır (79). Van Hooff ve ark adolesan bir grubu gözlemlemiş ve 15 yaşındaki oligomenoresi olan adolesanların % 51'inin takip sonrası da oligomenoresinin devam ettiğini raporlamışlardır (80). Diğer taraftan düzenli menstrüasyonu olan adolesanların yaklaşık % 2'sinde, hafif düzensiz menstrüel siklusu olanların (ortalama menstrüel siklusun süresi 22 ve 41 gün arasında) ise %12'sinde ilerleyen dönemde oligomenore geliştiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak

düzensiz adet döngüleri PKOS'un tek kriteri değildir fakat adolesanda takip edilmesi gereken önemli bir klinik bulgudur (81).

1.2.3. Akne ve Akantozis Nigrikans

Akne gelişiminin kadınlarda derideki sebositler ve keratinositlerden salınan 5- α redüktaz benzeri hormonların metabolizmasında görev yapan enzimlerin fazla veya anormal çalışmasına bağlı olarak meydana gelen bir hormon hastalığı ile bağlantılı olabildiği düşünülmektedir (82,83). Menstrüasyondan önce akne de artış olması, proandrojenik progestin kontrasepsiyon kullanımını ardından aknenin alevlenmesi gibi bulgular bu düşünceyi desteklemektedir (84). Çoğunlukla hormonların akne artışına neden olmasına rağmen aknesi olan olguların büyük bir kısmında endokrin hastalıklar bulunmamaktadır. Şiddetli seyreden, ani ve geç başlayan, tedavi verilmesine rağmen düzelmeyen aknesi olan kadınlarda, özellikle ilave olarak hirsutizm, düzensiz menstrüasyon veya infertilitenin de görüldüğü hastalarda PKOS'u da içine alan hiperandrojenemi araştırarak gerekmektedir (85). Aslında androjenler pilosebase ünitenin fizyolojik gelişimine katkı da bulunan hormonlardır. Erişkin kadınlarda akne hirsutizm olmasa bile androjen fazlalığının bir bulgusu olarak karşımıza gelebilmektedir.

Yapılan muayenede bel ve kasık gibi fleksiyon katlantı bölgelerinde, ensede, aksillada, meme altı katlantısında rastlanılan kalınlaşmış, gri-kahverengi kadife benzeri cilt plakları ile karakterize cilt lezyonlarına akantozis nigrikans adı verilir. İnsülin direnci olabileceğini düşündüren uyarıcı bir semptom olarak kabul edilmektedir. PKOS olgularında ise görülme sıklığı % 2 olarak bulunmuştur (76).

1.2.4. İnsülin Rezistansı(IR)

Son yıllarda en çok suçlanan neden IR ve bunun sonucunda oluşan hiperinsülinemidir. PCOS olgularında insülin rezistansının hiperandrojenizm ile ilişkisi net olarak gösterilmiştir (86,87).

PCOS'lu vakaların yaklaşık yarısı obezdir. Obez veya obez olmayan PCOS olgularında glukoz artmış insülin yanıtı görülmüştür ve yapılan tetkiklerde %25- 60'ında insülin direnci olduğu görülmüştür (88,89). Ayrıca yapılan çalışmalarda fazla kilolu PKOS olgularında tespit edilen insülin direncinin, normal kilolu PKOS olgularına göre daha fazla olduğu bulunmuştur (90).

Pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanır ve insülin vücuttaki bütün hücrelerin hücre içine glukoz alımını uyarır. Hücrelerde insüline direnç geliştiği zaman, hücre içine alması gereken aynı glukoz için daha fazla miktarda insülin gerekmektedir ve bu yüzden pankreasdan daha fazla insülin salgılanmaya başlar. Hiperinsülinemi bu fazla üretim sonucunda meydana gelir. Yağ hücrelerinde ve iskelet kas hücrelerinde yapılan klinik çalışmalarla PKOS'ta IR'nin reseptör kaynaklı sinyal iletimiyle veya postreseptör bozuklukla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (91). Ayrıca deri fibroblastlarında da insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesindeki defektin insülin sinyalizasyon bozukluğuna neden olduğu belirtilmiştir (92).

İnsülin direnci varlığını PKOS olgularında düşündürülen klinik ve biyokimyasal bulgular şunlardır;

- 1.BMI artışı,(obezite)
- 2.0.85'in üzerinde Bel/kalça oranı
- 3.50 mm'nin üzerinde subskapüler cilt kalınlığı
- 4.Akantozis nigrikans bulunması

5. Açlık insülin düzeyi seviyesinin $30 \text{ mU/L} <$

6. Açlık Glukoz / Açlık insülin oranının 4,5'un altında olması olarak belirtilmektedir. (Pratikte tercih edilen ölçümlerden biridir ve 4,5'in altındaki oranların insülin direncini gösterdiği bildirilse de farklı toplumlarda bu sınır değerinde bariz farklılıklar görülmüştür (93).)

Bozulmuş glukoz toleransını göstermede etkili yöntem de 75 gram glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testidir.

Yaşam tarzı değişikliği, beslenme alışkanlıklarında değişiklik ve egzersiz ile abdominal yağlanma azaltıldığı zaman obez PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığının normale döndüğü görülmüştür. Bundan yola çıkarak PKOS 'da vücuttaki adipoz dokunun dağılımının IR için önemli bir faktör olduğu yorumu yapılmıştır. Yapılan bazı çalışmalara bakıldığında, PKOS'un hastanın kilosundan bağımsız olarak insülin direncini arttırabildiği de belirtilmektedir (94). Ovulatuvar ve anovulatuvar PKOS'lu kadınlar arasında insülin hassasiyeti açısından anlamlı farklılık görülmektedir. Anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda IR gözlemlenebilirken, menstrüel siklusu düzenli PKOS'lu kadınlarda IR'ni gözlemek zordur. Bu yapılan takiplerin sonucuna göre PKOS'lu kadınlarda mens bozuklukları ve IR arasındaki bağlantı kuvvetlidir (95).

İnsülinin çeşitli çalışmalarda granüloza ve teka hücrelerinde steroid hormon sentezini uyardığı gösterilmiştir (96). İnsülinin over dokusunda teka hücre proliferasyonunu, luteinizan hormon (LH) aracılı androjen salınımını, P450c17 mRNA düzeyini arttırdığı, luteinizan hormon reseptör ve insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptör düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (97, 98). IGF-1 Teka hücrelerine etki ederek, steroidogenez enzimlerini ve LH reseptörünü içeren mRNA'ları arttırır ve bu şekilde androjen üretiminin artışına sebep olur (99).

Hiperinsülinemi maruziyeti ile overde steroidogenetik yolda androjen sentezi artmaya başlar ve bu artış LH ile birlikte erken evrede foliküler gelişimini durdurarak, foliküler atreziiyi başlatır (100). PKOS'lu olgularda insülin direncinin androjen fazlalığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Hiperinsülinemiye serbest testosteron yüksekliği ve yüksek total testosteron düzeyleri eşlik eder. Hiperandrojenemi IR'ye sebep olmaz. Hiperinsülinemi, LH'ı dolaylı olarak arttırarak androjen sentezini arttırır, SHBG düzeyini düşürür ve serum androjen aktivitesini etkiler (101). Hiperinsülinemi ve/veya IR uzun dönemde kvs hastalıkları ve Tip-2 DM için büyük bir risk oluşturmaktadır. İnsülin direncinin saptayabilmek için birden fazla test vardır bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, glukoz/insülin oranı, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA skorudur. Pratikte en sık kullanılan, açlık glukoz/insülin oranı, açlık insülin düzeyi ve OGTT ile HOMA'dır (102). İnsülin rezistansının hesaplanması, $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık glukoz (mmol/Lt)} \times \text{açlık insülin}}{22,5}$ şeklinde ile yapılır. Eğer HOMA-IR hesabı sonucu 2,5'in üzerinde ise insülin rezistansı artmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda insülin direncinin, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör bozukluk, reseptöre karşı oluşan antikorlar veya insülin etkisini engelleyen inhibitörlerden dolayı olduğu bildirilmiştir (103).

1.2.5. PKOS ve İnfertilite

Reproduktif dönemde %4-18 kadına PKOS tanısı konulur ve PKOS infertil kadınların %25'inde görülür ayrıca anovülasyonla seyreden infertilitenin de %90'ından PKOS sorumludur. Hiperandrojenizmi olmayan PKOS'lu kadınların %20'si çocuk sahibi olmakta birçok sıkıntı ile karşılaşırken bu oran hiperandrojeneminin eşlik ettiği PKOS'lu kadınlarda %50 civarındadır (104,105,106). PKOS etiyojisi ve patogenezi net olmadığı için infertil hastalarda tedavi yaklaşımında temel amaç hiperandrojenizmin kontrol altına alınması, menstrual bozuklukların ve insülin direncinin düzeltilmesidir. PKOS'lu kadınların çoğu obezite problemleri yaşarlar ve bu nedenle obez olan infertil hastaların mutlaka diyetisyen kontrolünde kilo verdirilmesi ve uzun dönemde sağlık riskleri de düşünülerek yaşam tarzı

değişiklikleri önerilmesi gerekmektedir. Önerilen bu değişiklikler ayrıca over fonksiyonlarında da düzelme sağlar (107).

Kim ve ark. 2000 yılında PKOS hastalarında infertilite tedavisi için önerdikleri sıralama şu şekildedir (108):

1. Obezite ve BMI artışında kilo verilmesi
2. Klomifen Sitrat (CC) ve/veya glukokortikoidler (son yıllarda CC yerine aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır)
3. Tek ilaç olarak insülin sensitize edici ajan kullanılması
4. İnsülin duyarlaştırıcı ilaç ve klomifen sitrat
5. Gonadotropinlerle ovülasyon indüklenmesi
6. İnsülin duyarlaştırıcı ilaç ve gonadotropinlerle ovülasyon indüklenmesi
7. Ovaryan(ovaryan drilling) cerrahi
8. IVF

1.2. PCOS'UN UZUN DÖNEM ETKİLERİ/KOMPLİKASYONLARI

1.3.1. Diabetes Mellitus

PKOS olgularında %44-85 glukoz metabolizmasında bozukluklar olduğu bildirilmiştir (109, 110). Çalışmalar arasındaki farklılıklar değişik etnik kökenlerden ve PKOS fenotiplerinin farklılıklarından kaynaklanmaktadır. PKOS tanısı konulan bir kadının yaş ve BMI ile birlikte değerlendirilince Tip2 DM riski 4 kat artmış olduğu bulunmuştur (111). PKOS olgularında obeziteye bağlı olmadan bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM sıklığı yüksek olduğu ve özellikle de erken yaşlarda ortaya çıktığı gözlenmiştir (112). Ayrıca yapılan çalışmalar da adolesan grupta da beta hücre disfonksiyonu olabildiği gösterilmiştir (113). Tip 2 DM açısından PKOS olgularında tarama önerilmektedir fakat hangi testin yapılacağı (açlık kan şekeri, OGTT veya HbA1c) ve bu testlerin ne kadar ara ile yapılacağı konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Tüm PKOS olgularını mı tarayalım yoksa PKOS'a eşlik eden risk faktörleri (etnisite, VKİ, gestasyonel DM öyküsü, aile öyküsü) olan olguları mı tarayalım bu konu hala tartışılmaktadır. Tip 2 DM gelişimi tanı ve takibinde HbA1C, açlık kan şekeri, 2. saat tokluk kan şekeri, insülin direnci, trigliserit düzeyleri, SHBG ve bazal BMI yardımcı en iyi tahlillerdir (114, 115). Asyalılar ve obez hastalar yüksek riskli grupta yer almaktadır. Kontrol sıklığı en az 3 yıl olarak belirlenmiş olup bu süre ilave risk faktörlerinin de eklenmesi ile değişiklik gösterebilmektedir. Sıklıkla tarama testi olarak HbA1C, AKŞ veya OGTT kullanılmaktadır. İnsülin direnci için ise tarama önerilmemektedir. Ayrıca PKOS olgularında metabolik sendromun da yaklaşık %30'lar kadar sık görülebileceği unutulmamalıdır (116).

PKOS rehberinde (2018) ise tarama önerileri şöyle özetlenebilir (117) :

- PKOS olgularının hepsine bazal glisemik takip yapılmalı, ilave risk faktörü varlığında ise kontrol her 1-3 yıl ara ile tekrarlanmalıdır.
- Gestasyonel diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM prevelansı yaş değerlendirilmeye alınmadan tüm PKOS olgularında artmaktadır.
- Glisemik kontrol için AKŞ, HbA1C ve 75 gr OGTT tetkikleri yapılabilir. 75 gr OGTT yüksek riskli(BMI >25 kg/m2 olanlar; Asyalı olup BMI >23 kg/m2; bozulmuş açlık glukozu veya gestasyonel DM öyküsü olanlar; ailesel DM2 öyküsü veya HT öyküsü olan veya etnik kökeni yüksek riskli grup) PKOS olgularında önerilmektedir.
- Gebelik öncesi dönemde ya da fertilite tedavisi almış bütün gebe olgulara 75 gr OGTT yapılmalıdır. Eğer gebelikten önce tarama testi yapılmamışsa 20 haftanın altında ve 24-28. haftalardaki bütün olgulara OGTT yapılmalıdır.

1.3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar kadın ölümlerinin en önde gelen nedenlerinden biridir. Geç reproduktif ve postmenapozal dönemde kardiyovasküler hastalıkların çoğu ortaya çıkar ancak risk faktörleri (BMI >25 kg/m² olanlar; Asyalı olup BMI >23 kg/m², bozulmuş açlık glukozu veya GDM öyküsü olanlar, ailesel tip 2 DM öyküsü veya HT öyküsü olan veya yüksek risk taşıyan etnik grup) bulunan hastaları ise genç yaştan itibaren etkilemeye başlar. Bu nedenle kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi PKOS olgularının takibinde çok önemlidir (118). Ancak PKOS olgularında kvs hastalık prevalansının artıp artmadığı hala tartışma konusu olup net olarak bilinmemektedir. Mesela bir 'Mayo Clinic' çalışmasında yapılan PKOS olgularında ortalama 23 yıllık bir takibin sonucunda MI ve diğer kardiyak hastalıklarda artış izlenmemiştir (119). Fakat bu çalışmada DM 2 sıklığında da fark saptanmaması PKOS grup tanımındaki hassasiyet konusunda şüphe uyandırmıştır. Düzensiz menstrüasyonun MI riskini artırdığı yapılan geniş serili "Nurse Health Study" çalışmasında bildirilmiştir (120). Kanıtlar yetersiz olsa da özellikle obez, hiperandrojenemik ve metabolik sendrom komponentlerinden biri veya birkaçı olan olgularda daha ileri bir değerlendirme yapılmalıdır. Kvs hastalık riskini öngörecektir belirteçler için uygulamada rutin kullanılabilecek bir öneri hala olmamakla birlikte, karotis intima media kalınlığı ve aortik kalsifikasyon incelemesi gibi belirteçler halen araştırılmaktadır (121).

Özellikle şüphelenilen veya risk faktörü taşıyan olgularda 2018 tarihli ACOG 'Practice Bulletin'de bütün PKOS olgularında BMI, açlık lipid profili ve metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi gerektiği söylenmektedir. Bu değerlendirmeler şu şekilde sıralanabilir (117);

- PKOS olguları kardiyovasküler hastalık risk faktörleri yönünden değerlendirmelidir.
- Sigara kullanımı, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz intoleransı, sedanter yaşam saptanan olgular yüksek risklidir.
- Özellikle yüksek riskli olgular daha kısa aralıklarla olmak üzere bütün PKOS olgularının kan basınçlarının yıllık kontrolü yapılmalıdır.
- Tüm PKOS olgularının kilolarındaki değişiklikler takip edilmeli ve kaydedilmelidir. Kilo takibi en uzun 6-12 ay arayla olmak üzere her kontrolde yapılmalıdır.
- Etnik özelliklere ve adolesan takibinde kullanılan ölçüm aralıklarına bakılarak BMI ve bel çevresi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tavsiyelerine göre yapılmalıdır. Yüksek riskli etnik gruplara (Asyalı vs.) BMI, ve bel çevresi ölçümü mutlaka yapılmalıdır.
- PKOS olgularının özellikle kilolu ve obez olanlarının, yaşa bakılmaksızın lipid profiline bakılmalıdır. Takip sıklığına, hiperlipideminin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına göre karar verilebilir.

PKOS olgularında insulinin vazodilatör etkiye direnç gösterdiği ve endotel hasarı ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Diğer taraftan obezite ve androjen seviyeleri ile de endotel disfonksiyonunun ilişkili olabileceği bildirilmiştir (122).

Endotel disfonksiyonu, arteriyel lezyon ve ateroskleroz oluşumu sürecinde erken geliştiği bilinir ve kardiyovasküler hastalık değerlendirilmesinde prognoz açısından bir belirteç olabilir (39).

Obez PKOS olgularında SKB'nin, oligomenore ve hirsutizmin kliniğinin önde olduğu PKOS olgularında ise, hem SKB hem de DKB'ları yüksek olduğu gözlemlenmiştir (123,124).

1.3.3. Obstruktif Uyku Apnesi (OSA)

Obstruktif Uyku Apnesi (OSA), PKOS'a eşlik eden obezite, insülin direnci ve diyabet ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda OSA'nın PKOS'da obezite olmadığında da daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (125). Bu duruma hiperandrojenizm de

katkıda bulunabilmektedir (126). Ayrıca OSA ileri yaşla da pozitif korelasyon göstermektedir. PKOS rehberinde (2018), taramanın semptomların (horlama, uykudan yetersiz soluk alarak uyanma, gündüz uyuklama ve yorgunluğa bağlı mood değişiklikleri) tespit edilmesine ve bu tespit edilen semptomların azaltılmasına yönelik yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalara göre, adolesanlarda OSA riskinin anlamlı ölçüde artmadığı gözlenmiştir (127). Tek başına test pozitifliği tedavi gerekliliği anlamına gelmez ancak hastaya ileri inceleme yapılmalıdır (117).

1.3.4. Kanser

ABD'de en fazla görülen kanser tiplerinden biri de endometrium kanseridir ve tanı alınan yaş ortalaması 61'dir. Ancak, çoğu kadın(%5-30) 50 yaşından önce tanı alır (128).

PKOS'u olan kadınlarda LH salgılanmasının fazla olmasının endometrial dokuda kanserleşmeye sebep olduğu düşünülmektedir. Anovülatuar döngüleri olan genç kadınlarda görülen endometrial hiperplazi ve endometrial kanser biyopsilerinden yapılan incelemelerde hCG reseptör gen ve protein ekspresyonunda bir artış olduğu görülmüştür (129).

PKOS ta anovülasyona bağlı endometriumun uzun süreli karşılanmamış östrojene maruz kalması patofizyolojide rol oynamaktadır. Bununla birlikte obezite, infertilite, Tip 2 DM, metabolik sendromun da eşlik etmesi PKOS olgularında risk artışına sebep olmaktadır. Bu olgularda endometrial progesterona karşı direnç de var olabilir denilmektedir (130). Bazen PKOS'u olan hastalarda karşılanmamış östrojen nedeniyle şiddetli anormal uterin kanamalarla da karşılaşılabilir. Aynı nedenle yine bu grup hastalarda endometriyal hiperplazi ve kanserlerin de gelişebileceği görülmüştür (131).

PKOS olgularında Tip 1 endometrial kanserler 2-6 kat daha çok görüldüğü ve çoğunlukla premenapozal dönemde tanı aldığı bilinmektedir (132). Ancak rutin tarama önerilmemektedir. Ek risk faktörü olan(uzamış amenoreesi olan, persistan endometrial kalınlığı olan, anormal kanaması olan veya aşırı kilo gibi) olgularda transvajinal ultrasonografi ile takip edilerek ve/veya endometrial biyopsi yapılarak değerlendirme önerilebilmektedir (130). Oligoamenoreik olgularda (>90 gün siklusu olan) KOK ve progestin tedavisi korunmada faydalı olmaktadır. Bununla birlikte tedavi de verilen metforminin endometrium üzerinde kanserden koruyucu etkisi bulunamamıştır (132). Klomifen için yapılan çalışmalar yeterli ve kuvvetli değildir fakat bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlam taşımayan hafif bir risk artışına yol açtıkları gösterilmiştir (133). Aynı şekilde letrozolle ilgili çalışmalarda yetersiz olmakla birlikte meme kanserinde de kullanıldığı düşünüldüğünde hormon ile ilişkili kanser riskini azaltabileceği öngörülmektedir (132). Sonuç olarak PKOS olgularının patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve artmış endometrial kanser riski taşıdığını bilmek gerekir (134).

Meme kanserinde androjenin moleküler etkileri incelenmiş ve androjenlerin meme epitel proliferasyonunu engelleyebildiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, androjenlerin östrojenlere çevirilmesi nedeniyle meme kanserinin tekrarlaması ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. PKOS un meme ca üzerinde etkisinin var olup olmadığını inceleyen birden fazla çalışma yapılmıştır fakat klinik raporlar tutarsızdır ve daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (135).

1.3.5. Dislipidemi

PKOS'la ilgili çalışmalarda, farklı derecelerde obezite, dislipidemi , insülin direnci (IR), oksidatif stres ve diğer metabolik anormallikler olduğu ortaya koyulmuştur (136) ve bu bozukluklar arasında dislipidemi en yaygın durumlardan biridir (137).

Yakın tarihli bir çalışmada, PKOS'lu olgularda daha çok hafif hiperkolesterolemiye rastlanmıştır (138). PCOS'ta HDL düşüklüğü, trigliserit (TG) yüksekliği, toplam

kolesterol(TK) ve LDL yüksekliği ve daha yüksek lipoprotein seviyeleri gözlemlenmiştir (139, 140).

Prepubertal sıçanlarda yüksek yağlı diyetin, metabolik ve ovaryan değişiklikleri indüklediğini ve bunun da hiperlipideminin bir etkisi olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir (141). Lipotoksosite kaynaklı endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptoz tarafından tetiklenerek obezite, oosit kalitesi ve erken embriyo büyümesi üzerinde etkili olduğu görülmüştür (142). Şaman AA ve ark. androjen düzeylerine bağlı lipit profillerinde fenotipe özgü farklılıklar olduğunu gözlemlediler (143), bu da androjenlerin hiperlipidemide önemli bir etkisi olduğunu düşündürdü. Bunun tersine, lipitlerle ilgili genlerdeki değişiklikler de hiperandrojenizm gelişimine neden olabilir.

PKOS'lu ve normal kolesterol düzeyleri olan kadınlara göre hafif hiperkolesterolemisi olan kadınlar, artmış BMI ve artmış açlık insülin ve IR seviyelerine sahiptirler(144). Hiperkolesterolemi ayrıca oksidatif stresle de ilişkilidir (145,146). Bir çalışmada, hiperkolesterolemi serum kolesterol ve trigliseritleri seviyelerini artırdığı, karaciğer sirtuin 1'i (SIRT1) azalttığı ve bunun sonucunda da hepatik oksidatif stresin uyardığı bildirilmiştir (147). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetle uyarılan PKOS da kistik foliküllerin sayısında ve folikülerin duvar kalınlığında artış gibi ovaryan değişimler izlenmiştir (141). Bu değişimler PKOS'ta infertilitenin dislipidemi ile ilişkili olduğunu düşündürebilir. Sonuç olarak, lipid metabolizmasındaki bozukluklar PKOS'ta hiperandrojenizm, IR, oksidatif stres ve infertilite patofizyolojisine etki etmektedir. PKOS'lu olgularda bel-kalça oranı daha fazladır ve santral yerleşimli adipositler kan lipitleri üzerine daha zararlı etkiye sahiptirler. Santral olarak dağılan bu yağ dokusundan dolaşıma inflamasyonu arttıracak çok sayıda adipokin salgılanabilmektedir (148,149). Bu da bize PKOS'da oluşan inflamasyonun adipokinlerle ilişkili olduğunu düşündürebilmektedir. İlave olarak, PKOS'lu olgularda dolaşımdaki yüksek miktarda serbest yağ asitleri (FFA'lar) daha çok obez PKOS'lu olgularda görülmektedir (150,151).

1.3.6. Hipertansiyon

Dislipidemi, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve düşük dereceli kronik inflamasyon gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri PKOS'lu kadınlarda erken yaşlarda oluşmaya başlar (152,153). PKOS'lu kadınlar, obeziteyle ilişkili olmaksızın önemli ölçüde yüksek plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesine sahiptir (154). Bu tür risklere bakılarak, PKOS'lu olgularda kardiyovasküler hastalık riski 4-11 kat daha fazla görüldüğü söylenmektedir (155).

Kardiyovasküler sistem hastalıklarının görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 25-30 yaşındaki kadınlarda kronik hipertansiyon prevalansı %1.5'tir ve bu ileri ki on yılda neredeyse dört kat artmaktadır (156). SKB'deki yükseklik DKB'deki yükseklikten daha belirgindir (9). Tüm bunlara ek olarak obezite, risk faktörü olarak tek başına da önemlidir ve obez hastalarda artmış bir kardiyovasküler risk mevcuttur. BMI> 28 kg/m² olan hastalarda svo, iskemik kalp hastalığı ve diyabet insidansı genel popülasyona göre üç-dört kat daha çok görülmektedir (157).

PKOS'lu olgularda sık görülen bel/kalça oranı ile ölçülen trunkal obezite nedeniyle de artmış bir kardiyovasküler risk söz konusudur (158).

PKOS tanısı alan olguların yaklaşık %60-80'inde ve PKOS tanılı obez kadınların ise yaklaşık %95'inde insülin direnci görülmektedir (159,160,161). Obezite PKOS ile ilişkili insülin direncini arttırmaktadır fakat PKOS'lu zayıf kadınlar da da insülin direnci özellikleri görülebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, hipertansif PKOS'lu olgularda insülin direnci veya bozulmuş glukoz toleransının daha sık görüldüğü doğrulanmıştır. PKOS'lu zayıf olguların, insülin postreseptör bozuklukları içeren farklı bir insülin direnci formuna sahip

oldukları bildirilmiştir. Obez PKOS'lu olgular sadece PKOS'a özgü insülin direnci nedeniyle değil, eş zamanlı artan adipozite, hipertansiyon ve diğer metabolik faktörlerle ilişkili olan insülin direncine de maruz kalmaktadırlar (162).

Kadınlarda E2 hipertansiyonun şiddetine karşı kadını korumaktadır ve hipertansiyonun şiddetini sınırlandırdığı gözlemlenmiştir (163). Ne yazık ki PKOS'lu olgularda sıklıkla oligoovülasyon veya anovülasyon olması nedeniyle E2'deki döngüsel varyasyonun kaybedilmesi, hipertansiyona karşı koruyucu etkinin olmamasıyla sonuçlanabilmektedir.

PKOS ile ilişkili kardiyak risk faktörleri halk sağlığı üzerinde önemli etkilere neden olur bu yüzden erken tarama yapılmalı ve önlemler alınmalıdır. Fakat bu taramanın nasıl yapılacağına dair fikir birliği kılavuzları yoktur. Açlık lipid profilleri ve glukoz tetkikleri düzenli olarak yapılmalı önerisinde bulunmaktadır. PKOS hastalarının rutin tedavi programlarına insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi bozuklukların tedavisi eklenmelidir (164). PKOS'lu kadınlar için kan basıncı sınırını belirlemek ve kardiyovasküler risk tarama programları oluşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (162).

1.4. PKOS'TA AYIRICI TANI

Adolesan kızlarda androjen fazlalığının yaklaşık %85'inden PKOS sorumludur. Buna karşın PKOS dışında hiperandrojenizm ile kendini gösteren çok sayıda bozukluk vardır. PKOS'un ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durum ve bozukluklar aşağıda sıralanmıştır.

1.4.1. Fizyolojik adolesan anovülasyon

İlk menarştan sonraki birkaç yıl içerisinde görülen anovülasyon fizyolojiktir ve hipotalamo-hipofizerovaryan aksın yeni gelişmekte olduğu düşünülmektedir (165). Anovulatuvar sikluslarda overlerden östrojen üretimi devam eder ama ovülasyon gerçekleşmez ve progesteron üretimi olmaz. Bu nedenle östrojen karşılanamaz ve endometriyum proliferatif dönemde kaldığı için endometriyumda kalınlaşma ve bunun sonucunda da adet düzensizliği olur. Endometriyum karşılanmamış östrojenin olduğu ortamda, son derece 'fajil, damarlı ve stromal destekten fakir'dir. Fajil olan endometrial doku bir taraftan yıkılır, östrojene bağlı olarak endometrial dokunun bir kısmında da iyileşme başlar ve bu olay kısır bir döngüye dönüşür. Klinik sonuç ise siklusla bağlantısız, tahmin edilemeyen, çoğunlukla da fazla miktarda adet kanaması olarak karşımıza gelmektedir. Jinekolojik yaşa bakılmaksızın, eğer bir adolesanda sikluslar arası 3 aydan daha uzun süre düzensizlik varsa ileri araştırma önerilmektedir (166).

1.4.2. Klasik konjenital adrenal hiperplazi

Bebeklik ve çocukluk döneminin en yaygın görülen adrenal hastalığı Konjenital Adrenal Hiperplazidir (168).

Yaklaşık 1- 15000 doğumda bir görülen CYP21A2 genindeki mutasyon sonucu oluşan, otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır (167).

KAH genetik mutasyonlar sonucu klinik kortizol sentez basamaklarındaki 21 hidroksilaz enzimi eksikliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır. (168) 21 hidroksilaz enzim aktivitesi Klasik KAH'da virilizan tipte ise %1'dir. Genelde neonatal dönemde ambiguous genitalya ve virilizasyon ile tanı konulur (168). Hastalarda serum 17- OHP düzeylerinde artış görülür (N: <100 ng/dL) ve klasik KAH olgularında bu yüksek düzey tanı için yeterli kabul edilmektedir (169).

Glukokortikoid ve tuz kaybının eşlik ettiği virilize kız infantlarda mineralokortikoid takviyesi hemen yapılmalıdır. Hastaların iç genital yapıları kromozomal yapılarına uygundur ve tedavi verilen kız çocukların üreme yeteneği korunur. Dış genital organlarda şüphe olduğu olgularda ise cinsiyet seçimi için kromozomal ve anatomik yapılar incelenerek kararlaştırılmalıdır. Erken tanı alan 46 XX bebeklerin kız cinsiyetine göre büyütülmeleri uygun olacaktır. Ayrıca bu hastaların ilerleyen yaşlarda cinsiyet eğiliminde bozukluklarla sık karşılaşıldığı izlenmiştir. Ameliyat edilen virilize kız çocuklarında vajinal darlık çok sık görülen bir düzeltme cerrahisi komplikasyonudur. Ayrıca kliteroplasti uygulanan hastaların klitorisinde ağrı görülebilmektedir (169-172).

1.4.3. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)

NKAH, steroid biyosentezinde yer alan 21-hidroksilaz, 11β-hidroksilaz, 3β-HSD enzimlerinde kısmen eksiklikler görülmektedir. Hastaların çoğunda (>%90) 21-hidroksilaz enzimi eksikliği tespit edilmiştir (173,174).

Non-klasik KAH olguların çoğu adolesan döneme kadar tanı almamaktadır. Çünkü bu olgularda 21-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesi yaklaşık %20-50 oranında korunmaktadır. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan non-klasik KAH, androjen fazlalığı ile seyreden sendromlarının %1-2'sinde görülür. Olgularda klinik genellikle menstruel bozukluklar, ciltte yağlanma, infertilite, akne, hirsutizm, frontal/temporal alopesi gibi hiperandrojenemi bulguları ya da meme atrofisi, erkek tipi kas yapısı, kliteromegali ve ses kalınlaşması gibi virilizm bulguları ile adolesan dönemde karşımıza çıkar (175,176).

Kısmi enzim eksiklikleri adolesan dönemi takiben özellikle hirsutizm ve oligomenoreik fakat hafif virilizasyonu olan olgularda belirgin olarak saptanabilir. Adolesan dönem geçtikten sonra görülme sıklığı azalmaktadır ve bu geç başlangıçlı tipe sahip kadınlar oligomenore ve hirsutizm vakalarının yaklaşık %5-25 sebebidir (175).

NKAH'ı olan kadınlarda hirsutizm adolesan döneminde başlar (177). Bu olguların foliküler fazda incelenen bazal 17-OHP düzeyleri normalden yüksektir (178-180). Bulunan 17-OHP düzeyi 200 ng/dL (6 nmol/L)'nin altında ise NKAH tanısı ekarte edilir. Eğer 17-OHP düzeyi 500 ng/dL (15 nmol/L)'nin üzerinde ise tanı kesinleştirilebilir. Aradaki değerler bulundursa ACTH uyarı testi yapılması gerekmektedir (181). NKAH tanısında altın standart ACTH testidir. Bu testte 0.25 mg ACTH iv verildikten 60 dakika sonra kanda 17-OHP seviyesi 1500 ng/dL (45 nmol/L)'den yüksek ise 21-OH eksikliği söz konusudur (182,183). Bu hastalarda Çocukluk döneminde prematür pubarş, ileri kemik yaşı, ergenlikte ve yetişkin kadınlarda kıllanma artışı, adet düzensizliği, infertilite ve akne gibi klinik semptomlar görülebilmektedir. Bazı olgular ise asemptomatik olabilmektedir (184).

1.4.4. Cushing Sendromu

Cushing Sendromu endojen ya da ekzojen glukokortikoidlere uzun süreli maruziyeti sonucunda olmaktadır. Çocukluk ve adolesan döneminde daha çok iyatrojenik nedenlerle gelişir. Kortizol yüksekliği hipofiz adenomundan kaynaklandığında oluşan tabloya ise Cushing Hastalığı adı verilmiştir. Cushing Sendromunun en önemli sebebi ekzojen (topikal, inhale ve oral) verilen glukokortikoidlerin fazla dozlarda verilmesidir. Cushing Hastalığı çocukluk ve puberte dönemde endojen Cushing Sendromunun en sık sebebidir. Pediatrik yaş grubundaki Cushing Sendromu hastalarının yaklaşık %75-80'nini Cushing Hastalığından oluşur. Cushing Sendromunun kliniğinde ilerleyen obezite, pigmentasyon artışı ve stria izlenir. Ayrıca bu olgularda hirsutizm adrenokortikal androjenlerin artışına bağlı olarak ortaya çıkar. Artmış olan adrenal androjenler ve kortizol gonadotropinleri baskılar ve gonadal disfonksiyon menstrüel düzensizliklere neden olur. Ayrıca osteoporoz, proksimal kas erimesi,

glukoz intoleransı, deri atrofisi ve güçsüzlük, depresyon Cushing Sendromunda görülen diğer klinik tablolardır.

Cushing sendromu tanısını koyabilmek için bazı testler ve ölçümler yapılmaktadır. Gece kortizol ölçümü, idrar kortizolü ve düşük doz deksametazon süpresyon testi birinci basamakta uygulanan testlerdendir. Serum veya idrar kortizol ölçümleri en az iki kere yapılmalıdır. İdrar kortizol atılımı referans değerlerin üst sınırının en az üç katı olmalıdır. Her iki testin sonucu da normal değilse Cushing Sendromu tanısı konulur (185).

1.4.5. Virilizan tümörler

Son zamanlarda oluşan ve hızlıca ilerleyen bir tüylenme fazlalığı ve eşlik eden iki farklı zamanda bakılan serum T düzeyinin 200 ng/dl dan yüksek olması veya batında ya da pelvik bölgede elle muayenede hissedilen kitle varlığında adrenal veya overde androjen salınımı yapan tümörler düşünülmeli ve bunlara yönelik ileri inceleme yapılmalıdır (186). Virilizasyona yol açan over tümörleri, lipoid hücre tümörleri, hiler hücre tümörleri, Sertoli-Leydig hücre tümörleri ve adrenal rest tümörleridir. Nadiren, overin başka tümörleri de (Kistadenomlar ve kistadenokarsinomlar, Brenner tümörleri) over stromasından androjen salgılanmasına neden olarak virilizasyon yapabilirler. Olguların çoğunda (%80) muayenede ele unilateral kitle gelir. Over tümörleri ayrıca östrojen, hCG, serotonin ve tiroksin gibi diğer hormonları da salgılayabilirler (187). Sadece androjen salgılayan adrenal tümörler ise genellikle karşımıza hirsutizm, virilizm, oligoamenore gibi klinikle gelirler. Hirsutizm tablosu androjen bağımlı bölgelerdeki kıllanma artışı içerirken, virilizm klitoral hipertrofi, seste kalınlaşma, temporal saç kaybı ve erkek tipi kas gelişimini içine alır (188).

Adrenal tümörler genellikle virilizan tümörlerdir. Semptom ve klinik belirtiler ani başlar ve hızla ilerler. Serum DHEAS düzeyinin 800 mg/dl (22 mmol/L)'nin üzerinde olması ya da idrar 17-ketosteroid düzeyinin 30 mg/gün (100 mmol/gün) üzerinde olması adrenal tümör varlığını düşündürmelidir. Over ya da adrenal tümörden şüphelenildiğinde bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) tanıya yardımcı olmaktadır (187).

1.4.7. Hiperprolaktinemi

Prolaktin hormonun öncelikli görevi süt yapımını uyarmaktır, ikincil olarak da gonadal fonksiyonlarını etkilemektedir. PRL yüksekliği negatif feed-back ile GnRH salınımını inhibe ederek hipofizden LH ve FSH salınımını etkiler ve gonadal steroidogenezi azaltır (189). PRL yüksekliği olan hastalarda DHEASO₄ düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hem PRL hem de DHEA-S seviyelerinde Bromokriptin tedavisi verilerek azalma sağlanmaktadır. PRL yüksekliği olan hastalarda androjen yüksekliği mekanizması tam bilinmemektedir ve birçoğunda da hirsutizm gözlenmemesine rağmen PRL yüksekliğiyle tanı desteklenmektedir (190).

1.4.8. Tiroid disfonksiyonu

Yapılan çalışmalarda hipertiroidi hastalığına sahip hastaların %22'sinde menstrüasyon da düzensizlik (oligomenore, amenore, polimenore, hipermenore) bulunurken, kontrol grubunda bu oranın % 8 olduğu bildirilmiştir (191).

Hipotiroidili olgularda SHBG'nin düzeyleri düşüktür ve bu nedenle dolaşımdaki östrojen ve testosteron düzeylerinde de azalma olabilmektedir. Bu tür hormonal dengesizlikler de adet düzensizliğine neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada hipotiroidili olgularda ve kontrol grubunda adet düzensizliği oranı sırasıyla % 23 ve % 8 olarak tespit edilmiştir (192). Hipotiroidili hastalarda görülen menorajinin en sık nedenleri; serbest östrojen seviyelerindeki

artış olması, anovulasyonun sebep olduğu östrojen kırılma kanamasının görülmesi ve koagülasyon faktörlerinden; Faktör VII, VIII, IX ve XI sentezinin azalmasıdır (193). Ayrıca hipotiroidili olgularda, TRH (tiroid salgılatıcı hormon) düzeylerinin artmasıyla aşırı PRL salgılanması olmaktadır ve hiperprolaktinemi de GnRH pulsatilitesinin ve LH ve FSH salgılanmasının bozulmasına sebep olarak menstrüasyon düzensizliklerine, anovulasyona ve infertiliteye sebep olmaktadır (194).

1.4.9. İlaçlar

Minoksidil, siklosporin, diazomid gibi bazı ilaçlar ise hipertrikozise, androjenler, danazol, glukortikoidler, metirapon, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin) gibi bazı ilaçlar da hirsutizme yol açtıkları gözlemlenmiştir (195). Androjenden bağımsız olarak etki eden ilaçlar kıl büyümesine sebep olduğu görülmüş fakat virilizasyona yol açmadıkları tespit edilmiştir (196).

1.4.10. İdiyopatik hiperandrojenizm

Hirsutizm nedenleri incelenirken düzenli mensleri olan, ultrasonografide polikistik değişikliklerin gözlemlenmediği, ovuluar fonksiyonların olduğu fakat serumda androjen düzeylerinin yükseldiği bir grup hasta tespit edilmiştir. Bu grup hasta da PKOS'la benzer hormonal özellikler görülmüştür (197). Ünlühızcı ve arkadaşları 168 kişilik hirsutizmi hastanın katıldığı çalışmada, idiyopatik hirsutizm ve bilinen hirsutizm nedenleri ekarte edildikten sonra hiperandrojenemiyle birlikte düzenli menstrüasyon öyküsü olan, over morfolojisinin normal olduğu, ovulasyon disfonksiyonunun bulunmadığı 29 hasta (%17.3) tanımlamışlardır ve bu gruptaki hastaları “idiyopatik hiperandrojenemi” olarak adlandırmışlardır (198).

1.4.11. Hipertekozis

İlk kez 1982 de, Hugheston tarafından polikistik over hastalığının abartılı tablosuna hipertekozis denilmiştir (199). Ovaryan hipertekozis teka lutein hücrelerinin ve stromanın hiperplazisiyle meydana gelen benign çok nadir görülen bir kitledir. Hiperplazik luteinize teka hücreleri çok fazla androjen salgılar ve bunun sonucunda serum da testosteron seviyesi artar. Bu androjen fazlalığına bağlı premenapozal ve adölesan dönemde hirsutizm, virilizasyon, alopesi, sebore, akne, menstrüasyon düzensizlikler (oligo-amenore), hipertansiyon, obezite, bozulmuş glukoz intoleransı, infertilite, hiperlipidemi, gibi birçok metabolik bozukluklar görülmeye başlar (200,201).

2. OBEZİTE

2.1. Tanımı, Prevelansı ve Etiyolojisi

Bireye doğuştan itibaren öğretilen beslenme şeklinin hayatının ilerleyen evrelerinde kilo almasına ve beslenme alışkanlıklarındaki hatalar ile de obezite riskinin artmasına neden olduğu gözlemlenmiştir (202). Bununla birlikte; genetik yatkınlık, hareketsiz bir yaşam ve yağın fazla depo edilmesini engelleyerek insanı koruyan mekanizmalardaki dengesizlikler diğer nedenleridir. Egzersiz dışı aktivite, termogenez, postprandiyal termogenez, fiziksel aktivite, kas fibrillerinin birleşimi, tiroid hormon aktivitesi, eşleşme bozucu (uncoupling) proteinler gibi mekanizmalar birçok döngüyü içerir (203).

Obezite çoğunlukla PKOS'a eşlik eder. PKOS'lu bireylerin yaklaşık % 40-60'ının fazla kilolu/obez olduğu düşünülmektedir. Bu kadınların da aynı ağırlıktaki PKOS olmayan gruplarla karşılaştırıldığında daha fazla visceral(santral) yağlanma gösterdiği bildirilmektedir. Yaşanılan coğrafik yer ve etnik kökenlere göre PKOS olgularında yağlanmanın derecesinde değişiklikler izlenebilmektedir. İspanya, Çin, İtalya ve Amerika' da yapılan bir çalışma PKOS olgularında sırasıyla % 20, % 43, % 38 ve % 69 oranında obezite bulunduğu şeklinde sonuçlanmıştır (204). Pre- ve peripubertal obezite PKOS gelişimine katkısı olan önemli bir faktördür. PKOS'un kliniğinin ve biyokimyasal fenotipinin çevresel faktörlerden özellikle beslenmeden, ailesel olarak yatkın kişilerin etkilendiği gözlemlenmiştir. Düzelmeyen prepubertal obezite adolesan PKOS olgu yayınlarında, ciddi IR'ye bağlı oluşan sendromlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (205). Özellikle erken başlangıçlı obezite, temelde insülin direncini daha da arttırarak kalıtsal PKOS'a yatkınlığı ortaya çıkarmıştır. Daha öncede bahsedildiği gibi insülin direkt etkiyle teka hücrelerinden androjen salınımını uyarmakta (206) ve bunun sonucunda oluşan hiperinsülinemi LH ile birlikte ovaryan teka hücrelerinin androjen üretimini arttırmaktadır (207). Buna ilave olarak; yağ dokusu, dolaşımdaki steroid substratlarından direkt olarak testosteronun oluştuğu en büyük yerdir (208).

Metabolik sonuçların en önemli etkeni adolesan PKOS olgularında obezitedir, zayıf olguların ise PKOS'un metabolik sonuçlarından korunduğu gözlemlenmiştir (209, 210). Buna karşılık Rossi ve ark (203) 'nın bir çalışmada PKOS'lu adolesanlarla ve PKOS'u olmayan adolesanlar karşılaştırıldığında, metabolik sendrom, santral obezite, dislipidemi ve hiperglisemi sıklığının PKOS'un kendisinden değil de obeziteden daha çok etkilendiğini göstermiştir. Metabolik sendromun pediatrik tanımlamalardaki kriterleri baz alınarak, Coviello ve ark (212) PKOS olgularında artmış oranlarda metabolik sendrom olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, adolesanda metabolik sendrom görülme sıklığında obezitenin etkisinin, PKOS/endokrin durumun etkisinden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Sadece kalorisi fazla besinler değil, besinlerdeki ileri derecede glikozillenmiş son ürünler olan oksidatif moleküller özellikle batılı diyetlerde çok fazla miktarlarda bulunurlar ve günümüzdeki kardiyometabolik hastalıklara neden olan zararlı etkileri büyüktür (213).

Yüksek oranda ileri derecede glikozillenmiş son ürünleri içeren içeceklerin non-diabetik insanlarda pro-enflamatuvar ve pro-aterojenik siklusları uyardığı ve dolaşımdaki seviyelerinin kardiyometabolik hastalığın birçok belirtisiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (214). Böylece, zayıf non-diabetik PKOS olgularındaki ileri derecede glikozillenmiş son ürünlerin yüksekliği de obez pcos hastalardaki gibi önemli kardiyometabolik hastalık riski taşıyabilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda PKOS olgularında androjen seviyeleri ile ileri derecede glikozillenmiş son ürün serum seviyeleri arasındaki pozitif ilişki rapor edilmiştir (215,216).

2.2. Adölesanlarda Obezite

Literatürde adölesanların bahsedilen en önemli sorunları: beslenme, obezite, sigara ve alkol kullanma, cinsel ve duygusal problemler, depresyon, intihara yönelim sorunları ve menstürel bozukluklardır (217,218). Bu problemler arasında en önemlilerinden biri de adölesan obezitesidir, endokrin ve metabolik bozuklukları içeren oldukça heterojen, çok faktörlü bir hastalık olup üzerinde önemle durulması gerekmektedir (219).

Obezite, vücutta yağın fazla miktarının depolanması şeklinde tanımlanabilir. Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır. Prevelansının giderek arttığı, neredeyse küresel bir pandemi haline geldiği görülmektedir. Mortalite ve morbidite oranı bu bireylerde artmakta ve kilo verildiğinde bu risklerin azaldığı görülmektedir (220,221).

Obezite PKOS'u mu kolaylaştırıyor yoksa PKOS'un bir sonucu mu hala tartışma konusudur fakat klinikte PKOS'lu hastaların neredeyse yarısı obezdir. Menstrüel

düzensizlikler olmadan önce çoğu olguda belirgin bir kilo artışı başlamıştır. PKOS'lu olgularda visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikiminin gözlemlendiği santral tipte obezite olur. Bu depo edilen fazla yağ dokusu metabolik olarak aktiftir ve katekolaminlere karşı da daha duyarlıdır. Santral tipte yağ dağılımı beraberinde, glikoz intoleransı, hiperinsülinemi, DM ve androjen üretim hızında artış olur. Androjenlerdeki bu yüksekliğin SHBG düzeyini azaltması sonucu serbest testosteron ve E2 düzeylerinde yükselme izlenir (222,223,224).

Zayıf PKOS olgularında serum GH ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha da artmıştır. GH reseptörleri overin granüloza hücrelerinde bulunur ve GH ve FSH ın sinerjik etkisiyle IGF-1 sentezinin artmasına, böylece teka hücrelerinde LH etkisinin artışına neden olur (224).

Obezite tanısını çocuklarda koymak daha zordur. Yetişkinlerdeki gibi obezite standart değerlerle tanımlanamaz. Bunun yerine, olgudan yapılan ölçümler referans popülasyonu ile karşılaştırılır (225).

Çocukluk yaş grubunda, fazla kilolu veya obezite diyebilmek için yaşa ve cinsiyete bakılarak BKİ'ye göre yüzdelik değerler kullanılmaktadır (225,226). Çocukluk çağı yağlanması, vücut ağırlığının kilogram cinsinden boyun karesine bölünerek (kg/m²) ölçülen BKİ kullanılarak bulunur. BKİ yağ doku ile yüksek bir uyumluluk göstermektedir. Yaşla birlikte BKİ dağılımı değişir, yaşa ve cinsiyete özgü normal dağılımlara göre BKİ seviyeleri yorumlanmalıdır (227).

BKİ, çocuk ve ergenlerde obezite ve fazla kiloyu değerlendirmek için standart tanı aracıdır (225,226,228,229).

Obezite takibi için kullanılan büyüme çizelgeleri, aslında yaş ilerledikçe büyümenin normal sınırlarda olup olmadığını takip etmek için kullanılır. Vücut ölçülerinin dağılımını göstermek için kullanılan bu grafikler yüzde eğrileri ile bölünmüştür. DSÖ ye göre; BKİ % 85-95 (24-30 kg/m²) arası olan bireyler 'aşırı kilolu', BKİ % 95 ve üzeri (30 kg /m² ve üzeri) de bulunan kişiler 'obez', BKİ % 99 ve üstü bireylere 'morbid obez' denilmiştir (230-236).

Tablo 6.1. Kız çocukların yaşa göre beden kitle indeksi percentil değerleri (kg/m²) (237).

Tablo 1. Kız çocukların yaşa göre beden kitle indeksi persentil değerleri (kg/m ²) (WHO MGRS, 2006)						
Yaş (yıl)	Yaş (ay)	Zayıf (<3. P)	Zayıflık riski (3-15. p)	Normal (15-85. p)	Hafif şişman (85-97. p)	Şişman (>97. p)
7	84	<12,9	12,9-13,8	13,9-17,3	17,4-19,4	>19,4
8	96	<13,0	13,0-14,0	14,1-17,7	17,8-20,2	>20,2
9	108	<13,3	13,3-14,3	14,4-18,3	18,4-21,1	>21,1
10	120	<13,6	13,6-14,7	14,8-19,0	19,1-22,1	>22,1
11	132	<14,0	14,0-15,2	15,3-19,9	20,0-23,2	>23,2
12	144	<14,6	14,6-15,8	15,9-20,8	20,9-24,4	>24,4
13	156	<15,1	15,1-16,4	16,5-21,8	21,9-25,6	>25,6
14	168	<15,6	15,6-17,1	17,2-22,8	22,9-26,7	>26,7
15	180	<16,1	16,1-17,6	17,7-23,6	23,7-27,6	>27,6
16	192	<16,4	16,4-18,0	18,1-24,1	24,2-28,2	>28,2
17	204	<16,6	16,6-18,2	18,3-24,6	24,7-28,6	>28,6
18	216	<16,7	16,7-18,4	18,5-24,8	24,9-28,9	>28,9

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. "Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi." 2015; Ankara: Hacettepe Üniversitesi.

Enerji alımının artırılması veya enerji harcanmasını azaltılması uzun dönemde obeziteye sebep olmaktadır (238). Özellikle yağlı yiyeceklerin aşırı tüketilmesi ve yüksek kalorili şekerli beslenmenin yanında sigara kullanımı ve sedanter yaşam, çocuklar ve yetişkinlerde tespit edilen obezitenin asıl nedenleridir (239-241).

2.3. Obezite Gelişiminde Genetik, Davranışsal Ve Çevresel Risk Faktörleri

Çocukluk çağında aşırı kilo veya obezite ile ilişkili risk faktörleri arasında annede diyabet, annede sigara veya alkol kullanımı, gebelikte kilo alımı, bebeğin hızlı kilo alımı, düşük fiziksel aktivite, yetersiz uyku, sedanter davranışlar ve aile geliri düşüklüğünün yanında birden çok risk faktörü tespit edilmiştir (242-246).

Obezite için risk faktörlerinden intrauterin maruziyetin de önemli bir yeri vardır. Bu durumlar şöyle özetlenebilir;

- a) Obezite ve diyabet riski yüksek olan hastalarda yapılan çalışmalarda (örn. Pima Yerlileri) gebelik döneminde diyabetin görülmesi, çocuklarda ve adolesanlarda artmış obezite ile ilişkilendirilmiştir (247,248).
- b) Bazı çalışmalar, annedeki yağ dokuda (örn. bariatrik cerrahi sonrası) olan aşırı değişikliklerin çocuğun obezitesini etkilediğini göstermiştir (247,249).
- c) Yüksek doğum ağırlığının, çocuklarda artan adipoz doku ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (250,251).

Araştırmalar, bebeklerde obez gelişiminde en güçlü risk faktörünün annelerin kilo durumları olduğu ve annenin fazla kilo alımıyla bebeklerde gelişen obezitenin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu göstermektedir (252,253).

2.4. Obezitenin Komplikasyonları

Çocuklarda ve ergenlerde obezite ile birlikte morbidite artar. Obez adolesanlar stigma, alaya alınma ve zorbalık davranışları (254,255), sosyal izolasyon gibi sosyal problemler ile, depresyon gibi psikolojik sorunlar, astım, obstrüktif uyku apnesi(OA), horlama, ortopedik problemler ve kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar ile (örn, hipertansiyon, anormal lipid seviyeleri ve insülin direnci), gastrointestinal sorunlar ve enfeksiyon direncinin azalması, kanser gelişimi ve mental sağlığın bozulması gibi durumlarla da karşı karşıya kalmaktadırlar (256).

Çocukluk çağı obezitesi fazla sayıda sisteme etki etmektedir (257,258,259). Kardiyovasküler hadiseler çocuklarda nadir olsa da çoğu obez çocuk yetişkinliğin erken dönemlerin de obeziteden dolayı MI ve SVO geçirebilmektedir. Yapılan çalışmalarda obez çocuklarda aterosklerotik sürecin hızlandığı bulunmuştur (260,261,262).

Aşırı kilo, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi risk faktörleriyle ilgili bulunmuştur (263,264). Adipoz doku, iskelet kası ve karaciğer gibi diğer organlara dağıtıldığı zaman anormal bir lipid dağılımı olur ve bu hadise obeziteye eşlik eder (265,266). Atipik yağ dağılımı, hücre içi değişikliklere yol açarak insülin direncine sebep olur. Bu olaylar hem iskelet kasında hem de IR'ne katkıda bulunan karaciğerde ortaya çıkar (267). Özellikle visceral adipoz dokunun, IR, hipertansiyon ve hepatik steatoz gibi komorbiditeleri öngördüğünü gösteren birçok çalışma vardır (268,269).

Bozulmuş glukoz toleransı özellikle obez çocuklarda ve adolesanlarda yaygın bir durum olup bildirilen prevalansı %15 ila % 20 arasındadır (270,271). Çocukluk çağında görülen obezite, yalnızca yetişkinleri etkilediği bilinen Tip 2 DM gibi yetişkin hastalıklarından artık pediatrik yaş gruplarında da sıklığı artan bir halk sağlığı sorununa dönüşmüştür (270,271,272).

Obezite de proinflatuar sitokinlerin ve serbest yağ asitlerinin artması gibi fizyolojik değişiklikler, glisemik dengeyi sağlamak için insülin sekresyonuna duyulan ihtiyacı artırarak, insüline doku duyarlılığını azaltır (273,274). Bu dengeleyici mekanizma ilk zamanlarda etkilidir, ancak açlık insülin seviyeleri artışı, normal glisemik seviyelerinde dahi, insülin rezistansını gösterebilir. Etkili tedavi edici müdahale olmadan, pankreasdan insülin

salgılanması başarısızlıkla sonuçlanır ve açlık glikozu artar, bu durum da prediyabete veya Tip 2 DM'ye yol açar (275,276).

Obez çocuklarda obstrüktif Uyku Apne Sendromu veya reaktif hava yolu hastalığı obeziteye bağlı oluşabilir. Her ne kadar obez çocuklar da astım görülme sıklığı fazla olduğu bilinse de kiloyla ilgili solunum sıkıntıları da olabileceğinden sıklıkla yanlış tanı konabilmektedir (277,278,279).

Beslenme bozuklukları sıklıkla çocukluk obezitesiyle birliktelik gösterir. Daha yüksek BMI ve daha fazla adipozite, çocuklarda D vitamini seviyelerindeki düşüklükle ilişkili bulunmuştur (280). Obezitede vitamin D yetersizliğinin altında yatan mekanizma hala bilinmemektedir ancak yağ dokusunda D vitamininin daha fazla depolanması olduğu fikri öne sürülmüştür (281). Aşırı kilolu/obez çocukların demir eksikliği olma olasılığı normal kilolu çocuklara kıyasla en az iki kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (282). Obezite proinflatuar sitokinlerin sentezlenmesinde artış izlenir ve bu da karaciğer ve adipositler tarafından üretilen ve bağırsaktan demir emilimini azaltan bir peptid hormonu olan hepsidin salınımını artırır (283).

Çocukluk obezitesinin komplikasyonları arasında kızlarda telarş ve menarş zamanlamasında hızlanma (284,285), erkeklerde pubertal ilerleme (286) ve her ikisinde de gelişen kemiklerin olgunlaşması (287) üzerinde olumsuz etkiler yer alır. Gelişmiş iskelet olgunlaşması, zayıf androjenlerin yağ dokuda aromatisasyonu ile daha güçlü östrojenlere dönüşmesine bağlanmıştır. Obezite aynı zamanda üreme sistemindeki beslenmeyle ilgili sinyaller (örn. insülin ve leptin) aracılığıyla ergenlik zamanını da etkileyebilir (288). Kırıklar, kas-iskelet rahatsızlıkları, hareket kısıtlılığı ve alt ekstremitelerdeki hizalanması bozukluğu dahil olmak üzere ortopedik şikayetler, fazla kilolu olmayan çocuklara göre obezlerde daha yaygın olabilir (289). Çocukluk çağı obezitesinin ciddi ortopedik komplikasyonları arasında tibia vara (Blount hastalığı veya ergenlik döneminde bacakların bükülmesi) (290) ve femur başı epifizlerinin kayması sık gözlenmektedir (291). Bununla birlikte, obezite, kemik mineral yoğunluğu açısından bazı yararlı etkiler sağlayabilir. *FTO* genindeki varyasyonu kullanan yakın tarihli bir çalışma, çocuklarda daha fazla yağ kütlesinin omurilik ve ekstremitelerdeki kemiklerinde artmış mineral içeriği ile ilişkili olduğunu göstermektedir (292).

Obezitenin, kronik böbrek hastalığının da önemli nedenlerinden biri olduğu saptanmıştır. Ciddi obez olan çocukların erken böbrek anomali prevalansı ve yetişkin dönemde böbrek yetersizliği gelişme riski daha fazladır. Böbrek hasarı mekanizmalarının, hiperfiltrasyon, lipotoksik hasarın ve adipokin disregülasyonunun obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (292,293). Obezite komorbiditelerinin artmasıyla yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da yaşam kalitesinin azaldığı bildirilmiştir (290). Obez çocuk ve adolesanlar, yaşadıkları birçok komorbid durumlardan dolayı psikososyal ve davranışsal sıkıntılar açısından da yüksek risk altındadırlar (295,296). Başlıca psikolojik komorbiditeler, uyku ile ilgili sorunları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunu içermektedir (297,298). Ayrıca çocuklukta obezite sosyal izolasyona ve depresyona yol açabilmektedir. Çocukluk çağı obezitesi sağlık harcamalarının önemli ölçüde artmasına neden olur ve bu nedenle sosyal bir sorundur (299).

Adolesanlardaki kadın sağlığı ile ilgili sorunlar ise; en sık adet düzensizlikleri, vajinal akıntılar, ovaryen kist ve pelvik kitleler, travma, taciz, abdominopelvik ağrı, adolesan dönemde gebelik, erken yada geç puberte olarak söylenebilir (300,301). Ergenlik döneminde ve sonrasında, özellikle aşırı kilolu ve obez gençlerde, jinekolojik ve obstetrik komplikasyonların görülme ihtimali daha yüksektir. Ergenlik döneminden yansıyan diğer sorunlar ise; üreme işlev bozukluğu ve cinsel olgunlaşma, menstrüel değişiklikler, dismenore, riskli kontrasepsiyon, kemik yoğunluğu anormallikleri, makromasti, meme gelişiminde yetersizlik, endometriyal kanser, PKOS, riskleri olarak sıralanabilir. Maalesef obez adolesanların takiplerinde, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabetes

mellitus, primer sezaryen doğum gibi birkaç perinatal komplikasyon riski taşıdıkları gözlemlenmişti (302,303).

PKOS'lu adolesanlarda çoğunlukla düzensiz ve ağır adet döngüleri ve over kistleri izlenmektedir. Bu nedenle hormonal kontraseptif ve metformin gibi ilaçlar kullanmak mecburiyetinde kalırlar ve bu nedenle günlük yaşam kaliteleri bozulabilmektedir (304). Rosenfield ve arkadaşları PKOS'lu obez hastalarda yeterince kilo verildiğinde PKOS semptomlarında %50 oranında düzelmeler olduğunu gözlemlemişlerdir (305).

Obez kadınlar reproduktif dönemde diğerlerine oranla daha fazla oranda infertilite tedavisi almaktadırlar ve yapılan takiplerde postpartum dönemde emzirmeye başlama ve emzirmeyi sürdürmede yetersizlik gösterdikleri belirtilmiştir (306). Ayrıca adolesan nüfustaki obezite prevalansı ile yaşamın ilerleyen dönemlerindeki obstetrik problemler arasında (omuz distosisi, sezaryen doğum, perine travması ve postpartum kanama gibi) önemli bir ilişki olduğu açıklanmıştır (306,307). Metabolik sendrom adolesan obezite ile ilişkili diğer bir sorundur. Obezitenin, Duncan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarında metabolik sendromda görülen bozuklukların patojenezinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (308). Metabolik sendrom sıklığı, yapılan bir çalışmada obez adolesanlarda %23.9 oranında bulunmuştur (309).

3. Polikistik Over Sendromunda Tedavi

PKOS'da tedavisinde amaç androjen fazlalığını azaltabilme, adet düzensizliklerini giderebilmek ve infertil hastalarda fertilitiyi sağlayabilmek gibi semptomlara göre yönelik tedavi düzenlemektir. Özellikle hastalığın uzun dönemde neden olacağı hastalıkları (kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 DM vs) önlemeye yönelik yaşam tarzı değişikliklerini mutlaka önermek gerekmektedir. PKOS gelişiminde büyük bir payı olan insülin direnci için hastaya insülin duyarlılığını artırıcı ilaçların verilmesi de tedavi seçenekleri içerisinde bulunmaktadır (310).

3.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hastalara öncelikle yaşam tarzı değişikliği önerilmeli ve hastalığın semptomlarının hafifletilmesi için önemli bir yer tuttuğu vurgulanarak anlatılmalıdır. Bunlarda kilo verilmesi en etkili tedavi yöntemidir (311). Hastaların %5 civarında kilo vermesi bile menstrüel siklusun düzelmesini ve ovulasyonun gerçekleşmesini sağlar (312,313). Kilo verildiğinde vücutta yağ dokusu azalır ve böylece periferdeki androjenin östrojene dönüşümü azalır (311). Kilo verilmesiyle androjen düzeyi düşer, SHBG miktarı artar ve IR de azalır. İlave olarak bu hastalara düzenli egzersiz de önerilmelidir çünkü egzersiz insülin direncinde azalmaya yardımcı olur (314).

3.2. Hiperandrojeneminin Sebep Olduğu Semptomların Tedavisi

Androjen fazlalığında tedavi de asıl amaç androjenlerin üretiminin ve sistemik etkilerinin azaltılmasıdır. Androjen baskılamak için tedavi; KOK, antiandrojenler, uzun etkili GnRH analogları ve glukortikoidleri içerir. Tedavide ilk tercih edilen ilaçlar KOK'lar ve antiandrojenler (spiranolakton) olmalıdır (315). KOK'lar overde LH uyarısıyla olan androjen üretimini baskılar ve karaciğerden SHBG yapımını arttırırlar (316,317). Hiperandrojenizm semptomlarının fazla olduğu ve altı ay boyunca verilen KOK tedavisine etkili bir yanıt alınmayan hastalarda, anti-androjenik (androjen reseptör blokörleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamide) ve 5 α -redüktaz inhibitörü (finasterid)) ilaçlar tedaviye eklenmelidir.

3.3. Menstrüel Bozuklukların Düzeltilmesi

Menstrüel anormalliklerde en yaygın KOK'lar kullanılır. KOK kullanımı ile vücuttaki normal fizyolojiyi taklit ederek sikluslar düzeltilmeye çalışılır ve böylece endometrial kalınlık artışı azaltılır. Karşılanmamış östrojene maruziyet azaltıldığı için endometrial hiperplazi ve neoplazi riski de azaltılmış olur. Östojen içerikli preparat yani KOK kullanımına kontrendikasyon varlığında veya tedaviyi istemeyenlere alternatif olarak sadece progesteron içerikli preparatlar önerilebilir. Uzun bir süredir anovulasyona sahip hastalar için endometrial hiperplaziyi ekarte etmek gereklidir. Bunun için hastanın sürekli olarak östrojene maruziyetinin süresine bakılarak endometrial biyopsi yapılabilir. Ayrıca endometrium kalınlığı > 12 mm olan hastalarda hiperplazi gelişim artar fakat kalınlığın normal olduğu bir endometrium da hiperplazi gelişmez denilememektedir (318,319).

3.4. İnsülin Sensitizasyonunu Arttıran İlaçlar

İnsülin duyarlılığını artırıcı ajanlar da PKOS tedavisinde yer almaktadır. Metformin; periferik dokuların insüline olan sensitizasyonunu artırır; karaciğerde glukoz sentezini ve bağırsaktan glukoz geri emilimini azaltır; lipolizi inhibe eder (320,321). Ayrıca androjen seviyelerini de düşürür ve spontan ovulasyon oranlarını yükseltir (322).

3.5. İnfertilite tedavisi

Gebelik isteyen infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu için tercih edilen ilk ilaç klomifen sitrattır (selektif östrojen reseptör blokörü). Klomifen sitrat tedavisinde PKOS'lu olguların %70- 80'inde ovulasyon olur fakat bunların %40'ında gebelik oluşur; oluşan bu gebeliklerin de düşükle sonuçlanma oranları ise %13-25'tir (323, 324). Klomifen sitrat direnci, en yüksek doza (100-150 mg) rağmen yumurtlamanın olmamasıdır ve bu tür hastalarda ikinci tercih edilecek ilaç gonadotropinlerdir. Gonadotropinler ile yapılan indüksiyonların takibinde ovulasyon oranlarının %50-80, gebe kalma oranlarının ise %20-30 olduğu görülmüştür (325,326). Diğer bir ilaç seçeneği de aromataz inhibitörlerinden sıklıkla kullanılan letrozoldür. Aromataz inhibitörleri, klomifen sitrattan daha üstündür çünkü antiöstrojen etkileri yoktur (327). Bunların yanında Misso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aromataz inhibitörlerinin, CC'a göre yumurtlama oranlarında artış görüldüğü fakat gebe kalma ve canlı doğum yapma oranlarında bir farklılık gözlemlenmediği bildirmişlerdir (328).

3.6. Cerrahi Tedavi

Yapılan çalışmalarda ovaryan wedge rezeksiyon ve laparoskopik ovaryan dirilling yapıldığı olguların LH: FSH oranı, serum LH ve testosteron konsantrasyonları ve serbest androjen seviyelerinin anlamlı oranda gerilediği gösterilmiştir (329).

4. OKSİDATİF STRES

4.1. Serbest Radikal Oluşumu

Dış kabuklarında bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran; bu nedenle ömrü kısa, oldukça reaktif ve kararsız moleküllere serbest radikal denir (330). İki türü vardır; reaktif oksijen ve reaktif nitrojen. Serbest radikallerin vücudumuzda hem fizyolojik hem patolojik süreçlerde önemli rolleri vardır. Düşük konsantrasyonlar da serbest radikallerin

yararlı etkileri varken, vücutta antioksidan savunma sistemlerin yetersiz olduğu durumlarda yüksek konsantrasyonlara ulaşarak oksidatif ve nitrozasif stres ile biyomoleküllerde defekt oluştururlar. Bunun neticesinde de normal hücre siklusunu bozarak hücre apoptozuna neden olabilirler. Yapılan birçok çalışmada serbest radikallerin değişken konsantrasyonlar da radikallerin cinsine, sentez yerine, bozunma ve difüzyon gibi özellikleriyle ilişkili olarak hücrelerde farklı şekilde davranabildiği gösterilmiştir (331).

İnsan vücudunda çoğunlukla elektronlar çift halde bulunur ve bu elektron çiftleri oldukça kararlı yapıdadır. Elektron çiftleri arasında bir bağ ayrıldığında elektronların ikisi de aynı atom içinde kalırsa atom iyon olur, fakat veya elektronlar iki atom arasında eğer pay edilirse serbest radikaller oluşur. Serbest radikallerde bulunan bu eşleşmemiş elektronların enerjileri çok fazladır ve eşleşmiş elektronları ayırarak yapılarını bozarlar. Serbest radikaller ayrıca eşleşmiş elektronlardan bir elektron alarak kendisi de elektron çifti haline gelebilir ve bu sırada yeni bir serbest radikal oluşturabilir (332). Bu reaksiyonlar serbest radikalın iki radikali birleştirerek nötralize edebilen bir enzimle (glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz vb.) ya da antioksidan ile karşılaşana dek devam eder (333).

Serbest radikaller kvs hastalıkları, katarakt, sepsis, kanser, diyabetik retinopati, gastrointestinal organlarda kronik enfeksiyonlar, solunum yolu hastalıkları, damar hasarlanmalarına bağlı iskemi gibi birçok hastalığın nedenleri arasında yer alır (334).

Reaktif oksijen çeşitleri 1950'lerde hücre içinde üretildiği belirlenmiştir elektron spin rezonans kullanarak hücre içerisinde serbest radikal oluşumunu ilk kez Commoner ve ark. (335) göstermişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada metabolik aktif hücrelerde daha fazla serbest radikal oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (336). Üretilen serbest radikallerin yaşlanma ve hücre ölümlerine etkileri ise ilk olarak 1956 lı yıllarda Denham Harman tarafından öne sürülmüştür (337). Hem endojen hem de ekzojen materyaller serbest radikalleri üretilebilmektedir. Sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar ve enfekte hücreler endojen kaynaklardan birkaçıdır (338).

Mitokondriyal veya mikrozomal elektron taşınması sırasında süperoksit radikalleri sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Serbest radikaller kadınlarda ovulasyon ve üreme esnasında, fagositoz ve araşidonik asit metabolizmasının da da ortaya çıkmaktadır (339).

Ökaryotik hücreler hücre bütünlüğünün korunması ve hücre fonksiyonlarının devam ettirilmesi sırasında serbest radikalleri üretmektedir. Ekzojen kaynaklar içinde tütün kullanımı, tüketilen gıdalar, aşırı fiziksel aktivite, hava kirliliği, iyonize radyasyon, güneş ışınları yer almaktadır (340). Serbest radikal miktarının artışına etil alkol, demir gibi farklı kimyasal maddelerin de neden olduğu bildirilmiştir (341).

Hücresinin radyasyona maruz kalması halinde yüksek enerji hücredeki su tarafından emildiği ve radyasyonun sudaki oksijen-hidrojen kovalent bağlarına etki ettiği, suyu hidrojen ve oksijene ayırdığı böylece iki farklı radikal oluşturduğu görülmüştür. Bunlar son derece reaktif olan H.Hidrojen ve OH. ise hidroksil radikali molekülleridir (342).

Günde her bir insan hücresinin yaklaşık olarak 1.5×10^5 defa radikal saldırısına uğrar (338). Üretilen reaktif oksijen çeşitlerinden normalde yaklaşık %1'i antioksidan savunma sisteminden kaçır ve peroksidatif hasar vererek yaşlanmaya ve bazı sistemik hastalıklara sebep olmaktadır (343). Bu %1 lik miktar 60 kg ağırlığında bir kişinin (O_2 'nin 6.4 L/kg gün tüketir) sadece mitokondriyal faaliyetle gün içinde 160-320 mmol radikale maruz kaldığı şeklinde hesaplanabilir (344).

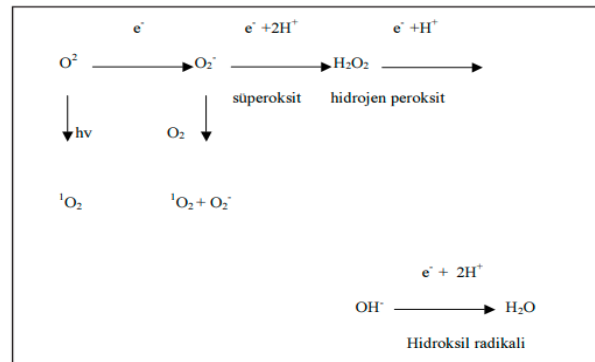
Reaktif oksijen ve nitrojen çeşitleri ise kendi içinde radikal ve radikal olmayan 2 gruptan oluşmaktadır (345).

Tablo 7.1. Reaktif oksijen çeşitleri (345)

Reaktif Oksijen Çeşitleri	
Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit, $O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit H_2O_2
Hidroksil, $HO^{\cdot}$	Hipokloroz asit, $HOCl$
Peroksil, $RO_2^{\cdot}$	Ozon, O_3
Alkoksil, $RO^{\cdot}$	Singlet oksijen, $^1\Delta g$
Hidroperoksil, $HOO^{\cdot}$	Peroksinitrit, $ONOO^{\cdot}$
Reaktif Nitrojen Çeşitleri	
Radikaller	Radikal olmayanlar
Nitrik oksit, $NO^{\cdot}$	Nitrosil, NO^+
Nitrogen dioksit, $NO_2^{\cdot}$	Nitrikoksit, $NO^{\cdot}$
	Nitroz asit, HNO_2
	Dinitrojen trioksit, N_2O_3
	Dinitrojen tetraoksit, N_2O_4
	Nitronyum iyonu, NO_2^+
	Peroksinitrit, $ONOO^{\cdot}$
	Alkil peroksinitrit, $ROONO$

4.1.1. Reaktif Oksijen Çeşitleri

Oksijen molekülü süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) 1 elektron indirgendiğinde, hidrojen peroksit (H_2O_2) 2 elektron indirgendiğinde, hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ise 3 elektron indirgendiğinde meydana gelmektedir.

Şekil 6.1. Moleküler oksijenin indirgenme mekanizması (346).

Alkoksil (RO) ve Hidroksil radikallerin reaktivitesi fazladır ve hücre içindeki makro molekülleri de hızlıca etkilemektedir. Nitrik oksitin, Süperoksit anyon ve lipid hidroperoksitler nispeten daha yavaş reaksiyona girdiği bulunmuştur (347). Hidrojen peroksit (H_2O_2) radikal olmayan reaktif oksijen çeşitleri arasında en önemlilerindendir. Serbest radikaller arasında sayılmayan H_2O_2 'in eşlenmemiş elektronu yoktur. Ancak güçlü bir oksidan maddedir (348).

4.1.2. Reaktif nitrojen çeşitleri

Reaktif nitrojen çeşitleri arasında en önemlisi nitrik oksittir. Memeli hücrelerindeki nöron, makrofaj, endotel gibi hücrelerde NO sentaz enzimi aktivitesi ile L-arjininden NO oluşur. NO vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunu engellemektedir. Sayılan bu özelliklerle antiaterojenik etki göstermektedir. Damar tıkanıklıklarında NO seviyesinde azalmalar gözlemlenmiştir (349).

Oksidatif hasarla parçalanmış platletler arter duvarlarına yapışmasıyla ve kolesterolün artmasıyla damarlarda hasar meydana gelir ve bu olay da aterosklerozun ilerlemesine ve daha da ileri evrelerde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (350).

4.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar oksidasyonu engelleyen ve/veya geciktiren bileşenlerdir. Antioksidanlar vücutta özellikle yağ, protein, karbonhidrat ve DNA gibi moleküllerin hasarlanmasını önleyen, düşük seviyelerde bile oksidanlara karşı etkili olan maddelerdir (351). Antioksidan tüketimindeki artış, serbest radikal sistemi üzerinde etkili olarak daha sağlıklı ve uzun bir hayat için faydalı olduğu gözlemlenmiştir (352).

Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak 2 grupta toplanmaktadır (353). Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutation peroksidaz enzimatik antioksidan savunma grubunun en önemli öğeleridir (353,354).

Tablo 8.1. Reaktif oksijen çeşitlerine karşı antioksidan mekanizması (355).

Reaktif oksijen radikalleri	Antioksidanlar (Endojen)		Antioksidanlar (Ekzojen)
	Direk rol	İndirek rol	
Hidroksil radikali	Glutation peroksidaz (kofaktörü Se)	–	C vitamini lipoik asit
Lipit peroksit	Glutation peroksidaz (kofaktörü Se)	–	E vitamini β-karoten
Süperoksit radikali	Süperoksit dismutaz (kofaktörleri Cu/Zn/Mn)	Seruloplasmin (Cu) Metallothionin (Cu) Albumin (Cu)	C vitamini
Hidrojen peroksit	Katalaz (kofaktörü Fe)	Transferin (Fe) Ferritin (Fe) Miyoglobin (Fe)	C vitamini β-karoten lipoik asit
Pro-oksidan/ antioksidan eşitliği	Thioller (glutation, lipoik asit, N-asetil sistein, NADPH ve NADH, ubikinon)	Bilirubin Ürik asit	Flavonoidler

Özellikle endojen enzimlerin aktivasyonu Mn, Zn, Se, ve Cu gibi elementler için gereklidir. Cu ve Zn süperoksit dismutazı, Cu ve Fe katalazı, Se ise glutation peroksidazı aktive etmektedir (354). Hücre içi ve dışında C, Se A, Cu ve E vitaminleri prooksidan olarak da rol alabilmektedir. Demir ise çoğunlukla oksidan olarak rol almaktadır (354). Serbest demirin LDL oksidasyonunu ve lipit peroksidasyonun artmasına ve reaktif maddelerin özellikle de hidroksil radikallerinin artışı neden olduğu belirtilmiştir (355).

SOD enzimi, ökaryotik hücrelerin serbest radikallerle mücadele de geliştirdikleri korunma mekanizmaları içinde en başta gelmektedir. Süperoksit ($O_2^{\cdot -}$) radikalini H_2O_2 'e SOD dönüştürmektedir. H_2O_2 mitokondri tarafından difüzyona uğrar ya da mitokondride bağlanarak mitokondriyal glutation peroksidaz ile H_2O 'ya da çevrilebilir (356).

Diğer bir antioksidan olan katalaz bitkiler, hayvanlar ve aerobik bakterilerde peroksizom denilen organellerin içinde bulunan bir enzimdir. Bu enzim H_2O_2 'i su ve moleküler oksijene dönüştürebilmektedir. Katalazın bir molekülünün 6 milyon civarında H_2O_2 molekülünü birkaç dakikada etkisiz hale getirdiği bildirilmiştir (357).

Enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizması içinde bulunan glutation, bilirubin, koenzim Q10, askorbik asit, α-tokoferol, selenyum, NADPH, β-karoten bütillenmiş hidroksianisol (BHA), mannitol, melatonin, dihidrolipoik asit, ürik asit ve tiol hücre metabolizması sonucunda meydana gelen reaktif oksijene karşı koruyucu rol almaktadırlar. Bunlardan en etkili glutationdur (355).

Fenolik bileşenler veya antioksidan vitaminlerce zengin olan meyve- sebzeler ve baharatların direkt doğal antioksidan veya gıda koruyucusu olarak kullanılmaları tavsiye edilmektedir (354, 358,359). Biyolojik hücre membranlarının %3-5 oranında antioksidan vitaminleri içerdiği söylenmektedir. Vitaminlerin antioksidan olarak etki edebilmeleri elektron verebilmeleri ile ilgilidir. Vitaminlerin antioksidan etkisini gösterirken elektron transferi için izlediği yol şu şekildedir; örneğin; β -karoten hücre membranının dış yüzeyindeki özel bölgeyi bularak bu noktada oksidasyon bileşeni ile temas etmekte ve bir elektronunu bu bileşene vermektedir. Bu elektron alışverişi ile pasif formdaki OH^- iyonları güçlü bir oksidatif ajan olan $\beta\text{-kar.}^+$ radikal katyonuna dönüşmektedir. $\beta\text{-kar.}^+$ radikal katyonu hücre membranına zarar verebilecek güce sahiptir fakat vitamin E'den bir elektron alıp yeniden β -karoten formuna dönüşmektedir. Vitamin E ise elektron vererek E.^+ formuna dönüşmekte ve C vitamininden bir elektron alarak vitamin E'ye tekrar dönüşmektedir. Bu sırada oluşan AH. radikali ise radikal formda olmayan dehidroaskorbata çevrilerek siklus tamamlanmaktadır. Bu döngüde en önemli parametrelerden birinin C vitamini olduğu görülmektedir (360).

Tablo 9.1. Gıdaların içerdiği önemli antioksidanlar (354).

Bileşen	Bileşim Ögesi	Kaynak Gıda
Vitaminler	Vitamin C, Vitamin E (tokoferoller ve tokotrienoller)	Turuncgiller, üzümü yumuşak meyveler, papaya
	β -karoten ve diğer karotenoidler (likopen, lutein)	Yağlı tohumlar, kabuklu yemişler, havuç, yeşil yapraklı sebzeler, domates
İz elementler	Bakır	İstiridye, kabuklu yemişler, kuru baklagiller, tahıllar, patates, sebzeler, et
	Manganez	Buğday filizi, yeşil yapraklı sebzeler, kabuklu yemişler, pancar, ananas
	Çinko	Et, karaciğer, yumurta, deniz ürünleri
	Selenyum	Sakatatlar, deniz ürünleri, tahıllar, et, yumurta, süt, meyve ve sebzeler
Zookimyasallar	Glutation coenzim Q_{10} (ubikinon)	Et, peynir altı suyu proteini
Fitokimyasallar	İsoflavonlar (daidzein, genistein)	Soya
	Flavonoidler	Yaban mersinleri, yer fıstığı, elma, çikolata, çay ve kırmızı şarap
	Polifenoller	Kakao, üzüm, çay, soğan, elma, baharatlar, kekik,
	Kateşinler	Yeşil çay, papaya

Serbest radikaller doza bağımlı olarak da etki edebilirler. Düşük dozda; immün fonksiyonlar, atık maddelerin temizlendiği reaksiyonları, hücre içi haberleşme olaylarını uyarmada görev alırlar. Yüksek dozlarda ise; DNA, lipid ve proteine zarar verirler, hücre fonksiyonlarını bozarlar, hücre nekroz veya apoptozuna neden olurlar. Oksidatif stresin kaynağı SOR'dür. Serbest radikaller, dokularda lipid, protein ve DNA ile birleşerek, bunları normal fonksiyonlarını yapamayacak duruma getirir. Besinlerin ve mitokondride oksijenin kullanıldığı enerji üretim sistemleri SOR oluşmasına neden olurlar. SOR molekülleri lipid peroksidasyonu, protein peroksidasyonu ve DNA zedelenmesi ile vücutta hasarlar oluştururlar (361).

Oksidasyon etkileri yaklaşık olarak yirmi beş yaşlarında başlar, kırklı yaşlarda artarak ilerler ve özellikle elli yaşından itibaren hızlı bir şekilde çoğalır. Böylece yaşlanma fark edilmeye başlar (362).

SOR moleküllerinin yüzelliden fazla kronik hastalığın oluşmasında katkısı vardır. Kronik hastalıkların ilerlemesine neden olur ve özellikle organların ve cildin yaşlanmasını hızlandırır. Oksidanların vücutta seviyelerinin artmasıyla kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, solunum ve boşaltım bozuklukları, kanser, diyabet, yaşlanma, spermde fonksiyon bozukluğu ve infertilite gibi birçok hastalık görülmeye başlar (362).

4.3.Obezite, PKOS ve Oksitadif Stres Arasındaki İlişki

Mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma obezite de artar ve böylece oksijen tüketimide artar. Ayrıca süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumu da artar (363). Hücre hasarı, TNF- α başta olmak üzere birçok sitokin salınımına yol açar, açığa çıkan sitokinler dokularda reaktif oksijen ürünlerini oluşturlar (364).

Mitokondriyal solunumla süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış izlenir. BKİ ve vücuttaki yağ oranı arttıkça obez bireylerde oksidatif hasarın biyolojik belirteçlerinin daha fazla olduğu görülmüştür (365). Kronik aşırı beslenme, yüksek yağ-yüksek karbonhidrat içeren beslenme, trans yağların ve doymuş yağ asitlerinin fazla tüketilmesi, oksidatif stres mekanizmalarını aktifleştirir (366,367). Alınan bu besinlerin mitokondriyal oksidasyonu ve oluşan enerjinin trigliserid olarak depolanması artmaktadır. Sonuç olarak obezitede aşırı besin alımıyla oksidatif strese neden olur ve yağ hücre çoğalmasını, yağ hücresi farklılaşmasını arttırarak ve var olan yağ hücrelerini büyütürük adipoz dokuda yağ birikimi uyarılır (368). Aşırı yağ birikimi ile sayıları artan adipositler ve preadipositler, TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinleri salgırlar, bu sitokinlerdeki artış ile dokularda lipit peroksidasyonu arttırılarak ROT üretimini gerçekleştirirler ve böylece hücre hasarına neden olurlar. Dolayısıyla sitokin üretimindeki bu artış, oksidatif stresin fazlalığı doğru ile orantılıdır (369). Aksine kilo kaybı ve adipoz dokunun azalması ile TNF- α üretiminin azaldığı gösterilmiştir (370).

IL-6'nın adipoz dokusunda üretilmesi ve dolaşımdaki miktarının obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle arasında pozitif bir ilişki varken, kilo kaybetmekle arasında negatif bir ilişki vardır (370).

IL-6'nın en bilinen etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. IL-6, Akut faz yanıt katkısı olan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezlenmesini uyarır. Ayrıca akut faz proteini olan CRP üretimini düzenler ve uyarır (370). Bu durum neden obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon tablosu olduğunu açıklamaktadır (371). Obez bireylerde görülen oksidatif stresin artışını ifade etmek için çeşitli düzenekler dile getirilmiştir. Lipit ve glukoz metabolizmasının değişimi, kronik inflamasyon (372), doku disfonksiyonu (373), hiperleptinemi (374) ve yemekten sonra anormal ROT oluşması (375) bunlardan birkaçıdır. ROT oluşumu adipositler de insüline yanıt olarak ortaya çıkar (376). Hücrede en fazla ROT üretilen bölge mitokondridir çünkü oksidatif fosforilasyon tepkimeleri mitokondride daha fazla olmaktadır. Bu durum mitokondriyal metabolizmada hasarlanmalara ve bunun sonucunda da hastalıklar ortaya çıkar. Hücre enerjisinin üretiminde önemli mekanizmaları içinde barındıran mitokondri aynı zamanda hücre apoptozunda da rol alır. Mitokondrinin işlevselliğini yitirmesi nörodejeneratif hastalıklar, kanser, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalıkları, obezite ve hipertansiyon dahil birden fazla hastalığa neden olmaktadır (377). Obeziteye bağlı DNA hasarı, protein katlanması ve hepatik kolesterol birikmesi ile birliktelik gösteren mitokondriyal fonksiyon anormallliği, oksidatif stres ve ER stresine neden olur (373,378). Ektopik adipoz depoları glukoz transportunu ve insülin sinyallerini engeller ve insülindeki bu farklılık iskelet kasında lipit birikirmesine neden olur (379). Oksidatif stres nedeniyle obezlerde insülinin biyolojik etkinliği kaybolmuştur ve obez kişilerin dokuları insülin etkisinin uğradığı bu değişimine dirençlidir (380).

Obez bireylerde, SOD, CAT ve GPx etkinliği normal kilolu bireylerdekine oranla daha düşüktür (381). Bu durum obeziteye bağlı hastalıklarla ilişkilidir. Yapılan deneysel çalışmalarda, antioksidan enzimlerin dışında beta-karoten, glutatyon ve A, E, C vitaminleri gibi antioksidan düzeylerinin de obez bireylerde düştüğü gösterilmiştir (382).

Başlıca besinler olmak üzere, ilaçlar, egzersiz/sedanter yaşam, stres, yaşlanma, doku hasarı ve kronik hastalıklar oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin korunmasında etkilidirler. Besinlerde kullanılan yağın özelliği ve miktarı, besinlerin kalori değeri, vücuda

alınan hayvansal ve bitkisel gıda oranı, demir ve bakır miktarı, oksidan-antioksidan denge de değişikliklere neden olmaktadır. Antioksidan içeriği fazla olan besinler, metabolik hastalıklar ve obezitenin engellenmesinde çok önemlidir. Diyetle kazanılan toplam antioksidan kapasitesinin adipozite ile aralarında ters orantı olduğu bildirilmiştir (383,384). İnsan vücudunda yağ dokuları, sadece enerji depolayan bir organ olarak düşünülmemelidir, yağ dokuları aynı zamanda adipositokinler veya adipokinler olarak adlandırılan moleküllerin salınmasında da görev almaktadırlar (385).

PKOS'ta ise oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere bunların üretimini uyaran faktörler yükselir (400)

PKOS'ta yapımı artan ROS'un doku hasarına neden olduğu bilinmektedir (417). Lipid peroksidasyonu, oksidatif stresin, doku hasarına yol açma mekanizmalarından biridir ve doymamış yağ asitlerinin serbest radikallere ve oksijene bağımlı hasarı olarak bilinir (418). Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda NADPH oksidazın protein bileşeni olan p47phox protein ekspresyonunun artış gösterdiği bulunmuştur. Bu gen insülin duyarlılığı ve ROS üretimi ile ters orantılı olup androjen seviyeleri ile doğrudan ilişkilidir. Bu bulgular PKOS'ta ROS kaynaklı oksidatif stresin, insülin direnci ve hiperandrojenizmin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (417).

5.MATERYAL VE METOT

5.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğimize başvuran gönüllü 15-19 yaş aralığındaki adölesanlardan seçildi. Çalışmamızda yer alan hasta ve sağlıklı kontrol grupları oluşturulurken; gebelik, bulaşıcı hastalıklar, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, konjenital adrenal hiperplazi (ACTH uyarı testi ile tanı konulan), tiroid bozuklukları, Cushing sendromu, hipertansiyon, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hipertansif, insülin duyarlılığı artırıcı, metabolik kriterleri etkileyebilecek ilaçları kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar da çalışmaya dahil edilmedi.

Prospektif olarak tasarlanan bu vaka kontrol çalışmamızda; örneklem büyüklüğünün power analizi yapıldığında her grupta en az 30 kişi olacak şekilde, dört grup oluşturuldu.

Birinci grup normal kilolu PKOS'u olmayan(Grup 1);

ikinci grup normal kilolu PKOS'u olan(Grup 2);

üçüncü grup obez PKOS'u olan (Grup 3) ve

dördüncü grup obez PKOS'u olmayan (Grup 4) adölesanlardan oluşturuldu.

PKOS tanısı, son bildirilen Rotterdam kriterleri olarak bilinen The European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve The American Society for Reproductive Medicine (ASRM)'nin önerileriyle belirlenen aşağıdaki üç PKOS kriterden en az ikisinin varlığı tanı için yeterli kabul edildi (386, 387):

- Oligomenore veya anovulasyon
- Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Polikistik görünümde overler.

Oligo veya amenore; yılda 45 günden fazla ya da sekizden az adet döngüsü veya 3 aydan fazla menstürasyon olmaması olarak kabul edildi (388).

Klinik hiperandrojenizm, F-G puanı >8 olması şeklinde kabul edildi.

Biyokimyasal olarak hiperandrojenizm; testosteron seviyesinin 3,6 ng/mL' nin ve/veya dehidroepiandrosteron seviyesinin 9,7 µmol/L üzerinde olması olarak tanımlandı. (389). Transabdominal ultrason sonucunda; yumurtalık hacmi 10 cm³' ün üzerinde olması haline yumurtalıklarda polikistik riski varlığı düşünüldü (390).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar, adet döngüsünün 3. gününde değerlendirmeye alındı. Katılımcıların boy ve kilo ölçümleri kayıt edildi ve beden kitle indeksi (BKİ), kg/m² ile hesaplandı. BKİ; 85 (24,8 kg/m²) persentilin üzerinde olan adölesanlar fazla kilolu (obez), 5 – 85 persentil arasında olanlar normal kilolu olarak kabul edildi (391).

Rutin tıbbi kontrol için kadın doğum polikliniğine başvuran gönüllülerden 12 saatlik açlık dönemini takiben alınan örneklerde; tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), östradiol (E2), serbest testosteron (Free-T), Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), C-reaktif protein, ve 17-OH progesteron bakıldı.

Çalışma kriterlerine uygunluk sağlayan gönüllüler ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

5.2.Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Olgulardan vakumlu jelli biyokimya tüpüne 10 mL kan alındı ve elde edilen kan oda sıcaklığında 15 dk pıhtılaşma için bekletildi. Oda ısısında koagülasyonu takiben santrifüj cihazında 3000 devir /dakika hızda 10 dk santrifüj edildi ve serumları ayrıldı.

Çalışılmış kan örneğinden geriye kalan ve halihazırda santrifüj edilmiş olan serum örneği Amasya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde -70C' de saklandı, çalışmanın deneysel kısmı Amasya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Alınan serum örneklerinde oksidatif stresi değerlendirme ölçütlerinden olan TAS ve TOS ölçümü (Rel Assay Diagnostics seti; TAS Lot No: MT20116A; TOS Lot No: NN211290; Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) yapıldı ve OSI değerleri hesaplandı (392,393). TAS ölçümü numunedeki antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikali renksiz indirgenmiş ABTS'ye dönüşümü şeklindedir. 660 nm' deki absorbans değişimi numunenin toplam antioksidan seviyesini vermektedir. Sonuçlar mmol Trolox equivalent/L olarak verildi. TOS' un ölçüm esası ise numunelerin içerdiği oksidan moleküllerin ferröz iyonunu ferrik iyonuna oksitlemesine dayanmaktadır. Ferrik iyonu asidik ortamda renkli bir yapı meydana getirir ve 530 nm' deki renk yoğunluğu numunenin toplam oksidan seviyesini vermektedir. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L olarak verildi. OSI değeri; $\text{OSI} = (\text{TOS}/\text{TAS}) \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı (394). (OSI normal aralığı 0-3)

TOS (mmol Troloks Equiv. /L)

Oksidatif stres indeksi=----- x 100

TAS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. /L)

5.3. Serumda Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

TAS, Erel tarafından bulunan tam otomatik, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçmeyi sağlayan bir metottur (393). Bu yöntemde Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu kuvvetli reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile tepkime vererek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini meydana getirir. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına girip renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını baskılayarak bu renk oluşumunu engellerler. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçümler yapılarak sonuçlanmaktadır (395).

5.4.Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

TOS, Erel tarafından bulunan tam otomatik kolorimetrik bir metoddur (393). Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-odianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitleyerek etki gösterir. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırır ve reaksiyon hızı yaklaşık üç katına çıkar. Ferrik iyonlar bulundukları asidik ortamda xilenol orange ile renkli karmaşık bir yapı oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (395).

5.5.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS)'ye bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler, bilgisayara aktarıldı ve SPSS (IBM SPSS 20) programında istatistiksel olarak değerlendirildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Simirnov” testi yapılarak belirlendi. Normal dağılıma uymayan veriler ortanca (medyan) ve çeyreklerarası aralık (%25–75) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan parametreler Kruskal-Wallis H testi kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Gruplara ait boxplot grafikleri görsel olarak değerlendirildiğinde grupların dağılım şekillerinin benzer olduğu saptanmıştır. Bu bulgu doğrultusunda Kruskal-Wallis analizi medyan değerleri kullanılarak yorumlanmış ($P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi) ve analiz sonucunda grupların medyan değerleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir. Anlamlı çıkan sonuç doğrultusunda gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak Dunn’s prosedürü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Bonferroni düzeltmesi ile hesaplanan adjusted P değerleri verilmiştir. Parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için "Spearman" korelasyon analizi yapıldı



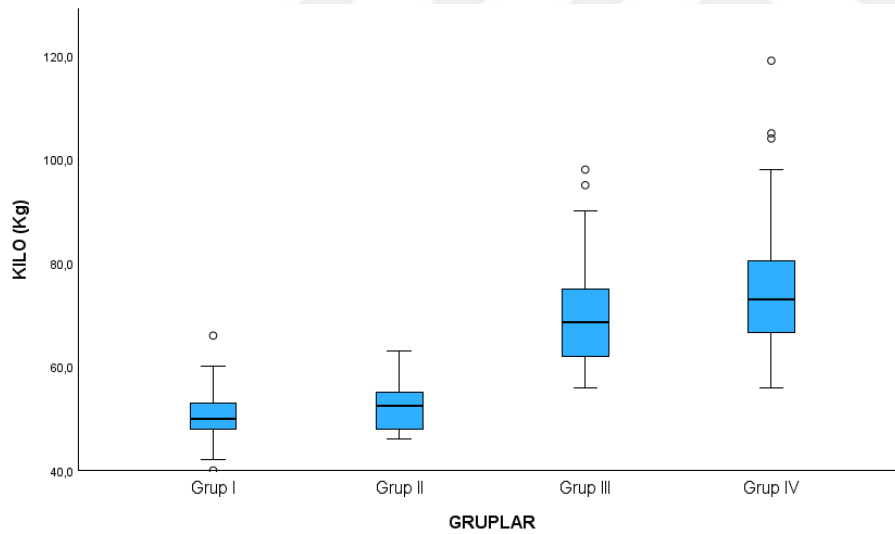
7. BULGULAR

Tablo 10.1.1 Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı ve anlamlılık

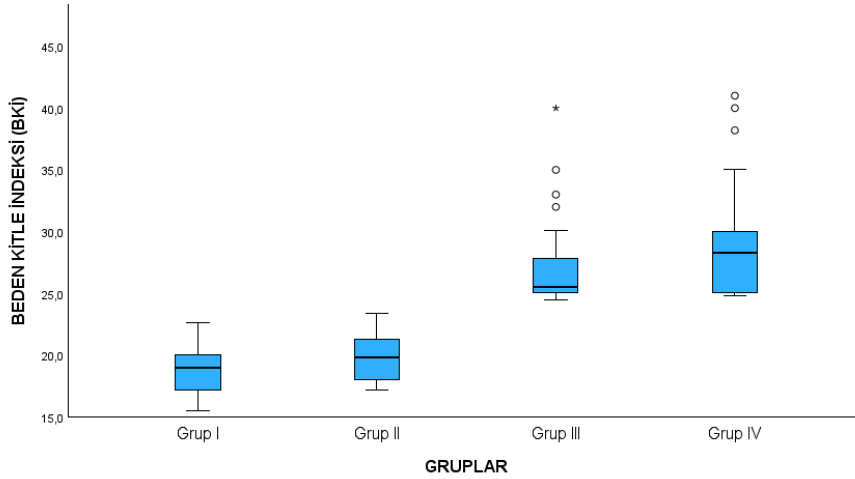
	Grup I (n=31) Ort(min-max)	Grup II (n=30) Ort(min-max)	Grup III (n=32) Ort(min-max)	Grup IV (n=32) Ort(min-max)	P
YAS(yıl)	18 (17-19)	18 (17-19)	18 (17-19)	18 (17-19)	,724
BOY(cm)	163(160-168)	161(157-167)	160(156-165)	161(158-165)	,225
KILO(kg)	50,0(47,0-53,0)	52,5(48,0-55,0)	68,0(62,0-75,0)	73,0(66,5-80,5)	,000*
BODY MASS INDEX(kg/m²)	19,0(17,0-20,2)	19,7(18,0-21,3)	25,5(25,1-27,3)	28,3(25,1-30,0)	,000*

düzeyleri

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; Grup-I: Normal kilo /PKOS olmayan, BKİ<25 kg/m²; Grup-II: Normal kilo/PKOS, BKİ<25 kg/m² ; Grup-III: obez/ PKOS olmayan, BKİ≥25; Grup- IV; Obez/ PKOS, BKİ≥25; xANOVA Testi; yKruskal Wallis Testi; Grup I-II-III-IV karşılaştırmasında kilo ve BMI de anlamlı farklıklar saptandı; *p<0,05



Şekil 7.1. Çalışma grupları arası kilo değerlerinin dağılımı



Şekil 8.1. Çalışma grupları arası BMI değerlerinin dağılımı

Bu çalışma normal kilolu/PKOS olmayan (n=31), normal kilolu/PKOS olan (n=30), obez / PKOS olan (n=32) ve obez /PKOS olmayan (n=32) şeklinde olmak üzere toplam 125 kişinin üzerinde yapıldı.

Çalışma grubunu oluşturan tüm bireylerin yaşları 15-19 yaş adölesan kadınlar arasında değişmekteydi.

Kontrol grubunda BKİ (kg/m²) 24,8 ve üstündeki hastalar fazla kilolu veya obez olarak tanımlandı.

Kilo verilerinin ikili karşılaştırmalarda Grup I ile Grup III arasında ($P=0,000$), Grup I ile Grup IV arasında ($P=0,000$), Grup II ile Grup III arasında ($P=0,000$), Grup II ile Grup IV arasında ($P=0,000$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

BMI' inde ikili karşılaştırmalarda Grup I ile Grup III arasında ($P=0,000$), Grup I ile Grup IV arasında ($P=0,000$), Grup II ile Grup III arasında anlamlı fark ($P=0,000$) ve Grup II ile Grup IV arasında ($P=0,000$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 10.1.2. Çalışma Gruplarının Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	Grup I (n=31) Ort(%)	Grup II (n=30) Ort(%)	Grup III (n=32) Ort(%)	Grup IV (n=32) Ort (%)	p
ADETDÜZENSİZLİĞİ	14 (45,2)	28 (93,3)	13 (40,6)	27 (84,4)	,000
TÜYLENME	10 (32,3)	25 (83,3)	11 (34,4)	26 (81,2)	,000
USGPCOGORUNUM	1 (3,2)	14 (46,7)	1 (3,1)	24 (75,0)	,000

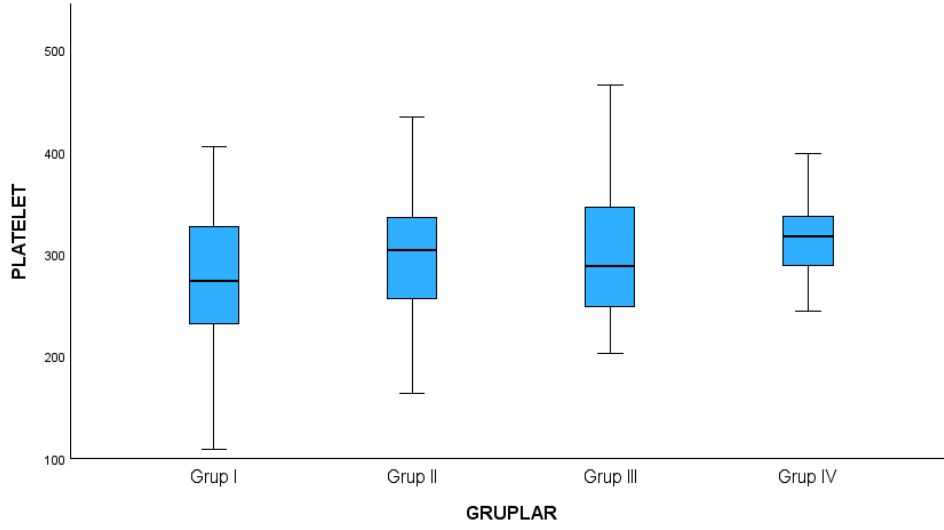
n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; Grup-I: Normal kilo /PKOS olmayan ,BKİ<25 kg/m²; Grup-II: Normal kilo/PKOS, BKİ<25 kg/m² ; Grup-II39I: obez/ PKOS olmayan, BKİ≥25; Grup- IV; Obez/ PKOS, BKİ≥25; xANOVA Testi; yKruskal Wallis Testi; Grup I-II-III-IV karşılaştırmasında adet düzensizliği, tüylenme ve usgpcogörünüm de anlamlı farklılıklar saptandı; *p<0,05

Gruplar arasında yapılan chi-square tests; Grup I-II ($P= 0,000$), ($P= 0,000$), ($P= 0,000$), Grup I-IV ($P= 0,000$), ($P= 0,000$), ($P= 0,000$), Grup II-III ($P= 0,000$), ($P= 0,000$), ($P= 0,000$) ve Grup III-IV ($P= 0,001$), ($P= 0,000$), ($P= 0,000$) arasında sırasıyla adet düzensizliği, tüylenme ve pco özellikleri açısından anlamlı bir ilişki bulundu.

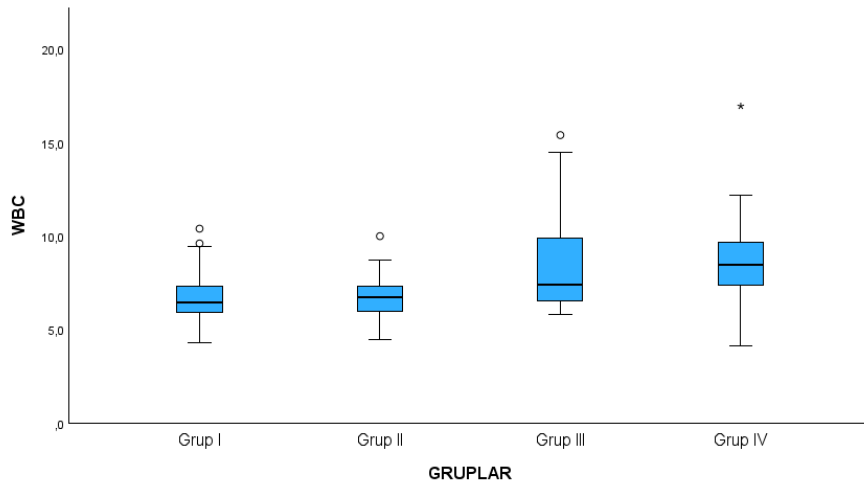
Tablo 11.1. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar bulgularının dağılımı ve anlamlılık düzeyleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri

	Grup I (n=31) Ort(min-max)	Grup II (n=30) Ort(min-max)	Grup III (n=32) Ort(min-max)	Grup IV (n=32) Ort(min-max)	P
HEMOGLOBIN(g/dL)	13,3(12,2-14,0)	13,1(12,9-13,9)	13,0(12,1-13,9)	13,5(13,1-14,1)	,280
HEMATOKRIT(%)	39,7(38,3-41,8)	39,9(39,0-41,0)	39,4(37,6-41,1)	40,7(40,0-42,0)	,130
PLATELET($10^3/uL$)	275(228-330)	298(256-336)	302(249-346)	316(289-337)	,062
WBC($10^3/uL$)	6,8(5,9-7,4)	6,7(6,0-7,3)	30,9(6,6-9,9)	8,8(7,4-9,7)	,000
RDW(%)	13,3(12,1-14,2)	14,3(11,9-13,3)	13,5(12,5-13,9)	16,3(12,6-13,5)	,216
AKS(mg/dL)	88(84-92)	87(82-92)	90(87-93)	91(86-95)	,143
CRP(mg/L)	1,7(,2-1,5)	2,0(0,4-2,1)	3,7(0,7-3,9)	3,8(1,2-6,2)	,000
AST(U/L)	17(13-21)	17(13-18)	17(15-19)	18(15-19)	,846
ALT(U/L)	15(10-15)	13(9-14)	16(11-18)	19(14-22)	,001
URE(mg/dL)	21(16-25)	22(18-26)	22(18-26)	21(16-23)	,734
KREATİNIN(mg/dL)	0,6(0,6-0,7)	0,6(0,6-0,7)	0,6(0,6-0,7)	0,7(0,6-0,7)	,162

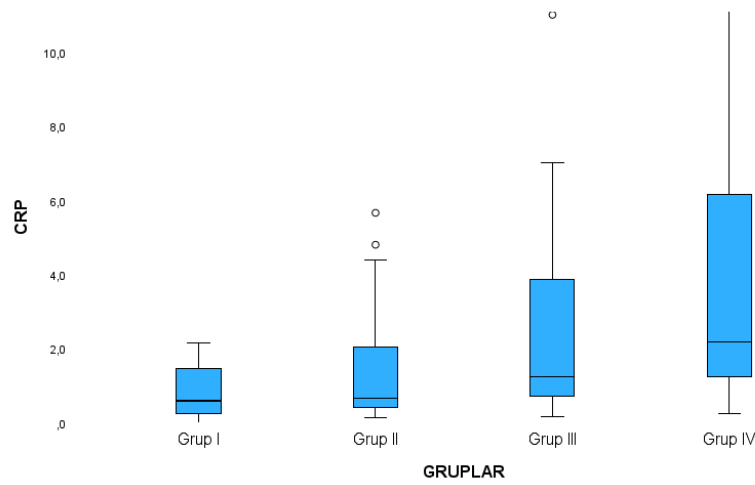
n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; Grup-I: Normal kilo /PKOS olmayan, $BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$; Grup-II: Normal kilo/PKOS, $BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$; Grup-III: obez/ PKOS olmayan, $BKİ \geq 25$; Grup- IV; Obez/ PKOS, $BKİ \geq 25$; xANOVA Testi; yKruskal Wallis Testi; Grup I-II-III-IV karşılaştırmasında wbc,crp ve alt de anlamlı farklılık saptandı; * $p < 0,05$



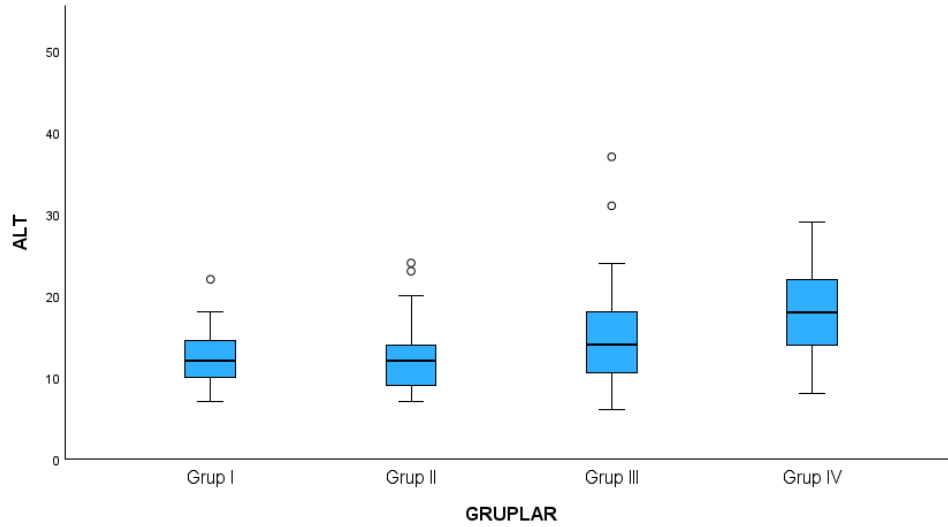
Şekil 9.1. Çalışma grupları arası platelet değerlerinin dağılımı



Şekil 10.1. Çalışma grupları arası WBC değerlerinin dağılımı



Şekil 11.1. Çalışma grupları arası CRP değerlerinin dağılımı



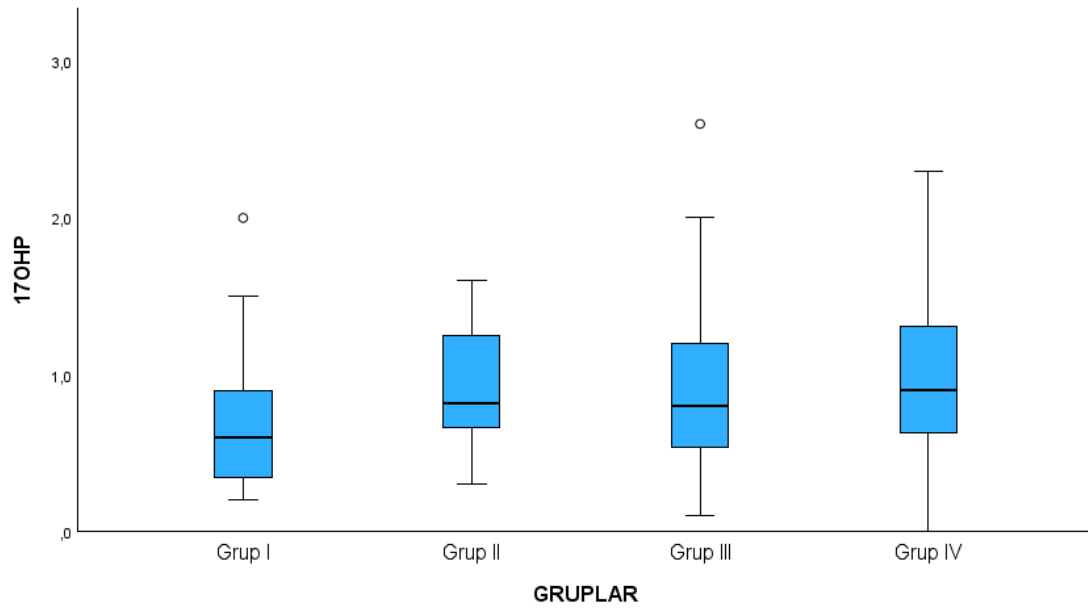
Şekil 12.1. Çalışma grupları arası ALT değerlerinin dağılımı

Gruplar arasında laboratuvar sonuçlarından yapılan chi-square tests; Grup I-III de wbc($p=0,005$) ve crp($p=0,011$), Grup I-IV de wbc($p=,000$), crp($p=,000$) ve alt($p=0,002$), Grup II-III wbc($p=0,009$) ve Grup II-IV de wbc($p=,000$), crp($p=,002$) ve alt($p=,000$) ve Grup III-IV de alt($p=0,034$) değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulundu.

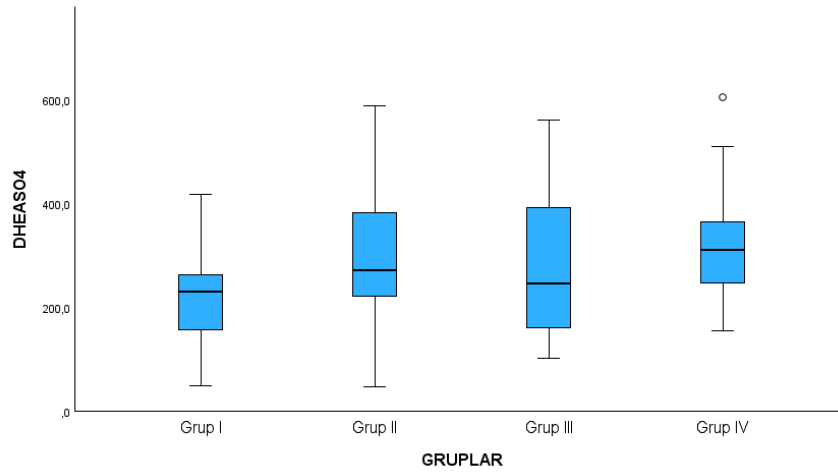
Tablo 12.1. Çalışma grupları arasında menstrüel siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri

	Grup I (n=31) Ort(min-max)	Grup II (n=30) Ort(min-max)	Grup III (n=32) Ort(min-max)	Grup IV (n=32) Ort(min-max)	p
TSH(mU/L)	2,0 (1,1 -2,4)	1,9(1,3 -2,2)	2,7(1,3-3,8)	2,3(1,5-2,5)	,369
FSH(U/L)	6,5(5,3 -8,0)	6,0(4,8 -7,1)	5,9(4,4-6,9)	5,3(4,5-6,2)	,151
LH(U/L)	8,3(4,6 -9,5)	9,2(3,8 -14,0)	5,6(3,3-5,9)	7,0(3,9-8,6)	,063
ESTRADIOL(ng/L)	51,2(33,1- 63,4)	53,7(38,8 -65,5)	50,3(30,1- 57,3)	47,8(33,3-49,9)	,173
PROLAKTIN(ug/L)	13,4(9,4 -15,2)	14,4(7,8-17,3)	13,7(8,3-16,0)	14,9(8,3-17,6)	,992
TTESTOSTERON(ng/dl)	26,6(15,9 -34,3)	34,6(26,1-40,7)	26,7(21,6-31,2)	35,0(25,0-40,7)	,007
17OHPOGESTERON(ug/L)	0,6(0,3 -0,9)	0,9(0,7-1,3)	0,9(0,5-1,2)	1,0(0,6-1,3)	,005
DHEASO4(ug/dL)	219,3(150,4-264,6)	287,4(222,0-382,1)	283,8(160,9-392,0)	313,8(248,1- 364,3)	,008

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; Grup-I: Normal kilo /PKOS olmayan, $BKİ < 25$ kg/m²; Grup-II: Normal kilo/PKOS, $BKİ < 25$ kg/m²; Grup-III: obez/ PKOS olmayan, $BKİ \geq 25$; Grup- IV; Obez/ PKOS, $BKİ \geq 25$; xANOVA Testi; yKruskal Wallis Testi; Grup I-II-III-IV karşılaştırmasında testosteron, 17 OHP ve DHEASO4 de anlamlı farklılık saptandı; * $p < 0,05$; ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı ($P < 0.008$).



Şekil 13.1. Çalışma grupları arası 17OHP değerlerinin dağılımı



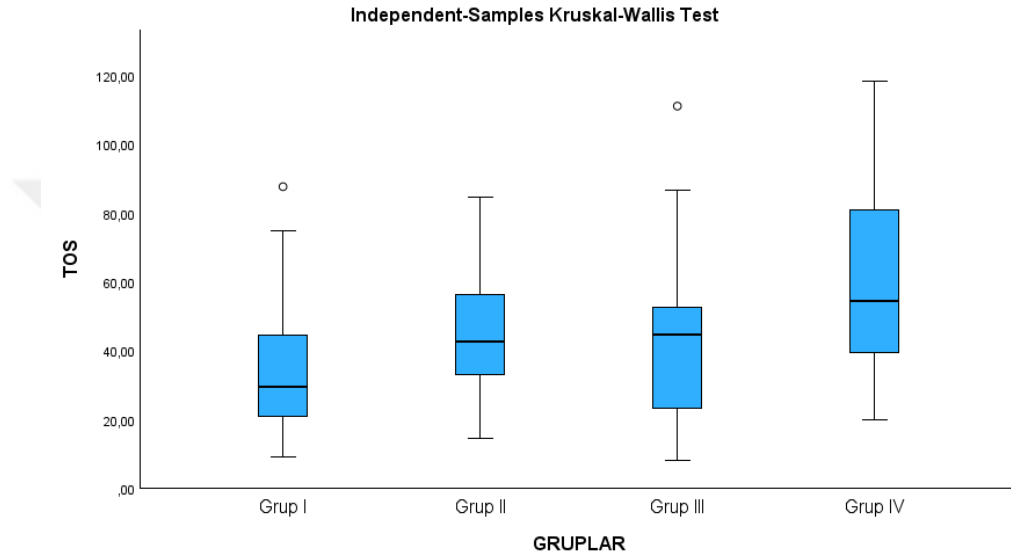
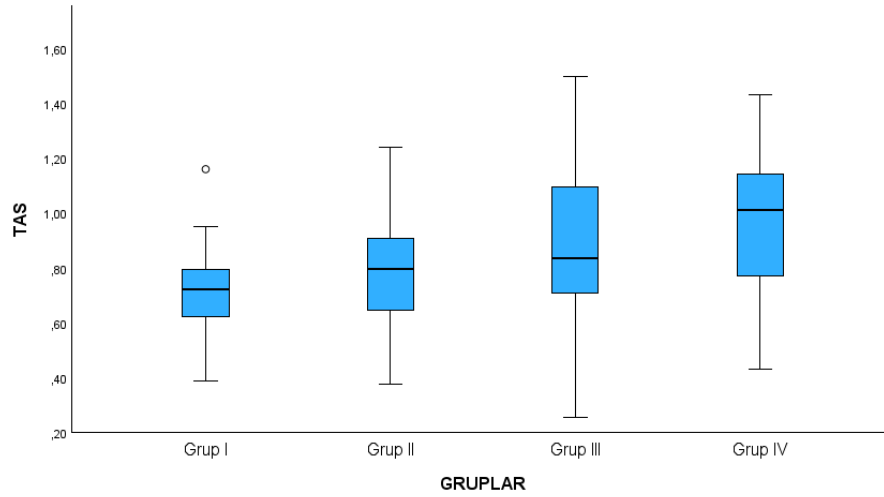
Şekil 14.1. Çalışma grupları arası DHESO4 değerlerinin dağılımı

Gruplar arasında laboratuvar sonuçlarından yapılan chi-square tests; Grup I-II de total testosteron($p=0,029$), 17-OHP($p=0,002$) ve DHEASO4($p=0,043$) ;Grup I-III de 17OHP($p=0,020$), Grup I-IV de total testosteron($p=0,012$) ,17-OHP($p=0,002$) ve DHEASO4($p=0,000$), Grup II-III total testosteron ($p= 0,016$) ve Grup III-IV de total testosteron($p=0,008$) değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulundu.

Tablo 13.1. Gönüllülerin oksidan-antioksidan değerleri

Parametreler	Grup I (n=31) Ort(min-max)	Grup II (n=30) Ort(min-max)	Grup III (n=32) Ort(min-max)	Grup IV (n=32) Ort(min-max)
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	29.6(19.9 – 45.2)	42.6(32.9 – 56.2)	44.9(23.4 – 52.7)	54.6(39.3 – 81.1)
TAS (mmol Troloks Equiv./L)	0.72(0.61 – 0.80)	0.80(0.65 – 0.91)	0.83(0.71 – 1.09)	1.01 ^a (0.77 – 1.14)
OSI	3.82(3.38 – 6.25)	5.20(3.83 – 6.45)	4.95(2.14 – 7.34)	5.69 ^b (3.92 – 8.44)

Değerler medyan ve çeyreklerarası aralık olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis Varyans analiziyle ($P < 0.05$), ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı ($P < 0.008$).a:Normal kilo/Normal hasta grubuna göre;Normal kilo/PKOS grubuna göre

**Şekil 15.1.** Çalışma grupları arası TOS değerlerinin dağılımı**Şekil 16.1.** Çalışma grupları arası TAS değerlerinin dağılımı

İkili karşılaştırmalarda TOS değerleri için Grup I ile Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($P=0,000$) bulunmuştur.

TAS değerleri içinse; Grup I ile Grup III arasında ($P=0,048$), Grup I ile Grup IV arasında ($P=0,000$), Grup II ile Grup IV arasında ($P=0,041$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 14.1 Gruplar arasında anlamlı bulunan laboratuvar değerleri ile TAS, TOS ve OSI arasındaki korelasyon

Parametreler		TOS	TAS	OSI
WBC($10^3/uL$)	<i>r</i>	,195*	,170	,049
	<i>p</i>	,029	,059	,589
CRP(mg/L)	<i>r</i>	,171	,234**	,057
	<i>p</i>	,057	,009	,526
ALT(U/L)	<i>r</i>	,179*	,253**	,047
	<i>p</i>	,046	,004	,601
TTESTOSTERON(ng/dl)	<i>r</i>	,222*	,101	,163
	<i>p</i>	,013	,263	,069
17OHP(ug/L)	<i>r</i>	-,036	,169	-,103
	<i>p</i>	,689	,060	,254
DHEASO4(ug/dL)	<i>r</i>	,104	,163	,013
	<i>p</i>	,250	,070	,888

TAS: total antioksidan seviyesi, TOS: total oksidan seviyesi, r: Korelasyon katsayısı, p: İstatistiksel anlamlılık seviyesi; TTESTOSTERON: Total Testosteron; 17OHP: 17-hidroksiprogesteron; DHEASO4: dehidroepiandrosteron sülfat
Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis Varyans analiziyle ($P < 0.05$), ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı ($P < 0.008$).

Korelasyon tablo sonuçlarına göre; WBC değeri arttıkça TOS'un arttığı ($p=0,029$); TESTOSTERON arttıkça TOS'un arttığı($p=0,013$); CRP değeri arttıkça TAS'ın arttığı ($p=0,009$) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Reaktif oksijen türleri (ROS) vücutta metabolik ve fizyolojik olaylarda sentezlenir ve organizmaya zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Oksidanların artmasına ve antioksidanların azalmasına bazen engel olunamaz ve oksidatif/antioksidatif dengene yazık ki oksidatif duruma doğru yönelebilir. Bunun sonucunda da, PKOS dahil 100'den fazla hastalıkta rol oynayan oksidatif stres meydana gelir (399).

PKOS'ta oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere bunların üretimini uyaran faktörler yükselir (400)

Obezite oksidatif strese neden olan bazı durumlardan biridir, ROT ile hücre içindeki antioksidan savunma mekanizması arasında oluşan dengesizlikten dolayı ortaya çıkar (370). Vücutta adipoz dokuda arttığında oksidatif strese artmaktadır, aralarında doğru orantı mevcuttur. Olması gerekenden fazla adipoz doku depolandığında adipoz hücrelerin etrafına bası yapmaya başlar ve diğer hücreler bu bası nedeniyle hasara uğrayabilir. Hücre hasarı ile de çok fazla sayıda sitokin açığa çıkar ve bu da dokularda lipit peroksidasyonunu artırır. Tüm bu farklılıklar sonucunda ROT üretimi artar ve buna bağlı olarak oksidatif stres seviyesi yükselir (369). Bu sebeple vücut adipoz doku oranı ve VKİ ile orantılı olarak obez olgularda oksidatif hasarın biyolojik markerların obez olmayan olgulara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Oksidatif stres ile ilişkili olarak obezitede glutatyon peroksidaz, çinko myeloperoksidaz, katalaz gibi antioksidanlarda azalma ve oksidanlarda artış izlendiği literatürde de kanıtlanmıştır (401).

Tüm bu bilgilere dayanarak biz bu çalışmamızda adölesan(15-19) yaştaki PKOS hastalarında, oksidatif stres parametreleri olan total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) düzeylerinin obeziteyle olan ilişkisine dair yeni veriler elde etmeyi amaçladık. Bu verilerden yola çıkarak adölesanlardaki polikistik over sendromunda zayıf ve kilolu hastalar arasındaki farklılıkları gözlemleyerek TAS, TOS ve OSI düzeylerinin obezite ile korelasyonunu inceledik.

An-Su Tu ve ark. (402) nın PCOS ve infertilitesi olan 90 hasta (Antioksidanlarla Diane-35 ile kombinasyon halinde tedavi edilen 45 hasta (grup A) ve sadece Diane-35 tedavisi ile tedavi edilen 45 hasta (grup B)) ve normal adet gören 45 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları bir çalışmada TOS ve OSI değerlerinin antioksidan ve KOK tedavisi alan grupta tedavi sonrası azaldığını görmüşlerdir.

Yaptığımız Grup 1 ile Grup 4'ün ikili grup karşılaştırmasında TOS ve TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Grup 2 ile Grup 4 ikili grup karşılaştırmasında ise TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Zhang, R. ve ark(403) PKOS'lu toplam 544 hasta ve 468 kontrol kadının dahil edildiği çalışmalarında TOS ve OSI değerlerinin pkoslu fazla kilolu/obez hastalarda zayıf pkoslu hastalara ve zayıf veya fazla kilolu/obez kontrollere göre de daha yüksek olduğunu saptamışlardır. TAS değerlerindeki hafif yükseklik ise vücudun oksidatif strese verdiği tepkiden dolayıdır (404).

Bu durumda hastanın hem obeziteye hemde PKOS'a sahip olmasının TAS ve TOS değerlerinde belirgin bir artışa neden olmaktadır.

Oksidatif stres indeksinin obez / PKOS olmayan hastalarda normal kilo / PKOS olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü.

Obez/PKOS u olan ve normal kilo/PKOS u olan hastaların OSI değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Grup 4 ün OSI değeri Grup 1,2 ve 3 e kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi (401,405).

Grup 1'in TOS değeri ile Grup 2'nin TOS değeri arasındaki fark bize Hilali N. Ve ark (406)'nın 33 PKOS'u olan hasta ve 28 sağlıklı kontrol grubun olduğu çalışmasında TOS değerlerinin bizim çalışmamıza benzer şekilde PKOS'u olan hastalarda PKOS'u olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdi.

Grup 1 TOS değeri ile Grup 3 TOS değeri arasındaki farkın fazla olmasından dolayı obezitenin oksidatif stres üzerindeki etkisinin fazla olduğunu sonucuna varıldı (401). Chinmay P. ve ark (401) on normal kilolu ve sekiz obez bireye, bir gece aç kaldıktan sonra yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı bir yemek vermişler ve başlangıçta ve yemekten sonra saatte bir 3 saat boyunca kan örnekleri almışlar ve obez bireylerde TOS değerlerinin diğer sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu görmüşler.

Çalışmamızda Grup 4'te TOS değerinin tüm gruplara kıyasla daha yüksek olduğu görüldü ve özellikle grup 1 TOS değeri ile grup 4 TOS değeri arasındaki farkın fazla olması bize hastada PKOS ve obezitenin birlikte bulunmasının TOS üzerinde daha fazla etkili olduğunu gösterdi. Bununla birlikte Normal Kilo/Normal Hasta ile Obez/PCOS gruplarında TOS değerlerinde istatistiksel olarak da anlamlı bir farklılık bulundu.

PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada; LH, FSH, prolaktin, testesteron, DHEA-S, 17-OH progesteron, glikoz seviyeleri ölçülerek, obezite hastaları ve normal kilolu kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada testesteron, DHEA-S, 17-OH progesteron seviyeleri PKOS'lu kadınlarda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (407)

Bizim çalışmamızda da gruplar arasında laboratuvar sonuçlarından yapılan chi-square tests sonuçlarına göre Grup I-II de total testosteron, 17-OHP ve DHEASO4 ; Grup I-III de 17OHP, Grup I-IV de total testosteron, 17-OHP ve DHEASO4, Grup II-III total testosteron ve Grup III-IV de total testosteron değerlerinde anlamlı farklılıklar bulundu ve literatürle uyumlu olarak PKOS'u olan gruplarda total testesteron, DHEA-S, 17-OH progesteron daha yüksek bulundu. Bu sonuç, PKOS patogenezindeki hipotalamus-hipofiz-over fonksiyon bozukluğunu desteklemesi açısından anlamlı olarak değerlendirildi (397).

Beyaz kan hücreleri (WBC) enflamatuvar olaylarda vücudun inflamasyona verdiği yanıtta rol alır. Tüm WBC'ler hematopoietik kök hücreler olarak bilinen kemik iliğindeki multipotent hücrelerden sentezlenir ve çoğaltılır. WBC'lerin enflamasyonu düzenlemede birçok rolü vardır (408).

Türk literatürüne baktığımızda Tunay M.(409) yaptığı çalışmada obezitenin WBC değerinde artışa neden olduğu kilo verildiğinde WBC değerlerinde gerileme olduğu

gözlemlemiştir. Benzer şekilde Zengin Ş(410) 2012-2014 yılları obez çocuklarda retrospektif olarak değerlendirmesinde WBC değerleri obez grupta daha yüksek bulunmuştur.

2020 yılında E Rudnicka ve ark.(411) PKOS'lu 18-40 yaş arası 200 kadın ve kontrol grubu olarak 105 sağlıklı kadın ile yaptığı çalışmada WBC ve CRP'nin PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Obezite düşük derecede sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Obezlerde grelin, rezistin, adiponektin, leptin ve C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), TNF- fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin, insülin direnci ve kvs hastalık risk faktörleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. CRP, insanlarda IL-6, IL-1 ve TNF-. dengesi sağlanmaya çalışılırken üretilir. CRP seviyelerinin vücuttaki adipoz dokusu ölçümleriyle orantılı seyrettiği bazı çalışmalarda görülmüştür (412,413)

Orta yaşlı ve yaşlı kişilerde yapılan araştırmalarda da BMI ve CRP'nin yüksek konsantrasyonu arasında doğru orantılı bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (414).

Son verilerde, insülin direnci olan obez vakalarda akut faz reaktanlarının artmış olduğu bulunmuştur (415). Obezite, açlık plazma insülin düzeyi ve serum CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (415,416).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada da, karaciğer fonksiyon göstergelerinden serum ALT seviyesi yüksekliği ile BKİ ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (398). Bizim çalışmamızda da ALT değerlerin de BKİ'ndeki artışa paralel bir artış izlendi.

SONUÇ

Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda ve PKOS olmayan hastalarda BKİ'ne göre fazla kilolu/obez olan ve fazla kilolu/obez olmayan olarak 4 gruba ayırarak özellikle PKOS ve obez grupta diğer gruplara oranla TAS, TOS ve OSI deki değişiklikleri gözlemledik.

Sonuç olarak çalışmamızda literatürde de saptanan bulgulara benzer olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde obezite veya PKOS'un literatüre paralel olarak inflamasyon belirteçlerini arttırdığı ve hastada her iki özelliğinde bulunması (obezite ve PKOS) influmatuvar belirteçleri daha da arttırdığı kanaatine vardık. Bu çalışmamızın sonuçları ileri çalışmalar için temel bilgi sağlama açısından önemli olabilir ve verilerimizin kanıt düzeyini artırmak amacıyla daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKÇA

1. Goodarzi, M.O., et al., Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*, 2011. 7(4): p. 219-231.
2. KARA, Bektaş. Polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların farklı vücut kitle endeksi (BMI) gruplarında MPV değerlerinin karşılaştırılması. 2018. Master's Thesis. Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
3. BURKANKULU AĞIRBAĞ, Derya, Eskişehir ilindeki 15–19 yaş grubu Adolesanlarda Polikistik Over Sendromu Prevalansının Saptanarak, PKOS Ve PKOS-Benzeri Olgulardaki Omentin I Düzeylerinin Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması, ESKİŞEHİR 2013
4. Chereau A. Pour Servir a Fetude des Malades des Ovaires Paris: Fortin, Masson & Cie, 1844.
5. Bulius G, Kretchmar C. Angiodystrophia Ovarii Stuttgart: F En-ke, 1897. (İlk tanım)
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *AmJ Obstet Gynecol* 29:181-191,1935.
7. Adams, J., Polson, D. W., & Franks, S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 293(6543), 355–359. <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6543.355>
8. Nobels, F., & Dewailly, D. (1992). Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertility and sterility*, 58(4), 655–666. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55307-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55307-2)
9. H, A. Y. (2011). Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar . Konuralp Medical Journal, 3 (1) , 42-48 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktd/issue/10307/126460>
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(1), 41–47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
11. Villarroel, C., Merino, P. M., López, P., Eyzaguirre, F. C., Van Velzen, A., Iñiguez, G., & Codner, E. (2011). Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(10), 2861–2868. <https://doi.org/10.1093/humrep/der223>

12. Stanhope, R., Adams, J., Jacobs, H. S., & Brook, C. G. (1985). Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism. *Archives of disease in childhood*, 60(2), 116–119. <https://doi.org/10.1136/ad.60.2.116>
13. Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., Welt, C. K., & Endocrine Society (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(12), 4565–4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
14. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS), Monash University, Melbourne Australia 2018. monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline. 2018:1-201
15. Rosner, W., Auchus, R. J., Azziz, R., Sluss, P. M., & Raff, H. (2007). Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(2), 405–413. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1864>
16. Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Spina, J., Argyrakopoulou, G., Papanastasiou, L., Bergiele, A., & Panidis, D. (2006). Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens, Greece)*, 5(1), 17–34. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11165>
17. Diamanti-Kandarakis, E., Christakou, C. D., Kandarakis, E., & Alexandraki, K. I. (2007). Early onset adiposity: a pathway to polycystic ovary syndrome in adolescents?. *Hormones (Athens, Greece)*, 6(3), 210–217.
18. Diamanti-Kandarakis, E., & Piperi, C. (2005). Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Human reproduction update*, 11(6), 631–643. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi025>
19. Ibáñez, L., Díaz, R., López-Bermejo, A., & Marcos, M. V. (2009). Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 10(1), 63–76. <https://doi.org/10.1007/s11154-008-9096-y>

20. Rosenfield R. L. (2007). Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(3), 787–796. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2012> 24 ile aynı
21. Chhabra, S., McCartney, C. R., Yoo, R. Y., Eagleson, C. A., Chang, R. J., & Marshall, J. C. (2005). Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(5), 2810–2815. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2359>
22. ŞAHİN, L., & AYGÜN, B. K. (2013). Adolesanda polikistik over sendromu. *Fırat Tıp Dergisi*, 18(2), 66-74.
23. Ebling F. J. (2005). The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction (Cambridge, England)*, 129(6), 675–683. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00367>
24. Sisk, C. L., & Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature neuroscience*, 7(10), 1040–1047. <https://doi.org/10.1038/nn1326>
25. Crowley, W. F., Jr, Filicori, M., Spratt, D. I., & Santoro, N. F. (1985). The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent progress in hormone research*, 41, 473–531. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571141-8.50015-9>
26. Endokrinoloji, Ö. G. P. (2003). Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pubertal fizyoloji. 1. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık*, 137-155. ????????
27. Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., & Tredway, D. (1981). Hirsutism: implications, etiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(7), 815–830. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90746-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90746-8)
28. Öcal G, Işıklar Z. Puberte fizyolojisi. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinolojisi*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013:153-164
29. Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds), *Harrison's principles of internal medicine*, 15th ed. McGraw-Hill, New York 2001, pp.2154-2168.
30. Öktem, Ö., & Urman, B. (2012). Reprodüktif yaşam siklusu: folikülogenez ve menstruasyon. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology*, 9(1), 1-24.

31. Marshall, J. C., Dalkin, A. C., Haisenleder, D. J., Paul, S. J., Ortolano, G. A., & Kelch, R. P. (1991). Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Recent progress in hormone research*, 47, 155–189. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571147-0.50009-3>
32. Günöz H. Gonadlar ve hastalıkları içinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri 2. Cilt. 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1621-1624.
33. Berberoğlu M. Normal cinsiyet gelişimi ve cinsiyet gelişim bozuklukları. içinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T (editörler). Temel Çocuk Endokrinoloji, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 91-134.
34. Öcal G, Işıklar Z. Puberte fizyolojisi. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T (editörler). Temel Çocuk Endokrinolojisi, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013:153-164.
35. Tanner JM. Growth at adolescence. Springfield, III, Charles C Thomas, 1962
36. (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tanner_scale-female.svg)
37. Abbott, D. H., Barnett, D. K., Bruns, C. M., & Dumesic, D. A. (2005). Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome?. *Human reproduction update*, 11(4), 357–374. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi013>
38. Pastor, C. L., Griffin-Korf, M. L., Aloï, J. A., Evans, W. S., & Marshall, J. C. (1998). Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(2), 582–590. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4604>
39. Ropelato, M. G., Rudaz, M. C., Escobar, M. E., Bengolea, S. V., Calcagno, M. L., Veldhuis, J. D., & Barontini, M. (2009). Acute effects of testosterone infusion on the serum luteinizing hormone profile in eumenorrheic and polycystic ovary syndrome adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(9), 3602–3610. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0402>.
40. Nelson, V. L., Legro, R. S., Strauss, J. F., 3rd, & McAllister, J. M. (1999). Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 13(6), 946–957. <https://doi.org/10.1210/mend.13.6.0311>

41. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2008 Jan 30;10:e3. doi: 10.1017/S1462399408000598. PMID: 18230193.
42. Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Spina, J., Argyrakopoulou, G., Papanastasiou, L., Bergiele, A., & Panidis, D. (2006). Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens, Greece)*, 5(1), 17–34. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11165>
43. Diamanti-Kandarakis, E., Christakou, C. D., Kandaraki, E., & Alexandraki, K. I. (2007). Early onset adiposity: a pathway to polycystic ovary syndrome in adolescents?. *Hormones (Athens, Greece)*, 6(3), 210–217..
44. Maciel, G. A., Baracat, E. C., Benda, J. A., Markham, S. M., Hensinger, K., Chang, R. J., & Erickson, G. F. (2004). Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(11), 5321–5327. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0643>
45. Vendola, K., Zhou, J., Wang, J., & Bondy, C. A. (1999). Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(9), 2328–2332. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.9.2328>
46. Greisen, S., Ledet, T., & Ovesen, P. (2001). Effects of androstenedione, insulin and luteinizing hormone on steroidogenesis in human granulosa luteal cells. *Human reproduction (Oxford, England)*, 16(10), 2061–2065. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.10.2061>
47. Jonard, S., & Dewailly, D. (2004). The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human reproduction update*, 10(2), 107–117. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh010>
48. Ünal, Neşe; YILDIZ, Okan Bülent ; Polikistik over sendromunda insülin direnci ve bozulmuş glukoz homeostazı, *İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA*, 2007;3(22):14-21
49. Moran, A., Jacobs, D. R., Jr, Steinberger, J., Cohen, P., Hong, C. P., Prineas, R., & Sinaiko, A. R. (2002). Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(10), 4817–4820. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020517>

50. Gül, Ü. (2012). *Puberte prekoks tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi* (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
51. van Hooff, M. H., Voorhorst, F. J., Kaptein, M. B., Hirasing, R. A., Koppenaal, C., & Schoemaker, J. (2000). Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertility and sterility*, 74(1), 49–58. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00584-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00584-7)
52. Arslanian, S. A., Lewy, V. D., & Danadian, K. (2001). Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(1), 66–71. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7123> 54 ile aynı
53. Fruzzetti, F., Perini, D., Lazzarini, V., Parrini, D., & Genazzani, A. R. (2009). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertility and sterility*, 92(2), 626–634. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.004>
54. ŞAHİN, L., & AYGÜN, BK (2013). Adolesanda polikistik over sendromu. *Fırat Tıp Dergisi* , 18 (2), 66-74..
55. Deplewski, D., & Rosenfield, R. L. (2000). Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine reviews*, 21(4), 363–392. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0404>
56. Ricardo Azziz and others, Idiopathic Hirsutism, *Endocrine Reviews*, Volume 21, Issue 4, 1 August 2000, Pages 347–362, <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0401>
57. Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., & Tredway, D. (1981). Hirsutism: implications, etiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(7), 815–830. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90746-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90746-8)
58. Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R., & Azziz, R. (1998). Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(9), 3078–3082. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090>
59. Williamson, K., Gunn, A. J., Johnson, N., & Milsom, S. R. (2001). The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 41(2), 202–206. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2001.tb01210.x>

60. Witchel SF. Hirsutism and polycystic ovary syndrome In: Lifshitz F (ed)- Pediatric Endocrinology New York, Informa Healthcare USA Inc, 2007: 325-48. (Kitap içi bölüm)
61. Clark, B. J., Wells, J., King, S. R., & Stocco, D. M. (1994). The purification, cloning, and expression of a novel luteinizing hormone-induced mitochondrial protein in MA-10 mouse Leydig tumor cells. Characterization of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). *The Journal of biological chemistry*, 269(45), 28314–28322.
62. Danilenko, D. M., Ring, B. D., & Pierce, G. F. (1996). Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Molecular medicine today*, 2(11), 460–467. [https://doi.org/10.1016/1357-4310\(96\)10045-9](https://doi.org/10.1016/1357-4310(96)10045-9)
63. Deplewski, D., & Rosenfield, R. L. (2000). Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine reviews*, 21(4), 363–392. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0404>
64. Witchel SF. Hirsutism and polycystic ovary syndrome In: Lifshitz F (ed)- Pediatric Endocrinology New York, Informa Healthcare USA Inc, 2007: 325-48 (Kitap içi bölüm)
65. Chen, W., Thiboutot, D., & Zouboulis, C. C. (2002). Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *The Journal of investigative dermatology*, 119(5), 992–1007. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00613.x>
66. Thiboutot, D., Bayne, E., Thorne, J., Gilliland, K., Flanagan, J., Shao, Q., Light, J., & Helm, K. (2000). Immunolocalization of 5alpha-reductase isozymes in acne lesions and normal skin. *Archives of dermatology*, 136(9), 1125–1129. <https://doi.org/10.1001/archderm.136.9.1125>
67. Azziz, R., Carmina, E., & Sawaya, M. E. (2000). Idiopathic hirsutism. *Endocrine reviews*, 21(4), 347–362. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0401> 70 ile aynı
68. FERRIMAN, D., & GALLWEY, J. D. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 21, 1440–1447. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
69. Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., & Tredway, D. (1981). Hirsutism: implications, etiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(7), 815–830. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90746-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90746-8)
70. Gordon C. M. (1999). Menstrual disorders in adolescents. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatric clinics of North America*, 46(3), 519–543. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70135-8](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70135-8)

71. AKÇAY, T. MELEK YILDIZ TEOMAN AKÇAY. *PUBERTE SORUNLARI*, 163. (sayfa 169) Eylül 2017, Orient, ISBN: 978-975-6124-53-6
72. Öcal G. Pubertal fizyoloji. içinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). *Pediatric Endokrinoloji*, 1. Baskı. Ankara, Kalkan Matbaacılık, 2003: 137-155.
KİTAP İÇİ BÖLÜM
73. Kılıç I, Derman O, Kanbur N. Adolesan Jinekolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2005, 27 (4): 293-316. KİTAPİÇİ
74. Winer-Muram, HT, Emerson, DE, Muram, D., & Boulden, TS (1989). *Peripubertal yumurtalıkların sonografik özellikleri. Ergen ve Pediatric Jinekoloji*, 2(3), 160–163. doi:10.1016/s0932-8610(89)80008-8 .
75. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MenstrualCycle2.png>
76. Balen, A. H., Conway, G. S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P. J., West, C., & Jacobs, H. S. (1995). Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction (Oxford, England)*, 10(8), 2107–2111. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136243>
77. Gardner J. (1983). Adolescent menstrual characteristics as predictors of gynaecological health. *Annals of human biology*, 10(1), 31–40. <https://doi.org/10.1080/03014468300006161>
78. Legro, R. S., Lin, H. M., Demers, L. M., & Lloyd, T. (2000). Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(3), 1021–1025. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6423>
79. Apter, D., & Vihko, R. (1983). Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 57(1), 82–86. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-1-82>
80. van Hooff, M. H., Voorhorst, F. J., Kaptein, M. B., Hirasing, R. A., Koppelaar, C., & Schoemaker, J. (2000). Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertility and sterility*, 74(1), 49–58. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00584-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00584-7)
81. ŞAHİN, L., & AYGÜN, BK (2013). Adolesanda polikistik over sendromu. *Fırat Tıp Dergisi* , 18 (2), 66-74.
82. Dréno, B., Layton, A., Zouboulis, C. C., López-Esteban, J. L., Zalewska-Janowska, A., Bagatin, E., Zampeli, V. A., Yutskovskaya, Y., & Harper, J. C. (2013).

- Adult female acne: a new paradigm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 27(9), 1063–1070. <https://doi.org/10.1111/jdv.12061>
83. Knaggs, H. E., Wood, E. J., Rizer, R. L., & Mills, O. H. (2004). Post-adolescent acne. *International journal of cosmetic science*, 26(3), 129–138. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2004.00210.x>
 84. Goulden, V., Clark, S. M., & Cunliffe, W. J. (1997). Post-adolescent acne: a review of clinical features. *The British journal of dermatology*, 136(1), 66–70.
 85. Williams, C., & Layton, A. M. (2006). Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. *American journal of clinical dermatology*, 7(5), 281–290. <https://doi.org/10.2165/00128071-200607050-00002>
 86. Arlt, W., Auchus, R. J., & Miller, W. L. (2001). Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta -hydroxysteroid dehydrogenase. *The Journal of biological chemistry*, 276(20), 16767–16771. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100040200>
 87. Dunaif, A., Segal, K. R., Futterweit, W., & Dobrjansky, A. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38(9), 1165–1174. <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1165>
 88. Beamer, B. A., Yen, C. J., Andersen, R. E., Muller, D., Elahi, D., Cheskin, L. J., Andres, R., Roth, J., & Shuldiner, A. R. (1998). Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*, 47(11), 1806–1808. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.11.1806>
 89. Crave, J. C., Fimbel, S., Lejeune, H., Cugnardey, N., Déchaud, H., & Pugeat, M. (1995). Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 80(7), 2057–2062. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608255>
 90. De Leo, V., la Marca, A., & Petraglia, F. (2003). Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 24(5), 633–667. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0015>
 91. Dunaif, A., Wu, X., Lee, A., & Diamanti-Kandarakis, E. (2001). Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *American journal of*

- physiology. Endocrinology and metabolism*, 281(2), E392–E399. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.2.E392>
92. Dunaif A. (1999). Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 28(2), 341–359. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70073-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70073-6)
 93. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490 Kitap
 94. Speroff L, Class RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 78: 465- 491.kitap
 95. Robinson, S., Kiddy, D., Gelding, S. V., Willis, D., Niththyananthan, R., Bush, A., Johnston, D. G., & Franks, S. (1993). The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clinical endocrinology*, 39(3), 351–355. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02376.x>
 96. Poretsky, L., Cataldo, N. A., Rosenwaks, Z., & Giudice, L. C. (1999). The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine reviews*, 20(4), 535–582. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.4.0374>
 97. Azziz R. (2003). Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 80(2), 252–254. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00735-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00735-0)
 98. Talbott, E., Clerici, A., Berga, S. L., Kuller, L., Guzick, D., Detre, K., Daniels, T., & Engberg, R. A. (1998). Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *Journal of clinical epidemiology*, 51(5), 415–422. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00010-9](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00010-9)
 99. Norman, R. ., Hickey, T., Moran, L., Boyle, J., Wang, J., & Davies, M. (2004). *Polikistik over sendromu - tanı ve etiyoloji. Uluslararası Kongre Serisi*, 1266, 225–232. doi:10.1016/j.ics.2004.01.108
 100. Willis, D. S., Watson, H., Mason, H. D., Galea, R., Brincat, M., & Franks, S. (1998). Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(11), 3984–3991. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.11.5232>

101. Dunaif A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine reviews*, 18(6), 774–800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>
102. Altuntas, Y., Bilir, M., Ozturk, B., & Gundogdu, S. (2003). Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertility and sterility*, 80(1), 133–142. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00497-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00497-7)
103. Barnes, R., & Rosenfield, R. L. (1989). The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Annals of internal medicine*, 110(5), 386–399. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-5-386>
104. Asunción, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(7), 2434–2438. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6682>
105. Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G., Zapanti, E. D., & Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(11), 4006–4011. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6148>
106. American College of Obstetricians and Gynecologists (2002). ACOG practice bulletin. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Number 34, February 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 77(2), 177–188.
107. ŞİŞMANOĞLU, Alper, and Bülent BAYSAL. "Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastalarda Tedavi Seçenekleri." *Türk Üreme Tıbbi ve Cerrahisi Dergisi* 1.1 (2017): 23-28.
108. Kim, L. H., Taylor, A. E., & Barbieri, R. L. (2000). Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility?. *Fertility and sterility*, 73(6), 1097–1098. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00540-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00540-9)
109. Stepto, N. K., Cassar, S., Joham, A. E., Hutchison, S. K., Harrison, C. L., Goldstein, R. F., & Teede, H. J. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Human reproduction (Oxford, England)*, 28(3), 777–784. <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>

110. Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). *Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications*. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981–1030. doi:10.1210/er.2011-1034
111. Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., & Norman, R. J. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 16(4), 347–363. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>
112. Rubin, K. H., Glintborg, D., Nybo, M., Abrahamsen, B., & Andersen, M. (2017). Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(10), 3848–3857. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01354>
113. Arslanian, S. A., Lewy, V. D., & Danadian, K. (2001). Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(1), 66–71. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7123>
114. Kakoly, N. S., Khomami, M. B., Joham, A. E., Cooray, S. D., Misso, M. L., Norman, R. J., Harrison, C. L., Ranasinha, S., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human reproduction update*, 24(4), 455–467. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
115. de Groot, P. C., Dekkers, O. M., Romijn, J. A., Dieben, S. W., & Helmerhorst, F. M. (2011). PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 17(4), 495–500. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr001>
116. Ehrmann, D. A., Liljenquist, D. R., Kasza, K., Azziz, R., Legro, R. S., Ghazzi, M. N., & PCOS/Troglitazone Study Group (2006). Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(1), 48–53. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1329>
117. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Available at: [https://www.monash.edu/data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS Evidence Based-Guidelines 20181009.pdf](https://www.monash.edu/data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence_Based-Guidelines_20181009.pdf) 2018. Accessed March 01, 2020
118. Calderon-Margalit, R., Siscovick, D., Merkin, S. S., Wang, E., Daviglus, M. L., Schreiner, P. J., Sternfeld, B., Williams, O. D., Lewis, C. E., Azziz, R., Schwartz, S. M.,

- & Wellons, M. F. (2014). Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(12), 2688–2694. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304136>
119. Iftikhar, S., Collazo-Clavell, M. L., Roger, V. L., St Sauver, J., Brown, R. D., Jr, Cha, S., & Rhodes, D. J. (2012). Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *The Netherlands journal of medicine*, 70(2), 74–80.
120. Solomon, C. G., Hu, F. B., Dunaif, A., Rich-Edwards, J. E., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Speizer, F. E., & Manson, J. E. (2002). Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(5), 2013–2017. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8471>
121. Kılıç D, Güler T, Alataş E. 2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi. *Pam Tıp Derg* 2020;13:453-461.
122. Orio, F., Jr, Palomba, S., Cascella, T., De Simone, B., Di Biase, S., Russo, T., Labella, D., Zullo, F., Lombardi, G., & Colao, A. (2004). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(9), 4588–4593. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031867>
123. Legro, R. S., Kunesman, A. R., & Dunaif, A. (2001). Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*, 111(8), 607–613. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00948-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00948-2)
124. Taponen, S., Martikainen, H., Järvelin, M. R., Sovio, U., Laitinen, J., Pouta, A., Hartikainen, A. L., McCarthy, M. I., Franks, S., Paldanius, M., Ruokonen, A., & Northern Finland Birth Cohort 1966 Study (2004). Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(5), 2114–2118. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031720>
125. Mokhlesi, B., Scoccia, B., Mazzone, T., & Sam, S. (2012). Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women. *Fertility and sterility*, 97(3), 786–791. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.024>
126. Andersen, M. L., & Tufik, S. (2008). The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile

- function. *Sleep medicine reviews*, 12(5), 365–379. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.12.003>
127. Helvacı, N., Karabulut, E., Demir, A. U., & Yildiz, B. O. (2017). Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocrine connections*, 6(7), 437–445. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0129>
 128. Soliman, P. T., Oh, J. C., Schmeler, K. M., Sun, C. C., Slomovitz, B. M., Gershenson, D. M., Burke, T. W., & Lu, K. H. (2005). Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*, 105(3), 575–580. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000154151.14516.f7>
 129. Konishi, I., Koshiyama, M., Mandai, M., Kuroda, H., Yamamoto, S., Nanbu, K., Komatsu, T., Matsushita, K., Rao, C. V., & Mori, T. (1997). Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women. *Gynecologic oncology*, 65(2), 273–280. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4656>
 130. Dumesic, D. A., & Lobo, R. A. (2013). Cancer risk and PCOS. *Steroids*, 78(8), 782–785. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.004>
 131. Elting, M. W., Korsen, T. J., Rekers-Mombarg, L. T., & Schoemaker, J. (2000). Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(1), 24–28. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.1.24>
 132. Harris, H. R., & Terry, K. L. (2016). Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertility research and practice*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2> 133 ile aynı
 133. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, Moghissi KS. Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod*. 2013 Oct;28(10):2813-21. doi: 10.1093/humrep/det323. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23943795; PMCID: PMC3777572.
 134. Kılıç D, Güler T, Alataş E. 2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi. *Pam Tıp Derg* 2020;13:453-461.
 135. Carvalho, M. J., Subtil, S., Rodrigues, Â., Oliveira, J., & Figueiredo-Dias, M. (2019). Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 243, 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.011>

136. Tehrani, F. R., Rashidi, H., Khomami, M. B., Tohidi, M., & Azizi, F. (2014). The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 12, 89. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-89>
137. Macut, D., Bjekić-Macut, J., & Savić-Radojević, A. (2013). Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Frontiers of hormone research*, 40, 51–63. <https://doi.org/10.1159/000341683>
138. Pergialiotis, V., Trakakis, E., Chrelias, C., Papantoniou, N., & Hatziaelaki, E. (2018). The impact of mild hypercholesterolemia on glycemic and hormonal profiles, menstrual characteristics and the ovarian morphology of women with polycystic ovarian syndrome. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 34(3), /j/hmbci.2018.34.issue-3/hmbci-2018-0002/hmbci-2018-0002.xml. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0002>
139. Tsouma, I., Kouskouni, E., Demeridou, S., Boutsikou, M., Hassiakos, D., Chasiakou, A., Hassiakou, S., Gennimata, V., & Baka, S. (2014). Lipid lipoprotein profile alterations in Greek infertile women with polycystic ovaries: influence of adipocytokines levels. *In vivo (Athens, Greece)*, 28(5), 935–939.
140. Ghaffarad, A., Amani, R., Mehrzad Sadaghiani, M., Darabi, M., & Cheraghian, B. (2016). Correlation of Serum Lipoprotein Ratios with Insulin Resistance in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Case Control Study. *International journal of fertility & sterility*, 10(1), 29–35. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4765>
141. Patel, R., & Shah, G. (2018). High-fat diet exposure from pre-pubertal age induces polycystic ovary syndrome (PCOS) in rats. *Reproduction (Cambridge, England)*, 155(2), 141–151. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0584>
142. Broughton, D. E., & Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*, 107(4), 840–847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
143. Spałkowska, M., Mrozińska, S., Gałuszka-Bednarczyk, A., Gosztyła, K., Przywara, A., Guzik, J., Janeczko, M., Milewicz, T., & Wojas-Pelc, A. (2018). The PCOS Patients differ in Lipid Profile According to their Phenotypes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 126(7), 437–444. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121264>

144. Pergialiotis, V., Trakakis, E., Chrelias, C., Papantoniou, N., & Hatziaelaki, E. (2018). The impact of mild hypercholesterolemia on glycemic and hormonal profiles, menstrual characteristics and the ovarian morphology of women with polycystic ovarian syndrome. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 34(3), /j/hmbci.2018.34.issue-3/hmbci-2018-0002/hmbci-2018-0002.xml.
<https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0002>
145. Imran, A., Butt, M. S., Arshad, M. S., Arshad, M. U., Saeed, F., Sohaib, M., & Munir, R. (2018). Exploring the potential of black tea based flavonoids against hyperlipidemia related disorders. *Lipids in health and disease*, 17(1), 57.
<https://doi.org/10.1186/s12944-018-0688-6>
146. Yang, J. T., Wang, J., Zhou, X. R., Xiao, C., Lou, Y. Y., Tang, L. H., Zhang, F. J., & Qian, L. B. (2018). Luteolin alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury in the hypercholesterolemic rat via activating Akt/Nrf2 signaling. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 391(7), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1496-2>
147. Bonomini, F., Favero, G., Rodella, L. F., Moghadasian, M. H., & Rezzani, R. (2018). Melatonin Modulation of Sirtuin-1 Attenuates Liver Injury in a Hypercholesterolemic Mouse Model. *BioMed research international*, 2018, 7968452.
<https://doi.org/10.1155/2018/7968452>
148. Spritzer, P. M., Lecke, S. B., Satler, F., & Morsch, D. M. (2015). Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction (Cambridge, England)*, 149(5), R219–R227.
<https://doi.org/10.1530/REP-14-0435>
149. Mannerås-Holm, L., Leonhardt, H., Kullberg, J., Jennische, E., Odén, A., Holm, G., Hellström, M., Lönn, L., Olivecrona, G., Stener-Victorin, E., & Lönn, M. (2011). Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(2), E304–E311.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1290>
150. Mlinar, B., Marc, J., Jensterle, M., Bokal, E. V., Jerin, A., & Pfeifer, M. (2011). Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in visceral and subcutaneous adipose tissues of patients with polycystic ovary syndrome is associated with adiposity. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 123(3-5), 127–132.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.12.002>

151. Holte, J., Bergh, T., Berne, C., Wide, L., & Lithell, H. (1995). Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 80(9), 2586–2593. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.9.7673399>
152. Orio, F., Vuolo, L., Palomba, S., Lombardi, G., & Colao, A. (2008). Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva ginecologica*, 60(1), 39–51.
153. Orio, F., Palomba, S., & Colao, A. (2006). Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 86 Suppl 1, S20–S21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.03.003>
154. Orio, F., Jr, Palomba, S., Cascella, T., Tauchmanovà, L., Nardo, L. G., Di Biase, S., Labella, D., Russo, T., Savastano, S., Tolino, A., Zullo, F., Colao, A., & Lombardi, G. (2004). Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome?. *Reproductive biomedicine online*, 9(5), 505–510. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61634-3](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61634-3)
155. Dahlgren, E., Janson, P. O., Johansson, S., Lapidus, L., & Odén, A. (1992). Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 71(8), 599–604. <https://doi.org/10.3109/00016349209006227>
156. Burt, V. L., Cutler, J. A., Higgins, M., Horan, M. J., Labarthe, D., Whelton, P., Brown, C., & Roccella, E. J. (1995). Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 26(1), 60–69. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.1.60>
157. Van Itallie T. B. (1985). Health implications of overweight and obesity in the United States. *Annals of internal medicine*, 103(6 (Pt 2)), 983–988. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-103-6-983>
158. Pasquali, R., Gambineri, A., Biscotti, D., Vicennati, V., Gagliardi, L., Colitta, D., Fiorini, S., Cognigni, G. E., Filicori, M., & Morselli-Labate, A. M. (2000). 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(8), 2767–2774. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6738>

159. Carmina, E., & Lobo, R. A. (2004). Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 82(3), 661–665. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.01.041>
160. DeUgarte, C. M., Bartolucci, A. A., & Azziz, R. (2005). Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and sterility*, 83(5), 1454–1460. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.070>.
161. Palomba, S., Falbo, A., Russo, T., Manguso, F., Tolino, A., Zullo, F., De Feo, P., & Orio, F., Jr (2007). Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(8), 3128–3135. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0441>
162. Shi, Y., Cui, Y., Sun, X., Ma, G., Ma, Z., Gao, Q., & Chen, Z. J. (2014). Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 173, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.11.011>
163. Sathishkumar, K., Elkins, R., Yallampalli, U., & Yallampalli, C. (2012). Protein restriction during pregnancy induces hypertension in adult female rat offspring--influence of oestradiol. *The British journal of nutrition*, 107(5), 665–673. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003448>
164. Alexander, C. J., Tangchitnob, E. P., & Lepor, N. E. (2009). Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Reviews in cardiovascular medicine*, 10(2), 83–90.
165. Benjamins L. J. (2009). Practice guideline: evaluation and management of abnormal vaginal bleeding in adolescents. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 23(3), 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2009.02.003>
166. ACOG Committee on Adolescent Health Care (2006). ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstetrics and gynecology*, 108(5), 1323–1328. <https://doi.org/10.1097/00006250-200611000-00059>
167. El-Maouche, D., Arlt, W., & Merke, D. P. (2017). Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet (London, England)*, 390(10108), 2194–2210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9)

168. Kavak, E. E., Tursun, S., DURMAZ, Ş. A., & Çifci, A. (2017). Hirsutizm ile gelen geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(2), 92-94.
169. AYDIN, D. B., AYDIN, E., YILDIZ, T., & İŞGÜVEN, Ş. P. (2018). Konjenital adrenal hiperplazi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 113-116.
170. Witchel S. F. (2017). Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 30(5), 520–534. <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2017.04.001>.
171. Wang, L. C., & Poppas, D. P. (2017). Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 165(Pt A), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.021>
172. Trapp, C. M., Speiser, P. W., & Oberfield, S. E. (2011). Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 18(3), 166–170. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328346938c>
173. Nikolaou, D., & Gilling-Smith, C. (2005). Hirsutism. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 15(3), 174–182. doi:10.1016/j.curobgyn.2005.03.006
174. Bulun, S. E. (2016). *Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis. Williams Textbook of Endocrinology*, 589–663. doi:10.1016/b978-0-323-29738-7.00017-4
175. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
176. Patel, Y., & Goldlist, B. J. (2007). *Lange Q & A*. McGraw-Hill Professional Publishing.
177. Chetkowski, R. J., DeFazio, J., Shamonki, I., Judd, H. L., & Chang, R. J. (1984). The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 58(4), 595–598. <https://doi.org/10.1210/jcem-58-4-595>
178. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In:Becker KL ed. Lipponcott Williams and Wilkins, third edition. Philadelphia, 2001: 743-51.
179. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J*, 2004, 51 (1):31-6.

180. Azziz, R., Hincapie, L. A., Knochelhauer, E. S., Dewailly, D., Fox, L., & Boots, L. R. (1999). Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility and sterility*, 72(5), 915–925. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00383-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00383-0)
181. White, P. C., New, M. I., & Dupont, B. (1986). Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(14), 5111–5115. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.14.5111>
182. Kamel, N., Tonyukuk, V., Emral, R., Corapçioğlu, D., Baştamir, M., & Güllü, S. (2003). The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocrine journal*, 50(6), 815–823. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.815>
183. White, P. C., & Speiser, P. W. (2000). Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine reviews*, 21(3), 245–291. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0398>
184. Cinaz P, Demirel F. Konjenital Adrenal Hiperplazi. içinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akcay T (editörler). Temel Çocuk Endokrinoloji, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 237-254.
185. Taşçılar ME. Cushing sendromu. içinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akcay T (editörler). Temel Çocuk Endokrinoloji, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 271-280
186. Archer, J. S., & Chang, R. J. (2004). Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 18(5), 737–754. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.05.007>
187. Güney E. T Klin Tıp Bilimleri, 2003, 23:94-100.
188. Cordera, F., Grant, C., van Heerden, J., Thompson, G., & Young, W. (2003). Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery*, 134(6), 874–880. [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(03\)00410-0](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(03)00410-0)
189. Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., & Nagy, G. (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological reviews*, 80(4), 1523–1631. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>
190. Oláh, K. S. (2004). The modern management of hirsutism. *Reviews in Gynaecological practice*, 4(4), 211-220.

191. Krassas, G. E., Pontikides, N., Kaltsas, T., Papadopoulou, P., & Batrinos, M. (1994). Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clinical endocrinology*, 40(5), 641–644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03016.x>
192. Krassas, G. E., Pontikides, N., Kaltsas, T., Papadopoulou, P., Paunkovic, J., Paunkovic, N., & Duntas, L. H. (1999). Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical endocrinology*, 50(5), 655–659. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x>
193. Krassas GE, Poppe K & Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews* 2010; 31: 702–755.
194. Fritz MA and Speroff L., *Clinical Gynecologic Endocrinology*. 8th edition, Chapter 20.
195. Deplewski, D., & Rosenfield, R. L. (2000). Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine reviews*, 21(4), 363–392. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0404>
196. McLachlan RI, McClure N, Healy DL, Burger HG. The ovary: Basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*, McGraw-Hill, 1995: 1016-52 sil ????
197. Carmina, E., Chu, M. C., Longo, R. A., Rini, G. B., & Lobo, R. A. (2005). Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(5), 2545–2549. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2279>
198. Unluhizarci, K., Gokce, C., Atmaca, H., Bayram, F., & Kelestimur, F. (2004). A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 112(9), 504–509. <https://doi.org/10.1055/s-2004-821307>
199. Hughesdon P. E. (1982). Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstetrical & gynecological survey*, 37(2), 59–77. <https://doi.org/10.1097/00006254-198202000-00001>
200. Clement, P. B. (1994). *Nonneoplastic lesions of the ovary* (pp. 597-645). Springer New York.

201. Nagamani, M. (1996). Polycystic ovary syndrome variants: hyperthecosis. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, Eds. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1258-1269.
202. Berberoğlu, Z., & HOCAOGLU, C. (2021). Küresel Sağlık Sorunu ‘Obezite’: Güncel Bir Gözden Geçirme. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(3), 543-552.
203. Aygün, N. (2014). Obezite tanımı, komplikasyonları, endokrin kontrolü ve beslenme tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1), 45-49.
204. Moran, L. J., Pasquali, R., Teede, H. J., Hoeger, K. M., & Norman, R. J. (2009). Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and sterility*, 92(6), 1966–1982. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.018>
205. Littlejohn, E. E., Weiss, R. E., Deplewski, D., Edidin, D. V., & Rosenfield, R. (2007). Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 20(1), 41–51. <https://doi.org/10.1515/jpem.2007.20.1.41>
206. Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J., de Vargas, A. F., Brik, C., Quintero, N., & Medina, F. (1998). Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(6), 2001–2005. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4886>
207. Strauss, J. F., 3rd, Martinez, F., & Kiriakidou, M. (1996). Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions. *Biology of reproduction*, 54(2), 303–311. <https://doi.org/10.1095/biolreprod54.2.303>.
208. Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
209. Arslanian, S. A., Lewy, V. D., & Danadian, K. (2001). Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(1), 66–71. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7123>

210. Strauss, J. F., 3rd, Martinez, F., & Kiriakidou, M. (1996). Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions. *Biology of reproduction*, 54(2), 303–311. <https://doi.org/10.1095/biolreprod54.2.303>
211. Rossi, B., Sukalich, S., Droz, J., Griffin, A., Cook, S., Blumkin, A., Guzik, D. S., & Hoeger, K. M. (2008). Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(12), 4780–4786. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1198>
212. Coviello, A. D., Legro, R. S., & Dunaif, A. (2006). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(2), 492–497. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1666>
213. Vlassara H. (2005). Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043, 452–460. <https://doi.org/10.1196/annals.1333.051>
214. Vlassara H. (2005). Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043, 452–460. <https://doi.org/10.1196/annals.1333.051>
215. Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Kalofoutis, A., & Creatsas, G. (2005). Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 62(1), 37–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02170.x>
216. Diamanti-Kandarakis, E., Katsikis, I., Piperi, C., Kandarakis, E., Piouka, A., Papavassiliou, A. G., & Panidis, D. (2008). Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology*, 69(4), 634–641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03247.x>
217. Ünalın Pemra C, et al. Birinci basamakta ergen sağlığına yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2007 27:567-76.
218. Dişçigil G. Adolesan Dönemde Koruyucu Sağlık Bakımı, Taramalar ve Aşılar. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2013; 4-1:27-30.
219. Mendes E, Mendes B, Karacabey K. Adolesan dönemde obezite ve egzersiz. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*. 2011; 8:2.

220. Kızıltan G. Ed: Baysal A, Baş M, Obezitenin medikal komplikasyonları. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi 1'inci baskı. İstanbul. Türkiye Diyetisyenler Derneği. 2008; 106-133
221. Obezite, T. E. M. D., Lipid Metabolizması, and Hipertansiyon Çalışma Grubu. "Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu." Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017; 11-19.
222. Harwood, K., Vuguin, P., & DiMartino-Nardi, J. (2007). Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Hormone research*, 68(5), 209–217. <https://doi.org/10.1159/000101538>
223. Taylor A. E. (1998). Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 27(4), 877–ix. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70045-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70045-1)
224. Futterweit W. (1999). Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstetrical & gynecological survey*, 54(6), 403–413. <https://doi.org/10.1097/00006254-199906000-00024>
225. Tyson, N., & Frank, M. (2018). Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 48, 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.06.003>
226. Nicolai JP, Lupiani JH, Wolf AJ. An Integrative approach to obesity. In: Rakel D (ed). Integrative Medicine (3rd ed). W. Saunders (Elsevier): Philadelphia, PA. 2012: 364-375
227. Barlow, S. E., & Expert Committee (2007). Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*, 120 Suppl 4, S164–S192. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>
228. Dinsdale H, Ridler C, Ellis LJ. A simple guide to classifying body mass index in children. Oxford [United Kingdom]: National Obesity Observatory; 2011.
229. Reilly, J. J., Kelly, J., & Wilson, D. C. (2010). Accuracy of simple clinical and epidemiological definitions of childhood obesity: systematic review and evidence appraisal. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 11(9), 645–655. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00709.x>
230. Lustig RH, Weiss R. Disorders of energy balance. In: SperlingMA (ed). Pediatric Endocrinology (third ed). Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2008: 788-838.
231. Barlow, S. E., & Expert Committee (2007). Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight

- and obesity: summary report. *Pediatrics*, 120 Suppl 4, S164–S192. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>
232. Hubbard V. S. (2000). Defining overweight and obesity: what are the issues?. *The American journal of clinical nutrition*, 72(5), 1067–1068. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1067>
 233. Flegal, K. M., Wei, R., Ogden, C. L., Freedman, D. S., Johnson, C. L., & Curtin, L. R. (2009). Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *The American journal of clinical nutrition*, 90(5), 1314–1320. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28335>
 234. Gulati, A. K., Kaplan, D. W., & Daniels, S. R. (2012). Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart. *Pediatrics*, 130(6), 1136–1140. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0596>
 235. Institute of Medicine (US) Committee on Prevention of Obesity in Children and Youth, Koplan, J. P., Liverman, C. T., & Kraak, V. I. (Eds.). (2005). *Preventing Childhood Obesity: Health in the Balance*. National Academies Press (US).
 236. Health and Social Care Information Centre. Statistics on obesity, national child measurement programme-England 2014e2015. November 2015. www.hscic.gov.uk/ncmp.
 237. ERBABA, H., & ŞAHİN, S., (2017). Adolesan Kızlarda Obezite ve Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar.. *ARCHIVES OF PEDIATRICS* , vol.2, no.1, 16-21.
 238. Reinehr T. (2016). Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Critical Approach Considering the Interaction between Pubertal Stage and Insulin Resistance. *Current diabetes reports*, 16(1), 8. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0695-1>
 239. Rome E. S. (2011). Obesity prevention and treatment. *Pediatrics in review*, 32(9), 363–373. <https://doi.org/10.1542/pir.32-9-363>
 240. Daniels, S. R., Arnett, D. K., Eckel, R. H., Gidding, S. S., Hayman, L. L., Kumanyika, S., Robinson, T. N., Scott, B. J., St Jeor, S., & Williams, C. L. (2005). Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*, 111(15), 1999–2012. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000161369.71722.10>
 241. Krebs, N. F., Himes, J. H., Jacobson, D., Nicklas, T. A., Guilday, P., & Styne, D. (2007). Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*, 120 Suppl 4, S193–S228. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329D>
 242. O'Connor, E. A., Evans, C. V., Burda, B. U., Walsh, E. S., Eder, M., & Lozano, P. (2017). Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children

- and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 317(23), 2427–2444. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0332>
243. Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *Lancet (London, England)*, 375(9727), 1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7)
 244. Lustig RH, Weiss R. Disorders of energy balance. In: SperlingMA (ed). *Pediatric Endocrinology* (third ed). Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2008: 788-838.
 245. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7244), 1240–1243. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
 246. Huang, J. S., Barlow, S. E., Quiros-Tejeira, R. E., Scheimann, A., Skelton, J., Suskind, D., Tsai, P., Uko, V., Warolin, J. P., Xanthakos, S. A., & NASPGHAN Obesity Task Force (2013). Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(1), 99–109. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31826d3c62>
 247. Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *Lancet (London, England)*, 375(9727), 1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7)
 248. Dabelea D. (2007). The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes care*, 30 Suppl 2, S169–S174. <https://doi.org/10.2337/dc07-s211>
 249. Kral, J. G., Biron, S., Simard, S., Hould, F. S., Lebel, S., Marceau, S., & Marceau, P. (2006). Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*, 118(6), e1644–e1649. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1379>
 250. Ong, K. K., & Loos, R. J. (2006). Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 95(8), 904–908. <https://doi.org/10.1080/08035250600719754>
 251. Rogers, I. S., Ness, A. R., Steer, C. D., Wells, J. C., Emmett, P. M., Reilly, J. R., Tobias, J., & Smith, G. D. (2006). Associations of size at birth and dual-energy X-ray absorptiometry measures of lean and fat mass at 9 to 10 y of age. *The American journal of clinical nutrition*, 84(4), 739–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.739>

252. Doi, L., Williams, A. J., & Frank, J. (2016). How has child growth around adiposity rebound altered in Scotland since 1990 and what are the risk factors for weight gain using the Growing Up in Scotland birth cohort 1?. *BMC public health*, 16(1), 1081. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3752-z>
253. Griffiths, L. J., Hawkins, S. S., Cole, T. J., Dezaux, C., & Millennium Cohort Study Child Health Group (2010). Risk factors for rapid weight gain in preschool children: findings from a UK-wide prospective study. *International journal of obesity* (2005), 34(4), 624–632. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.10>
254. US Preventive Services Task Force, Grossman, D. C., Bibbins-Domingo, K., Curry, S. J., Barry, M. J., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr, Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Phipps, M. G., Silverstein, M., Simon, M. A., & Tseng, C. W. (2017). Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 317(23), 2417–2426. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6803>
255. ERGİN, A. B. (2014). OBEZİTENİN KADIN SAĞLIĞI VE TOPLUMSAL CİNSİYET AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 1(1), 41-54.
256. World Health Organization. Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: report of the ad hoc working group on science and evidence for ending childhood obesity, Geneva, Switzerland. 2016
257. Lobstein, T., Baur, L., Uauy, R., & IASO International Obesity TaskForce (2004). Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 5 Suppl 1, 4–104. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x>
258. Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *The New England journal of medicine*, 337(13), 869–873. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709253371301>
259. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2014). Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*, 311(8), 806–814. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.732>
260. O'Connor, E. A., Evans, C. V., Burda, B. U., Walsh, E. S., Eder, M., & Lozano, P. (2017). *Screening for Obesity and Interventions for Weight Management in Children*

- and Adolescents: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
261. Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *Lancet (London, England)*, 375(9727), 1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7)
 262. Freedman, D. S., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (1999). The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1), 1175–1182. <https://doi.org/10.1542/peds.103.6.1175>.
 263. Freedman DS, Srinivasan SR, Berensen GS. Risk of cardiovascular complication. In: Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt EME, eds. *Child and Adolescent Obesity Causes and Consequences, Prevention and Management*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2002: 221-239.
 264. Dietz W. H. (1998). Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*, 101(3 Pt 2), 518–525.
 265. Figueroa-Colon, R., Franklin, F. A., Lee, J. Y., Aldridge, R., & Alexander, L. (1997). Prevalence of obesity with increased blood pressure in elementary school-aged children. *Southern medical journal*, 90(8), 806–813. <https://doi.org/10.1097/00007611-199708000-00007>
 266. Liska, D., Dufour, S., Zern, T. L., Taksali, S., Calí, A. M., Dziura, J., Shulman, G. I., Pierpont, B. M., & Caprio, S. (2007). Interethnic differences in muscle, liver and abdominal fat partitioning in obese adolescents. *PloS one*, 2(6), e569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000569>
 267. Taksali, S. E., Caprio, S., Dziura, J., Dufour, S., Calí, A. M., Goodman, T. R., Papademetris, X., Burgert, T. S., Pierpont, B. M., Savoye, M., Shaw, M., Seyal, A. A., & Weiss, R. (2008). High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes*, 57(2), 367–371. <https://doi.org/10.2337/db07-0932>
 268. Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, 148(5), 852–871. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>
 269. Staiano, A. E., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *International journal of obesity (2005)*, 36(10), 1261–1269. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.95>

270. Gungor, N., Bacha, F., Saad, R., Janosky, J., & Arslanian, S. (2005). Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both?. *Diabetes care*, 28(3), 638–644. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.638>
271. Goran, M. I., Bergman, R. N., Avila, Q., Watkins, M., Ball, G. D., Shaibi, G. Q., Weigensberg, M. J., & Cruz, M. L. (2004). Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(1), 207–212. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031402>
272. Staiano, A. E., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *International journal of obesity (2005)*, 36(10), 1261–1269. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.95>
273. Dabelea, D., Hanson, R. L., Bennett, P. H., Roumain, J., Knowler, W. C., & Pettitt, D. J. (1998). Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*, 41(8), 904–910. <https://doi.org/10.1007/s001250051006>
274. Zhang, H., Zhang, T., Li, S., Li, Y., Hussain, A., Fernandez, C., Harville, E., Bazzano, L. A., He, J., & Chen, W. (2015). Long-term Impact of Childhood Adiposity on Adult Metabolic Syndrome Is Modified by Insulin Resistance: The Bogalusa Heart Study. *Scientific reports*, 5, 17885. <https://doi.org/10.1038/srep17885>
275. Staiano, A. E., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *International journal of obesity (2005)*, 36(10), 1261–1269. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.95>
276. Marson, E. C., Delevatti, R. S., Prado, A. K., Netto, N., & Krueh, L. F. (2016). Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine*, 93, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.10.020>
277. Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *Lancet (London, England)*, 375(9727), 1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7)
278. Imperatore, G., Boyle, J. P., Thompson, T. J., Case, D., Dabelea, D., Hamman, R. F., Lawrence, J. M., Liese, A. D., Liu, L. L., Mayer-Davis, E. J., Rodriguez, B. L., Standiford, D., & SEARCH for Diabetes in Youth Study Group (2012). Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes care*, 35(12), 2515–2520. <https://doi.org/10.2337/dc12-0669>

279. Sutherland E. R. (2008). Obesity and asthma. *Immunology and allergy clinics of North America*, 28(3), 589–ix. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.03.003>
280. Alemzadeh, R., Kichler, J., Babar, G., & Calhoun, M. (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism: clinical and experimental*, 57(2), 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.08.023>
281. Yanoff, L. B., Parikh, S. J., Spitalnik, A., Denking, B., Sebring, N. G., Slaughter, P., McHugh, T., Remaley, A. T., & Yanovski, J. A. (2006). The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clinical endocrinology*, 64(5), 523–529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02502.x>
282. Nead, K. G., Halterman, J. S., Kaczorowski, J. M., Auinger, P., & Weitzman, M. (2004). Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*, 114(1), 104–108. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.104>
283. McClung, J. P., & Karl, J. P. (2009). Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. *Nutrition reviews*, 67(2), 100–104. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00145.x>
284. Rosenfield, R. L., Lipton, R. B., & Drum, M. L. (2009). Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*, 123(1), 84–88. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0146>
285. Bau, A. M., Ernert, A., Schenk, L., Wiegand, S., Martus, P., Grüters, A., & Krude, H. (2009). Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *European journal of endocrinology*, 160(1), 107–113. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0594>
286. Mamun, A. A., Hayatbakhsh, M. R., O'Callaghan, M., Williams, G., & Najman, J. (2009). Early overweight and pubertal maturation--pathways of association with young adults' overweight: a longitudinal study. *International journal of obesity (2005)*, 33(1), 14–20. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.220>
287. Denzer, C., Weibel, A., Muche, R., Karges, B., Sorgo, W., & Wabitsch, M. (2007). Pubertal development in obese children and adolescents. *International journal of obesity (2005)*, 31(10), 1509–1519. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803691>

288. DiVall, S. A., & Radovick, S. (2009). Endocrinology of female puberty. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 16(1), 1–4. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e3283207937>
289. Taylor, E. D., Theim, K. R., Mirch, M. C., Ghorbani, S., Tanofsky-Kraff, M., Adler-Wailes, D. C., Brady, S., Reynolds, J. C., Calis, K. A., & Yanovski, J. A. (2006). Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics*, 117(6), 2167–2174. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1832>
290. Gordon, J. E., Hughes, M. S., Shepherd, K., Szymanski, D. A., Schoenecker, P. L., Parker, L., & Uong, E. C. (2006). Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese children with tibia vara. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 88(1), 100–103. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B1.16918>
291. Murray, A. W., & Wilson, N. I. (2008). Changing incidence of slipped capital femoral epiphysis: a relationship with obesity?. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 90(1), 92–94. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.90B1.19502>
292. Timpson, N. J., Sayers, A., Davey-Smith, G., & Tobias, J. H. (2009). How does body fat influence bone mass in childhood? A Mendelian randomization approach. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(3), 522–533. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081109>
293. Nehus, E., & Mitsnefes, M. (2019). Childhood Obesity and the Metabolic Syndrome. *Pediatric clinics of North America*, 66(1), 31–43. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.004>
294. Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *Lancet (London, England)*, 375(9727), 1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7)
295. Strauss, R. S., & Pollack, H. A. (2003). Social marginalization of overweight children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 157(8), 746–752. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.746>
296. Pulgarón E. R. (2013). Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clinical therapeutics*, 35(1), A18–A32. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.014>
297. Harris, D. M., Seymour, J., Grummer-Strawn, L., Cooper, A., Collins, B., DiSogra, L., Marshall, A., & Evans, N. (2012). Let's move salad bars to schools: a public-

- private partnership to increase student fruit and vegetable consumption. *Childhood obesity (Print)*, 8(4), 294–297. <https://doi.org/10.1089/chi.2012.0094>
298. Nicolai JP, Lupiani JH, Wolf AJ. An Integrative approach to obesity. In: Rakel D (ed). *Integrative Medicine* (3rd ed). W. Saunders (Elsevier): Philadelphia, PA. 2012: 364-375.
299. ÇELİK, SB, & BUCAKTEPE, GE Çocuklarda Ve Adolesanlarda Obezite. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* , 12 (1), 26-42.
300. Obezite, T. E. M. D., Lipid Metabolizması, and Hipertansiyon Çalışma Grubu. "Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu." Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017; 11-19.
301. Ergin, AB (2014). Obezitenin Kadın Sağlığı Ve Toplumsal Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi* , 1 (1), 41-54.
302. Elizondo-Montemayor, L., Hernández-Escobar, C., Lara-Torre, E., Nieblas, B., & Gómez-Carmona, M. (2017). Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 30(2), 156–168. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.02.007>
303. Rathod, A. D., Chavan, R. P., Pajai, S. P., Bhagat, V., & Thool, P. (2016). Gynecological Problems of Adolescent Girls Attending Outpatient Department at Tertiary Care Center with Evaluation of Cases of Puberty Menorrhagia Requiring Hospitalization. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 66(Suppl 1), 400–406. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0770-1>
304. Rothenberg, S. S., Beverley, R., Barnard, E., Baradaran-Shoraka, M., & Sanfilippo, J. S. (2018). Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 48, 103-114. *Obstetrics&Gynaecology*.2017.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693417301268>
305. Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine reviews*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
306. Lutsiv, O., Mah, J., Beyene, J., & McDonald, S. D. (2015). The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(7), 531–546. <https://doi.org/10.1111/obr.12283>

307. Wispelwey, B. P., & Sheiner, E. (2013). Cesarean delivery in obese women: a comprehensive review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 26(6), 547–551. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.745506>
308. Duncan, G. E., Li, S. M., & Zhou, X. H. (2004). Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes care*, 27(10), 2438–2443. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2438>
309. Yılmaz, A. A., Özaydın, E., Demirel, F., & Gülşen, K. Ö. S. E. (2015). Obez adölesanlarda obezite gelişimini belirleyen faktörlerin ve metabolik sendrom varlığının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 10(3), 157-161.
310. Yildiz B. O. (2004). Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert opinion on investigational drugs*, 13(10), 1295–1305. <https://doi.org/10.1517/13543784.13.10.1295>
311. Gomel, V.ç.E.D., G. Yaralı). and G.i.J. nde., gomel jinekolojisi, in Polikistik Over Sendromu. 2007, Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007. p. 293-304.
312. Pasquali, R., et al., Obesity and reproductive disorders in women. *Human reproduction update*, 2003. 9(4): p. 359-372.
313. Patel, S.M. and J.E. Nestler, Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2006. 35(1): p. 137-155.
314. Norman, R.J., et al., The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2002. 13(6): p. 251-257.
315. Leon Speroff , R.C., NG Kase , Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary, in *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 2005. p. 465-491.
316. Givens, J.R., et al., Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1974. 38(5): p. 727-735.
317. Cullberg, G., et al., Effects of a low-dose desogestrel-ethinylestradiol combination on hirsutism, androgens and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 1985. 64(3): p. 195-202.

318. Cheung, A.P., Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 2001. 98(2): p. 325-331.
319. Paraskevaidis, E., et al., Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding. *Anticancer research*, 2002. 22(3): p. 1829-1832.
320. Mathur, R., et al., Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2008. 199(6): p. 596-609.
321. Morin-Papunen, L.C., et al., Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 1998. 69(4): p. 691-696
322. Neveu, N., et al., Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 2007. 87(1): p. 113-120.
323. Homburg, R., Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2004. 18(5): p. 773-788.
324. Cortínez, A., et al., Hormonal profile and endometrial morphology in letrozolecontrolled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertility and sterility*, 2005. 83(1): p. 110-115.
325. Homburg, R., T. Levy, and Z. Ben-Rafael, A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 1995. 63(4): p. 729-733.
326. Sengoku, K., et al., The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Human Reproduction*, 1999. 14(2): p. 349-353.
327. Holzer, H., R. Casper, and T. Tulandi, A new era in ovulation induction. *Fertility and sterility*, 2006. 85(2): p. 277-284.
328. Misso, M.L., et al., Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 2012. 18(3): p. 301-312.

329. Amer, S., et al., Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Human Reproduction*, 2002. 17(11): p. 2851-2857.
330. Phaniendra, A., Jestadi, DB ve Periyasamy, L. (2015). Serbest radikaller: özellikleri, kaynakları, hedefleri ve çeşitli hastalıklardaki etkileri. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* , 30 , 11-26.
331. Qiu, L., Yan, H., Zhu, R., Yan, J., Yuan, H., Han, Y., ... & Zhang, D. (2018). Correlations between exploratory eye movement, hallucination, and cortical gray matter volume in people with schizophrenia. *BMC psychiatry*, 18(1), 1-12.
332. Benzer F. Kılıç A. Klamidiozisli insanlarda serbest radikal hasarı ile geçiş metallerinden Fe Ve Cu arasındaki ilişkiler, F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2006, 20(1), 9-13
333. Ahuja-Jensen, P., Johnsen-Soriano, S., Ahuja, S., Bosch-Morell, F., Sancho-Tello, M., Romero, F. J., Abrahamson, M., & van Veen, T. (2007). Low glutathione peroxidase in rd1 mouse retina increases oxidative stress and proteases. *Neuroreport*, 18(8), 797–801. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280c1e344>
334. Singh, R. P., Sharad, S., & Kapur, S. (2004). Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*, 5(3), 218-225.
335. Commoner, B., Townsend, J. ve Pake, GE (1954). Biyolojik materyallerde serbest radikaller. *Doğa* , 174 , 689-691.
336. Bokov, A., Chaudhuri, A. ve Richardson, A. (2004). Yaşlanmada oksidatif hasar ve stresin rolü. *Yaşlanma ve gelişme mekanizmaları* , 125 (10-11), 811-826.
337. Beckman, KB ve Ames, BN (1998). Yaşlanmanın serbest radikal teorisi olgunlaşıyor. *Fizyolojik incelemeler* .
338. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MT, Mazur, M., & Telser, J. (2007). Normal fizyolojik fonksiyonlarda ve insan hastalığında serbest radikaller ve antioksidanlar. *Uluslararası biyokimya ve hücre biyolojisi dergisi* , 39 (1), 44-84.
339. Singh, R. P., Sharad, S., & Kapur, S. (2004). Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*, 5(3), 218-225.

340. Vinson, J. A. (2006). Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*, 13(3), 151-162.
341. de Zwart, L. L., Meerman, J. H., Commandeur, J. N., & Vermeulen, N. P. (1999). Biomarkers of free radical damage: applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(1-2), 202-226.
342. Halliwell, B. (1989). Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82(12), 747-752.
343. Berger, AA (2005). Oksidatif hasar beslenmeyle tedavi edilebilir mi? *Klinik beslenme* , 24 (2), 172-183.
344. Cadenas, E. ve Davies, KJ (2000). Mitokondriyal serbest radikal oluşumu, oksidatif stres ve yaşlanma. *Serbest radikal biyoloji ve tıp* , 29 (3-4), 222-230.
345. Darley-USmar, V., & Halliwell, B. (1996). Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharmaceutical research*, 13, 649-662.
346. Buechter, D. D. (1988). Free radicals and oxygen toxicity. *Pharmaceutical research*, 5, 253-260.
347. Singh, R. P., Sharad, S., & Kapur, S. (2004). Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*, 5(3), 218-225.
348. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MT, Mazur, M., & Telser, J. (2007). Normal fizyolojik fonksiyonlarda ve insan hastalığında serbest radikaller ve antioksidanlar. *Uluslararası biyokimya ve hücre biyolojisi dergisi* , 39 (1), 44-84.
349. Ekici, L. ve SAĞDIÇ, O. (2008). Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. *Gıda* , 33 (5), 251-260.
350. Floyd, R. A. (1990). Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *The FASEB journal*, 4(9), 2587-2597.
351. Vinson, J. A. (2006). Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*, 13(3), 151-162.
352. Meydani M. (1999). Dietary antioxidants modulation of aging and immune-endothelial cell interaction. *Mechanisms of ageing and development*, 111(2-3), 123-132. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(99\)00067-6](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(99)00067-6)
353. de Zwart, L. L., Meerman, J. H., Commandeur, J. N., & Vermeulen, N. P. (1999). Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in

- humans. *Free radical biology & medicine*, 26(1-2), 202–226.
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00196-8](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00196-8)
354. Berger M. M. (2005). Can oxidative damage be treated nutritionally?. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 24(2), 172–183.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.10.003>
355. Singh, R. P., Sharad, S., & Kapur, S. (2004). Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*, 5(3), 218-225.
356. Hu J. 2001. Oxidative stress and aging, free radicals in biology and medicine, an assignment in the graduate course, Free Radical and Radiation Biology Program B-180 Med Labs, The University of Iowa, Iowa City, IA 52242-1181, 77:222
357. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44–84.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
358. Baydar, N. G., Özkan, G., & Sağdıç, O. (2004). Total phenolic contents and antibacterial activities of grape (*Vitis vinifera* L.) extracts. *Food control*, 15(5), 335-339.
359. Yoo, K. M., Lee, C. H., Lee, H., Moon, B., & Lee, C. Y. (2008). Relative antioxidant and cytoprotective activities of common herbs. *Food chemistry*, 106(3), 929-936.
360. Getoff, N. (2007). Anti-aging and aging factors in life. The role of free radicals. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(10), 1577-1586.
361. Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1).
362. Ögüt, S., & Atay, E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *SD Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 19(2), 68-74.
363. Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(10), 1195–1214.
<https://doi.org/10.1096/fj.02-0752rev>
364. Babior B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*, 109(1), 33–44. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00481-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00481-2)
365. Pihl, E., Zilmer, K., Kullisaar, T., Kairane, C., Mägi, A., & Zilmer, M. (2006). Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in

- male former athletes. *International journal of obesity* (2005), 30(1), 141–146. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803068>
366. Sies, H., Stahl, W., & Sevanian, A. (2005). Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *The Journal of nutrition*, 135(5), 969–972. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.969>
367. Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10497–10538. <https://doi.org/10.3390/ijms140510497>
368. Le Lay, S., Simard, G., Martinez, M. C., & Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 908539. <https://doi.org/10.1155/2014/908539>
369. Avignon, A., Hokayem, M., Bisbal, C., & Lambert, K. (2012). Dietary antioxidants: Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism?. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(7-8), 715–721. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.001>
370. Büyüksulu, N. & Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres . *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5 (3) , 197-203 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/clinexphhealthsci/issue/17865/187353>
371. Yiğitbaşı T, Baskın Y, Afacan G, Harmanda A. Obez hastalarda büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid-1 düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. *Turk J Biochem*. 2010;35(3);177-182.
372. Bondia-Pons, I., Ryan, L., & Martinez, J. A. (2012). Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *Journal of physiology and biochemistry*, 68(4), 701–711. <https://doi.org/10.1007/s13105-012-0154-2>
373. Serra, D., Mera, P., Malandrino, M. I., Mir, J. F., & Herrero, L. (2013). Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxidants & redox signaling*, 19(3), 269–284. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4875>
374. Bełtowski J. (2012). Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 39(2), 168–178. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05623.x>
375. Le N. A. (2014). Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 401–419. <https://doi.org/10.3390/ijms16010401>

376. Mahadev, K., Motoshima, H., Wu, X., Ruddy, J. M., Arnold, R. S., Cheng, G., Lambeth, J. D., & Goldstein, B. J. (2004). The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H₂O₂ and plays an integral role in insulin signal transduction. *Molecular and cellular biology*, 24(5), 1844–1854. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.5.1844-1854.2004>
377. Chinnery, P. F. (2000). Primary Mitochondrial Disorders Overview. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
378. Yuzefovych, L. V., Musiyenko, S. I., Wilson, G. L., & Rachek, L. I. (2013). Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice. *PloS one*, 8(1), e54059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054059>
379. Coen, P. M., & Goodpaster, B. H. (2012). Role of intramyocellular lipids in human health. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 23(8), 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.009>
380. Olivares-Corichi, I. M., Viquez, M. J., Gutierrez-Lopez, L., Ceballos-Reyes, G. M., & Garcia-Sanchez, J. R. (2011). Oxidative stress present in the blood from obese patients modifies the structure and function of insulin. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 43(11), 748–753. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286305>
381. Ozata, M., Mergen, M., Oktenli, C., Aydin, A., Sanisoglu, S. Y., Bolu, E., Yilmaz, M. I., Sayal, A., Isimer, A., & Ozdemir, I. C. (2002). Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clinical biochemistry*, 35(8), 627–631. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(02\)00363-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(02)00363-6)
382. Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10497–10538. <https://doi.org/10.3390/ijms140510497>
383. Hermisdorff, H. H., Puchau, B., Volp, A. C., Barbosa, K. B., Bressan, J., Zulet, M. Á., & Martínez, J. A. (2011). Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutrition & metabolism*, 8, 59. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-59>
384. Bahadoran, Z., Golzarand, M., Mirmiran, P., Shiva, N., & Azizi, F. (2012). Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its

- components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 70. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-70>
385. Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., & Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 378–400. <https://doi.org/10.3390/ijms16010378>
 386. Rotterdam EA-SPCWG. (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81, 19–25.
 387. Fauser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W. et al. (2012) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97, 28–38.
 388. Wiksten-Almstromer, M., Hirschberg, A.L. & Hagenfeldt, K. (2008) Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 87, 1162–1168.
 389. Fruzzetti, F., Perini, D., Lazzarini, V. et al. (2009) Hyperandrogenemia influences the prevalence of the metabolic syndrome abnormalities in adolescents with the polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 25, 335–343.
 390. Witchel, S.F., Oberfield, S., Rosenfield, R.L. et al. (2015) The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone Research in Pediatrics*, 83, 376–389.
 391. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Öztürk A, Mazıcıoğlu MM. (2009). The weight and height percentiles in 6-18 years old children in Kayseri and comparison with Istanbul data. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 1:129-35.
 392. Erel O (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 37:277–285.
 393. Erel O (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 38:1103–1111.
 394. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 100(1):61-64,2005.
 395. Süner, A., Polat, M., Sezen, H., Şavik, E., Hakan, K., & Köroğlu, S. (2014). Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(2), 138-145.

396. <https://images.app.goo.gl/xwViaYcnWwBvGS7LA>
397. Taylor, A.E., et al., *Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1997. **82**(7): p. 2248-2256.
398. ERSÜ, D.Ö., et al., *Çocuk ve Adölesanlarda Obezite ve Beslenme Durumu ile Böbrek ve Karaciğer Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi*. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2016. **1**(2): p. 13-19.
399. Altindag, O., Erel, O., Aksoy, N., Selek, S., Celik, H., & Karaoglanoglu, M. (2007). Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatology international*, 27, 339-344.
400. Lewandowski, K. C., Komorowski, J., O'callaghan, C. J., Tan, B. K., Chen, J., Prelevic, G. M., & Randeve, H. S. (2006). Increased circulating levels of matrix metalloproteinase-2 and-9 in women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(3), 1173-1177.
401. Patel, C., Ghanim, H., Ravishankar, S., Sia, C. L., Viswanathan, P., Mohanty, P., & Dandona, P. (2007). Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(11), 4476-4479.
402. Tu, A. S., Zhong, Y., & Mao, X. G. (2016). *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*, 36(3), 405-409.
403. Zhang, R., Liu, H., Bai, H., Zhang, Y., Liu, Q., Guan, L., & Fan, P. (2017). Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 86(1), 88-96. <https://doi.org/10.1111/cen.13171>
404. Yilmaz, S., Atessahin, A., Sahna, E., Karahan, I., & Ozer, S. (2006). Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Toxicology*, 218(2-3), 164-171.
405. Aka, Ş. *Polikistik over sendromlu hastalarda serum total oksidan, total antioksidan ve thiol disülfid, iskemi modifiye albumin seviyelerinin incelenmesi* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
406. Hilali, N., Vural, M., Camuzcuoglu, H., Camuzcuoglu, A., & Aksoy, N. (2013). Increased prolidase activity and oxidative stress in PCOS. *Clinical endocrinology*, 79(1), 105-110.
407. Panidis, D., Farmakiotis, D., Rousso, D., Katsikis, I., Delkos, D., Piouka, A., Gerou, S., & Diamanti-Kandarakis, E. (2008). Plasma visfatin levels in normal weight

- women with polycystic ovary syndrome. *European journal of internal medicine*, 19(6), 406–412.
408. Mare, T. A., Treacher, D. F., Shankar-Hari, M., Beale, R., Lewis, S. M., Chambers, D. J., & Brown, K. A. (2015). The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Critical care (London, England)*, 19(1), 57.
 409. Tunay, M. Kilolu ve obez kadınlarda grup görüşmelerinin vücut ağırlığına, iyilik haline ve sağlık denetim odağına etkisi.
 410. Zengin, Ş. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2012-2014 yılları arasında başvuran obez çocukların retrospektif olarak değerlendirilmesi.
 411. Rudnicka, E., Kunicki, M., Suchta, K., Machura, P., Grymowicz, M., & Smolarczyk, R. (2020). Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed research international*, 2020, 4092470. <https://doi.org/10.1155/2020/4092470>
 412. Huffman, F. G., Whisner, S., Zarini, G. G., & Nath, S. (2010). Waist circumference and BMI in relation to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban Americans with and without type 2 diabetes. *International journal of environmental research and public health*, 7(3), 842–852.
 413. Unek, I. T., Bayraktar, F., Solmaz, D., Ellidokuz, H., Sisman, A. R., Yuksel, F., & Yesil, S. (2010). The levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in normal weight, overweight and obese people. *Clinical medicine & research*, 8(2), 89–95.
 414. Zuliani, G., Volpato, S., Galvani, M., Blè, A., Bandinelli, S., Corsi, A. M., Lauretani, F., Maggio, M., Guralnik, J. M., Fellin, R., & Ferrucci, L. (2009). Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. *Atherosclerosis*, 203(2), 626–632.
 415. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999;19:972-8.
 416. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-214.
 417. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive Oxygen Species-Induced Oxidative Stress in the Development of Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3363-40.

418. Sabuncu T, Vural H, Harna M, Harna M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease Clin Biochem 2001; 34: 407-413

