



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA SERUM
GALECTİN-3 DÜZEYİ VE Eş ZAMANLI EKOKARDİYOĞRAFI
PRESİSTOLİK A DALGASI ARAşTIRILMASI

Dr. Elif şahin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA SERUM
GALECTİN-3 DÜZEYİ VE EŞ ZAMANLI EKOKARDİYOĞRAFI
PRESİSTOLİK A DALGASI ARAŞTIRILMASI**

Dr. Elif Şahin

Tez Danışmanı: Op.Dr. Tayfur Çift

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı Ve Tarihçesi.....	2
2.2. Tanı Kriterleri.....	3
2.2.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü(NIH) Tanı Kriterleri-1990.....	3
2.2.2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003.....	4
2.2.3. AES Tanı Kriterleri-2006.....	4
2.2.4. AES+PCOS Society Tanı Kriterleri-2009.....	5
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.3.1. Prevelans.....	6
2.3.2. Familial Görüş.....	6
2.4. Etyoloji.....	7
2.5 Patofizyoloji.....	9
2.5.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon.....	11
2.5.2. Abartılmış Adrenarj.....	14
2.5.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi.....	17
2.5.4. Steroidogenez Değişiklikleri.....	20
2.5.5. Obezite.....	20
2.5.6. Genetik Faktörler.....	22
2.5.7. İntraovaryan Faktörler.....	23

2.6 Klinik Bulgular.....	25
2.6.1. Menstrüel Bozukluk.....	26
2.6.2. Hiperandrojenizm.....	27
2.6.3. Obezite.....	30
2.6.4. İnfertilite.....	31
2.6.5. Akantozis Nigrikans.....	32
2.6.6. Ultrasonografide Overlerde Polikistik Görünüm.....	32
2.7 Ayırıcı Tanı.....	36
2.8 Laboratuvar Değerlendirme.....	37
2.9 Tedavi.....	39
2.10. Uzun Dönem Sonuçlar.....	44
2.10.1. Obezite.....	44
2.10.2. İnsulin Direnci ve Anormal Glukoz Metabolizması.....	45
2.10.3. Metabolik Sendrom.....	45
2.10.4. Hipertansiyon.....	46
2.10.5. Dislipidemi.....	47
2.10.6. Kardiovasküler Hastalık.....	47
2.10.7. Kanser Riski.....	47
3. GALECTİNLER.....	48
4. EKOKARDİOGRAFİ.....	50
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
6. BULGULAR.....	57
7. TARTIŞMA.....	67
8. KAYNAKLAR.....	72
9. ÖZGEÇMİŞ.....	94

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve zengin tecrübelerini büyük bir sabırla bizimle paylaşan, mesleki yeterliliğimi kazanmamı sağlayan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT'a, birlikte çalışabilme fırsatı bulduğum süre boyunca engin bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, hekimliğin yalnızca bir meslek olmayıp, bir sanat gibi icra edilmesi gerektiğini bize öğreten, cerrahisi hep örnek almaya çalışacağım, baş asistanlarımız Op. Dr. Engin KORKMAZER'e ve Op. Dr. Muzaffer TEMUR'a, tezimin hazırlanmasında bilimsel yardımını esirgemeyen, hekimlikten öte örnek kişiliği ile herkes tarafından çok sevilen saygıdeğer, Op. Dr. Tayfur ÇİFT'e ve aynı ortamda çalışma fırsatı bulduğum, klinik deneyimlerinden sonsuz yararlandığım yardımseverliği ve mütevazı kişilikleri ile hepimize örnek olan değerli Perinatolog Op. Dr. M. Özgür AKKURT'a ve Jinekolog Onkolog Op. Dr. Elmas KORKMAZ'a, birlikte ekip olarak çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, özlemle hatırlayacağım ve uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleriyle ışık tutan Op. Dr. Mustafa Burak AKSELİM, Op. Dr. Mehmet ALKIŞ, Op. Dr. İltaç AKKURT ve Op. Dr. Volkan TUNA olmak üzere tüm uzman ve hastanemizin tüm birimlerinde çalışan herbirinin hayatımıza ayrı ayrı dokunduğu ebe, hemşire, sekreter ve personellere,

Asistanlık yıllarım boyunca her zaman iyi yada kötü günümde, en büyük desteklerini hissettğim, sevgi ve kardeşlik dolu bir ortamda çalıştığımız, başta Dr. Beril ŞENKUTLU KUYUCU, Dr. Gülçin SERPİM, Dr. Özlem BALLI ve Dr. Sabiha TUZLUOĞLU olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım, herbirini sevgiyle hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, benden koşulsuz desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni yetiştiren biricik annem Nermin YÜCEL, sevgili babam Mustafa YÜCEL ve canım kardeşim Fatih YÜCEL'e, bu yola beraber çıktığım, benden hiçbir zaman umudunu desteğini, sonsuz güvenini esirgemeyen, hiç bitmeyen sabır ve sevgisini kalbimde hissettiğim, sevgili eşim Mesut ŞAHİN'e sonsuz teşekkürlerimle...

KISALTMALAR

A: Mitral akım geç doluş dalgası

A': Mitral anulus geç doluş dalgası

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AES: Androgen Excess and PCOS Society

AKŞ: Açlık kan şekeri

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

BKO: Bel-kalça oranı

CA: Siproteron asetat

CRH: Kortikotropin releasing hormon

DHA: dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrostenodion-sülfat

DM: Diabetes mellitus

DRSP: Drospirenon

DZ: Deselerasyon zamanı

E: Mitral akım erken doluş dalgası

E': Mitral anulus erken doluş dalgası

EE: Etinil östradiol

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

ELISA: Enzyme linked immunosorbant assay methodu

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

E1: Östron

E2: Östradiol

FGIR: Açlık Glikoz / İnsülin Oranı

FSH: Folikül stimulan hormon

GAL-3: Galectin- 3

GH: Büyüme hormonu (Growth Hormon)

GLS: Global longitudinal strain

GnRH: Gonadotropin serbestleştirici hormon

HA: Hiperandrojenizm

HAİR-AN: Hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrigans sendromu

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatik model- insülin direnci

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(insulin like growth faktör-1)

IGF- II: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2(insulin like growth faktör-2)

IVKZ: İzovolumetrik kasılma zamanı

IVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı

İGFBP-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1

KAH: Koenital Adrenal Hiperplazi

KOK: Kombine oral kontraseptif

LA: Sol atrium

LDL: Düşük dansiteli lipoproteoin

LGA: Gestasyonel yaşa göre büyük

LH: Luteinize edici hormon

LV: Sol ventrikül

LVEDD: Sol ventrikül diastol sonu çap

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çap

mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması

MS: Metabolik sendrom

NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri

OA: Oligo-anovulasyon

PCO: Polikistik over

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PRL: Prolaktin

P450scc: Sitokrom P450

P450c17: 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz

QUICKI: Simple insulin sensitivity check index

SGA: İntrauterin gelişme geriliği

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

ST: Serbest testosteron

TG: Trigliserit

TNF: Tümör nekroz faktör

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

TT: Total testosteron

VKİ: Vücut kitle indeksi

17OHP: 17-hidroksiprogesteron

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 PKOS Tanı Kriterleri

Tablo-2 PKOS Belirti ve Bulguları

Tablo-3 Ayırıcı Tanı

Tablo-4 Polikistik Over Sendromunda Tedavi Seçenekleri

Tablo-5 Kalp Döngüsünün Fazları

Tablo-6 Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Evrelerine Göre Ekokardiyografik Bulguları

Tablo-7 Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumuna göre yaş ve VKI açısından değerlendirilmesi

Tablo-8 Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumu ile kontrol grubuna göre demografik açıdan ve tanı kriterleri açısından değerlendirilmesi

Tablo-9 Araştırmaya katılan hastaların PCOS olma durumuna gravida, parite ve abortus oranlarına ilişkin karşılaştırma

Tablo-10 Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumuna göre kandağerleri açısından değerlendirilmesi

Tablo-11 Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumuna göre ekokardiyografi değerleri açısından değerlendirilmesi

Tablo-12 Araştırmaya katılan polikistik over sendromu olan kadınlarda karşılaştırma

Tablo-13 Araştırmaya katılan kadınlarda polikistik over sendromu için roc eğrisi analizi sonuçları

Tablo-14 Araştırmaya katılan kadınlarda polikistik over sendromunu öngörebilen cut off değerleri

Tablo-15 PCOS varlığını öngörebilecek değişkenleri belirlemek için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1 PKOS'taki Genetik ve Çevresel Faktörler

Şekil-2 Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojik Konsepti

Şekil-3 İnsülin rezistansı ve Hiperinsülineminin Pcos daki Rolü

Şekil-4 Overyan Folikül İçerisindeki Androjen Konstrasyonu

Şekil-5 Ferriman Gallwey Skorlaması

Şekil-6 Android Tip Obezite

Şekil-7 Grupların yaş ve VKİ açısından karşılaştırılması

Şekil-8 Grupların QUICKI açısından karşılaştırılması

Şekil-9 Grupların Gal-3 açısından karşılaştırılması

Şekil-10 Araştırmaya katılan polikistik over sendromu olan kadınlarda QUICKI ile HOMA IR değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 11. HOMA IR düzeyi için roc eğrisi

Şekil 12. QUICKI düzeyi için roc eğrisi

Şekil 13. Galectin 3 düzeyi için roc eğrisi

,

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Galectin-3 Düzeyi ve Eş Zamanlı Ekokardiyografide Presistolik A Dalgası Araştırılması

Polikistik Over Sendromu (PKOS); menstruasyon düzensizlikleri, artmış ovaryan ve adrenal androjen salgısı ile hiperandrojenik semptomlar oluşturan, polikistik overler ile karakterize, patofizyolojisinde; insülin rezistansı ve sonrasında gelişen hiperinsülineminin önemli bir rolü bulunan, direkt olarak overde veya endirekt olarak pitüiter bezdeki etkileri ile overlerden androjen üretimini stimüle ettiği; anovulasyona bağlı infertilite ve uzun dönemde endometrium ve kalp üzerine etkileri olan multisistemik, endokrin bir sendromdur.

PKOS hastalarının patofizyolojisinde rolü olan insülin direnci ve buna bağlı uzun dönem kardiyovasküler açıdan ekokardiyografik diastolik disfonksiyon bulgularını ve galectin-3 (gal-3) düzeylerini belirlemek ve birbiriyle olabilecek ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamış bulunmaktayız.

37 PKOS ve 36 kontrol olmak üzere toplam 73 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar ekokardiyografide kalp kapak hastalığı olmaması ve normotansif olmaları sonucunda çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda; vücut kitle indeksi (VKİ), tiroid stimule hormon (TSH), lüteinize hormon (LH), Folikül stimüle hormon (FSH), LH/FSH oranı, total testesteron (TT), Serbest Testesteron (ST), açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini ve Homeostatik model insulin direnci (HOMA-IR), ‘Simple insulin sensitivity check index (QUICKI), Dehidroepiandrostenodion-sülfat (DHEA-S), prolaktin (PRL), östradiol (E2), Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-kolesterol), Düşük dansiteli lipoproteoin (LDL-kolesterol), trigliserid (TG), gal-3 düzeyleri değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül diastol sonu çap (IVEDD), Mitral akım erken doluş dalgası (E), Mitral anulus erken doluş dalgası (E’), Mitral akım geç doluş dalgası (A), Mitral anulus geç doluş dalgası (A’), E/A oranı, E/E’oranı, Ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol atrium (LA) max volum, ve LA presistolik volum incelenmiştir.

PKOS tanı kriterleri, PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla; polikistik over ultrasonografik görünüm, oligo-anovulasyon, klinik hiperandrojenizm anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Yine PKOS grubunda LH/FSH oranı, HOMA-IR düzeyi, lipid profilinde bozulma istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. QUICKI düzeyi ise; anlamlı düşük bulunmuştur. Serum gal-3 seviyeleri tüm katılımcılarda normal olmasına karşın PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ekokardiyografide LA volum, IVEDD, PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Tüm hastalarda EF normaldir.

Çalışmamızda, HOMA-IR ile QUICKI arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. PKOS hastalarında uzun dönem kardiyovasküler risklerden temelde insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda PKOS grubunda HOMA-IR seviyeleri yüksek, QUICKI ise düşüktür. Sol ventrikül disfonksiyonun göstergelerinden olan E, A, E/A oranı, EF ve presistolik atrial volum tüm bireylerde normal olarak saptanmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun altındaki nedenin, genç popülasyonda değerlendirilme yapılmış olması ve daha ileri yaşlara ait takip ve değerlendirme gerekliliği olduğu kanaatine varılmıştır. PKOS hastalarında gal-3 seviyeleri yüksektir ancak gal-3 düzeyleri ile ekokardiyografi bulguları arasında ilişki saptanmamıştır bunun sebebi de çalışmanın genç hasta popülasyonunda diyastolik disfonksiyon veya kalp yetmezliği bulunmamasından kaynaklı olduğu düşünülebilir. Mevcut bu yükseklik gal-3 ile insülin direncinin ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. PKOS hastalarında daha kapsamlı ve uzun süreli takipli, ileri yaş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PKOS, İnsülin direnci, HOMA-IR, QUICKI, diyastolik disfonksiyon, gal-3, presistolik atrial volum

ABSTRACT

Investigation of the Presystolic Atrial Volume in Echocardiography and Simultaneous Serum Galectin-3 Level in Patients with Polycystic Over Syndrome

Polycystic Over Syndrome (PCOS); menstrual irregularities, increased ovarian and adrenal androgen secretion and hyperandrogenic symptoms, characterized by polycystic ovaries, in pathophysiology; insulin resistance and hyperinsulinemia after it stimulates the production of androgens directly from over or indirect pituitary gland effects and ovaries; infertility due to anovulation, and a multisystemic, endocrine syndrome with long-term effects on the endometrium and heart.

We aimed to determine the presence of galectin-3 (gal-3) levels and the relationship between these two and the findings of echocardiographic diastolic dysfunction in relation to long-term cardiovascular insulin resistance and its associated role in pathophysiology in PCOS patients.

A total of 73 people, including 37 PCOS patients in the experimental group and 36 participants in the control group. Participants were involved in echocardiography as a result of not having heart valve disease and being normotensive. LH / FSH ratio, total testosterone, free testosterone fasting glucose, BMI, TSH, LH, FSH, fasting insulin and homeostatic model insulin resistance (HOMA-IR), Simple insulin sensitivity check index (QUICKI), DHEA-S, PRL, estradiol, HDL, LDL, TG and gal-3 levels. Echocardiographically, left ventricular end diastolic diameter (IVEDD), mitral flow premature inflation wave (E), mitral annulus premature inflation wave (E'), mitral flow late filling wave (A), E / E ratio, ejection fraction (EF), left atrium (LA) max volume, and LA presystolic volume was investigated.

PCOS diagnostic criteria -polycystic over ultrasonographic appearance, oligo-anovulation, clinical hyperandrogenis- in the PCOS group were found to be significantly higher ($p < 0.05$) compared to the control group. In addition, LH / FSH ratio, HOMA-IR level, lipid profile deterioration in the PCOS group were statistically significant and high. QUICKI level was statistically significant and low. Serum gal-3 levels were normal in all participants but statistically higher in the PCOS group than in the control group ($p < 0.001$).

In echocardiography, LA volume and LVEDD are significantly higher in PCOS group. EF is normal in all patients.

We found a negative correlation between HOMA-IR and QUICKI in our study. Insulin resistance is mainly responsible for long term cardiovascular risks in PCOS patients. In our study, HOMA-IR levels are high in the PCOS group and QUICKI is low. E, A, E / A ratio, EF, and presystolic atrial volume was normal in all the subjects of left ventricular dysfunction, and no significant difference was found. Under these circumstances, it was concluded that the evaluation was carried out in the young population and that further follow-up and evaluation was required. In patients with PCOS, gal-3 levels are elevated but gal-3 levels are not correlated with echocardiographic findings, which may be due to the lack of diastolic dysfunction or heart failure in the young patient population. This present elevation is due to the association of gal-3 with the insulin resistance. There is a need for more comprehensive and longer-term follow-up studies in PCOS patients.

Keywords: PCOS, insulin resistance, HOMA-IR, QUICKI, diastolic dysfunction, gal-3, presystolic atrial volume

1.GİRİŞ VE AMAÇ

PKOS, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-8'inde görülen bir endokrin bozukluktur. PKOS, menstruasyon düzensizlikleri, artmış ovaryan ve adrenal androjen salgısı, hirsutizm, akne ve/veya alopesi gibi hiperandrojenik semptomlar ve polikistik overler ile karakterizedir. PKOS patofizyolojisinde, insülin rezistansı ve sonrasında gelişen hiperinsülineminin önemli bir rolü bulunmaktadır. İnsülinin direk olarak overde ve indirek olarak pitüiter bezdeki etkileri ile overlerden androjen üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir. PKOS anovulasyona bağlı infertilitenin en sık nedeni ve PKOS'ta hiperinsülinemi, artmış LH salgılanması, azalmış fekundite, ovarian hiperandrojenizm de sık rastlanan bulgulardır. Ayrıca PKOS'lu hastalarda uzun dönemde, tip 2 diyabet, endometrium kanseri, over kanseri, meme kanseri ve kardiyovasküler hastalık açısından artmış risk tespit edilmiştir.

PKOS; santral obezite, yüksek kan basıncı, serum TG düzeylerinde yükselme, bozulmuş glukoz toleransı ve sonraki dönemde tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişme riski gibi metabolik sendrom komponentleri ile de ilişkilidir.

Gal-3 adipozite, glikoz homeostazı ve iltihaplanmanın modülasyonunda rol oynar. PCOS'lu hastalarda gal-3 seviyeleri daha yüksektir ve gal-3 düzeyi ile insülin resistansı, androjen seviyeleri ve hirsutismus skorları arasında pozitif bir korelasyon vardır. Gal-3, insülin resistansı, hiperandrojenizm yoluyla PCOS'un yeni bir arabulucu olabilir.

PKOS'lu hastalarda kardiyak tutulumun olduğu kabul edilmektedir. Asemptomatik sol ventrikul (SV) fonksiyonlarındaki bozulmanın erken tespiti kalp yetersizliğine gidişatın önlenmesinde önemli olabilir.

Gonadal steroidlerin kardiyak otonomik işlevi üzerinde etkisi vardır ve bu nedenle kardiyak aritmilere neden olabilir. Yakın zamanda sol atriyum hacmi ve mekanik fonksiyonel indeksin atriyal aritmi ve kalp hastalığının potansiyel göstergeleri olduğu saptanmıştır. Sol atrium fonksiyonu, sol ventriküler dolum için önemli bir faktördür ve atriyal boşaltma basıncı ve hacmi, sol ventrikül direnci hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Sonuç olarak, atriyal boşaltma sol ventrikül diyastolik fonksiyonu tarafından

kuvvetle etkilenir. PCOS'lu kadınlarda QT dağılımı ve ventriküler diyastolik fonksiyonu araştıran bazı çalışmalar olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla bu hastalığın ekokardiografi sol atrium presistolik atrial volum ile ilgili literatür bulunmamaktadır.

PCOS'lu hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği riskinin artmış olması nedeniyle serum galectin 3 seviyesi ve ekokardiyografide presistolik a dalgasının öncül belirteç olarak araştırılması ve elde edilen verileri mevcut literatür bilgileri ile de kıyaslanıp literatüre katkı sunmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE TARİHÇESİ

PKOS, hipotalamik-hipofizer-overyan-adrenal dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkan kronik seyreden kompleks bir hastalıktır(1). Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, infertilite, hirsutizm, artmış insülin rezistansı, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, endometrium ve over kanseri ile ilişkilidir. PCOS ve polikistik over birbirlerinden farklı kavramlar olup ultrasonografik olarak polikistik over yapısı herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. Polikistik over sendromu ise oligo-amenore, anovulasyon, hirsutizm, akne ve yağlı cilt gibi hiperandrojenizm bulgularını içeren semptomlar bütünüdür. Literatürde ultrasonografik olarak polikistik over prevalansı %32 olarak verilmektedir(2).

1844 yılında Chereau, insan overi üzerinde sklerotik değişiklikler olduğunu tanımlamıştır(3). 1921 yılında ilk kez Achard ve Thiers isimli araştırmacılar hiperandrojenizm ve insülinin ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (4). Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite, hirsutizm ve polikistik overleri olan 7 olgu incelenmiş, bu hastalara ovarian wedge rezeksiyonu yapmışlar ve sonrasında menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise over korteksinin kalınlaşmış ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyük olduğunu belirtmişlerdir (5). 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester (6) ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar LH seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır. 1970

ve 1980' lerde yükselmiş LH ve Testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980' lerde LH ve FSH oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya kondu (7). Periferik aromatzasyon nedeniyle, Östron (E1)/ Östradiol (E2) oranının, E1 lehine arttığına dikkat çekildi (8). 1976 yılında Khan ve arkadaşları (9), 1980 yılında Burghen ve arkadaşları (10) insülin direncini göstermiş, ve bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmiştir (11). 1981 yılında Swanson ve arkadaşları (12) tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiş ve 1985 yılında ise Adams ve arkadaşları (13) ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlamışlardır.

Ultrasonografideki gelişmelerle birlikte over morfolojisindeki değişiklikler tanıda kullanılmaya başlamıştır (14). Bugün ise PKOS' un insülin direnci, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla birlikteliği ve bunların insan sağlığına uzun dönem etkileri üzerinde durulmaktadır (15).

2.2 TANI KRİTERLERİ

PKOS'un tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. PCOS tanı kriterlerinde günümüze kadar bildirilmiş 4 konsensus bulunmaktadır. Bunlar; National Institute of Health (NIH)(16), Rotterdam Consensus-2003(17), Androjen Excess Society (AES)-2006(18), Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society 2009(19). Bu konsensuslar tablo 1'de özetlenmiştir.

2.2.1 Ulusal Sağlık Enstitüsü(NIH) Tanı Kriterleri-1990

PCOS ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore,hirşutizm,anovulasyon ve büyük polikistik overlerde karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır(5). 1990 yılında ise NIH'ın PCOS tanısı için kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler;

1.Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

2.Kronikanovulasyon

3.Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PCOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer etiyolojilerin ekarte edilmesidir.

NIH kriterleri daha çok diğer hastalıkların ayırıcı tanısına dayanır ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbit edilmesi tanı kriterleri arasında yoktur. Muhtemelen bunun nedeni 1990'lı yıllarda ultrasonografinin yaygın olmamasındandır(20).

2.2.2.Rotterdam American Society for Reproductive Medicine(ASRM)/ European Society for Human Reproduction and Embryology(ESHRE) Tanı Kriterleri-2003

2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen toplantıda 1990 NIH kriterleri tekrar gözden geçirilerek ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri olarak düzenlenmiştir. 1990 NIH Kriterlerine benzer şekilde klasik başlangıçlı olmayan konjenital adrenal hiperplazi, prolaktinoma veya androjen salgılayan tümör gibi diğer etyolojik durumlar ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığında PCOS tanısı koyulması kararına varılmıştır.

- 1.Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon
- 2.Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları
- 3.Ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması (17).

2.2.3.AES Tanı Kriterleri-2006

Rotterdam kriterlerinin 2003 de kabul edilmesinden sonra iki tip hasta profili oluşmuştur.

1-Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olmayan ancak ovulatuar bozukluğu ile beraber ultrasonografik olarak polikistik overleri olan hasta profili

2-Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olan ve ultrasonografik olarak polikistik overe sahip hasta profilidir.

Polikistik over sendromu tanısına netlik kazandırmak amacı ile 2006 yılında Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES tanı kriterleri yayınlanmıştır(18). AES, PCOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmıştır. Sonuç olarak etiyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PCOS tanısı için aşağıdaki kriterlerin olması gereklidir.

1.Hiperandrojenizm(biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları)

2.Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)

3.Prolaktinoma,klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesidir(18).

2.2.4.AES+PCOS Society Tanı Kriterleri-2009

En yeni geniş katılımlı konsensus 2009 yılında AES PCOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Sendromun özellikleri ovulatuvar ve menstruel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi,ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler;idiopatik hirsutizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinoma ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. PCOS'un gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır(19).

NIH – 1990	ROTTERDAM-2003	AES-2006	AES+PCOS SOCIETY- 2009
İki kriteri de içerir	≥2		
Kronik anovulasyon	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Hiperandrojenizm (klinik ve biyokimyasal)
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Over disfonksiyonu:oligo anovulasyon ve/veya polikistik overler	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik morfoloji
	Polikistik overler		
	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması		Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı: Ultrasonografide her overde 2-9 mm çaplı 12'den fazla periferik diziliimli kolye tarzında folikül olması ve over hacminin 10 ml'den fazla olmasıdır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (17).

Oligo-anovulasyon; yılda 8 veya daha az menstrüasyonu tanımlar(17). PCOS'lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayacağı gibi her polikistik overli olgu PCOS olmayabilir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

2.3.1. Prevalans

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir endokrin patolojidir. Sıklığı tanı için hangi kriterlerin kullanıldığına göre değişmektedir. Daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla ortaya çıkan klinik bulgular ve laboratuvarlarda elde edilen endokrinolojik sonuçlar dikkate alındığında PKOS'un görülme sıklığı %3 ile %5 olarak bildirilmiş ancak daha sonra ultrasonografinin uygulamaya girmesi ile overlerin polikistik görünümünü önemli bir tanı kriteri olarak kabul eden bazı çalışmalarda ise sıklığın %25'lere vardığı bildirilmiştir (5). PKOS prevalansı tanı için kullanılan kriterlere göre değişim gösterir. NIH kriterlerine göre prevalans %7-8.7 (21) iken, Rotterdam kriterlerine göre bu oran %18, AES ve PCOS Society kriterlerine göre %12 civarındadır (22). Obez kadınlarda bu oran %28'lere yükselmektedir (23). Farklı etnik gruplarda PKOS prevalansı değişiklik göstermekle birlikte, bu konuyla ilgili geniş çalışmalardan elde edilmiş net veriler henüz bulunmamaktadır (24).

2.3.1 Familyal Görüş

Birçok çalışmada kız kardeş ve annesi PKOS olan kadınlarda bu hastalığın ortaya çıkma olasılığının kız kardeş ve annesinde PKOS olmayan kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 29 PKOS' lu, 10 PKOS olmayan kadının ailelerinin incelendiği bir çalışmada; PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin % 66' sında, annelerinin % 52' sinde

sendromun olduğu ve prevelansın PKOS olmayan kadınların ailelerindeki prevelanstan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (25). Benzer sonuçlar başka çalışmalarla da gösterilmiştir. PKOS' lu hastaların erkek kardeş ve babalarının serum DHEAS düzeylerinin kontrol grubundaki kadınların erkek kardeş ve babalarınınkinden yüksek olduğu da gösterilmiştir.

Özet olarak bu sonuçlar PKOS' lu kadınların birinci derece akrabalarında PKOS açısından belirgin bir risk artışının olduğunu ve bu hastalığın genetik temellerinin de olduğunu göstermektedir.

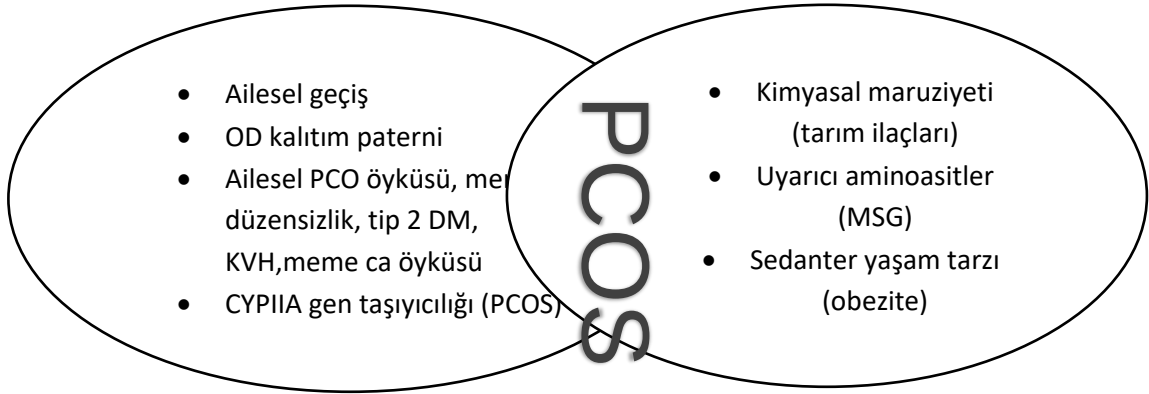
2.4. ETYOLOJİ

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkilesimi ile ortaya çıkan heterojen görünüm sergileyen ailesel, kompleks bir hastalıktır.(26) Çevresel faktörlerle birlikte çeşitli genetik defektlerin aşırı androjen üretimi ve insülin ile ilgili bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir(27). Etyopatogeneizde en çok androjen sentezi ve metabolizması, gonadotropin salınımı ve düzenlenmesi, insülin salınım ve sinyalizasyon kaskadındaki genler üzerinde durulmaktadır (28). Ailesel PKOS' lu hastalarla yapılan çalışmalarında otozomal dominant geçiş tanımlanmıştır. Givens 1988' deki çalışmasında X' e bağlı geçiş tanımlarken, Hague 1988'de otozomal dominant geçiş modeli ile açıklamıştır (27). PKOS' un genetik araştırmalarında bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır.

PKOS etiyojisine bakıldığında, intrauterin hayatta başlayan, androjen fazlalığına bağlı ve klinik görünümünün pubertede ortaya çıktığı bir sendrom olarak görülmektedir (29). Kesin etiyojik nedeni bilinmemekle beraber ailesel eğilim herediter paterni desteklemektedir. PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenizmin kümelenmesi ve tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre PKOS konkordansının artmış olması genetik temeli desteklemektedir (30). PKOS patogenezinde gözlenen %70'lik varyans poligenetik etkilere bağlanmıştır (31). PKOS patogenezi ile ilgili birçok gen tespit edilmiştir. Bunlar androjen sentezi ve aktivitesi,insulin direnci ve

inflatuar sitokinleri kodlayan genlerdir (32). Prenatal çevre de kişilerin PKOS'a eğilimini etkilemektedir. Androjenlere prenatal maruziyetin PKOS'a neden olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur (33). Bu konuyla ilgili yapılan bir maymun çalışmasında, intrauterin dönemde yüksek doz testostere maruz bırakılan maymunların daha sonra PKOS bulguları sergilediği, overyan ve adrenal androjenlerinin arttığı görülmüştür (34). PKOS'a eğilimi arttıran diğer nedenler arasında, yüksek ve düşük doğum ağırlığı hikayesi, obez anneden doğum hikayesi, konjenital virilizasyon, prematur pubarş ve obezite sayılabilir (35).

İntrauterin gelişme geriliği (SGA) veya yüksek doğum ağırlığına yol açacak aşırı nutrisyonel kaynağın PKOS'la sonuçlanacak gelişimsel yolları başlattığı öne sürülmüştür. Doğum sonrası ilk yıl SGA'li bebekteki hızlı kilo alımı veya gestasyonel yaşa göre büyük (LGA)'li bebekteki sürekli yağlanma prematür adrenarş hızlandıracak ve bu durum PKOS için karakteristik visseral obezite, hiperandrojenizm ve insülin rezistansının habercisi olacaktır. Subkutan yağ dokusunun artması hiperinsülinemi ve hiperinsülinemik androjen fazlalığı ile ilişkilidir (26,36,37). SGA'in prematür pubarş, insülin rezistansı, dislipidemi, over kaynaklı hiperandrojenizmle ilişkisini gösteren çalışmanın yanı sıra (38), farklı popülasyonda SGA'in sadece hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu, hiperandrojenizmle ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (36,39).



Şekil 1: PCOS'taki Genetik ve Çevresel Faktörler

Menstrüel siklusda ovülasyon fonksiyonunun nomal olması kompleks etkilerin dinamik bir şekilde koordinasyonuna bağlıdır. Östradiol sinyalinde küçük bir yetmezlik,

merkezi cevapta anormalliğe, dolayısıyla folikül büyüme ve gelişmesinde bozukluk veya yetmezliğe yol açmaktadır. Sistemin içindeki feedback mekanizmalarının etkisiyle fonksiyon bozukluğu devam edebilmekte ve anovülasyon sürekli bir hal alabilmektedir.

Hipofiz tümörü, anoreksia nervoza, gonadal disgenezi ve obesite varlığı haricinde etyolojiyi yalnızca anormal menstrüel fonksiyon ile izah etmek mümkün değildir. Etiyolojiyi tam olarak belirlemek genellikle imkansız olup her zaman gerekli de değildir. Problemin başlangıçtaki nedeni ne olursa olsun, fonksiyon bozukluğunun sonuçta yol açtığı klinik tablo kolayca tanınmakta ve tedavi edilebilmektedir. Anormal menstrüel fonksiyona sahip veya amenoreik olup başka bir hastalığı bulunmayan hastalar üç kategoriden birisi içerisine girecektir:

1.Over Yetmezliği. Hipergonadotropik hipogonadizm tablosu mevcut olan bu hastalarda genellikle genetik olarak folikül dokusu bulunmaması sonucunda over hiçbir gonadotropin uyarısına cevap verememektedir.

2.Merkezi Yetmezlik. Hipogonadotropik hipogonadizm tablosu mevcut olan bu hastalarda hipotalamik veya hipofizer supresyon sonucu serum gonadotropinleri anormal şekilde düşük veya normal olabilmektedir.

3.Anovülatuar Fonksiyon Bozukluğu. Gonadotropin ve östrojen sentezi senkronize olmayan ve ovülasyon gerçekleşmeyen hastalar birkaç klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Klinik belirti ve semptomlar (amenore, hirsutizm, disfonksiyonel uterus kanaması, meme hastalığı, endometrial hiperplazi ve kanser, infertilite) mevcut gonadal fonksiyonun derecesine göre değişim göstermektedir(40).

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Menstrüasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisinden kurtulan ön hipofiz, daha fazla FSH salgılamaktadır. FSH'daki bu ilk artış, folikül büyümesi ve steroid sentezi için gereklidir. Folikülün daha da büyümesiyle, folikülün içerisinde oluşan otokrin/parakrin faktörler folikülün FSH'ya karşı duyarlılığının devam etmesini sağlamakta, böylece folikül içerisindeki mikro-

çevredeki androjen üstünlüğü yerini östrojen üstünlüğüne bırakmaktadır. FSH ve aktivinin birlikte ve sürekli şekilde yaptıkları uyarı sonucunda granuloza hücrelerinde LH reseptörleri oluşmaktadır. Bu da ovülasyon ve lüteinizasyonun oluşması için bir ön şarttır. Dolaşımdaki östradiol düzeyinin ani olarak yükselmesi, ovülasyonun tetiğini çekmektedir. Ön hipofiz düzeyinde (muhtemelen aynı zamanda hipotalamus düzeyinde) pozitif feedback cevap sonucunda siklusun ortasında, yumurtanın atılması ve korpus luteumun oluşması için gerekli olan LH artışı oluşmaktadır. Ovülasyondan sonra ikinci bir östradiol artışı ile birlikte bir progesteron artışı olmakta ve böylece düşük FSH ve LH düzeyleri ile karakterize, 14 günlük bir lüteal dönem oluşmaktadır. Korpus luteum'un gelişmesi ile birlikte hormon düzeylerinin de azalması, FSH'nin yeniden artmasını mümkün kılmakta, böylece yeni bir siklus başlamaktadır.

Erken folliküler dönemde immatür foliküllerdeki granuloza hücreleri tarafından oluşturulan aktivin, FSH 'nin aromataz aktivitesi ile FSH ve LH reseptörlerinin oluşumu üzerindeki etkilerini arttırmakta, aynı zamanda teka hücrelerinden androjen sentezini baskılamaktadır. Geç foliküler dönemde ise granuloza hücreleri tarafından oluşturulan inhibin, (aktivinin azalması ile birlikte), theca hücrelerinin LH ve insulin-like growth factor-II (IGF-II) uyarılarıyla gerçekleştirdikleri androjen sentezini arttırmakta, böylece granuloza hücrelerinde daha fazla östrojen yapımı için substrat hazırlamaktadır. Ölçüm tekniklerindeki ilerlemeler siklusun foliküler fazında granuloza hücreleri tarafından en fazla salgılanan inhibin şeklinin inhibin-B olduğunu göstermiştir. Olgun granuloza hücrelerinde aktivin, erken luteinizasyonu ve progesteron sentezini engelleyici etki yapmaktadır.

Başarılı folikül, FSH uyarısı ile en yüksek düzeyde aromataz aktivitesine ve en fazla LH reseptörlerine sahip olan foliküldür. Bu folikül en fazla östrojen (merkezi feedback etki için) ve en fazla inhibin salgılama (hem lokal hem de merkezi etki için) özelliklerine sahiptir. Bu başarı ancak yeterli düzeyde aktivin ve büyüme faktörü varlığı ile birlikte sağlanabilmektedir. FSH'nin etkinliğin arttıran aktivin proteinleri foliküler gelişimin erken döneminde, folikülün FSH'ya karşı duyarlılığını arttırmak üzere en yüksek düzeyde salgılanmaktadır(40).

Tekrarlayan menstrüel siklusları, hipotalamus-hipofiz aksi ile over arasındaki mesajları taşıyan klasik hormonlar (FSH, LH, östradiol, inhibin) ile ovülasyonu oluşturacak folikülün içerisinde birbiri ardısıra oluşan aktiviteleri koordine eden otokrin, parakrin faktörler (IGF-II, inhibin ve aktivin ve diğerleri) idare etmektedir. Korpus luteum ürünleri (östradiol, progesteron, inhibin) ile FSH arasındaki negatif feedback ilişki menstrüasyon esnasındaki ilk FSH yükselmesini sağlarken, östradiol ile LH arasındaki pozitif feedback ilişki ovülasyonun gerçekleşmesini sağlayan uyarıyı oluşturmaktadır. Over içerisinde IGF-II, inhibin ve aktivin, folikülün büyümesi ve fonksiyonlarını gösterebilmesi için gerekli reseptörlerin modifikasyonunu oluşturmaktadır. Siklus içerisinde fonksiyon bozukluğu, bu uyarıcı maddelerden herhangi birinde anormallik sonucunda veya uyarılara cevap alınamaması nedeniyle olabilmektedir(40).

2.5.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon

Kesin olarak kanıtlanması güç olmakla birlikte hipotalamus içerisinde fonksiyon bozukluğu genelde ovülatuar yetmezliğin nedeni olarak gösterilmektedir. Folikülün gönderdiği steroid sinyallerine hipofizin normal ovülatuar cevabı verebilmesi belli sınırlar içerisinde pulsatil gonadotropin-releasing hormon (GnRH) salgısı mevcut olmasına bağlıdır. 13 ile 19 yaşları arasındaki genç kızda ovülasyon oluşuncaya kadar ki dönemde tam bir pulsatil GnRH salgısı yerleşinceye kadar normal bir siklus oluşamamaktadır. GnRH'in uğradığı supresyon arttıkça disfonksiyon artmakta ve klinik tablo değişmektedir. Stres ve anksiete, sınırda anoreksia nervoza, kuvvetli bir diyetten sonra akut kilo kaybı normal GnRH pulsatil salgısını inhibe etmektedir. Bu GnRH supresyonu, strese cevap olarak salgılanan corticotropin releasing hormon (CRH)'nin hipotalamusdaki etkisiyle gerçekleşmektedir ve bu hastalarda daha sık olarak amenore görülmektedir. Ancak GnRH yalnızca kısmen baskılandığında hipofiz-over fonksiyonları devam etmekte, hasta anovülatuar olmaktadır. Anovülasyon ve polikistik overlerin epilepsi olgularında daha sık olduğu bildirilmektedir(41). Bu, normal ovülasyonun bu defa da merkez sinir sistemi etkisi ile zaman içerisinde nasıl bozulabildiğine bir başka örnektir.

Sistemin içerisindeki yetersizliklerin yanı sıra dışarıdan bazı faktörlerin etkisi de anormal sıklara neden olabilmektedir. Siklus süresince gerekli değişikliklerin

oluşabilmesi için östradiol düzeyleri morfolojik olaylarla senkronize bir şekilde artmalı ve azalmalıdır. Sinyal yetersizliğinin iki şekilde olması mümkündür:

1. E2 düzeyleri başlangıçtaki büyüme uyarısını yapmak için yeterli FSH artışını sağlayacak düzeye kadar inmeyebilir,
2. E2 düzeyleri ovulatuar LH artışını uyarmak için gerekli pozitif uyarıcı etkiyi oluşturacak düzeye kadar artmayabilir.

FSH Uyarısının Kaybı: Yeni bir siklusun başlayabilmesi için seks steroidlerinin kandaki miktarları en alt düzeye inmekte ve böylece siklusun başlangıcındaki ilk olay olan FSH artışı olabilmektedir. Bu kritik dönemde yüksek düzeyde östrojen varlığının devam etmesi, folikül büyümesi ve olgunlaşması için yeterli düzeyde FSH uyarısının oluşmasına izin vermeyerek yeni bir siklusun başlamasını bozacaktır. Kandaki östrojen düzeyinde gerekli azalmanın oluşabilmesi için östrojenin sekresyonunun azalması, klirens ve metabolizmasının normal şekilde sürmesi ve gonadlar dışı kaynaklardan dolaşıma önemli miktarda östrojen girmemesi gereklidir.

Sürekli Östrojen Sekresyonu: Seks steroidlerinin sürekli sekresyonuna bağlı anovülasyon için en sık rastlanan örnek gebeliktir. Nadiren bir over veya sürrenal tümöründen de sürekli olarak yüksek miktarda östrojen salgılanabilir. Böyle bir hasta anovülasyon veya amenore yakınmasıyla doktora başvurabilir.

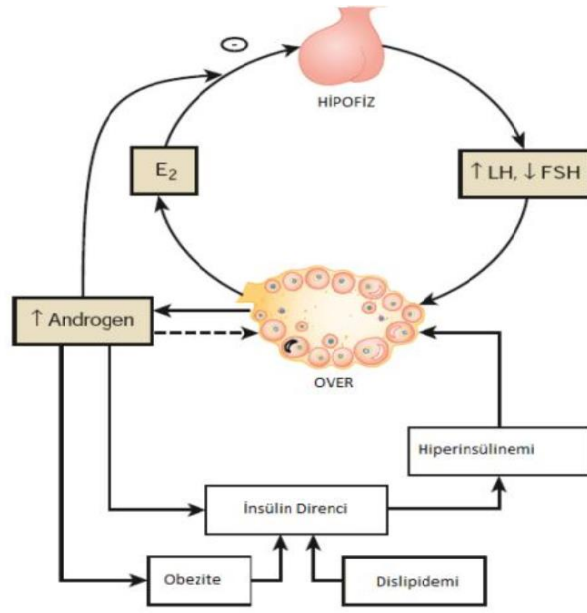
Anormal Östrojen Klirensi ve Metabolizması: Tiroid veya karaciğer hastalıkları gibi hallerde östrojen klirensi ve metabolizmasında bozulma olabilir. Bu nedenle anovülasyonun ayırıcı tanısında dikkatli bir anamnez ve fizik muayene önem taşımaktadır. Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi çeşitli steroidlerin metabolik klirenslerini değiştirmenin yanı sıra periferide birbirine çevrilme hızlarını da değiştirerek anovülasyona neden olabilmektedir. Anovulatuar ve amenoreik kadınlarda prolaktin düzeylerinde yükselme ile birlikte görülebilen hipotiroidinin belirlenebilmesi için TSH düzeyinin ölçülmesi gereklidir.

Ekstraglandüler Östrojen Sentezi: Kandaki östrojen düzeyine ekstraglandüler katkı bazen önemli oranlarda olabilmektedir. Sürrenal bezi dolaşıma değerlendirmeye

alınabilecek düzeyde östrojen salgılanmamakla birlikte indirekt olarak toplam östrojen düzeyine katkıda bulunmaktadır. Bu da 19 karbonlu androjenik prekürsörlerin ve özellikle androstenedion'un ekstragonadal olarak periferide östrojene dönüşümü ile gerçekleşmektedir. Bu şekilde psikolojik veya fiziksel stres sürrenalenden östrojenik prekürsör salgısını arttırabilmekte, daha sonra bu prekürsörün östrojene çevrilmesi ile menstrüel siklusun yeniden başlayabilmesi için kandaki östrojen düzeyinin azalması gereken bir dönemde östrojen düzeyi yüksek kalabilmektedir. Yağ dokusu androstenedion'u östrojene dönüştürebildiğinden vücut ağırlığı arttıkça bu dönüşüm oranı da artmaktadır(41). Bu mekanizma, obezite ile anovülasyon arasındaki bilinen ilişkiyi açıklayan mekanizmalardan bir tanesidir.

LH Uyarısının Kaybı: Gonadlardan östrojen salgısı her zaman tamamen ortadan kalkmamaktadır. Ancak gonadal disgenezi ve over yetmezliği mevcut olan hastada hiç östrojen salgısı mevcut olmadığından amenore ve infertilite oluşacaktır. Klinisyen en sık olarak gonadotropin ve östrojen salgısı mevcut olan ancak ovülasyon oluşmayan hastalarla karşılaşmaktadır. Siklus ortasında gonadotropin artışını uyararak kritik östradiol düzeyine ulaşamamasının nedeni steroid sentezinde nisbi bir yetmezlik olabilir. Perimenopozal kadın, kalan yaşlı foliküllerinde steroidlere karşı duyarsızlığı yansıtan terminal bir anovülasyon dönemine girmektedir. Bu yetmezlik intrinsek folikül zayıflığına veya folikül-gonadotropin ilişkisinde bozukluğa bağlı olabilir. Her iki durumda sonuç aynıdır, siklus ortasında uygun zamanda gerekli östradiol düzeylerine erişilemez.

Normal kadınlardaki düzeylerle karşılaştırıldığında, sürekli anovülasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH ortalama LH konsantrasyonları fakat düşük veya normal alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur. LH düzeylerindeki yükselme kısmen, hipofiz releasing hormon uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlıdır. LH salınımının amplitüd ve frekansındaki (daha fazla amplitüdündeki) artış, bu duyarlılığın fazlalaşması sonucunda oluşmaktadır(42-43-44). Bu düşünce, yüksek östrojen düzeylerinin ön hipofizden LH salgısında artış ve FSH salgısında baskılanmaya yol açtığı şeklindeki görüşleri desteklemektedir.



Şekil 2: Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojik Konsepti

2.5.2. Abartılmış Adrenarj

Sürekli anovülasyon mevcut olan hastalarda hem östrojen, hem de androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup bunlar LH uyarısına dehidroepiandrosteron bağımlıdır(45-46). Dolaşımda DHEAS, testosteron, 17-hid-androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHA), 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ve östron düzeyleri yükselmektedir(47). Testosteron, androstenedion ve DHA doğrudan over tarafından salgılanırken DHEAS nin tamamına yakını sürrenal tarafından salgılanmaktadır.

Aşağıdaki gözlemler sonucunda polikistik overlere sahip kadınlarda GnRH agonistleri kullanılabilmektedir(48-49).

1. Androstenedion ve testosteron düzeylerindeki artışların hemen hemen tamamı over kaynaklıdır.
2. 17-OHP'daki artış over kaynaklıdır.
3. DHA, DHAS ve kortizol salgısındaki artışlar kısa süreli GnRH agonisti tedavisinden etkilenmemektedir.

Ancak DHAS düzeyleri artmış olan olgularda (polikistik overli olguların %50 kadarında) uzun süreli GnRH agonisti tedavisi ile DHAS düzeylerinde azalma sağlanmıştır(49-50). Sürrenallerden aşırı androjen üretiminin bazı kadınlarda P450c17 (17,20 liyaz)'ın hiperaktivitesine bağlı olduğu, diğerlerinde ise anovülatuar hormonal hale karşı edinilmiş bir cevap olduğu öne sürülmektedir(51-52).

Overler artmış miktarda östrojen salgılamamakta ve östradiol düzeyleri erken foliküler fazdaki konsantrasyonlara eşdeğer bulunmaktadır. Dolaşımdaki östron düzeyi hafif yükselmiştir. Total östrojendeki artış, fazla miktardaki androstenedion'un östron'a dönüşmesinden kaynaklanmaktadır. Bu, overlerden hiç östrojen salgısı olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Hem östron hem de östradiol, düşük miktarda olmakla birlikte hatırı sayılır düzeyde salgılanmaya devam etmektedir(53).

FSH düzeyleri tam bir supresyona uğramadığından sürekli olarak follikül büyümesi uyarılmakta, fakat foliküller tam olgunluğa erişmemekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Tam büyüme potansiyeli belirlenememesine rağmen, foliküllerin yaşam süresi, 2-6 mm. çapında (bazen 15 mm'ye kadar büyüebilmekte) çok sayıda folikül kistleri şeklinde birkaç aya kadar uzayabilmektedir. Bu foliküller, genelde yüksek LH'nin etkisiyle luteinize olmuş hiperplazik teka hücreleri ile çevrilmiştir. Gelişmenin çeşitli dönemlerinde foliküler doku birikimi, gonadotropin uyarısına karşılık artmış ve nisbeten sabit bir steroid cevabı oluşmasına yol açmaktadır. Bu durum süreklilik göstermekte, bazı foliküller atreziye uğrarken, benzer şekilde sınırlı büyüme potansiyeline sahip yeni foliküller hemen bunların yerini almaktadır.

Folikül atrezisi sonucu ortaya çıkan doku da overin stroma bölümüne katkıda bulunmaktadır. Folikülde steroid sentezine ilişkin iki-hücre teorisine göre atrezi sırasında granuloza tabakasında dejenerasyon olmakta ve sonuçta overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle, fonksiyon gören bu stroma dokusunun, normal olarak teka hücrelerinin ürünleri olan androstenedion ve testosteron salgılaması olağandır. Artmış LH düzeylerine cevap olarak androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü ile, yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraglandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü arttırırken, SHBG sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Buna

ilaveten, Seks hormon bağlayıcı globulin(SHBG)'deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır.

Artmış androjenler, over içerisinde normal folikül gelişmesinin engellenmesine katkıda bulunmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Gerçekten, kısır döngünün bir başka yönü olan lokal androjen bloku, sürekli anovülasyonun devam etmesinin ana nedenlerinden biridir. Overdeki androjen konsantrasyonları yüksek olduğunda bunlar, aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini inhibe eden 5-alfa metabolitlerine dönüşmektedir(54). Overlerde cerrahi olarak wedge rezeksiyon uygulandıktan sonra ovülatuar siklusların geri dönmesi, over içerisindeki androjen etkisinin normal siklusu engelleyen en önemli faktör olduğunu göstermektedir(55-56). Wedge rezeksiyonun başarısı çıkartılan androjen üreten doku miktarı ile doğrudan orantılıdır. Dokunun çıkartılması, yok edilmesi ana faktördür. Rezeksiyonun şekli, ya da operasyon tipi önemli değildir. Gerçekten polikistik overli anovülatuar kadınlarda unilateral ooforektomi bile ovülasyonun yeniden başlamasını sağlamıştır(57). Günümüzde laparoskopi laparatominin yerini almış, ovaryel diatermi (ovaryel drilling) sonuçları koter veya lazerle elde edilen sonuçlarla boy ölçüşür hale gelmiştir.

Hiperinsülineminin derecesi ile hiperandrojenizm arasında bir ilişki mevcuttur(58-59-60). Daha yüksek konsantrasyonlarda, insülin, tip I IGF reseptörlerine bağlanmaktadır (bu reseptörler ile insülin reseptörleri aynı yapıdadır.) Hem IGF hem de insülin, sinyallerini kendi reseptörlerinde tirozin otofosforilasyonunu başlatarak iletmektedir). Böylece, insülin reseptörleri bloke durumda ya da sayıca yetersiz olduğunda insülinin tip I IGF reseptörlerine bağlanması doğaldır. İnsülin-like growth faktör-1(IGF1)'in teka hücrelerinin LH'ya karşı androjen cevabını artırıcı etkisi mevcut olduğundan, IGF-I reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesi teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmaktadır. İnsan over foliküllerinde hem granuloza hem de teka hücrelerindeki endojen insulin-like growth factor'ün IGF-II olduğu gösterilmiştir(61). İnsan over dokusunda IGF-I aktivitesini gösteren araştırma bulguları, hem IGF-I, hem de

IGF-II aktivitesinin yapısal olarak insülin reseptörü ile aynı olan tip 1 IGF reseptörü üzerinden olabilmesi ile açıklanmaktadır.

IGF reseptörü yolu ile açıklama çekici gelse de elde edilen bulgular başka bir yolu göstermektedir. Ovaryel androgen sentezini uyarırken insülin kendi reseptörünü kullanmaktadır. İnsülin steroidogenezi uyarmak için inosital fosfoglikan üzerinden glukoz transportundan farklı bir sinyal sistemi kullanmaktadır(62). Bu yolda insülin IGF reseptörüne değil, kendi reseptörüne bağlanmaktadır. Bu, in vitro araştırmalarda hem granuloza hem de teka hücrelerinde gösterilmiştir(63-64).

Artmış insülin, seks steroidleri üzerinde bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe etmektedir(65). İn vitro çalışmalarda hem insülin hem de IGF-I'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir(66-67). Vücut ağırlığı ile dolaşımdaki SHBG düzeyleri arasındaki ters ilişkinin mekanizmasının bu inhibisyon olduğu bugün anlaşılmış durumdadır. SHBG, insülin tarafından regüle edildiğinden vücut ağırlığı ve yağ dağılımı ne olursa olsun düşük SHBG düzeyi insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır(68). Tabii ki SHBG'nin azalması daha fazla östrojen ve androgenin biyolojik etkinlik göstermesini sağlamaktadır. Kanda SHBG düzeyinin düşük bulunması insülin rezistansını kanıtlayan basit ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmiştir(69).

2.5.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin rezistansı; verilen belli bir insülin miktarına karşı alınan normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. İnsülin tarafından uyarılmış glukoz alınınının azalması oldukça sık görülen bir durumdur. Aslında bu durum, geçmişte X sendromu olarak bilinen, günümüzde metabolik sendrom adı verilen sendromun bir parçasıdır(70-71). Metabolik sendrom, insülin rezistansı ve obezitenin yanında aşağıdaki klinik karakterlerden 3 ya da fazlasını içermektedir:

Hipertansiyon	130/85 mmHg veya daha yüksek
Trigliserid düzeyleri	150 mg/dl veya daha yüksek
HDL-kolesterol düzeyleri	50 mg/dl'den az
Abdominal obezite	Bel çevresi 35 inch 'den az
Açlık kan şekeri	110 mg/dl veya daha fazla

İnsülin rezistansı gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır: periferik hedef dokunun rezistansı, karaciğerde klirensinin azalması veya pankreasda duyarlılığın

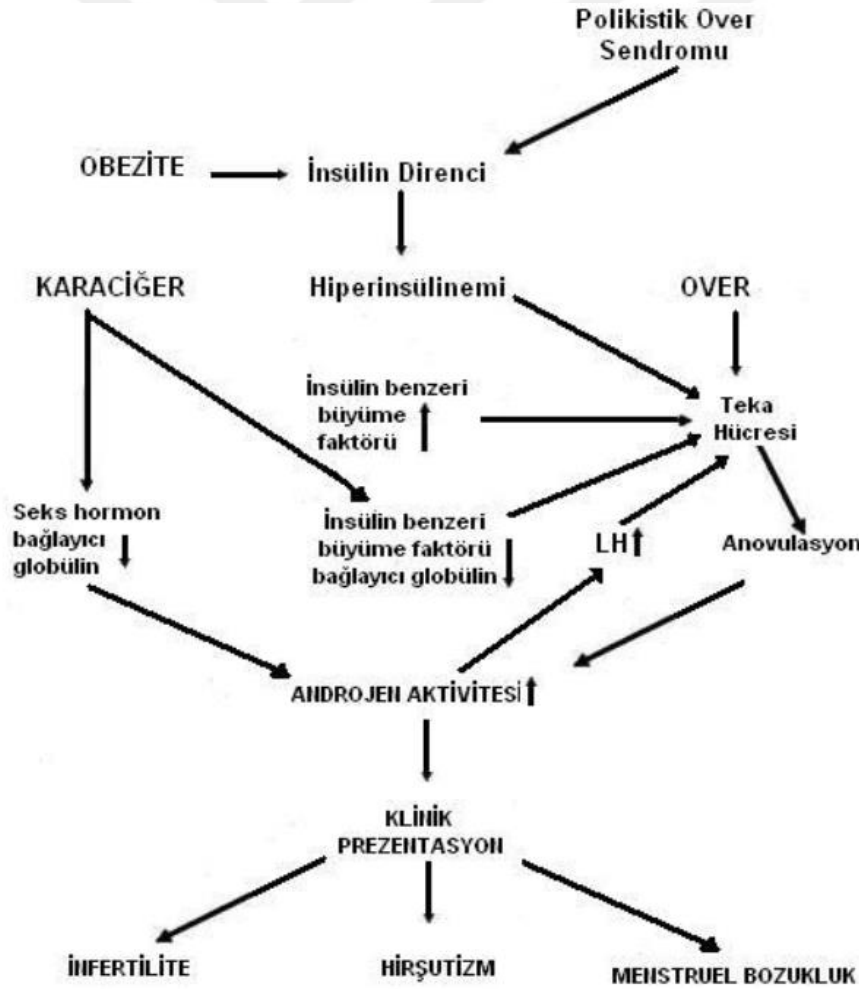
artması. Öglisemik klamp tekniği, glukoz infüzyon hızı ile glukoz kullanımının eşit olduğu sabit bir normal glukoz düzeyi sağlamaktadır. Ortama insülin eklenerek glukoz alınımı ölçülmektedir (daha fazla insülin eklenmesi gerektiğinde periferik rezistansın daha fazla olduğu anlaşılmaktadır). Bu teknik kullanılarak yapılan araştırmalarda hiperinsulinemi mevcut olan hiperandrojenik kadınlarda periferik insülin rezistansı mevcut olduğu gösterilmiş, ayrıca bu hastalarda karaciğerde insülin ekstraksiyonunda azalmaya bağlı olarak insülin klirensinin de azaldığı belirlenmiştir(72-73).

İnsülin rezistansı mevcut olan hastalarda (glukoz toleransında bozukluk veya diabetes mellitus varlığında) klinik bulgular hedef dokudaki insülin rezistansının pankreas tarafından kompanse edilip edilemediğine göre değişmektedir. Başlangıçta kompensasyon etkin olup tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. Birçok hastada pankreasın beta hücreleri sonunda bu tempoya cevap verememekte, insülin düzeylerindeki azalma önce glukoz toleransında bozulmaya yol açmakta, daha sonra tip 2 insüline bağımlı olmayan diabet gelişmektedir. Polikistik overli kadınlarda beta hücrelerindeki disfonksiyon glukoz intoleransı gelişmeden de belirlenebilmektedir(74).

Polikistik overli kadınlarda periferik insülin rezistansının reseptör kinaz aktivasyonunun ötesinde bir defekte bağlı olduğunu ve sonuçta insülin reseptöründe spesifik olarak tirozin otofosforilasyonunda azalma olduğunu gösteren deneysel kanıtlar mevcuttur. İnsülin reseptörü üzerindeki serin ve treonin kalıntılarının fosforilasyonu sinyal geçişini azaltmaktadır. Bu hastalarda aşırı serin fosforilasyonunun (insülin reseptörüne ekstrensek bir mekanizma ile) sinyal transdüksiyonunu değiştiren bir postreseptör defekt olduğu bildirilmiştir(75-76). İnsülin reseptörünün beta zincirinin ve aynı zamanda sürrenal ve overdeki P450c17 Serin fosforilasyonunu (serin fosforilasyonun nedeni tam olarak bilinmemekte ancak genetik nedenli olduğu düşünülmektedir) hem hiperinsülinemi, hem de hiperandrojenizmin birlikte oluşunu açıklamaktadır (serin fosforilasyonu 17,20-lyase aktivitesini ve androjen sentezini arttırmaktadır). Basitçe ifade etmek gerekirse tirozin yerine serin fosforilasyonu glukoz transportu için "off", P450c17 enzim aktivitesi için ise "on" bir mekanizmadır. Fosforilasyondaki bu değişiklik reseptör

sayısı ya da fonksiyonlarında bir değişikliğe neden olmaz, glukozun taşınmasındaki insülin sinyal bozukluğu postreseptör probleme bağlıdır.

Farelerde insülin ve leptin düzeyleri arasındaki sıkı ilişki bilindiğinden, polikistik overli kadınlarda hiperinsülineminin yanında leptin düzeylerinin de incelenmesi güncel bir konudur. Vücut ağırlığına göre kontrollü çalışmalarda polikistik overleri mevcut olan ve olmayan kadınlar arasında leptin düzeyleri açısından farklılık bulunmamıştır(77-78). Polikistik overli kadınlarda leptin ile vücut ağırlığı, özellikle vücut yağ miktarı arasında ilişki vardır. Farelerdekinin aksine bu kadınlarda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı leptin düzeylerini etkilememektedir.



Şekil 3: İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin PCOS'daki Rolü

2.5.4. Steroidogenez Değişiklikleri

Popüler bir hipotez, bu ovaryel hiperandrojenik durumu, spesifik olarak hem 17 alfa hidroksilaz, hem de 17,20 liyaz aktivitesinden sorumlu olan P450c17 enziminin disregülasyonunun bir sonucu olarak izah etmektedir(79). Bu enzimin anormal şekildeki hiperaktivitesi overler ve sürrenallerde steroid sentezindeki değişikliğin nedeni olarak görülmüştür. Gerçekten bu klinik problemde sürrenal bez de işin içindedir. Hemen hemen tümü sürrenal bezinde sentez edilen DHEAS'nin kan düzeyindeki artış bu probleme sürrenal katkısının kanıtıdır. Anormal enzim aktivitesinin anovülatuar disfonksiyonel halin nedeni mi olduğu, yoksa sonucu olarak mı geliştiğini anlamak zordur. Hirsutizmli 92 kadında ACTH uyarısına steroid cevabı P450c 17'deki anormallik ile uyumlu bulunmamıştır(80). Uyarıya overlerin ve sürrenallerin verdikleri cevapların ölçüm sonuçlarıyla ilişkili olabilecek belirgin bir P450c17 anormalliği belirlenmemiştir(81). Polikistik overli anovülatuar kadınların genetik tetkiklerinde P450c17 geninin promotor veya coding bölgelerinde seri halinde değişiklikler belirlenmemiştir(82). Bizim görüşümüze göre daha doğrudan ve klinik açıdan kabul edilebilir konsept, enzim değişikliklerinin disfonksiyonel halin bir sonucu olarak geliştiğini kabul etmektir.

2.5.5. Obezite

Anovülasyon ve polikistik overleri mevcut olan kadınlarda %35-60 oranında obezite mevcut olduğu bildirilmektedir(83-84).

Obezite, normal ovülasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzeltilmektedir:

1. Periferide androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış.

2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma.

3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış(45-83).

Aşın kilolu, hiperandrojenizimli anovülatuar kadınların vücudunda karakteristik bir yağ dağılımı görülmekte ve buna android obesite adı verilmektedir. Android obezite, karın duvarında ve viseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır(84-85).

Vücutta merkezi (android) obezite varlığında, hipertansiyon ve olumsuz kolesterol-lipoprotein profilleri gibi kardiovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir. Bel/kalça oranı(BKO) 0.85'den fazla olduğunda android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Adolesan çağda aşın kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir(86-87). Vücudun merkezi bölgelerde obezite mevcut olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azalması bakımından önem taşımaktadır.

Ancak hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin yalnızca fazla kilolu anovülatuar kadınlarda mevcut olduğu söylenemez. Androjen sekresyonu ve insülin rezistansında artış hem obez, hem de obez olmayan anovülatuar kadınlarda bildirilmiştir(88-89). Ancak obez olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında obez kadınlarda insülin düzeyleri daha yüksek; LH, SHBG ve İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1(IGFBP-I) düzeyleri daha düşük bulunmuştur(88-90-91). Bu nedenle bazı otoriteler polikistik overli hiperandrojenik kadınların iki gruba ayrılabilceğini ileri sürmüşlerdir: obezite, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve normal veya hafif yüksek LH düzeyleri mevcut olanlar ile LH'si yüksek, insülin rezistansı olmayan, insülin düzeyleri normal olanlar. Görüşümüze göre bu iki grup,

bir spektrumun uç noktalarını temsil etmektedir. Klinik açıdan geniş olan bu hasta spektrumunun bu şekilde bölünerek incelenmesi yapay ve yararlı olmayan bir işlemdir.

Sonuç olarak hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin obezite ile ve spesifik olarak android obezite ile birlikte açıklanması doğru değildir. Bununla birlikte android obesite varlığında spesifik olarak anovülatuar polikistik over birlikte olan abdominal yağ ile ilgili olarak hiperinsülinemi ve insülin rezistansı tabloya eklenmektedir(88-92-93). Bu nedenle aşırı kilolu olmayan anovülatuar polikistik kadınlarda insülin rezistansı bulunmayabilir, ancak aşırı kilolu anovülatuar polikistik kadınların hemen hepsinde insülin rezistansı mevcuttur.

2.5.6. Genetik faktörler

Hiperandrojenemi, anovulasyon ve polikistik overlerin ailesel olarak bir arada görülmesi bu durumun altında yatan genetik bir faktör mevcut olduğunu düşündürmektedir. Bu hastaların en azından bir bölümünde hastalığın X kromozomuna bağlı dominant bir genetik geçiş taşıdığı gösterilmiştir. Paternal geçiş gösteren hirsutizm ve oligomenorenin insidansı iki kat fazla olmasına rağmen bu hastaların fenotipik özellikleri farklılık göstermektedir(94). Öte yandan geniş aileler üzerindeki çalışmalar otozomal dominant bir geçiş olduğunu ve erkeklerde fenotip olarak prematür kellik görüldüğünü ortaya çıkarmıştır(95-25)

Hiperinsülinemi ile hiperandrejenizm arasındaki güçlü ilişki de insülinin overdeki androjen yapımı üzerindeki uyarıcı etkisinin genetik bir faktörden etkilendiğini düşündürmektedir. Anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overlere sahip kadınların aile bireylerinden dişilerde hiperinsülinemi, erkeklerde ise prematür kellik insidansları yüksektir(96).

Anovülasyon ve polikistik overler mevcut kadınlarda yapılan ilk gen araştırmalarında insülin geni ve sitokrom p450(P450scc) geni üzerinde bir lokus bulunmuş, P450c17 üzerinde lokus bulunmuştur(97-98). Polikistik overlerle tek bir genin ilgili olduğu düşüncesinin gerçeği yansıttığı söylenemez. Çok sayıda gen bu

durumla ilgili olup metabolik bozukluğa katkıda bulunmaktadır. Örneğin; tümör nekroz faktör (TNF) reseptörü geni gibi regülatuar genlerdeki değişikliklerden etkilenen inflamatuvar sitokinlerde artış olmaktadır(99). İnsülin reseptörü tarafından uyarılan haberleşmede rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki spesifik polimorfizmlerin anovülasyon, polikistik overler ve tip 2 diabetes mellitus ile ilgili olduğu bildirilmiştir(100-101).

Bu araştırmalar otozomal dominant bir geçiş göstermekte olup klinisyenleri, teorik olarak anneler ve kız kardeşlerin %50'sinde bu bozukluğun mevcut olabileceği ailelere danışmanlık yapmaya yönlendirmektedir. Ancak genetik ve çevre faktörlerinin modifikasyonu sonucunda gerçek oran daha düşük (%20-40) olmaktadır(102-103)

2.5.7. İntraovaryan Faktörler

Folikül içindeki kritik dengelerin bilinmesi anovülasyon ile sonuçlanacak yetersizlik olasılıklarının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Lokal otokrin/parakrin faktörler folikül içerisindeki FSH reseptörlerini arttırmak suretiyle folikülün FSH'ya karşı duyarlılığını arttırarak, FSH düzeyindeki azalmaya rağmen folikülün atreziye uğramasını engellemektedir. Buna ilaveten, bu faktörler LH reseptörlerinin FSH tarafından uyarılmasını arttırarak folikülün siklus ortasındaki LH uyarısına cevap verebilmesini mümkün kılmaktadır. Aşağıdaki lokal ovaryen aktivitelerin herhangi birinde yetersizlik veya normalden sapma olduğu takdirde folikülün büyümesi durabilmekte ve ovülasyon gerçekleşmemektedir.

1. Siklusun 5 ile 7. günleri arasında dominant folikül seçilmekte ve siklusun 7. gününe kadar periferde östradiol düzeyleri önemli ölçüde yükselmektedir.

2.Dominant folikülden kaynaklanan östradiol sürekli olarak artmakta ve negatif feedback etkiyle FSH salgısı üzerinde gittikçe kuvvetlenen bir supresyon yapmaktadır.

3.IGF-I gonadotropin uyarısıyla teka hücrelerinde sentez edilmekte ve östradiol ile büyüme hormonu bu sentezi arttırmaktadır.

4.IGF-I, granuloza hücrelerinde proliferasyonu, aromataz aktivitesini ve progesteron sentezini uyarmaktadır. İnsulin-like growth factor-II'nin varlığının dominant folikülde daha fazla önem taşıdığı düşünülmektedir.

5.FSH, IGF bağlayıcı protein sentezini inhibe ederek IGF'nin etkinliğini arttırmaktadır.

6.FSH, granuloza hücrelerinde inhibin ve aktivin sentezini arttırmaktadır.

7.Aktivin , FSH reseptör sentezi, aromatisasyon, inhibin/aktivin sentezi ve LH reseptör sentezi gibi FSH etkinliklerini arttırmaktadır.

8. İnhibin, teka hücrelerinde androjen sentezini uyaran LH'nin bu etkisini arttırarak granuloza hücrelerinde aromatisasyon ile östrojene dönüşecek substrat miktarını arttırmaktadır.

9.FSH düzeylerini azaltıcı etki yapan östradiol'de folikül ortasında görülen artış LH salgısı üzerinde bir pozitif feedback etkisi yapmaktadır. Geç foliküler dönemde LH düzeyleri sürekli yükselerek teka hücrelerinde androjen sentezini uyarmaktadır.

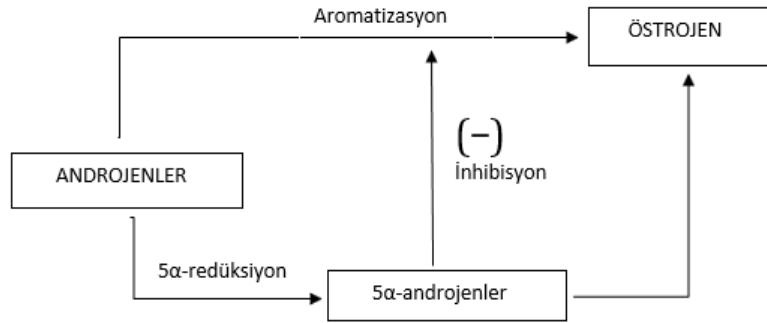
10.Östrojenin pozitif etkisi ile siklus ortasında LH kantitatif olarak artarken, yine östrojen gonadotropin molekülünün kalitesini (biyoaktivitesini) de düzeltici etki yapmaktadır.

11.FSH uyarısıyla granuloza hücrelerinden salgılanan inhibin ve daha önemsiz olan follistatin hipofizden FSH salgısını doğrudan inhibe etmektedir.

12. FSH, granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin görünmesini uyarmaktadır.

Morfolojik gelişme ile hormonal uyarı arasında kesin bir koordinasyon gereklidir. Bu dengeyi bir infeksiyon olayı, endometriosis varlığı, tropik hormon reseptörlerinde anormal kalitatif ve kantitatif değişiklikler (Over duyarsızlığı) bozabileceği gibi, gonadotropinlerin moleküler yapısının uygun olmaması da (glikojenik hormonların

heterojenitesi) biyolojik etkilerin bloke olmasına neden olabilmektedir.



Şekil-4 Overyan Folikül İçerisindeki Androjen Konstrasyonu

FSH uyarısıyla oluşan aromatazasyonda substrat görevi yapan androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini arttırmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda granuloza hücreleri androjenleri, daha etkin olan ve östrojene çevrilemeyen 5 alfa türevlerine dönüştürmekte, ayrıca aromataz aktivitesini ve FSH'nin LH reseptörlerini uyarmasını inhibe edebilmektedir.

Böylece lokal androjen konsantrasyonunun kritik bir sınırın üzerine çıkması halinde dominant folikül oluşumu engellenmekte ve folikül atreziye uğramaktadır. Bu olay, normal siklusda yalnızca bir folikülün ovülasyon aşamasına kadar gelmesinin sağlanması bakımından önemlidir. Ancak aşırı androjen konsantrasyonları (kaynağı ne olursa olsun) normal siklus oluşumunu bozmakta ve kronik anovülasyona neden olabilmektedir(40).

2.6. Klinik Bulgular

Polikistik over sendromu genellikle menarş döneminden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır(104). Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları ve akantosis nigrikans da saptanabilir.

Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları	Görülme sıklığı
Hirsutizm	% 60- 90
Oligomenore	% 50- 90
Polikistik over morfolojisi	% 50- 75
İnfertilite	% 55- 75
Obezite	% 40- 60
Amenore	% 25- 50
Disfonksiyonel uterus kanaması	% 30
Akne	% 25

Tablo 2: PCOS Belirti ve Bulguları

2.6.1 Menstrüel Bozukluk

PKOS'ta menstrüel bozukluk, düzensiz, uzun aralıklarla adet kanaması olması ya da adet kanamasının olmaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Anovulatuvar kanamalar için tipik olan, premenstrüel semptomların öncülük etmediği 'beklenmeyen, tahmin edilemeyen' kanamalar görülür. Kanama miktarı genellikle fazla değildir, ancak belirgin endometrial hiperplazi gelişen hastalarda anemi, ortostatik hipotansiyon gelişecek kadar kanama görülebilir. Oligomenore, peripubertal başlangıçlıdır ve menarştan itibaren yılda 8'den az adet görme ya da siklus 35 günden uzun olması şeklinde tarif edilmiştir. Amenore ise, gebelik yokluğunda, 3 ay ya da daha fazla süre menstruasyon kanamasının olmamasıdır (105). Yaklaşık %20 oranda amenore görülürken, %5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir (106).

Anovulatuvar kadınlarda midfoliküler dönemde LH (ve muhtemelen GnRH) pulsatif frekansları ile amplitüdü normal kadınlara oranla daha yüksektir(107). Nalokson'a

cevapta farklılık bulunmadığından merkezi opioid tonus baskılanmış görünmektedir(108). Gerçekten, GnRH'in pulsatil salgılanmasındaki artışın nedeninin progesteronun mevcut olmaması nedeniyle hipotalamik opioid inhibisyonunda azalmaya bağlı olduğu söylenebilir(109).

PKOS'da disfonksiyonel uterin kanamanın nedeni kronik anovulasyona bağlı östrojen miktarının artması ve östrojenin progesteron ile karşılanamamasıdır. Yüksek ve sabit östrojen düzeyleri endometriumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına neden olur, progesteron olmadığı için de endometrium stromal desteği sağlanamaz, kanamaya meyilli bir endometrium tabakası meydana gelmektedir(104).

2.6.2 Hiperandrojenizm

Glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk defa 1921 'de Archard'in sakallı diabetik bir kadını sunduğu meşhur yayını ile bildirilmiştir(110). Günümüzde polikistik overlerle insülin rezistansında artış arasındaki ilişki artık iyi bilinen bir gerçektir. Hiperinsulineminin klinik olarak anovülatuar hiperandrojenizm ile birlikte olması dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı etnik gruplarda rastlanan bir durumdur(111-112).

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarının çoğunluğunda periferik insülin rezistansı mevcuttur ancak insüline rezistan kadınların hepsi hiperandrojenik değildir. Androjenlerin hiperinsülinemiye uyardıklarını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte özellikle GnRH agonisti ile over fonksiyonlarının durdurulduğu deneylerde hiperinsülinemi veya insülin rezistansının değişiklik göstermemesi, hiperinsülineminin primer faktör olduğunu destekler niteliktedir. Bu bulgu, insülin etkinliğindeki değişikliğin androjenlerdeki artıştan önce olduğunu göstermektedir. Gerçekten hiperinsülineminin hiperandrojenizme yol açtığını düşündüren birçok neden vardır:

1. Polikistik overli kadınlara insülin verildiğinde dolaşımdaki androjen düzeyleri artmaktadır(113).

2.Hiperandrojenik kadınlara glukoz verildiğinde dolaşımda hem insülin hem de androjen düzeyleri artmaktadır(114).

3.Kilo kaybı hem insülin hem de androjen düzeylerini azaltmakta, IGFBP-I düzeylerini arttırmaktadır(115).

4.İnsülin in vitro olarak teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmaktadır(116-117).

5.Polikistik overli kadınlarda deneysel olarak insülin düzeyleri azaltıldığında androjen düzeyleri de azalmaktadır(118-119).

6.Polikistik overli şişman kadınlarda GnRH agonisti tedavisiyle androjenler normale indirildiğinde glukoz tolerans testindeki anormal aşırı insülin cevabı aynı şekilde devam etmektedir(120-121).

7.Hiperandrojenizm, oral kontraseptif, cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik over koterizasyonu ile düzeltildikten sonra insülin rezistansı ile anormal lipid ve lipoprotein düzeyleri normale dönmemektedir(122).

Ancak antiandrojen tedavisi ve uzun süreli androjen supresyonu insülin rezistansının derecesini hafifletebilmektedir(123-124). Bununla birlikte bu etki çok kuvvetli olmayıp hafif hiperinsülinemili zayıf hastalarda daha belirgin olmaktadır.

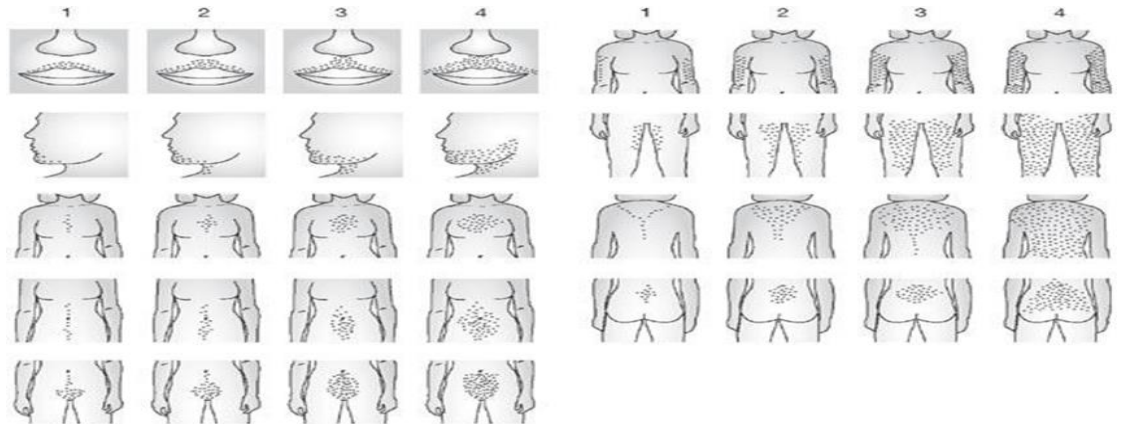
Androjen fazlalığı; hiperandrojenemi, hirsutizm, akne ve alopesi ile kendini gösterir. Hiperandrojenemi, PKOS'lu hastaların %60-80'inde gözlenir (112).

Hiperandrojenizmin tespitinde testosteron, androstenedion ve DHEA-S ölçümü günümüzde kullanılabilen yöntemlerdir . Testosteron dolaşımda serbest, albumine zayıf bağlı ve SHBG'ye bağlı olarak taşınır. Biyolojik olarak aktif kısmı albumine bağlı ve serbest olan formlardır. PKOS hastalarında serbest testosteron, eşlik edebilecek SHBG düşüklüğü nedeniyle total testostere göre daha sık yükselir. Bu açıdan daha duyarlı bir işaretleyici olduğu düşünülse de (125), ölçüm için en uygun yöntem olan denge analizi yöntemi komplike, pahalı ve emek isteyen bir yöntem olduğundan, serbest testosteron ölçümü kullanılmamaktadır (126).

Serum total testosteron (TT) düzeyi overyan hiperandrojenizm ve DHEA-S ise adrenal hiperandrojenizm için bir belirteçtir. Kadınlardaki hirsutizmin nedeni %70 oranında PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenler (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu ve tiroid disfonksiyonu) ekarte edilmelidir (127).

PKOS'lu hastalarda androstenedion ve DHEAS düzeyleri de artmıştır; ancak bu düzeylerin etnik gruplarda farklılık olması dışında klinik açıdan çok değerleri yoktur (128).

Hirsutizm; kadınlarda terminal kılların erkek tipi dağılım oluşturacak şekilde aşırı büyümesidir. Hiperandrojenizmin en sık karşılaşılan klinik görünümüdür (129). PKOS'lu olanlarda %70, olmayanlarda %10 civarında görülür (130). Yaş, etnisite ve 5- α redüktazdaki genetik varyasyonlar kıl büyümesinde etkindir. Doğu Asyalı kadınlarda benzer androjen konsantrasyonlarına rağmen Avrupa ve Amerikalılara göre daha az tüylenme gözlenmiştir (131). Hirsutizmin değerlendirilmesinde subjektifliği ortadan kaldırmak adına modifiye FerrimanGallwey (mFG) skorlama sistemi geliştirilmiştir. Vücudun 9 alanındaki tüylerin, gelişimlerine göre 0-4 arasında puanlandırılmasıyla elde edilir ve hirsutizm eşiği çeşitli çalışmalarda ≥ 5 -8 olarak kabul edilmiştir (132). Ancak bu yöntemle de subjektivitenin önüne yeteri kadar geçilememiştir. *Wild ve ark.* yaptığı bir çalışmada, aynı 21 kadını değerlendiren 3 farklı klinisyen arasında 10 puana kadar farklı sonuçlar elde edilmiştir (133).



Şekil 5: Ferriman Gallwey Skorlaması

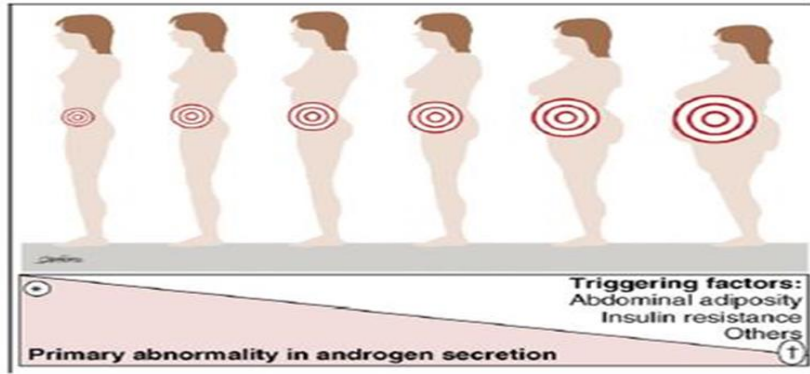
Akne; daha çok genç PKOS'lu kadınlarda üçte bir oranında görülür. Androjenler yağ üretiminin artırılması ve bu sayede bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlayarak akne oluşumuna katkıda bulunur. Alopesi de androjen ilişkili olmasının yanında (134) demir eksikliği, yaşlanma vs. gibi nedenlerle de kadınlarda görülebilir (135). Akne ve alopesi, PKOS'lu kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, özellikle tek başlarına olduklarında hiperandrojenizm için güvenilir bulgular değildir (136).

2.6.3 Obezite

Obezite, ölçülen vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığının %20 üzerinde olmasıdır. VKİ 30 kg/m²'nin üzerinde olması olarak da tanımlanabilir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %42'si obez, %24'ü kilolu (VKİ: 25-29.9 kg/m²) bulunmuştur (137). PKOS'ta obeziteden bağımsız bir şekilde belirgin visceral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle, kontrol obezlere göre BKO daha yüksek bulunmuştur (138). Bu yağ dağılım paterni 'Android Obezite' olarak adlandırılır ve diğer hiperandrojenizm yapan durumlarda, diabetes mellitusta (DM) ve hiperlipidemide görülebilir. Jinekoid Obezite'de yağ birikimi özellikle kalça ve uyluk bölgesinde olur ve sonuç olarak bunlarda BKO genellikle 1'den küçüktür. Bu iki obezite şeklinin ayırımında BKO kullanılmaktadır. Bu oran, 0.85 üzerinde ise android obezite, altında ise jinekoid obezite olarak değerlendirilir (139). PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'daki obezite android tipte obezitedir. Bu tip obezitede karın duvarında, visceral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (140,11,141). Zayıf PKOS'lularda serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmakta ve GH, FSH ile sinerjik

etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısıyla teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (141). Obezitenin varlığı PKOS'ta görülen klinik özellikleri etkileyen fonksiyonel anormalliklere neden olabilir. Bu durum PKOS'tan bağımsız olarak obezite ilişkili insülin direnci ve bunun sonucu olan hiperinsülinemi için de geçerlidir. Obezite periferal aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünü artırır, karaciğerden SHBG yapımını azaltarak, serum serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin yükseltir ve overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artışa neden olur (142).

Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. İnsülin direnci hem zayıf hem obez PKOS'larda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. PKOS'lu hastaların ağırlıklarının %10-15'ini verdiklerinde adetlerinin başladığı görülmüştür (143).



Şekil 6: Android Tip Obezite

2.6.4 İnfertilite

PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. İnfertilite nedeni ile başvuran anovulatuvar kadınların % 75-80'i PKOS'dur (114). Anovulasyon dışında erken gebelik kaybı da infertilite nedeni olabilmektedir (136).

Folikülogenezis ve folikül matürasyonu ekstraoveryan ve intraoveryan faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, folikül sıvısındaki birçok mediatör

dengeinin bozulması sonucu anovulasyona neden olmakta veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sorun oluşturmaktadır (145).

Polikistik overlerde folikül sıvısında daha fazla IGF bağlayıcı protein kapasitesi IGF lerin folikül içindeki biyolojik etkinliklerinin azalmasına yol açmaktadır(146-147). Bu bulgular paradoksal gibi görünse de (dolaşımda artmış IGF etkinliğine karşılık folikül içinde azalmış IGF etkinliği) IGF yoluyla teka androgen sentezinin artması, FSH sisteminde folikül olgunlaşmasının bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Polikistik overlerin bu karakteristik özelliklerinin primer olmaktan çok, anovulasyon, hiperinsülinemi ve androgenlerdeki artışa sekonder olarak geliştiği düşünülmelidir. Anovülatuar ve polikistik kadınlarda klomifen sitratin ovülasyon indüksiyonundaki etkinliğinde klomifenin insülin rezistansını değiştirmeden dolaşımdaki IGF-I'i azaltması, IGH3P-I'i ise arttırması rol oynamaktadır(148)

2.6.5 Akantozis Nigrikans

Akantozis Nigrikans ense, parmak araları, deri kıvrımları, diz ve dirsek gibi basıya maruz kalan bölgelerde simetrik, koyu, ipeksi plaklar şeklinde görülür. Akantozis Nigrikans, epidermal hiperkeratoz ve dermal fibroblast proliferasyonu ile meydana gelir. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur. Hiperandrojenemik kadınların %5–50'sinde görülen Akantozis Nigrikans hiperinsülineminin şiddeti ile doğru orantılı olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperinsülineminin regülasyonu ile birlikte koyu renk giderek açılır.(149)

Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİR-AN (Hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrigans) sendromu olarak adlandırılır (150).

2.6.6 Ultrasonografide Overlerde Polikistik Görünüm

Polikistik over genellikle normalden büyük olup sedefi beyaz renkte bir kapsül ile karakterizedir. Yıllar boyunca yanlış bir şekilde, bu kalın kapsülün ovülasyonu engelleyen bir bariyer olduğuna inanılmıştır. Polikistik overin ovülasyonun ortadan kalkması ve

sürekli anovülasyon gelişmesinin bir sonucu olduğu şeklindeki kavram günümüz için geçerlidir. Overin özellikleri de bu fonksiyon bozukluğunu yansıtmaktadır(151).

1. Yüzey alanı iki kat, ortalama hacmi 2-8 kat artmıştır.

2.Aynı sayıda primordial folikül mevcuttur. Ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış folikül (sekonder folikül dönemine kadar) sayısı normalin iki katıdır.

3.En dıştaki tunikanın kalınlığı %50 artmıştır.

4.Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır. Stromadaki artış hem teka hücrelerinin hiperplazisine, hem de aşırı sayıda folikül matürasyonu atrezisine bağlıdır.

5.Over hilus hücre toplulukları (hiperplazi) normalden 4 kat fazladır.

Hipertekozis terimi ile over stromasında dağınık şekilde yerleşmiş, luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları kastedilmektedir. Polikistik overlerdeki histolojik bulguların aynısı ile karakterizedir(152). Klinik tablodaki daha yoğun androjenizasyonun nedeni daha fazla androjen sentezinin mevcut olmasıdır. Bu durum, daha düşük LH düzeyleri ile karakterizedir. Daha yüksek olan testesteron hormonunun hipotalamus-hipofiz düzeyinde östrojen etkisini bloke etmesinin LH düzeyinde azalmaya neden olması mümkündür(153). Hipertekozisi de sürekli anovülasyonun daha kuvvetli bir sonucu olarak düşünmek mümkündür(154).İnsülin rezistansı, hipertekozisindeki artış ile paralel bir artış göstermektedir. İnsülin ve IGF teka interstisyel hücrelerinin proliferasyonunu uyardığından hiperinsulinemi hipertekozisi uyaran önemli bir faktör olmaktadır(155).

Polikistik overin tipik histolojik özellikleri her büyüklükteki overde görülebilmektedir. Bu özelliklerin oluşması için belirli bir zamanın geçmesi gerekli olup ancak anovülasyon uzun süre devam ettiğinde overlerin büyüdüğünü bilmek gerekir. Overlerin büyümüş olması çok önemli bir bulgu olmayıp polikistik over tanısı koyulması için yeterli bir bulgu da oluşturmamaktadır. Bu klinik problemi anlayabilmek için her ay tekrar eden normal ovulatuvar fonksiyondaki bozulmanın kavranması gereklidir. Spesifik bir fizyopatolojik defekt mevcut değildir. Kronik şekilde yükselmiş östrojen etkisine

hipotalamus-hipofiz cevabı oluşmaktadır. Normalden farklı olan durum, hangi nedenle olursa olsun, ovülasyonun gerçekleşmemesi sonucunda androjenlerin artarak birikmesi ile ortaya çıkan fonksiyonel düzen bozukluğudur. Bu nedenle polikistik overler, dışarıdan gelen androjenlerin (156-157) overin androjen salgılayan tümörlerinin (158-159), hatta kadından erkeğe dönüşen transseksüellerde uygulanan eksojen androjenlerin etkisiyle de oluşabilmektedir(160).

Steroid sentezindeki iki hücre teorisi esas olarak alındığında fonksiyonel problemi anlamak mümkün olmaktadır. Foliküller, büyüme ve gelişmeleri için şart olan mikro çevrelerindeki androjen üstünlüğünü östrojen üstünlüğüne dönüştürememektedirler(43). Polikistik overlerde folikül sıvısındaki IGFBP miktarlarının atretik foliküller ile aynı düzeyde olduğu, IGFBP-2 ve IGFBP-4'ün daha yüksek olduğu görülmektedir(146-147). Bu durumda IGF-I ve IGF-II etkinliği sınırlanmakta, aromataz aktivitesi azalmakta ve mikro çevrede androjen üstünlüğü hüküm sürmektedir. Ancak polikistik overlerdeki granuloza hücreleri ile atretik foliküllerdeki granuloza hücreleri arasında önemli farklılıklar vardır. Polikistik overlerdeki granuloza hücreleri FSH'ya karşı çok duyarlı iken atretik foliküllerin granuloza hücrelerinde bu duyarlılık görülmez(161). Böylece polikistik overlerdeki granuloza hücreleri apoptotik (atretik) olmayıp yalnızca gelişim sürecinde duraklamış, FSH uyarısına cevap verme yeteneğine sahip hücrelerdir(162-163). Teka hücreleri hiperstimüle haldedir. (164).

Ortaya çıkan fonksiyonel tablo (cevapsız granuloza hücreleri ve çok aktif teka hücreleri), morfolojik olarak granulozanın az gelişmiş, tekanın ise hiperplazik ve luteinize hücre yapıları ile uyumludur. Polikistik overlerdeki küçük foliküllerden alınan granuloza hücreleri çok düşük miktarda östradiol salgılamakta, ortama FSH veya IGF-I eklendiğinde östrojen salgıları dramatik bir şekilde artmakta, FSH ve IGF-I birlikte eklendiğinde sinerjistik etki olduğu görülmektedir(165-166). İki hücre teorisi düşünüldüğünde, bu durumun FSH uyarısına cevap alınmasında bir blokaj sonucu geliştiği (muhtemelen çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle), steroid sentezinde bir enzim defektinin söz konusu olmadığı söylenebilir. Bu nedenle tedavide başarı, FSH düzeyini arttırarak (klomifen ile) veya androjenleri arttırarak (wedge rezeksiyon ile) FSH/androjen oranının

yükseltilmesine, böylece granuloza düzeyinde androjen blokunun kırılmasına bağlıdır. Bu başarıldığında aromatzasyon oluşmakta ve mikro çevrede östrojen hakimiyeti kurulmaktadır. Polikistik overlerde anovülasyon fonksiyonel bir bozukluk olduğundan bu hastalarda spontan olarak ovülasyonun oluşabilmesi sürpriz değildir. Gerçekten bu olgularda farkına varılmadan ovülasyon oluşabildiğinden gebelik istenmediği takdirde kontrasepsiyon şarttır.

Ultrasonografide overlerde polikistik görünüm tanı kriterlerinden biri olmakla birlikte diğer bulguların yokluğunda polikistik görünüm PKOS tanısı koydurmaz.(167). Reprodüktif yaştaki 257 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada; ultrasonografide %23 oranında polikistik overler görülmüştür. Yine benzer şekilde PKOS'lu hastalarının bir kısmında USG'de normal overler görülmüştür (168-169). PKOS'ta overler, artmış küçük antral foliküller, kalınlaşmış kapsül altında uzanan hipertrofiye teka hücre duvarı ile karakterizedir. Her ne kadar polikistik overde folikül büyümesi durmuşsa da steroidogenez artarak devam etmektedir (170). Bu folikül büyümesinde durma tam da normalde dominant folikülün büyümek için seçildiği evrede olmaktadır (171).

2003'de tanımlanan Rotterdam kriterlerinde polikistik overler 2-9 mm arası 12 ve üzeri folikül içeren ya da >10ml hacmi olan overler olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda ise ovaryan hacim >7,5 ml eşik değeri olarak kabul edilmektedir (172). PKOS'lu hastaların yaklaşık %70-90 kadarında polikistik over morfolojisi görülmektedir. Polikistik over morfolojisi görülenlerin ise yalnızca beşte bir kadarında PKOS görülmektedir (19).

Ancak revize 2003 Rotterdam kriterlerine göre polikistik over tanımı oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınlarda over morfolojisindeki değişiklikler nedeniyle geçerli değildir. Dominant folikül varlığı ise incelemeyi sonraki siklusa ertelemeyi gerektirir (173).

2.7 Ayırıcı Tanı

Hastalık	Hiperandrojenemi ve/veya Hiperandrojenizm	Oligoamenore	Klinik Özellikleri	Hormonal ve Biyokimyasal Özellikleri
Klasik Dışı Konjenital Adrenal Hiperplazi	Evet	Nadiren	Ailede infertilite ve/veya hirsutizm hikayesi	Bazal veya stimulasyonla artmış 17- hidroksiprogesteron düzeyleri
Cushing Sendromu	Evet	Evet	Hipertansiyon, stria, kolay morarma	24 saatlik idrarda yükselmiş serbest kortizol düzeyi
Prolaktinoma	Hayır veya hafif	Evet	Galaktore	Yükselmiş serum prolaktin düzeyi
Primer Hipotiroidi	Hayır veya hafif	Mevcut olabilir	Guatr olabilir	Artmış TSH düzeyleri, subnormal T4, belki artmış prolaktin düzeyleri
Akromegali	Hayır veya hafif	Sık	Akrall genişleme, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeylerinde artış
Premature Ovaryen Yetmezlik	Hayır	Evet	Diğer otoimmün endokrinopatiler olabilir	Artmış plazma FSH düzeyi ile normal ve subnormal estradiol düzeyi
Obezite	Sık	Nadiren	Dışlama tanısı	-
Virilizan Ovaryen/ Adrenal Neoplazi	Evet	Evet	Klitteromegali, aşırı hirsutizm, erkek tipi alopesi	Aşırı derecede artmış plazma androjen düzeyleri
İlaç ilişkili	Sık	Değişken	İlaç hikayesi	-
TSH: Tiroid uyarıcı hormon, T4: Tiroksin, IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, FSH: Folikül uyarıcı hormon				
Kaynak; Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. The New England Journal of Medicine 2005.				

Tablo 3: PCOS’da Ayırıcı Tanı

PKOS için tanı konulurken mutlaka benzer kliniği oluşturabilecek hastalıklar göz önünde bulundurulmalı ve ekarte edilmelidir. Hipofiz ve adrenal bez hastalıklarına bağlı menstrüel bozukluk ve hirsutizm geliştiği düşünülen olgular, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, akromegali açısından değerlendirilmelidir. 21 hidroksilaz eksikliğinde gelişen, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazinin (KAH) ayırımında; kortikotropine 17 alfa hidroksiprogesteron cevabı ölçülerek ayırım yapılabilir(174). Hirsutizmi şiddetli olup, kısa sürede gelişen olgularda serum testosteronu 7 nmol/lt'nin üzerinde ise over veya adrenal bezin androjen salan tümörlerinden şüphelenilmelidir(175). PKOS için tanısız bir testin olmayışı ve PKOS'un anovulasyon ve hiperandrojenizmi içinde barındıran geniş bir klinik spektrumla birliktelik göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıda benzer klinik görünümlü hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir. Bu benzer klinik tablolar fonksiyonel ve neoplastik olmak üzere iki tiptir. Fonksiyonel hastalıklar ovaryan hipertekozis, KAH ve Cushing Hastalığı'dır. Neoplastik grupta ise over ve adrenal bezlerin androjen salgılayan tümörleri bulunur (176,177,178,179).

2.8 Laboratuvar Değerlendirme

PKOS'ta tek başına anlamlı olan ve tanı koydurabilecek bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Klasik olarak, PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum TT ya da serbest testosteron(ST) , DHEA-S ve 17 hidroksiprogesterondan ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme önerilir. Bunların dolaşımdaki düzeyleri diünl ritm gösterdiği için ölçümler sabah saatlerinde yapılmalıdır. Testosteron ve DHEA-S ölçümlerinin asıl amacı over ve adrenal kaynaklı androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. Testosteron için 200 ng/dl ve DHEAS için 7000 ng/dl'nin üzerindeki değerler maligniteyi düşündürür. Bu durumda tümör lokalizasyonunu belirlemek için görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Bazen yüksek androjen düzeyleri aşikar bir ovaryan lezyonla birlikte olmayabilir ve bulgu olarak bilateral kistik olmayan ovaryan büyüme saptanabilir. Eğer semptomlar da ani başlangıçlı değil de kademeli olarak ortaya çıkıyorsa bu durumda akla hipertekozis gelmelidir. Genellikle bu hastalarda şiddetli insülin direnci ve akantozis nigrikans görülür.

17-hidroksiprogesteron tayini 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH taraması için kullanılır. Bazal 17 hidroksiprogesteronun eşik konsantrasyonu 3ng/mL olarak belirlenmiştir (180).

Anovulasyona bağlı gelişen oligomenoreyi değerlendirmeye yönelik prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeyleri de bakılmalıdır. PKOS'ta %20–40 hastada kronik östrojen maruziyetinin laktotrop hücreleri uyarmasına bağlı olduğu düşünülen prolaktin yüksekliği bildirilmiştir (181).

Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman belirlenemeyebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde LH seviyeleri normal aralıklardadır. Endojen LH seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ki bu da, PKOS'lu obez kadınlarda anormal LH seviyelerinin nadir olmadığını gösterir (182). Benzer olarak, LH/FSH oranının da tanıda katkısı azdır.

İnsülin rezistansı tanısını koymanın birkaç yolu vardır. Altın standart yöntem öglisemik hiperinsülinemik glukoz klemp tekniğidir ancak uygulamada pratik olmayan bir yöntemdir. Bu testin yerine kullanılan iki yöntem Açlık Glukoz / İnsülin Oranı (FGIR) veya HOMA-IR'dır.

FGIR; PKOS'lu hastalarda 1998'yılından beri insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. Açlık serum glukoz konsantrasyonu [mg /dL] /açlık serum insülin konsantrasyonu [μ U/mL] ile hesaplanır. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Yapılan bazı çalışmalarda 4.5'in altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymada % 95 sensitivite ve % 84 spesifite gösterdiği saptanmıştır (183). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. FGIR değerinin sensitivitesi hiperglisemik hastalarda düşüktür.

HOMA-IR ;Açlık serum insülini [μ U/mL] X açlık serum glukozu [mMol/L] /konstant ile hesaplanır. Glukoz mmol/L olarak alınmışsa konstant 22.5, glukoz mg/dL olarak

alınmışsa konstant 405 olarak alınmalıdır. HOMA-IR indeks değerinin 3.8'in üzerinde olması insulin direncini gösterir. Bazı yayınlarda Türk toplumunda HOMA-IR indeksinin 2,4- 2,7'nin üzerindeki değerleri insulin direncini gösterdiği bildirilmiştir (183). HOMA-IR indeksinin değeri insulin direnciyle doğru orantılıdır. İndeks değeri ne kadar fazla ise insulin direncide o kadar fazladır. HOMA-IR indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, FGIR (açlık glukoz /insülin oranı) değerine göre önemli bir üstünlüktür (184,185).

PKOS'u olan hastalarda insülin direncini ölçmenin rutinde yeri yoktur ancak yüksek riskli kişilerde önerilmektedir.

2.9 Tedavi

Kilo Kaybı

Obezite PKOS'lu kadınların %35-60'ında görülen ve tedaviye yanıtı zorlaştıran bir durumdur(186). Obezitenin anovulasyon, düşük ve gebelik komplikasyonları (gestasyonel diyabet, preeklampsi vs) ile birlikteliği gösterilmiştir (187). Bilimsel yayınlar fazla kilolu veya obez kadınlarda kilo kaybını önermektedir. Ancak kilo verilmesi VKİ>25-27 olanlara önerilmektedir. Kalori ve yağ alımının kısıtlanması ve rutin egzersiz ile kiloda %5'lik küçük bir azalmayla bile menstrüel siklusların düzenlenmesinde ve fertilitede olumlu etkiler gözlenmiştir (188). Kilo kaybı aynı zamanda SHBG düzeylerini artırıp serbest testosteron düzeylerini düşürerek hirsutizmde iyileşme sağlar. Yapılan bir çalışmada %2-5 arasında kilo kaybı sonrası serbest testosteron düzeylerinde azalma ve 18 hastanın 9 unda adetlerde düzelme görülmüştür (79). Kilo kaybı aynı zamanda metabolik sendrom işaretleri olan PKOS'lu kadınlarda lipid düşürücü, insulin direnci ve kardiyovasküler risk azaltıcı etkileri nedeniyle önemlidir. Bu kadınlar metformin gibi insulin duyarlaştırıcılara veya statinlere ihtiyaç duyabilirler (189). PKOS ve morbid obezitesi olan hastalarda diyet ve egzersiz ile kilo kaybı sağlanamıyorsa bariatrik cerrahi planlanabilir (190). Bu konuda yapılan bir çalışmada, ortalama VKİ 50.7 kg/m² olan 17 PKOS'lu kadın 12 ayda 41 kilo vermiş ve ovulasyon, insulin direnci, hiperandrojenizm ve hirsutizmlerinde belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir (191).

Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler(KOK) , gebelik isteği olmayan PKOS'lu kadınlarda oligoanovulasyon ve hirsutizm tedavisinde kullanılan etkin ajanlardır(192).

Bu ajanlar, sentetik östrojen ve progestin içerirler. İçerdiği hormonların direkt etkiyle GnRH salınımını inhibe ederler, östrojenin FSH'yı baskılayıcı etkisiyle follikül gelişimini baskırlar ve progestinlerin LH'yı baskılayıcı etkisiyle ovulasyona engel olurlar (193). Baskılanmış LH nedeniyle ovaryen androjen üretimi azalırken, östrojenin karaciğerdeki etkisiyle SHBG düzeyleri artar ve serbest androjen düzeyleri düşer (194). Muhtemelen ACTH düzeylerini düşürerek adrenal androjen üretimini (özellikle DHEAS) (195), albumin düzeylerinde düşme yaparak da albumine sıkı bağlanan DHEAS düzeylerini (196) azaltırlar. Ayrıca 5- α redüktaz inhibisyonuyla periferik androjen üretiminin azalmasına katkıda bulunurlar (197).

KOK'ler östrojen olarak etinil estradiol (EE) içermelerine rağmen progestin içerikleri farklıdır. İlk preparatlarda EE miktarı 150 mcg kadar yüksekken günümüzde 20-35 mcg'a kadar düşmüştür ve bu sayede etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi arttırılmıştır. Progestin içeriği olarak da norgestrel, levonorgestrel, norgestimat ve noretindron ile desogestrel ve gestoden kullanılmıştır. Bu progestinlerin hepsinin kimyasal yapısı, farmakokinetiği ve etkinliği farklıdır. Bu moleküller, testosteron molekülüne benzerlikleri nedeniyle değişik düzeyde androjenik özelliğe sahiptirler. Desogestrel, norgestimat ve gestodene göre daha az androjenik etkinliktedir ve glukoz, insulin ve lipid metabolizması üzerinde yan etkileri daha azdır (198). Ancak anti-androjenik etkinliğe sahip progestinler de bulunmuştur. Bunlar siproteron asetat (CA), drospirenon (DRSP) ve dienogesttir (199). CA diğer ikisine göre daha potent anti-androjeniktir. Bu açıdan yapılan bir çalışmada CA'ya göre dienogestinin anti-androjenik etkinliği %40, drospirenonun ise %30 olarak bulunmuştur (200). PKOS'ta androjen fazlalığı önemli bir sorun olduğundan anti-androjenik etkinliği olan preparatların kullanımı ön plandadır. Hirsutizm tedavisinde tek başlarına etkinlikleri olsa da anti-androjen tedaviyle kombine edildiklerinde daha etkin oldukları görülmüştür.

KOK'lerin mevcut faydaları dismenore, menoraji ve anemide azalma, akne ve hirsutizmde iyileşme, osteoporoz ve ektopik gebelik sıklığında azalma şeklinde sıralanabilir. Ayrıca uzun dönem OK kullanımı, over ve endometrium kanserinde azalmaya neden olur (201). Düşük kompliyanse ve ilaç bırakmaya neden olan en önemli yan etkileri, anormal vajinal kanama, bulantı, meme hassasiyeti, baş ağrısı ve duygulanım değişikliğidir. Bu yan etkilerin çoğu kullanımdan kısa süre sonra azalır (193). Bazı kadınlar kilo alımından yakınsalar da yapılan çalışmalarda özellikle düşük doz KOK'lerle kilo alımı arasında bağlantı saptanmamıştır (202).

PKOS tedavisinde kullanılan bu ilaçların uzun dönem tedavi sonrası olası kardiyometabolik fayda ve zararlarıyla ilgili veriler net değildir (203). Bu konuyla ilgili çalışmalar görece kısa dönemli ve kısıtlı hasta sayısı ile yapılmış çalışmalardır. Bildiğimiz gibi PKOS'un kendisi, insülin direnci, obezite, dislipidemi ve disfibrinolitik gibi nedenlerle zaten kardiyovasküler hastalıklar açısından risk yaratmaktadır. Ancak pek çok risk faktörüne rağmen bu hastalarda erken kardiyovasküler olaylarda artış ile ilgili bilgiye ulaşamamıştır (204). Sağlıklı kişilerde KOK kullanımı ile ilgili veriler olmasına karşın PKOS'lularla ilgili yeterli veriler mevcut değildir. Sağlıklı kişilerde OK kullanımı artan yaş, sigara kullanımı ve hipertansiyon varlığında kardiyovasküler hastalık riskini arttırmasına rağmen (205), genç, sigara içmeyen kadınlarda risk artışı yaratmamaktadır. Düşük doz OK kullanımı sırasında artan risk, ilaç kesildikten sonra normale dönmekte hatta hayatın sonraki döneminde KOK kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar açısından koruyucu hale gelmektedir (206). İnsülin direnci ve glukoz toleransına etkisi ise yine uzun dönemli randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle net olarak açıklanamamaktadır. KOK'lerin 3-12 ay arasında kullanımı ile yapılan çalışmalarda, insülin duyarlılığının çoğunda değişmemekle beraber artıp, azaldığı çalışmalar da mevcuttur (206, 207). Yine aynı çalışmalarda glukoz toleransında da değişme gözlenmemiştir. Ancak obez hastalarla yapılan iki çalışmada, glukoz toleransında kötüleşme dikkati çekmiştir (19, 208). KOK'lerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri yaş, VKİ, etnik özellik, kullanılan KOK türü ve miktarı gibi daha birçok faktörden etkilenir. OK'lerin lipidler üzerine etkisi de değişkendir. İçeriğindeki östrojenin etkisiyle

TG ve HDL yükselmeye neden olabilir. Bu açıdan yapılan 3 yıllık bir çalışmada, 72 hasta etinil estradiol/siproteron asetat (EE/CA) ile 39 hasta kontrol grubu olarak izlenmiş ve insulin ve glukoz konsantrasyonlarında değişim olmamasına rağmen başlangıçta total kolesterol, TG yüksekliği ile HDL düşüklüğü, izlem sonunda HDL ve TG’te yükselme görülmüştür (209). Başka bir çalışmada 15 hasta üzerinden 12 aylık etinil estradiol/drospirenon (EE/DRSP) tedavisinin lipidler üzerine etkileri araştırılmış ve glukoz metabolizması bozukluğu olmaksızın normal sınırlar içinde kalmak üzere total kolesterol, LDL, HDL ve TG’te anlamlı yükselmeler görülmüştür(210). Literatürde buna benzer çalışmalar mevcut olup yine birçok faktörden etkilendiği için (yaş, VKİ, kullanılan progesteron tipi, beslenme şekli, sigara kullanımı vs.) KOK’ye özel değerlendirme tam mümkün olmamaktadır.

Anti-androjenler

Spironolakton; aldosteron antagonistidir ancak doz bağımlı ve yarışmalı olarak androjen reseptörlerini ve 5- α redüktazı inhibe eder. 100-200 mg/gün dozunda orta derecede anti-androjenik etkinliktedir. Spironolakton ve KOK’ler anti-androjenik açıdan sinerjistik etkilidirler (107). KOK ile birlikte spironolakton kullanımı, hirsutizm üzerinde gösterilebilir etkinliğe sahiptir (109). *Harmancı ve ark.* yaptığı bir çalışmada 6 aylık KOK+spironolakton tedavisi, hastaların VKİ, insulin duyarlılığı veya lipid düzeylerinde belirgin değişim olmaksızın hiperandrojenizmde belirgin düzelme sağlamıştır (108). Spironolakton genellikle iyi tolere edilir ancak yine de yorgunluk, postural hipotansiyon, baş dönmesi ve yüksek dozlarda menstrüel irregülariteye neden olabilir. Ayrıca hem sinerjistik etki, hem de gebelik olasılığı olan seksüel aktif kadınlarda erkek fetüste feminizan özelliklere neden olabilmesi nedeniyle KOK’lerle kombine olarak kullanılmalıdır. Spironolakton teratojenik etkileri nedeniyle konsepsiyondan en az 3 ay önce kesilmelidir (211).

Flutamid; nonsteroidal androjen reseptör blokeridir. Prostat kanseri ve hirsutizm tedavisinde kullanılır. Minimal etkin dozu 125 mg/gün olan flutamidin en önemli yan etkisi, 375 mg/gün’e kadar görülmemesine rağmen ciddi hepatotoksisitedir (136). Obez

ve obez olmayan PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda insulin duyarlılığı üzerinde hafif olumlu etkisi olmasına rağmen lipid profili üzerindeki etkisi belirgin değildir.

Finasterid; 5- α redüktaz tip 2 inhibitörüdür. 1-5 mg/gün dozunda kullanılır. Spironolakton ve flutamiddeki gibi fetal feminizasyon riski nedeniyle kontrasepsiyon ile beraber kullanılması önerilir.

Metformin

Patogenezinde insulin direnci ve hiperinsulinemi olan PKOS'ta insulin duyarlaştırıcılar da tedavi seçenekleri arasındadır. Bunlardan PKOS'ta en sık kullanılan, en kabul görmüş ve güvenli olanı metformindir(135). Metformin kilo kaybı, visceral obezitede azalma ve insulin direncinde düşme ile metabolik ve hormonal profile iyileşme sağlar. Ayrıca insulin direncini azaltıp bu sayede androjen üretimini baskılaması yanında ovaryen teka hücrelerine direkt etkiyle androjen üretimini baskılar (125). Menstrüel bozukluklar ve hirsutizm tedavisinde birinci sıra tedavi olmamasına rağmen her ikisinde de iyileşme sağlar (126). 2003 yılında yayınlanan bir meta-analizde, metforminin plasebo ve tedavisiz grupla yapılan karşılaştırmasında kan basıncı, açlık glukozu ve serum androjen düzeylerinde azalmaya karşın hirsutizm ve kiloda düşme sağlamadığı görülmüş(127), ancak diğer çalışmalarda metforminin VKİ'nde düşme sağladığı saptanmıştır (128). Yaşam tarzı değişikliği ile karşılaştırıldığında da bel çevresi ve visceral obezitede de belirgin iyileşme tespit edilmiştir (129). Metformin tedavisinden en fazla fayda gören grup hiperinsulinemik, hiperandrojenik olan gruptur (130).

Metformin ayrıca ciddi kardiyovasküler aterojenik moleküller olan C-reaktif protein (131), endotelin 1 ve adhezyon moleküllerinde de (ICAM, VCAM) azalmaya neden olur (132).

Diğer Tedaviler

Eflornitin; fasiyal hirsutizm tedavisinde kullanılan topikal bir kremdir. Primer etkisi kıl büyümesi üzerinedir, tüy dökücü etkisi yoktur. Diğer mekanik yöntemlerle beraber kullanılması önerilir. Ancak ilaç kesildikten 8 hafta sonra kıllar eski düzeylerine geri dönerler (133).

Oligo-amenore	Hayat tarzı değişikliği
	KOK
	Siklik progestinler
	Metformin
Hirsutizm	Mekanik temizlik
	KOK
	Etkin kontrasepsiyon altında antiandrojen tedavi (spironolakton vs)
	KOK + anti-androjen tedavi
Kardiyometabolik Risk	Hayat tarzı değişikliği
	Metformin

Tablo 4: Polikistik Over Sendromunda Tedavi Seçenekleri

2.10 Uzun Dönem Sonuçlar

PKOS'lu hastalar yalnızca reproduktif ekseninde değil metabolik ve kardiyovasküler sorunlar açısından da risk altındadır (134). Bu konuyla ilgili obezite, insulin direnci ve glukoz intoleransı, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve kanser riskinden bahsedilebilir.

2.10.1.Obezite

PKOS'lu hastaların %30'unda, bazı serilerde de %75 inde görülen bir durumdur. Bel çevresinin >88 cm olması ya da BKO'nın yüksek olmasıyla kendini gösteren viseral obezite yalnızca obez PKOS'lularda değil zayıf PKOS'lularda da mevcuttur (137). Viseral obezite hiperandrojenemi, insulin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir (138) ve diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili önemli bir belirteçtir (139). PKOS diyabet açısından yaklaşık 2 kat artmış risk gösterirken, buna obezitenin eklenmesi söz konusu riski 4 kata çıkarır (140).

2.10.2. İnsulin Direnci ve Anormal Glukoz Metabolizması

PKOS'ta insülin direncinin iskelet kası ve adipositlerdeki insülin sinyal yolağında defekt ve β hücre disfonksiyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (212). İnsülin direnci, PKOS'lu kadınların %50-80'ini etkiler ve bu durum fazla kilolu ve obezlerde daha ciddi seyreder (141). *Dunaif ve ark.* yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitlesi ve vücut yağ dağılımı açısından eşit PKOS'lu grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, PKOS'lu grubun insülin direncinin daha fazla olduğu görülmüştür (142). Ayrıca obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalar benzer yaş ve ağırlıkta kontrollerle karşılaştırıldıklarında insülin dirençlerinin ve hiperinsülinemilerinin daha fazla olduğu görülmüştür (143). Bu durum PKOS olgularında insülin direncinin obeziteden bağımsız olduğunu telkin etmektedir (144). PKOS'lu kadınların 4. dekatta %30-40'ının bozulmuş glukoz toleransı, %10'unun diyabet geliştireceği düşünülmektedir (213). Başlangıçta normal glukoz metabolizmasına sahip olan PKOS'luların %25'inde 3 yıl içinde anormal glukoz metabolizması gelişmiştir (144).

2.10.3. Metabolik Sendrom

İnsülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, santral obezite ve endotel disfonksiyonunu kapsayan metabolik anomaliler topluluğudur. PKOS ve metabolik sendromun başta insülin direnci olmak üzere obezite ve ilişkili adipoz doku faktörleri ile hemostatik ve vasküler bozukluklar gibi potansiyel ortak özellikleri vardır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet açısından risk faktörüdür. National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III tarafından aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin varlığı tanı için yeterli bulunmuştur.

- 1) Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm olması
- 2) Serum trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL olması veya hipertrigliseridemi için ilaç kullanımı
- 3) Serum HDL düzeyi erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL olması veya HDL düşüklüğü için ilaç kullanımı

4) Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç kullanımı

5) Açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanımı

PKOS'lu hastalarda da bu tanı kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Ancak PKOS'u olmayan bireylerde farklı olarak glukoz toleransı için açlık plazma glukozunun yanında oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat glukoz değerinin de ölçülmesi uygundur (149).

Obezite, dislipidemi ve glukoz toleras bozukluğu sıklığının normal popülasyona göre arttığı PKOS'ta metabolik sendrom prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda, yaş aralıkları değişmekle beraber %50'ye varan oranlar rapor edilmiştir (150-167). PKOS olgularının %90'ında metabolik sendrom kriterlerinden en az bir tanesi bulunmaktadır (168). PKOS'lu hastalar benzer yaş grubundaki diğer kadınlara göre 4 kat daha fazla metabolik sendrom geliştirme eğilimindedirler. Ancak ovulatuvar PKOS gibi hafif fenotiplerde bu risk 2 kat artmıştır (169). Ayrıca PKOS'lu adolesanların %30'unda metabolik sendrom geliştiği görülmüştür (170). PKOS ve metabolik sendromu olanlarda, olmayanlara göre ST düzeylerinin yüksek, SHBG düzeylerinin ise düşük olduğu raporlanmıştır (168).

2.10.4. Hipertansiyon

Kan basıncını genetik, fiziksel aktivite, tuz alımı gibi birçok faktör etkiler. PKOS'lu kadınlarda oluşan hipertansiyonda endotelin-1 düzeylerinde ve androjen düzeylerindeki yüksekliğin etkin olduğu düşünülmüştür (171). Epidemiyolojik çalışmalar PKOS'lu hastalarda özellikle sistolik hipertansiyonun sık olduğunu (172), gün içinde oynak kan basıncı değerleri olduğunu ve gece normalde olması gereken kan basıncı düşmesinin bu hastalarda yaşanmadığını belirtmektedir (173). Yapılan başka bir çalışmada da PKOS'lularda post menopozal dönemde muhtemelen obezitenin de katkısıyla sağlıklı kişilere göre 2,5 kat daha fazla hipertansiyon görüldüğü tespit edilmiştir (174).

2.10.5. Dislipidemi

PKOS'lu hastalarda %70'e kadar varabilen prevalansta daha çok trigliserid, LDL yüksekliğine HDL düşüklüğünün eşlik ettiği aterojenik bir lipid profili bulunur (175). Bu profilin etiyojisinde, obezite, insülin direnci ve androjen yüksekliği suçlanmaktadır. Yine kardiyovasküler olaylarda etkin olduğu bilinen küçük yoğun LDL konsantrasyonu PKOS'lu kadınlarda daha yüksektir (176). Bu dislipidemi paterni zayıf ve obez tüm PKOS hastalarında görülür (177).

2.10.6.Kardiyovasküler Hastalık

Plazma insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında doğrudan bir ilişki mevcut olduğundan bu kompansatuar hiperinsülinemi hipertansiyona ve koroner kalp hastalığı riskinde artışa yol açmaktadır(214-215). İnsülin rezistansı ile birlikte trigliseridler yükselmekte, HDL-kolesterol düzeyleri azalmakta, bu kombinasyon koroner kalp hastalığına daha kuvvetli şekilde zemin hazırlamaktadır(216). Polikistik overli anovülatuar kadınlarda olumsuz lipid ve lipoprotein tablosu mevcut iken genellikle ileri yaşlara kadar hipertansiyon görülmez(217-218). Hiperinsülinemi ve polikistik overler ile birlikte plazminojen inhibitör type-1 (PAI-I) sentezi de artar(219). Fibrinolizdeki bozulma damar hastalığına neden olabileceği gibi PAI-I düzeyindeki artış da koroner kalp hastalığı riskini arttırmaktadır.

PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar önemli bir konu olmasına rağmen bu hastalarda kardiyovasküler olayların arttığına ilişkin kesin veriler bulunamamıştır. Ancak PKOS'lu kadınlar kardiyovasküler hastalıklar açısından obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci gibi ciddi risk faktörleri taşımaktadırlar. Yapılan birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda karotis intima mediada kalınlaşma tespit edilmiştir (204, 178). Androjen fazlalığı (179) ve menstrüel bozuklukların (180) kendisinin de kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir.

2.10.7. Kanser Riski

Yemek sonrasında artan insülin doğrudan karaciğeri etkileyerek IGFBP-I sentezini azaltmakta, böylece dolaşımdaki IGFBP-I düzeyi düşmektedir(220). İnsülin düzeyi

yüksek obez kadınlarla polikistik overli hiperinsülinemik kadınlarda IGFBP-I düzeyleri daha düşüktür(221). Daha düşük IGFBP-I düzeyi dolaşımdaki IGF-I düzeyinde artışa ve overde daha yüksek IGF-I ve/veya IGFII lokal aktivitesine neden olmaktadır. Buna ilaveten IGFBP-I'in azalması sonucunda IGF-I'in endometriumdaki etkinliğinin fazla olması ve insülinin doğrudan IGF-I reseptörlerini uyarması endometriumda büyümeye ve endometrial kanser riskinde artışa yol açmaktadır.

PKOS olguları, kronik anovulasyon ve karşılanmamış östrojen nedeniyle endometrial hiperplazi ve endometrial kanser açısından artmış riskle karşı karşıyadır (181). Bu açıdan yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda çoğunluğu 50 yaşından önce olmak üzere endometrial kanser oranı 3-4 kat artmış olarak bulunmuştur (182). Bu risk obez olmayanlarda daha düşüktür. Dört-on iki yıl arasında OK kullananlarda %50-70 oranında risk azalması görülmesine rağmen OK kesildikten sonra risk artar.

Ancak hiç KOK almayanlara göre yine de düşüktür. Bazı çalışmalarda PKOS hastalarında over kanseri riskinin de artışı görülmüş yine KOK kullanımının bu risk üzerine olumlu etkisi tespit edilmiştir. Mekanizmalarında ortak yönler olmasına rağmen meme kanseri ile PKOS arasında ilişki saptanmamıştır.

3. GALECTİNLER

Galectinler, homolog aminoasit tekrarı ve homolog karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içeren, β -galaktozid bağlayan, oligosakkaritlere afinitesi olan, hayvan memeli lektinleridir (222, 223). Birçok değişik immün hücre tipi ve türdeş canlıda (memeliler, balıklar, kuşlar, nematodlar, süngerler) bulunurlar (222, 224). Memelilerde, 15 ayrı galektin bulunmaktadır. Bazı galektinler, bir CRD ve monomer olarak bulunurlar, bazıları ise dimer şeklinde bulunurlar.

Galektinlerin hücre proliferasyonu, hücre adezyonu, kemotaksis, apoptoz, embriyogenez, onkogeneze, bakteriyel kolonizasyon, diferansiasyon gibi bazı ekstraselüler görevleri vardır. Galektinlerin hücre içi etkileri çok açık olmayıp, etkileri karbonhidrat bağlama aktivitelerine bağlıdır (222). Galektinlerin görevlerinin açığa çıkmasıyla birlikte otoimmün hastalıklar, kanserler, alerjik olaylar, inflamasyon, tümör yayılımı, diyabet ve

hipertansiyonla ilişkili vasküler komplikasyonların tanı ve tedavisinde yeni kapıların açılması beklenmektedir.

GALECTİN-3

Gal-3, β -galaktozid bağlayan lektinlerin bir üyesidir (222). Gal-3 nükleus, stoplazma ve hücre yüzeyinde bulunmaktadır. Gal-3, yaklaşık 30 kDa ağırlığındadır (225). Böbrekler, karaciğer, eklemler ve kalp gibi çeşitli dokulardan (226, 227, 228, 229) ve timik stromal hücreler (230, 231), aktive olmuş B ve T hücreler (232-233), inflamatuvar makrofajlar (233-234), monosit ve epitelyal hücreler (235, 236) gibi değişik tipte hücrelerden sentezlenmektedir. Gal-3, B hücre farklılaşmasında ve canlılığının sürdürülmesinde kritik bir öneme sahiptir (232). *In vivo* ortamda gal-3'ün yok edilmesi, plazma hücre farklılaşmasını kolaylaştırmakta ve immünglobülin düzeylerini artırmaktadır(232).

Sitoplazmik membran ve ekstraselüler ortamdaki gal-3, hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerinde görev almaktadır (237-238). Ayrıca, gal-3 değişik hücrelerin migrasyonunu uyarmaktadır (239-240). Gal-3, doğal ve edinsel immün cevabın düzenlenmesine önemli katkı yapmakla birlikte nötrofil, monosit, T hücre ve endotel hücre aktivitelerini etkilemektedir (241-242). Gal-3, dendritik hücreler ve daha önce antijenle karşılaşmamış T lenfositler arasındaki etkileşime de katkıda bulunmaktadır (243). Ayrıca, gal-3, T hücresi ve makrofajların, fibroblastlar ile etkileşimini sağlamaktadır (244). Gal-3, monositlerden makrofajlara dönüşüm olduğunda artar (245), makrofajlar dendritik hücrelere dönüştüğünde ise azalır (244). Ayrıca gal-3 *in vitro* ortamda fibroblastlar için kuvvetli bir mitojendir (246).

Gal-3 adipozite, glikoz homeostazı ve iltihaplanmanın modülasyonunda rol oynar. PCOS'lu hastalarda gal-3 seviyeleri daha yüksektir ve gal-3 düzeyi ile İnsülin resistansı, androjen seviyeleri ve hirsutismus skorları arasında pozitif bir korelasyon vardır. Gal-3, insülin resistansı, hiperandrojenizm yoluyla PCOS'un yeni bir arabulucu olabilir(247).

4. EKOKARDİOGRAFI

Kardiyak Döngü Fizyolojisi

Her bir kalp atımı birbiri ardı sıra gelen üç fazdan ibaret bir döngü sonucu oluşur(248-249). Kalp döngüsünü oluşturan bu fazlar kontraksiyon fazı, relaksasyon fazı ve doluş fazı şeklinde sıralanabilir. 1.faz sistole 2. ve 3. Fazlar ise diyastole aittir (tablo5).
Tablo 5: Kalp Döngüsünün Fazları

1.KONTRAKSİYON	2.RELAKSASYON	3. DOLUŞ
1. İzometrik kasılma 2. Maximal ejeksiyon	1. Sistolik relaksasyon 2. İzometrik relaksasyon	1. Hızlı doluş 2. Yavaş doluş 3. Atrial sistol

SistolikFaz

Sistolik faz kalpte kanın perifere atılması ile ilgili kısımdır. İki aşaması mevcuttur.

1.Ejeksiyon öncesi fazı: İzometrik kasılma zamanı (İVKZ) olup atriyoventriküler kapakların kapanması veya birinci kalp sesinin başlaması ile başlar. Aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süre içinde volüm değişmez basınçta artma olur.

2.Ejeksiyon fazı: Semilunar kapakların açılması ile başlar. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyonu, pikten sonraki kısım ise geç ejeksiyon bölümünü gösterir.Erken bölümde ani basınç artışıyla kanın aorta atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar. Geç bölümde basıncın azalmasıyla birlikte volüm azalması da vardır. Bu safha aynı zamanda ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı safhadır. Semilunar kapakların kapanması ile sonlanır(250).

Diyastolik Faz

Bu dönem gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) kısımlarının etkilendiği, kanın ventriküllere doluş fazıdır.

Gevşeme ve gevşeme ölçütleri

Kasılabilir elementlerin çözülmesi, miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluğa dönmesi Na-K ve Ca pompalarının çalışmasını gerektiren enerjiye bağımlı aktif bir olaydır. İlk gevşeme sistolün ortasında başlaması nedeiyle sistolik gevşeme adını alır. Diyastolik doluşun 1/3'lük süresince devam eder. İzovolümik gevşeme zamanı (IVGZ), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman ve mitral kapağın açılması ile başlayan hızlı doluş zamanı ile devam eder.

Dp/dt: Birim zamandaki basınç azalmasını verir. Sol ventrikül basınç trasesi ile birlikte kaydı gerekir. Aort kapağın kapanması halinde ise $-dp/dt$ pik değerindedir. Miyokard iskemisinde olduğu gibi gevşemenin uzaması halinde gevşeme hızındaki azalmadan dolayı negatif değer azalır, semptomimetik uyarılar da gevşeme hızının artmasına bağılı olarak artar. Ancak $-dp/dt$ 'nin maksimal değeri relaksasyon içerisinde bir noktaya ait olup gevşeme esnasındaki bütün olayları yansıtmaz. Aort ve sol ventrikül sistolik basıncından etkilenmesi en önemli dezavantajdır. Aort ve sol ventrikül sistolik basıncı arttığında $-dp/dt$ gevşeme etkilerinden bağımsız olarak artar. Bu nedenle bağımsız parametrelerin arayışına geçilmiştir(251).

İzovolümetrik Gevşeme Zamanı: Power Doppler ile tayin edilir. Sol ventrikül volümü sabit kalmak kaydı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir(252). Sol ventrikül basıncındaki azalma etken faktörlerden en önemlisidir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol artiyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltırlar.

Gevşeme zaman sabiti(Tau sabiti): İlk defa Weiss ve arkadaşları tarafından geliştirilen formüle göre düzenlenen önemli bir diyastolik performans indeksidir(253).

Esneyebilirlik

Mitral kapak yoluyla geçen kanın sol ventrikülü doldurması tamamen pasif bir olay olup miyokart esneyebilme özelliğini teşkil eder. Starling kanununa göre kalp fizyolojik hudutlar içinde ne kadar çok gevşer ve esnerse okadar iyi kasılabilir ve o kadar atım hacmine sahip olur(254).

Kalbin Diyastolik Fonksiyonunu

Araştırmacılar klinisyenler uzun zaman kalp yetersizliği bulgularının izahı için sistolik fonksiyonlar üzerinde yoğunlaşmışlardır. Ancak son 20 yılda diyastolik fonksiyonlar sistolik fonksiyonlardan ayrı olarak ele alınıp incelendiğinde kalp yetersizliğinde ilk ve temel bozukluğun diyastolik fonksiyonlardan kaynaklandığı görüldü. Konjestif kalp yetersizliği bulgu ve belirtileriyle gelen hastaların önemli bir kısmında esas olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunduğu açıkça bilinmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikülün normaldeki gibi düşük basınçla dolamaması ve bunu kompanse etmek için sol atriyum basıncının artması demektir(255). Aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokart gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyalsınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında invaziv yöntemler ve ekokardiyografi (M-mod, Doppler, doku Doppler inceleme), MR inceleme, radyonüklid ventrikülografi gibi girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaktadır(256). Halen sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan ve en geçerli yöntem transmitral akımın Doppler ekokardiyografi ile incelenmesidir(257).

Tablo 6’de normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulguları verilmiştir.

	E/A	DZ (ms)	İVGZ (ms)	Ea (cm/s)
Normal	>1	<220	<100	>8
Uzamış gevşeme paterni	<1	>220	>100	<8
Psödonormalizasyon	>1	<220	<100	<8
Restriksiyon	>2	<140	<60	<8

Tablo 6: Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Evrelerine Göre Ekokardiyografik Bulguları

Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde E/A oranı >1 , deselerasyon zamanı (DZ) 200 ± 40 ms olarak verilmiştir. Yapılan çalışmalar mitral akım paterninin yaştan etkilendiğini göstermektedir. Normal değerler 50 yaş üstü ve altı diye ayrılabilir. Yaş ilerledikçe genelde 50 yaş altındaki sağlıklılarda görülen bu değerlerde E/A oranı >1 , $DZ>150$ ms, ort.(200 ± 40 ms) olan değerlerde değişiklik gözlenir, E/A oranı küçülmeye başlar <1 , DZ verilen normal değerın üzerine çıkar.

Uzamış Gevşeme Paterni

E/A oranı 1'den küçük, E akım hızında azalma, A akım hızında artma DZ ve IVGZ de uzama ile belirlenir. Gevşeme hızındaki yavaşlama sol atriyum ve ventrikül arasındaki erken diyastolik basınç farkını azalttığından erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme paterni oluşur. E akım hızında düşme, A akım hızında yükselme ile tamamlanır. Bu yükselme atriyum katkısının arttığını gösterir. Sol ventrikül iskemisi, hipertrofisi ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kalp katateri ile yapılan eş zamanlı çalışmalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.

Yalancı Normal Patern

İkinci ile 4. ve 5. patern arasındaki geçişi gösterir. Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilavesiyle doluş basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Normal PW Doppler mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin mutlak paternden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Restriktif Patern

Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada duvar katılığı ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncındaki artma, yüksek sol atriyum basıncıyla kendini gösterir. Mitral kapağın açılmasıyla birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş ile 1 m/sn'lik yüksek E akım hızı ve <150 ms'lik DZ şekli oluşur. Hastalığın ilerlemesine paralellik gösteren DZ'deki kısalma ile sol ventrikül doluş

basıncı arasında ters orantı mevcuttur. Atriyumun katkısı, yükselen sol ventrikül diyastol sonu basınç nedeniyle azalmıştır. E/A oranı >2 olur(258).

İleri Restriktif Patern

Yüksek sol atriyum basıncı, ventrikül ile arasında yüksek gradyent oluşturur. İleri derecede düşük esneyebilirlikle hızlı ve kısa süreli doluş sağlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükselir. Sol ventrikül basıncının sol atriyum basıncını aşması nedeniyle A akım örneği yanıt yok denecek kadar az olduğu gibi diyastolik mitral regürjitasyon ve atriyal kontraksiyon sırasında kanın artan ardyük nedeniyle pulmoner vene (PV) dönüşü ile görülen yüksek PV A dalgasının da kaybı söz konusudur. Kaybın nedeni bu ileri safhada atriyum fibrozuna bağlı atriyum sistolik yetersizliğinin varlığı gösterilmiştir(259). Bu patern sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozunu işaretidir(260). Ayrıca sağlıklı genç bireylerde görülebilen hızlı gevşeme, hızlı emme ile seyreden ve yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif paterni taklit eden normal örneklere rastlanabilir. Sol ventrikül doluş basıncını tayin açısından bu iki benzer paternin kesin ayırt edilmesi takip ve tedavi açısından önemlidir.

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 1 Eylül 2017 ve 1 Kasım 2017 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Jinekoloji polikliniklerine başvuran 20-35 yaş arası PKOS tanısı almış olan 40 gönüllü hasta ve rutin kontrol amaçlı başvuruda bulunmuş 40 gönüllü sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 80 kişinin katılımıyla kesitsel olarak planlandı. PCOS grubundan 2, Kontrol grubundan 1 hasta ek hastalıkları nedeni ile, PCOS grubundan 1, Kontrol grubundan 2 hasta ekokardiografi de kapak hastalığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı 37 (%50,7)'nda polikistik over sendromu olan ve 36 (%49,3) sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu oluşturmaktadır. Çalışma başlangıcında Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulundan 52588837-00/479 protokol numarasıyla izin alındı. Tüm gönüllü katılımcılardan

çalışmaya dahil olmadan önce bilgilendirme yapılarak “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzası alındı.

Çalışmaya alınma kriterlerinde kontrol ve hasta gruplarında sigara kullanmama ve normotansif olma şartı arandı. Hasta grubu belirlenirken Rotterdam Kriterlerine göre tanı almış, ek hastalığı olmayan PKOS hastaları dahil edildi. Kontrol ve hasta grupları seçilirken dışlama kriteri olarak 18 yaşın altında olma, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Konjenital Adrenal Hiperplazi, hiperprolaktinemi, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperkortizolemi, ek başka kronik hastalıkların olmaması değerlendirildi.

Tıbbi öykülerinin kaydedilmesini takiben, katılımcıların hafif giysili ve ayakkabıları çıkarılmış olacak şekilde vücut ağırlıkları ölçüldü. Boy, Soehnle Tip 7830 (Almanya) entegre dikey boy ölçer ile, kilo ise Soehnle Tip 7830 (Almanya) baskül ile ölçüm yapıldı. VKI vücut ağırlığının (kilogram cinsinden) boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile hesaplandı. (Kilo/boy x boy)

Tüm katılımcılara poliklinik şartlarında GE Voluson Pro 730 (ABD) cihazı ile menstruasyonun 2 ile 5. günleri arasında katılımcılara uygun olacak şekilde 4.6 MHz transabdominal veya 9.3 MHz transvajinal olarak ultrasonografik değerlendirme yapıldı.

Her gönüllüden menstruasyonun 2 ile 5. günleri arasında, en az 10 saatlik açlık sonrası, sabah 08:00-10:00 saatlerinde antekübita venden kan örneği alınarak ilgili tüplere aktarıldı. Kan örneklerinde açlık kan glikozu, açlık insülini, hemogloblin, lökosit, trombosit, kan üre azotu(BUN), kreatinin, PRL, E2 , TSH, FSH, LH, ST, TT HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, DHEA-S düzeyleri olacak şekilde çalışıldı. Bu tetkik sonuçları ile LH/FSH oranı hesaplandı. Hemogram Beckman Coulter LH 780 (ABD) cihazı ile, biyokimya değerleri Olympus AU 2700 (ABD) cihazıyla, hormonal tetkikler ise Siemens Advia Centaur XP (Almanya) cihazı ile değerlendirilmeye alındı.

Elde edilen değerler kullanılarak ‘Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance’ (HOMA-IR);

Açlık insülin düzeyi (μ IU/mL) X açlık glikoz düzeyi (mg/dL) / 405 formülüyle,

‘Simple insulin sensitivity check index’ (QUICKI) ise ;

$1 / \log \text{insulin} + \log \text{açlık glikoz düzeyi}$

formülüyle hesaplanarak insülin direnci düzeyi belirlendi.

Kan rneklerinden Gal-3 düzeyleri çalışılması üzere her gönüllü için ekstra bir separatör jel içeren biyokimya tüpüne numune alınmış olup, oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 20 dakika santrifüj işlemi uygulanarak oluşan numune -80 derecede muhafazaya alındı. SinoGeneClon Biotech (in) firması tarafından üretilen serum ELİSA kitler temin edildi. Bu rnekler her katılımcı için yaklaşık bir ay sonra olacak şekilde İstanbül Nil Metropl Diyaliz Merkezi Laboratuvarı’nda çalışma bedeli tarafımdan karşılanarak immunassay yöntemi ile değerlendirildi. Çalışılacak numuneler yaklaşık 20-30dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra Mikroplate Washer RT 2600 (in) Yıkama cihazı ile yıkamayı takiben, Rayto Mikroplate Reader RT 2100C (in) okuma cihazı ile çalışıldı.

Gönüllü katılımcılara Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Ek Hizmet Binasında Başhekimlik, Kardiyoloji Klinik Sorumlusu ve Etik Kurul izni alınarak mesai saatleri dışında randevular düzenlenerek, gönüllü bir Kardiyoloji Uzmanı tarafından ekokardiyografik inceleme General Electric Vivid 7 Pro (ABD) cihazı 3,5 MHz transduser ile American Society of Echocardiography’nin nerileri doğrultusunda sol yan pozisyonda 10 dakikalık istirahati takiben transtorakal olarak, katılımcıların hasta ya da kontrol grubu olduğu ayrımı belirtilmeksizin kr olarak yapılmış olup, ekokardiyografi sonuçlarının bir nüshası katılımcılara teslim edildi.

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekansları, yüzdeleri, geçerli yüzdeleri ve birikimli yüzdeleri verildi. Kantitatif (nicel) tanımlayıcı istatistiksel methodlar normal dağılan verilerde ortalama, standart sapma kullanılırken normal dağılmayan verilerde medyan, minimum ve maksimum değerler verildi. Normal dağılan

verilerin tespitinde kolmogrow smirrov testi uygulandı. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik (nitel) veriler için kullanılan ki kare testi kullanıldı. Nicel verilerin karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösterenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise mann whitney u testi uygulandı. Nicel verilerin arasındaki ilişki için pearson ve spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Polikistik over sendromunu öngörebilecek değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Polikistik over sendromunu öngörmede kullanılabilecek homa-1r, quıckı, preavolume ve galectin 3 için kesme değeri hesabında roc eğrisi analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında , $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

6.BULGULAR

Araştırmaya katılanlara kadınların 37 (%50,7)'nda PCOS var iken 36 (%49,3)'ı sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Sonuçlara ilişkin değerler aşağıda verilmiştir.

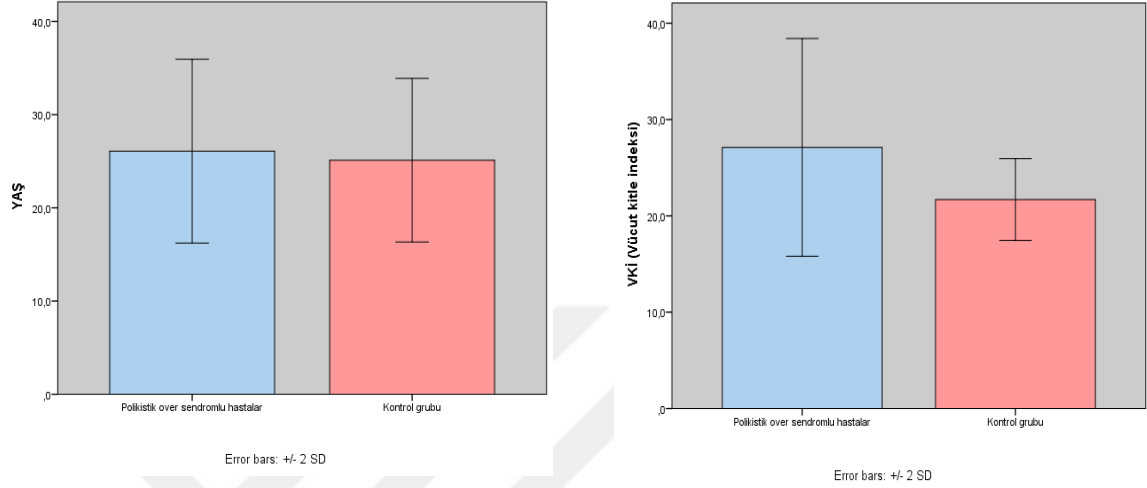
	PCOS'u Olanlar	Kontrol Grubu	P
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Yaş *	26,08 $\pm$ 4,93	25,11 $\pm$ 4,39	0,378
VKI *	27,11 $\pm$ 5,65	21,69 $\pm$ 2,12	<0,001
*Normal dağılım gösteren verilerde $\bar{X}$ (Ortalama) $\pm SS$ (Standart Sapma). Gruplar arası karşılaştırmada student t test kullanılmıştır.			

Tablo 7. Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumuna göre yaş ve VKI açısından değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olanların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşılmıştır($p>0.05$).

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubuna göre vücut kitle indeksleri daha yüksektir. ($p<0,001$)

Bu farklılık PCOS olan kadınların olmayan kadınlara oranla yaş ortalamasının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 7: Grupların yaş ve VKİ açısından karşılaştırılması

		PCOS'lu Hastalar		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Hirsutizm	Var	23	62,2	34	94,4	<0,001
	Yok	14	37,8	2	5,6	
Oligo/Amenore	Var	35	94,6	30	83,3	<0,001
	Yok	2	5,4	6	16,7	
Usg	Var	34	91,9	34	94,4	<0,001
	Yok	3	8,1	2	5,6	
Oks	Var	14	37,8	31	86,1	0,020
	Yok	23	62,2	5	13,9	
Metformin	Var	5	13,5	36	100,0	0,054
	Yok	32	86,5	-	-	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzdelere (%) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada khi kare testi kullanılmıştır.

Tablo 8. Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumu ile kontrol grubuna göre demografik açıdan ve tanı kriterleri açısından değerlendirilmesi

Gravida, parite, abortus değişkenlerinde kategori sayısının fazla olması ve kategoride az kişiolması sebebiyle khi kare analizi uygulanamamıştır. Bu sebeple tablo 3'de görüldüğü gibi sınıf birleştirmesi yapılmıştır.

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olma durumlarına göre hirsutizm, oligo/amenora, usg, ve oks değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.($p<0,05$)

Kadınlarda tüylenme (hirsutizm) oranı PCOS olan hastalarda olmayan hastalara oranla daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Adette gecikme(Oligo/Amenore) oranı PCOS olan hastalarda olmayan hastalara oranla daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ultrasonografi ile tespit oranı PCOS olan hastalarda olmayan hastalara oranla daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Kadınlarda doğum kontrol hapı kullanma oranı PCOS olan hastalarda olmayan hastalara oranla daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Kadınlarda metformin PCOS olan hastalarda olmayan hastalara oranla daha yüksektir fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

TABLO 9. Araştırmaya katılan hastaların PCOS olma durumuna gravida, parite ve abortus oranlarına ilişkin karşılaştırma

		PCOS'lu Hastalar		Kontrol Grubu		P
		n	%	n	%	
Gravide	0	21	56,8	25	69,4	0,262
	1 ve üstü	16	43,2	11	30,6	
Parite	0	21	56,8	25	69,4	0,136
	1	8	21,6	9	25,0	
	2 ve üstü	8	21,6	2	5,6	
Abortus	0	30	81,1	32	88,9	0,351
	1 ve üstü	7	18,9	4	11,1	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzdelere(%) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada khi kare testi kullanılmıştır.

Araştırmaya dahil edilen PCOS görülen ve sağlıklı kadınlarda gravida, parite, abortus ve yaşayan değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

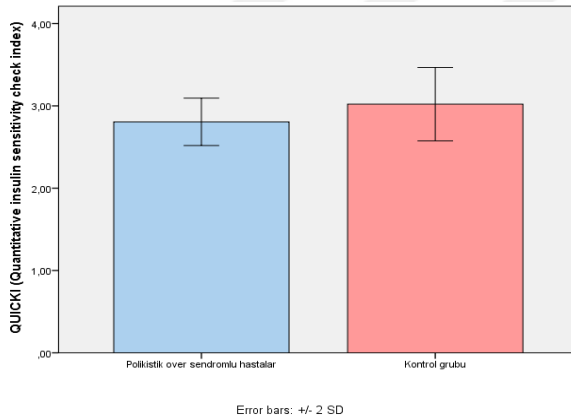
	PCOS'lu Hastalar	Kontrol Grubu	p
QUICKI *	2,81±0,14	3,02±0,22	<0,001
FSH *	6,54±1,84	6,20±2,02	0,453
LH*	8,52±5,28	5,21±2,19	0,001
LH/FSH*	1,26±0,57	0,85±0,30	<0,001
E2 ^δ	59,0 (17,0 – 260,0)	65,9 (34,8 – 150, 0)	0,227
PRL ^δ	9,7 (4,4 – 47,0)	8,9 (3,9 – 26,0)	0,155
TSH *	1,78±0,72	1,79±0,80	0,940
T.TES *	42,23±21,29	42,12±13,61	0,980
S.TES ^δ	2,9 (0,5 – 41,0)	2,2 (0,4 – 6,0)	0,128
AKŞ ^δ	91,0 (72,0 – 201,0)	85,0 (71,0 – 106,0)	0,012
A.İNS ^δ	15,9 (7,5 – 39,6)	9,8 (4,5 – 19,8)	<0,001
Kreatinin ^δ	0,8 (0,5 – 1,3)	0,7 (0,5 – 1,0)	0,029
Ast ^δ	18,0 (10,0 – 41,7)	18,0 (12,0 – 33,0)	0,965
Alt ^δ	15,0 (10,0 – 33,0)	14,0 (6,0 – 39,0)	0,245
DHEAS *	178,76±78,71	198,97±68,04	0,245
HOMA-IR*	4,04±1,90	2,07±0,91	<0,001
BUN *	10,64±2,68	11,02±2,27	0,509
WBC *	8,08±2,13	7,36±1,61	0,107
HG *	12,74±1,33	12,49±0,99	0,363
PLT *	285,43±68,24	288,47±71,52	0,853
Nötrofil *	4,79±1,52	4,15±1,31	0,056
Lenfosit ^δ	2,4 (1,5 – 4,9)	2,1 (1,1 – 3,8)	0,088
Kolesterol ^δ	159,0 (119,0 – 239,0)	146,0 (110,0 – 235, 0)	0,088
HDL *	47,41±11,73	55,22±10,93	0,004
LDL ^δ	74,6 (48,4 – 161,0)	146,0 (110,0 – 148,0)	0,038
TG *	154,62±79,65	116,97±36,44	0,012

*Normal dağılım gösteren verilerde $\bar{X}$ (Ortalama) ±SS(Standart Sapma). Gruplar arası karşılaştırmada student t test kullanılmıştır. ^δ Normal dağılım göstermeyen verilerde medyan (minimum – maksimum değer). Gruplar arası karşılaştırmada mann whitney u testi kullanılmıştır.

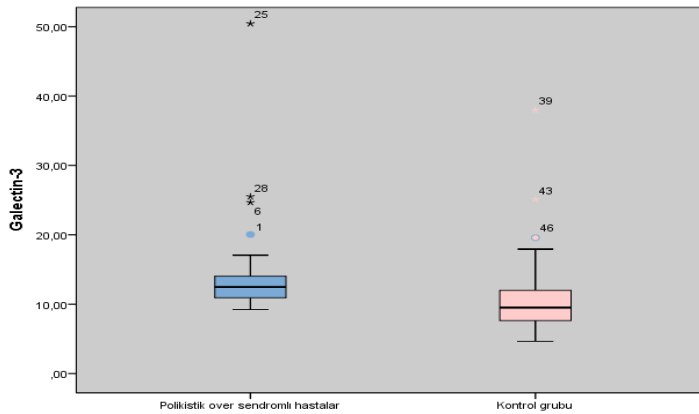
Tablo 10. Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumuna göre kandeğerleri açısından değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan polikistik over sendromu olma durumlarına göre Gal-3 , LH, LH/FSH, AKŞ, Açlık insülin, kreatinin, HOMA-IR, QUICKI, HDL, LDL ve TG değerleri PCOS olan kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Bu farklılık PCOS olan kadınların olmayan kadınlara oranla Gal-3 , LH, LH/FSH, AKŞ, Açlık insülin, kreatinin, LDL ve TG değerleri medyan değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. HDL değerleri arasında farklılık vardır ($p<0.05$). Bu farklılık polikistik over sendromu olan kadınların olmayan kadınlara oranla HDL değerinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 8: Grupların QUICKI açısından karşılaştırılması



Şekil 9: Grupların Gal-3 açısından karşılaştırılması

	PCOS'lu Hastalar	Kontrol Grubu	p
Ivedd ^δ	4,6 (4,2 – 4,9)	4,4 (3,9 – 4,7)	0,007
Ivesd *	2,75±0,29	2,63±0,26	0,057
Ivs ^δ	0,9 (0,4 – 1,1)	0,8 (0,7 – 1,3)	0,076
Pw ^δ	0,9 (0,6 – 1,2)	0,8 (0,6 – 1,1)	0,005
Ef ^δ	66,0 (60,0 – 72,0)	66,0 (60,0 - 72,0)	0,933
E ^δ	96,0 (10,0 – 119,0)	94,6 (78,6 – 119,0)	0,851
A ^δ	72,8 (0,8 – 94,0)	66,8 (52,0 – 90,0)	0,570
E' *	11,62±2,36	12,10±2,73	0,426
A' ^δ	9,0 (0,9 – 74,4)	9,3 (6,2 – 17,2)	0,930
Preavolun ^δ	21,7 (12,4 – 39,5)	19,9 (9,8 – 39,5)	0,265
Maxvol *	37,03±11,59	32,17±9,00	0,049
Ao root *	3,00±0,22	2,82±0,24	0,001
LA ^δ	3,6 (2,8 – 4,0)	3,2 (2,5 – 3,7)	<0,001
Galectin-3 ^δ	12,5 (9,2 – 50,4)	9,5 (4,6 – 38,0)	<0,001

*Normal dağılım gösteren verilerde $\bar{X}$ (Ortalama) ±SS(Standart Sapma). Gruplar arası karşılaştırmada student t test kullanılmıştır. ^δ Normal dağılım göstermeyen verilerde medyan (minimum – maksimum değer). Gruplar arası karşılaştırmada mann whitney u testi kullanılmıştır.

Tablo 11 . Araştırmaya katılan kadınlarda PCOS olma durumuna göre ekokardiyografi değerleri açısından değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan polikistik over sendromu olma durumlarına göre IVEDD, maxvol, Ao root, LA değerleri PCOS olan kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olma durumlarına göre IVEDD değerleri arasında farklılık vardır(p<0.05). Bu farklılık polikistik over sendromu olan kadınların olmayan kadınlara oranla lvedd değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olma durumlarına göre pw değerleri arasında farklılık vardır($p<0.05$). Bu farklılık polikistik over sendromu olan kadınların olmayan kadınlara oranla pw değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olma durumlarına göre maxvol değerleri arasında farklılık vardır ($p<0.05$). Bu farklılık PCOS olan kadınların olmayan kadınlara oranla maxvol değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

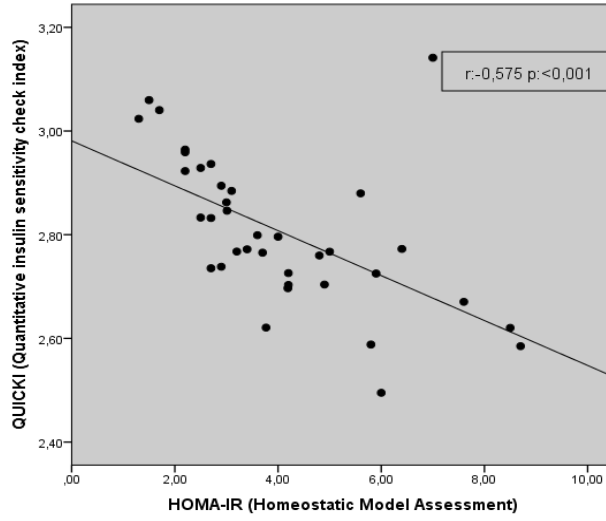
Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olma durumlarına göre Ao root değerleri arasında farklılık vardır ($p<0.05$). Bu farklılık PCOS olan kadınların olmayan kadınlara oranla Ao root değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Araştırmaya dahil edilen kadınlardan PCOS olma durumlarına göre LA değerleri arasında farklılık vardır ($p<0.05$). Bu farklılık PCOS olan kadınların olmayan kadınlara oranla LA değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

		QUICKI	HOMA-IR	PREAVOLUME	GALECTİN 3
QUICKI	r	1,000	-0,575	-0,120	-0,007
	p	.	<0,001	0,481	0,968
	n	37	37	37	37
HOMA-IR	r		1,000	0,199	-0,115
	p		.	0,238	0,496
	n		37	37	37
PREAVOLUME	r			1,000	-0,183
	p			.	0,278
	n			37	37
GALECTİN 3	r				1,000
	p				.
	n				37

r: korelasyon katsayısı. Korelasyon analizi olarak Pearson korelasyon analizi ve spearman r'ho korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 12. Araştırmaya katılan polikistik over sendromu olan kadınlarda karşılaştırma



Şekil 10: Araştırmaya katılan polikistik over sendromu olan kadınlarda QUICKI ile HOMA IR değerlerinin karşılaştırılması

Sadece polikistik over sendromu olan grup dikkate alındığında $p < 0,05$ olan değişkenler arasında anlamlı korelasyon vardır. r değeri negatifse negatif yönde pozitifse pozitif yönde ilişki var demektir. Ayrıca r değeri -1 ile +1 arasında değer alır. 0 a yaklaştıkça korelasyon azalır +1 ve -1 e yaklaştıkça korelasyon artar.

Sadece HOMA-IR ile QUICKI arasında negatif yönde orta derecede ilişki vardır. ($p < 0,001$, $r: -0,575$) Yani HOMA-IR arttıkça QUICKI değeri azalmaktadır.

	AUC	Alt Sınır	Üst Sınır	Std. Hata	p
HOMA-IR	0,835	0,746	0,925	0,046	<0,001
QUICKI	0,780	0,675	0,885	0,054	<0,001
PREAVOLUN	0,576	0,444	0,708	0,067	0,265
GALECTİN 3	0,762	0,647	0,877	0,059	<0,001
AUC; roc eğrisi altında kalan alan					

Tablo 13. Araştırmaya katılan kadınlarda polikistik over sendromu için roc eğrisi analizi sonuçları

Yukarıdaki değişkenler için uygulanan ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan sadece HOMA IR (AUC:0,835), QUICKI (AUC:0,780) ve Galectin 3 (AUC:0,762) için olarak hesaplanmış ve manidar bulunmuştur. ($p<0,05$)

	Cut off	Sensitivity	Specificity
HOMA-IR	2,17	0,919	0,611
QUICKI	2,85	0,649	0,778
GALECTİN 3	9,65	0,946	0,556
Cut off; kesme değeri, Sensitivity; duyarlılık, Specificity; özgüllük			

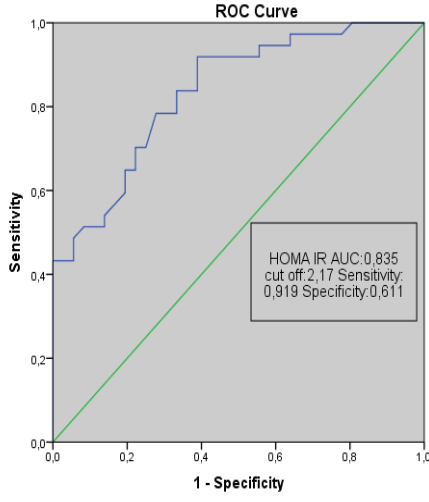
Tablo 14. Araştırmaya katılan kadınlarda polikistik over sendromunu öngörebilen cut off değerleri

HOMA-IR, QUICKI ve galectin 3'ün polikistik over sendromunu belirlemede ayırım yapabildiğini yani PCOS olan ve olmayanları HOMA-IR için % 83,5 oranında (yüksek düzeyde), QUICKI için % 78,0 oranında (orta düzeyde) ve galectin 3 için % 76,2 oranında (orta düzeyde) doğru sınıflandırabildiğini göstermektedir. Bu test için kesme değeri (cut off) olarak hangi değer alınmalı sorusunun yanıtını vermek için, analiz sonucunda verilen her bir duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) değerleri incelenmiş ve optimum noktalar seçilmiştir.

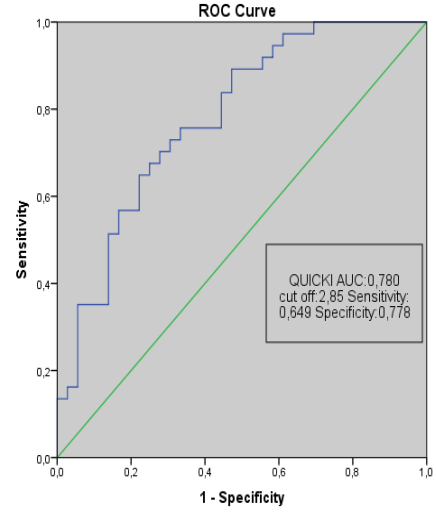
HOMA-IR için yukarıdaki sensitivity ve specificity değerleri için kesme değeri (cut off değeri) 2,17 bulunmuştur. Sonuç olarak HOMA-IR 2,17'nin üstünde olan olgularda polikistik over sendromu görülme riski daha yüksek görülmüştür.

QUICKI için yukarıdaki sensitivity ve specificity değerleri için kesme değeri (cut off değeri) 2,85 bulunmuştur. Sonuç olarak QUICKI 2,85'in altında olan olgularda polikistik over sendromu görülme riski daha yüksek görülmüştür.

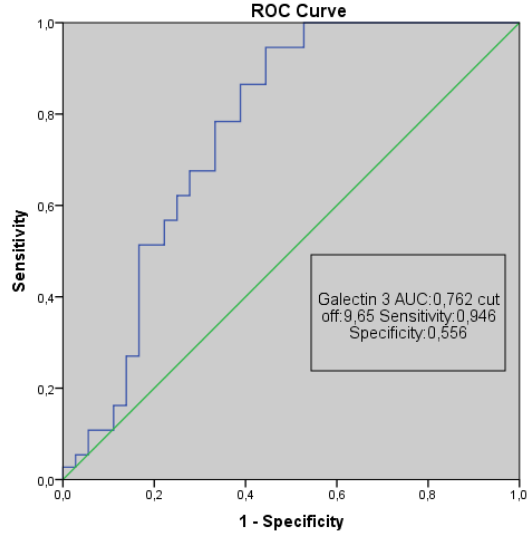
Gal-3 için yukarıdaki sensitivity ve specificity değerleri için kesme değeri (cut off değeri) 9,65 bulunmuştur. Sonuç olarak Gal-3 9,65'in üstünde olan olgularda polikistik over sendromu görülme riski daha yüksek görülmüştür.



Şekil 11. HOMA-IR düzeyi için roc eğrisi



Şekil 12. QUICKI düzeyi için roc eğrisi



Şekil 13. Gal-3 düzeyi için roc eğrisi

	Tek Değişkenli				Çok Değişkenli			
	Wald	OR	%95 GA	p	Wald	OR	%95 GA	p
Yaş	0,795	0,373	0,947-1,157	0,373				
BMI	13,915	1,463	1,198-1,786	<0,001	6,149	1,345	1,064-1,701	0,013
Homa IR	15,244	3,274	1,805-5,938	<0,001	5,435	2,154	1,130-4,105	0,020
E/A	0,659	0,927	0,771-1,115	0,421				
E/E'	0,500	1,029	0,951-1,112	0,480				
Preavolume	0,894	1,033	0,966-1,104	0,344				
Galectin 3	3,369	1,106	0,933-1,232	0,066	2,949	1,102	0,987-1,232	0,085

GA (95 %); güven aralığı; OR: odds oranı Tek değişkenli analiz sonucunda p<0,25 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Hosmer ve Lemeshow testi p>0.05 çıkmış olup modelin veriye uyumu iyidir.

TABLO 15. PCOS varlığını öngörebilecek değişkenleri belirlemek için uygulanan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Öncelikle polikistik over sendromunu öngörebilecek değişkenler için tek değişkenli lojistik regresyon uygulanmıştır. Tek değişkenli analizde p<0,25 olanlar çoklu analize dahil edildi. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Enter yöntemi kullanılarak uygulanan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde BMI ve Homa IR öngördürücü olarak bulunmuştur. Galectin 3 ise sınırda anlamlı bulunmuştur. BMI bir birim arttığında pcos görülme riski 1,345 kat artmaktadır. Homa IRdeki 1 birim arttığında pcos görülme riski 2,154 kat artmaktadır. Galectin 3 bir birim arttığında pcos görülme riski 1,102 kat artmaktadır.

7.TARTIŞMA

Prospektif olarak düzenlenen, 37 polikistik over sendromu tanılı hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmamızda; PKOS tanılı hastalarda tanı kriteri olan hirsutizm, oligo/amenore, usg bulguları -beklendiği gibi- anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. PKOS tanılı grupta yaş ve VKİ anlamlı yüksek bulunmuştur. VKİ'ndeki yükseklik, yaştaki yüksekliğe bağlanmış olsa da; hem lipid profilindeki bozulma, hem de mevcut olan insülin direnci düzeylerindeki artış, VKİ yükselmesine neden olabilir.

Her ne kadar tanıda yeri bulunmasa da ve anlamlı bir gösterge olmasa da, PKOS grubunda LH/FSH oranı anlamlı yüksek bulunmuştur. Ateş ve arkadaşlarının 2010-2012 yılları arasında 410 PKOS hastası ve 97 kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, PKOS hastalarının ultrasonlarında polikistik over görüntüsü (PKO) olması, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA), oligomenore/ amenore (OA) durumlarına göre fenotiplendirilmiş, 4 gruba ayrılmıştır. (1. Grup; PKO+OA+HA, 2. Grup OA+HA, 3. Grup PKO+HA, 4. Grup PKO+OA). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, grup 1, grup 2 ve grup 4'te LH/FSH oranı anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak ovulatuar olan grup 3'te bu oran normal saptanmıştır. Hem bizim çalışmamızda hem de Ateş ve arkadaşlarının çalışmasında FSH normal, LH/FSH oranındaki artış LH seviyelerindeki artışa bağlıdır. Bu durum etyolojide mevcut olan pituitar LH sekresyon pulse miktar ve sıklığındaki artış göstereci olarak değerlendirilebilir.

Gal-3 adipozite, glukoz hemostazi ve iltihaplanmanın modülasyonunda rol oynayan bir moleküldür. Literatürde Serum Gal-3 seviyeleri ile PCOS arasında 2014 yılında yayınlanan Yılmaz, H ve arkadaşları tarafından 56 PCOS tanılı ve 41 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan tek bir çalışmada; PCOS ile Gal-3 seviyeleri arasında HOMA-IR, adrojen ve hirsutismus skorları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. PCOS grubunda galectin-3 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur.

Yakın geçmişteki kanıtlar, gal-3'ün obezite ve tip 2 diyabet gelişimine katılabileceğini ileri sürmekte ayrıca Gal-3 seviyelerinin obez ve diyabetik bireylerde daha yüksek olduğu ve glikoz homeostazında paralel bozulma olduğu tespit edilmiştir. Yılmaz, H ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan, 75 gr OGTT ile 61 prediabetik (Grup 1), 57 diabetik (Grup 2) ve sağlıklı 56 (Grup 3) olmak üzere, 118 katılımcı ile yapılan çalışmasında; gal-3 düzeyi diabetik grupta diğer gruplara oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda HOMA-IR ve gal-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. HOMA-IRdeki 1 birim artış da PCOS görülme riski 2,154 kat artmaktadır. Gal-3, 1 birim arttığında PCOS görülme riski 1,102 kat artmaktadır.

Gal-3 ve diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki ile ilgili literatürde yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Ancak yapılan çalışmalarda -hemen hemen- tüm hastalarda

kalp yetmezliği bulunmaktadır. Gal-3 düzeyleri ve kardiyak diastolik disfonksiyon şiddeti arasındaki ilişki, hücrel ve hayvan modelleri ile 2015 yılında Cho-Kai Wu ve arkadaşlarının 146 kalp yetmezliği olan hastayı hafif ve ciddi yetmezlik grupları kontrol grubu ile karşılaştıran çalışmasında; plazma ve miyokardial Gal-3 düzeyleri diastolik disfonksiyonun şiddeti ile anlamlı yüksek bulunmuştur. Ekokardiografik bulgulardan LV sistolik fonksiyon, LV volümleri hafif ve şiddetli gruplar arasında her hangi bir fark tespit edilmemiş, ciddi yetmezlik grubunda LA boyutlarında artış saptanmıştır.

Gal-3; kardiyak fibrozis ve yenilenmesinde biomarkır olduğu düşünölen aktive makrofajlardan salınan galactoz bağlayıcı moleküldür. Pernille Holmager ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan kalp yetmezliği olan 150 hasta ile yapmış oldukları, glukoz metabolizması ve LV kontraktilesinin gal-3 ve fibulin-1 molekülleri ile ilişkisi çalışmasında; 60 DM olan veya yeni tanı alan grup ile 95 non-DM grup arasında DM grupta Gal-3 düzeyi anlamlı yüksek ve gal-3 ve fibulin-1 düzeyleri HbA1c ile arasında pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da farklı birçok etyolojinin rol oynadığı insölin direnci, HOMA-IR ve QUICKI ile hesaplanarak, PKOS grubunda anlamlı yüksektir ve eşzamanlı olarak bakılan serum gal-3 düzeyleri yine PKOS grubunda normal düzeylerde olmalarına rağmen, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın hipotezinde yer alan PKOS, kardiyak patoloji ve pre ‘a’ dalgası ile gal-3 düzeyleri arasında ilişki açısından literatürde ortak bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak mevcut olan pek çok çalışmada, PKOS hastalarında özellikle sol ventriköl disfonksiyonu ve takibinde ejeksiyon fraksiyonunun da etkilenecek kalp yetmezliği tablosu gelişebildiği gösterilmiştir. 2004 yılında yayınlanan Francesco O Jr ve arkadaşlarının PCOS’lu genç kadınlardaki kardivasküler risk ile ilgili 35 yaş altındaki, 30 PCOS’ lu ve 30 sağlıklı bireylerdeki analitik gözlemsel prospektif çalışmasında; PCOS da kontrol grubuna göre artmış LA, yine artmış LV kütle indeksi ve azalan LVEF saptanmıştır. Sol ventriköl kütleindeki yükseklik HOMA-IR ile lineer korelasyon göstermektedir. Ekokardiografik incelemede tüm katılımcılarda EF normal olmasına rağmen; iki PKOS hastasında E/A oranı anormal bulunmuştur ve PKOS grubunda kontrol grubuna göre hem

E/A oranı hem de EF anlamlı düşük bulunmuştur. Katılımcılar kontrol-hasta gruplarında yaş ve VKİ dengelenerek dahil edilmişlerdir. PKOS grubunda beklendiği gibi total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol anlamlı yüksek, HDL-kolesterol anlamlı düşük çıkmıştır. Çalışmamızda tüm hastalarda EF normal olarak saptanmakla beraber, istatistiksel olarak da gruplar arasında her hangi bir fark izlenmemiştir. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da LA anlamlı olarak PCOS grubunda artmış olarak izlenmektedir. Çalışmamızda, TG PKOS grubunda anlamlı yüksek iken, HDL-kolesterol ise PKOS grubuna anlamlı düşük bulunmuştur. 2012 yılında yayınlanan, Wang E.T. ve arkadaşlarının yaptığı yaklaşık 20 yıllık bir takibe dayanan, prospektif, 984 katılımcı ile tamamlanan 'Coronar Artery Risk Development in Young Women' (CARDIA) çalışmasında 20, 30 yaşlarında, NIH kriterlerine göre tanı almış 42 PKOS hastasında, erken dönemde kontrol grubuna göre sol ventrikül kütle artışının anlamlı olduğu saptanmış ve takiplerinde bu bulgunun geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak erken dönemde kardiyak remodelling açısından anlamlı bir gösterge olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada E, A, E/A oranı, EF değerlerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir.

PKOS hastalarda kardiyak tutulumun olduğu kabul edilmektedir. Ercan Erdoğan ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan, “PCOS Hastalarda Subklinik Sol Ventrikül Disfonksiyonu” kesitsel gözlemsel çalışmasında; 30 PCOS’lu ve demografik özellikleri benzer, 30 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Ekokardiografi de mitral E dalgası DZ, E/Em oranı ve IVGZ kontrol grubuna göre artmış olduğu görüldü. Bel-kalça oranı, açlık insülin, LDL ve HOMA-IR seviyeleri de PCOS grubunda daha yüksek bulundu. DZ ve IVGZ ile açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon saptandı. Her iki grubun EF ve LV volum normal olmasına rağmen, global longitudinal strain (GLS) değerlerinin ise PKOS grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da E, A, E/A oranı, EF ve presistolik a volum tüm bireylerde normal olarak saptanmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun altında genç popülasyonda değerlendirilme yapılmış olması ve daha ileri yaşlara ait takip ve değerlendirme gerekliliği olduğu kanaatine varılmıştır.

Literatürde; Sol ventrükül disfonksiyonu bulgularından olan presistolik atrial volum ile PCOS arasında yapılan çalışma olmamakla birlikte az sayıda olan çalışmalar diyabetik hastalar üzerindedir. 2009 yılında Acar, G ve arkadaşlarının tip 1 DM tanılı 43 hasta ve 42 kontrol grubu sağlıklı bireyler üzerinde diastolik fonksiyonların LA mekanik fonksiyonlar ile ilişkisini araştırmışlardır. Tüm hastalar sinus ritminde, kalp hastalıkları ve ilaç kullanımı olmayan gönüllülerden seçilmiştir. Ekokardiografik LVEDD, LVESD, EF iki grup arasında benzer ve anlamlı fark bulunamamış, maximum p dalgası süresi ve p dalga dağılımı DM grupta anlamlı yüksek, E/A oranı DM grupta anlamlı düşük tespit edilmiştir. LA mekanik fonksiyon parametrelerinden max volum, presistolik LA volum iki grup arasında benzer bulunmuştur. 2015 yılında Hale Yılmaz ve arkadaşları tarafından 87 metabolik sendromlu hasta ve 67 sağlıklı kontrol grubu arasındaki atrial mekanik disfonksiyon üzerine yapılan çalışmada; ekokardiografik bulgulardan, E/A normal aralıkta olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı LA maximum volum ve presistolik atrial volum metabolik sendromlu grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ekokardiografik bulgulardan LVEDD, LA max volum normal sınırlarda olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Presistolik atrial volum ile PCOS arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Toplamda 37 polikistik overli ve 36 sağlıklı birey üzerinde yapmış olduğumuz çalışmamızda galectin-3 düzeyleri ile ekokardiyografi ve presistolik atrial volum bulguları arasında her hangi bir ilişki saptanamamış olup; bu ilişiksizliğin sebebinin ise çalışma grubumuzdaki yaş grubunun yaş aralığının genç sayılabilecek (20-35 arası) bireylerden oluşması ve buna bağlı olarak da hastalarda diastolik disfonksiyon veya kalp yetmezliği olmamasıdır. Aynı hasta grubu ile uzun dönem aralıklarında (10-20-30... yıl) tekrar bir çalışma yapılması ve aynı parametrelerle kontrol edilmesi halinde çalışmamıza esas teşkili eden bu değerlerin diyagnostik veya prognostik öneminin belirlenebileceği kanatindeyiz. Nihayetinde yapmış olduğumuz çalışmadan daha sağlıklı sonuçlar elde edebilmemiz için uzun dönem aralıklarında yapılacak çalışmalara gerek duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001
2. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, Chizen DR, Pierson RA, Lehotay DC, Lujan ME. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assesment of Over 100 Consecutive Women Self reported Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* 2014;21(8):1034-1043.
3. Chereau A. Memoires Pour Servir a l' Etude des Maladies des Ovaries. Fortin, Masson Cie, Paris. 1844. 64
4. Achard C, Thiers J. Le virilisme pilaire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femme á barbe). *Bull Acad Natl Med.* 1921;86:51–83.
5. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181.
6. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(11):1202–15.
7. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177- 207.
8. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann intern Med* 1989; 110: 386-399.
9. Khan CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med.* 1976;294:739–45.
10. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):113–6.
11. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877- 903.
12. Swanson M, Sauerbrie EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound.* 1981;9(5):219–22.
13. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet.* 1985;2(8469- 70);1375–9.

14. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Aug 9;293 (6543):355-9.
15. Doğan S. Polikistik Over Sendromlu İnfertil Olgularda IVF/ICSI Uygulamalarında GnRH agonist ve GnRH Antagonist Protokollerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2011: 5.
16. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, Mathur R, Azziz R, Reitz RE. Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1135–41.
17. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus whorkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycycstic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25.
18. Orio F, Azziz R. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1318–20.
19. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil steril*. 2009;91(2):456-88.
20. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. 4: Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust*. 2004;180(3):132–7.
21. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006 Oct;113(10):1210-7. PubMed PMID: 16972863.
22. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*. 2010 Feb;25(2):544-51. PubMed PMID: 19910321.
23. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of Internal Medicine*. 2006 Oct 23;166(19):2081-6. PubMed PMID: 17060537.

24. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and Sterility*. 2011 Apr;95(5):1544-8. PubMed PMID: 20979996.
25. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84:38-43,1999.
26. Yü MF, Lim CE, Luo X, Wong WS, Cheng NC, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(10): 634-9
27. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2004 baskı. Güneş Tıp Kitabevi. Bölüm 101. S:1138-1152.
28. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL: The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome, *Endocr Rev* 2005, 26:251-282
29. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2005 Sep;34(3):677-705, x. PubMed PMID: 16085166.
30. Vink JM, Sadzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jun;91(6):2100-4. PubMed PMID: 16219714.
31. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007 Mar;92(3):787-96. PubMed PMID: 17179197.
32. Deligeorgiou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms. *Gynecological endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009 Sep;25(9):603-9. PubMed PMID: 19591017.
33. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International Journal of Andrology*. 2006 Feb;29(1):278-85; discussion 86-90. PubMed PMID: 16390494.
34. Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertility and Sterility*. 2002 Jan;77(1):167-72. PubMed PMID: 11779609.
35. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1131-5. PubMed PMID: 9343501.

36. Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 254(5):146-53.
37. Ibañez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa A, Vicens-Calvet E. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(6): 1599-603.
38. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004; 26; 350(9): 865-75.
39. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(2): 173-83.
40. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Anovulation and The Polycystic Ovary Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 2005;465-491.
41. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Strlino S, Nappi C, Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy, *J Clin Endocrinol Metab* 86:2950, 2001.
42. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, Forcacci M, Bolzani R, Flamigni C, Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol* 28:93, 1988.
43. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W, Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays, *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1053, 1992.
44. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE, Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2343. 1998.
45. Goldzieher JW, Axelrod LR, Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease, *Fertil Steril* 14:631. 1963.
46. Dunnif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A, Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia, *J Clin Endocrinol Metab* 65:499, 1987.
47. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS, Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients, *Clin Endocrinol* 30:459, 1989.

48. Chang RJ, Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 2:244. 1984.
49. Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L, Basal and dynamic hormonal responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and low dehydroepiandrosterone sulfate levels, *Am J Obstet* 165:535. 1991.
50. Gonnlez F, Chang L, Hornb T, Lobo RA, Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 66:354, 1996.
51. Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL, Serine phosphorylation of human P450 α increases 17,20 lyaz activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Pmc Natl Acad Sci USA* 92: 10619, 1995.
52. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Stanczyk FZ, Crickard K, Lobo R, Adrenal dynamic responses to physiologic and pharmacologic adrenocorticotrophic hormone stimulation before and after ovarian steroid modulation in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 71 :439, 1999.
53. Wajchenberg BL, Achando SS. Mathor MM, Czeresnfa CE, Neto DG, Kirschner MA, The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization, *Fertil Steril* 49:56. 1988.
54. Agarwh SK. Judd HE, Mngomn DA, A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3686. 1996.
55. Judd NL, Rigg LA, Anderson DC, Yen SSC, effect of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 43:347. 1976.
56. Casper RF, Greenblatt EM, Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 8:2080. 1990.
57. Kaaijk EM, Hameriyneck JVTH, Beek JF, van der Veen F, Clinical outcome after unilateral oophorectomy in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 14:889. 1999.
58. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA, Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 57:356, 1983.
59. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A, Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38:1165, 1989.

60. Buyalos RP, Geffner ME, Bersch N, Judd HL, Watanabe RM, Bergman RN, Golde DW, Insulin and insulin-like growth factor-I responsiveness in polycystic ovarian syndrome, *Fertil Steril* 57:796, 1992.
61. Voutilainen R, Franks S, Meson Mntlkginen H. Expression Of insulin-like growth factor (IGE). IGF-binding protein. and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1003. 1996.
62. Nestler JE, Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications, *Seminars Repmd Endocrinol* 15: 11, 1997.
63. Willis D, Franks S, Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3788, 1995.
64. Nestler JE, Jnkubmvict DJ, de Vnrgns AF, Brik C. Quintero N, Medinn F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human theca) cells from women with mulycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998.
65. Nestler JE, Powers LP, Matt DW. Steingold KA. Plymate SR, Rittmnster RS, Clore JN, Blacknrd WG, A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72:83. 1991.
66. Plymate SR, Mntej LA, Jones RE, Fried) KE. Inhibition of sex hormone binding globulin production in human hepatoma (hep G2) cell line by insulin and prolactin, *J Clin Endocrinol Metab* 61:4"). 1988.
67. Singh A, Hamilton-Fnirley D. Koistinen R. Seppili M. James VHT, Franks S, Reed MJ. Effect of insulin-like growth factor-I (IGF-J) and insulin on the secretion of sex hormone-binding globulin and IGF-binding protein (IGFBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 124:RI, 1990.
68. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP. stern MP, Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 77:56, 1993.
69. Jayngopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL, The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1528, 2003.
70. Reavens GM, Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes* 37: 1595, 1988.
71. World Health Organization (WHO), Definition. diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. WHO, 1999.

72. Poretsky L, On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulinresistant states. *Endocr Rev* 12:3. 1991.
73. O'Meara NM, Blackman JD, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS, Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1241, 1993.
74. Dunaif A, Finegood DT, β -Cell dysfunction independent of obesity and ϵ glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 81:942, 1996.
75. Dunnif A, Xin J, Book C-B, Schenker E, Tang Z, Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin* 96:801, 1995.
76. Li M, Youngren JF, Dunnif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL., Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4088, 2002.
77. Laughlin GA, Yen SSC, Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1692, 1997. .
78. Pirwany IR, Fleming R, Sattar N, Greer IA, Wallace AM, Circulating leptin concentrations and ovarian function in polycystic ovary syndrome, *Eur J Endocrinol* 145:289, 2001.
79. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 16:322, 1995.
80. Azziz R, Bradley Jr EL, Potter HD, Boots LR. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17.20-lyase dysregulation, *J Clin Endocrinol Metab* 80:400, 1995.
81. Snhin Y, Kelegtlmur F, 17-hydroxypmgesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotmphin in polycysuc ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c 170 dysregulation. *Hum Reprod* 12•910, 1997.
82. Techatralsak K, Conway GS, Rumsby G, frequency of a polymorphism in the regulatory region Of the (CYP17) gene in hYFtandrogenic states. *Clin Endocrinol* 46:131. 1997.
83. Franks S, Polycystic ovary syndrome. *New Eng/ J Med* 333:853, 1995.
84. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH, The relationship of insulin to sex hormone binding globulin: role of adiposity, *Fertil Steril* 52:69, 1989.

85. Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flaminia R, Melchionda N, Fabbri R, Barbara L, The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal fat distribution in premenopausal women, *J Endocrinol Invest* 14:839, 1991.
86. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM, Androgyny •in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults, *Ann Hum Biol* 12:275, 1985.
87. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH, Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth study of 1922 to 1935, *New Engl J Med* 327:1350. 1992.
88. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC, Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features, *J Clin Endocrinol Metab* 81:2854. 1996.
89. Toprak S, Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O, Ozata M, Corakci A, Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome, *Horm Res* 55:65, 2001
90. Anttila L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I, Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease, *Fertil Steril* 55:1057. 1991.
91. 'D"er V. Sbohm A. Kohtinen R. Seppälä M, Hen M. Lunenfeld msiycygttc ovaries in non-obese and obese patients. roechaniqu based on new interpretation of facts and finding. *Reprod* 8A79.
92. Campben Gerich 'E, Impact of &sity on insulin oction in volunteers glucose tolerance: demongtration of threshold for the adverse effect of o&gity. *Clin Endocrinol Metab* 701114, 1990
93. Cresswell J, R, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker D.J. Relationship between B)lycystic ovaries. body mass index and insulin resist• ances ÄĖta Obstet G.vne•col 82:61. 2003.
94. Givens JR, Familial polycystic ovarian disease, *Endocrinol Metab Clin NorthAm* 17:1. 1988.
95. Carey AH, Chan KL, Short F, White DM, Williamson R, Franks S, Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 38:653;1
96. Norman RJ, Masters S, Hague W, Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 66:942, 1996.
97. Franks S, Gharani N. Waterworth D, Batty S, White D. Williamson R, McCarthy M, The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 12:2641, 1997.

98. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR, Microsatellite polymorphism (tttta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11 α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 73:735, 2000.
99. Peral B, San Millan JL, Castello R, Moghetti P, Escobar-Morreale HF, The methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 87:3977, 2002.
100. El Mkadem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, Lefebvre P, Renard E, Gris JC, Cros G, Daures JP, Bringer J, White MF, Grigorescu F, role of allelic variants Gly $\rightarrow$ Arg of IRS-1 and Gly¹⁸¹Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 50:2164, 2001.
101. Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI, Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4287, 2002.
102. Yildiz B, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M, Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 88:2031, 2003.
103. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R, Prevalence Of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS, *Fertil Steril* 75:53, 2001.
104. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4.
105. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 671-83.
106. Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., et al: Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15:24-28
107. Burger CW, Korsen T, van Kessel H, van Dop PA, Caron JM, Schoemaker J, Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-FKI/D secondary amenorrhea, *J Clin Endocrinol Metab* 61 : 1 126. 1985.
108. Børnes RB, Lobo RA, Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation, *J Clin Endocrinol Metab* 61:779. 1985.
109. Berga SL, Yen SSC, Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 30:177. 1989.

110. Archard C, Thien J, Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med* 86:51. 1921.
111. Cnrmnn E, Koyøma T, Chang T, Stanczyk FZ, Lobo RA, Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1807. 1992.
112. Norman RJ, Mahabeer S, Masters S, Ethnic differences in insulin and glucose response to glucose between white and Indian women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 63:58. 1995.
113. Elkind-Hirsch RE, Valdes CR, McConnell TG, Malinik LR, Androgen responses to exogenously increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women, *Fertil Steril* 55:486, 1991.
114. Smith S, Ruvnikar VA, Barbieri RL, Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 48:72. 1987.
115. Kiddy DS, Milton-Francis D, Seppili M, Koistinen R, James VHT, Reed MJ, Franks S, Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I, *Clin Endocrinol* 31:757. 1989.
116. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ, Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca, *Obstet Gynecol* 64:73S, 1984.
117. Barbieri RL, Makris A, Randnir RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ, Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 62:904, 1986.
118. Nestler JC, Barlaschini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG, Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 68:1027. 1989.
119. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS, Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 82:524. 1997.
120. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobryjansky A, Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 70:699, 1990.
121. Dale PO, Tanbo T, Djøseland O, Jervell J, Abyholm T, Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta Endocrinol* 126: 132, 1992.

122. Lemieux S, Lewis GF, Ben-Chetrit A, Steiner G, Greenblatt EM, Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cauterization in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4278, 1999.
123. Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR, Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Lupron. *Fertil Steril* 60:634. 1993.
124. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, Furiani L, Caputo M, Muggeo M, ne insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women, *J Clin Endocrinol Metab* 81:952, 1996.
125. Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2001 Nov;145(5):619-24. PubMed PMID: 11720881.
126. Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001 Jun;86(6):2903. PubMed PMID: 11397908.
127. Macut D, Simic T, Lissounov A, Pljesa-Ercegovac M, Bozic I, Djukic T, Bjekic-Macut J, Matic M, Petakov M, Suvakov S, Damjanovic S, Savic-Radojevic A. Insulin resistance in non-obese women with polycystic ovary syndrome: relation to byproducts of oxidative stress. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 201; 119(7): 451-5.
128. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4361-8. PubMed PMID: 16940441.
129. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Dec 15;353(24):2578-88. PubMed PMID: 16354894.
130. Hill KM. Update: The pathogenesis and treatment of PCOS. *The Nurse Practitioner*. 2003 Jul;28(7 Pt 1):8-17, 22-3, table of contents; quiz 3-5. PubMed PMID: 12861090.
131. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992 Dec;167(6):1807-12. PubMed PMID: 1471702.
132. Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgraduate Medical Journal*. 1983 Jan;59(687):17-20. PubMed PMID: 6866869.

133. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey selfscoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 Jul;90(7):4112-4. PubMed PMID: 15827102.
134. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *The British Journal of Dermatology*. 1977 Sep;97(3):247-54. PubMed PMID: 921894.
135. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clinical Endocrinology*. 2007 Dec;67(6):811-5. PubMed PMID: 17760885.
136. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4237-45. PubMed PMID: 16940456.
137. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
138. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 26: 81-6.
139. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 137-45.
140. Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257
141. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413.
142. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83: 23-9.
143. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007; 18(7): 266-72.
144. Balen AH, Jacobs HS. *Infertility in Practice*. Second edition Churchill Livingstone Press 2003.p.155,211-216.

145. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1): 17-33.
146. Cataldo NA, Giudice LC, Follicular fluid insulin-like growth factor binding protein profiles in polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 74:695, 1992.
147. San Roman GA, Magoffin DA, Insulin-like growth factor binding proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian disease: cellular source and levels in follicular fluid, *J Clin Endocrinol Metab* 75:1010, 1992.
148. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Ciotta L, Mencaglia L, Cianci A, Petraglia F, Clomiphene citrate increases insulin-like growth factor binding protein-I and reduces insulin-like growth factor-I without correcting insulin resistance associated with polycystic ovarian syndrome, *Hum Reprod* 15:2303, 2000
149. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128: 941-4.
150. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulinresistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal* 2006; 6: 116-21.
151. Hughesdon PE, Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis", *Obstet Gynecol Survey* 37:59, 1982.
152. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SSC, Ingersol FM, Kliman B, Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease, *Am J Obstet Gynecol* 117:979, 1973.
153. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Barza JR, Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries, *Fertil Steril* 36:326, 1981.
154. Nagamani M, Dinh TV, Kelter ME, Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries, *Ant J Obstet Gynecol* 154:384, 1986.
155. Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DL, Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells, *Fertil Steril* 69:335. 1998.
156. Kase N, Kowal J, Perloff W, Soffer LJ, In vitro production of androgens by a virilizing adenoma and associated polycystic ovaries, *Acta Endocrinol* 44:15, 1963.
157. Amerikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS, Moghissi KS, The effects of long-term androgen treatment on the ovary, *Fertil Steril* 45:202, 1986.

158. Zourlas PA, Jones Jr HW, Stein-Leventhal syndrome with masculinizing ovarian tumors, *Obstet Gynecol* 34:861 , 1969.
159. Dunaif A, Scully RE, Andersen RN, Chapin DS, Crowley Jr WF, The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in women: evidence from a luteinized thecoma of the ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 59:389, 1984.
160. Pache TD, Fauser BCJM, Polycystic ovaries in female-to-male transsexuals. *Clin Endocrinol* 39:702, 1993.
161. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ, Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal?, *Hum Reprod* 7:293, 1992.
162. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RML, Margara R, Franks S, Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid, *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1355, 1994.
163. Almhjoberg G, Anderfest C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries, *Clin Endocrinol* 44:571. 1996.
164. Jankowski AJ, Weitsman SR, Navab A. Magoffin DA, Luteinizing hormone receptor. steroidogenesis acute regulatory protein. and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in theca) and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1318.2001.
165. Erickson GF, Hsueh AJN. Quigley ME, Rebar R, Yen SSC, Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 49:514, 1979.
166. Mason HD, Margara R, Winston RL, Seppälä M, Koistinen R, Franks S, Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-I while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 76:1275. J 993.
167. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-407.
168. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999;14: 2720-2723.
169. Acien P, Quereda F, Matallín P, Villarroja E, López-Fernández JA, Acien M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72(1):32-40.

170. Mason H. Function of the polycystic ovary. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3: 80-5.
171. Magoffin DA. Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 9-11.
172. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84: 413-9.
173. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 784-9.
174. Hague WM, Honours JW, Adams J, Vescei P. Steroid responses to ACTH in women with PCOS. *Clin Endocrinology* 1989; 30: 355-365
175. Franks S. Polycystic ovarian syndrome. (Review) *European Journal Medicine* 1995; 13:853861
176. Culiner A, Shippel S. Virilism and theca-cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1949; 56: 439-45.
177. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2-6.
178. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: and polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003053.
179. Chetkowski RJ, Judd HL, Jagger PI, Nieberg RK, Chang RJ. Autonomous cortisol secretion by a lipid cell tumor of the ovary. *JAMA* 1985; 254: 2628-31
180. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915-25.
181. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38: 549-52.
182. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3728-33.
183. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003;7(2): 023-26.

184. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:177-18440.
185. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5457-5464.
186. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. 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.* 1998 Jun;83(6):2001-5. PubMed PMID: 9626131.
187. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertility and Sterility.* 2007 Oct;88(4):886-93. PubMed PMID: 17559844.
188. Stewart RE, Spicer LJ, Hamilton TD, Keefer BE. Effects of insulin-like growth factor I and insulin on proliferation and on basal and luteinizing hormone-induced steroidogenesis of bovine thecal cells: involvement of glucose and receptors for insulin-like growth factor I and luteinizing hormone. *J Anim Sci.* 1995;73(12):3719-31.
189. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9.
190. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gun RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.
191. Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian insulin binding, and ovarian insulinlike growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology.* 1988;122:581-5.
192. Pao CI, Farmer PK, Begovic S, Villafuerte BC, Wu GJ, Robertson DG, Phillips LS. Regulation of insulinlike growth factor-1 and IGFBP-1 gene transcription by hormones and provision of amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993;7(12):1561-8.
193. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insulinlike growth factor-1 induce luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-9.
194. Hague WM, Adams J, Algar V, Drummond V, Schwarz G, Bottazzo GF, Jacobs HS. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(4):407-15.

195. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397-402.
196. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484-8.
197. Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002; 109: 973-81.
198. San Millán JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar-Morreale HF. Role of the pentanucleotide (tttta)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 75(4):797-802, 2001.
199. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, Davies TF, Tomer Y. Evidence of association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin gene locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):446-9.
200. Korhonen S, Romppanen EL, Hiltunen M, Mannermaa A, Punnonen K, Hippeläinen M, Heinonen S. Lack of association between C-850T polymorphism of the gene encoding tumor necrosis factor- α and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(4):271-4.
201. Tong Y, Liao WX, Roy AC, Ng SC. Association of AclI polymorphism in the FSH beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1233-6.
202. Conway GS, Conway E, Walker C, Hoppner W, Gromoll J, Simoni M. Mutation screening and isoform prevalence of the FSH receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(1):97-9.
203. Legro RS, Muhleman DR, Comings DE, Lobo RA, Kovacs BW. A dopamine D3 receptor genotype is associated with hyperandrogenetic chronic anovulation and resistant to ovulation induction with clomiphene citrate in female hispanics. *Fertil Steril*. 1995;63(4):779-84.
204. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is

with follistatin . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;20;96(15):8573-8.

205. Urbanek M, Wu X, Vickery KR, Kao LC, Christenson LK, Schneyer A, Legro RS, Driscoll DA, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS., et al. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *J*

Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4455-61

206. Zawadzki, JK, Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM), *Current Issues in Endocrinology and Metabolism*, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992. p.377.

207. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25

208. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome- diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-.

209. The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PKOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2004;19: 1-7.

210. Aziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006;91:4237-4245.

211. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.29.

212. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1988 Jan;66(1):165-72. PubMed PMID: 2961784

213. Romano GJ, Krust A, Pfaff DW. Expression and estrogen regulation of progesterone receptor mRNA in neurons of the mediobasal hypothalamus: an in situ hybridization study. *Molecular Endocrinology*. 1989 Aug;3(8):1295-300. PubMed PMID: 2779583.
214. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L, Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system, *New J Med* 334:374, 1996.
215. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM, Insulin resistance as a predictor of age-related diseases, *J Clin Endocrinol Metab* 86:3574, 2001.
216. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PH, Stern MP, Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X), *Diabetes* 41:715, 1992.
217. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson L-A, Crona N, Lundberg P-A, Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones, *Fertil Steril* 57:505, 1992.
218. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs H, Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-I) activity in lean women with and without polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol* 45:623, 1996.
219. Schneider D, Sobel B, Synergistic augmentation of expression of PAI-I induced by insulin, VLDL, and fatty acids, *Coronary Artery Dis* 7:813, 1996.
220. Conover CA, Lee PDK, Knnaley JA, Clarkson JT, Jensen MD, Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-I in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1355, 1992.
221. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, Judd HL, Rutanen EM, The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia in serum insulin-like growth factor binding protein-I in the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 172:932. 1995.
222. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim. Biophys Acta* 2002; 1572: 209-231.
223. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response. *Trends Immunol* 200; 23: 313–320.
224. Moutsatsos IK, Wade M, Schindler M, Wang JL: Endogenous lectins from cultured cells: nuclear localization of carbohydrate-binding protein 35 in proliferating 3T3 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 6452–6456.
225. Ahmed H, Du SJ, O’Leary N, Vasta GR. Biochemical and molecular characterization of galectins

from zebrafish (*Danio rerio*): notochord-specific expression a prototype galectin during early embryogenesis. *Glycobiol* 2004; 14: 219–232.

226. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 5060-5065.

227. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288-298.

228. Colnot C, Ripoche MA, Milon G, Montagutelli X, Crocker PR, Poirier F. Maintenance of granulocyte numbers during acute peritonitis is defective in galectin-3-null mutant mice. *Immunology* 1998; 94: 290–296.

229. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.

230. Baum LG, Pang M, Perillo NL, Wu T, Delegeane A, Uittenbogaart CH et al. Human thymic epithelial cells express an endogenous lectin, galectin-1, which binds to core 2 Oglycans on thymocytes and T lymphoblastoid cells. *J Exp Med* 1995; 181: 877–887.

231. Villa-Verde DM, Silva-Monteiro E, Jasiulionis MG, Farias-De-Oliveira DA, Brentani RR et al. Galectin-3 modulates carbohydrate dependent thymocyte interactions with the thymic microenvironment. *Eur J Immunol* 2002; 32: 1434– 1444.

232. Blaser C, Kaufmann M, Muller C, Zimmermann C, Wells V, Mallucci L et al. Beta-galactoside binding protein secreted by activated T cells inhibits antigeninduced proliferation of T cells. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2311–2319. galectin-1 during B cell activation and implications for T-cell apoptosis. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 73–79.

233. Acosta-Rodriguez EV, Montes CL, Motran CC Zuniga EI, Liu FT, Rabinovich GA, Gruppi A. Galectin-3 mediates interleukin-4-induced survival and differentiation of B cells. Functional cross-talk and implications during *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol* 2004; 172: 493–502.

234. Rabinovich GA, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CE. Regulated expression of a 16 kDa galectin-like protein in activated rat macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 59: 363–370.

235. Liu FT, Hsu DK, Zuberi RI, Kuwabara I, Chi EY, Henderson WR Jr: Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol* 1995; 147: 1016- 1028.

236. Sato S, Hughes RC. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *J Biol Chem* 1994; 269: 4424- 4430. 34
237. Sato S, Burdett I, Hughes RC. Secretion of the baby hamster kidney 30-kDa galactose-binding lectin from polarized and nonpolarized cells: a pathway independent of the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Exp Cell Res* 1993; 207: 8-18
238. Kuwabara I, Liu FT. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *J Immunol* 1996; 156: 3939-3944.
239. Sato S, Hughes RC. Binding specificity of a baby hamster kidney lectin for H type I and II chains, polylactosamine glycans, and appropriately glycosylated forms of laminin and fibronectin. *J Biol Chem* 1992; 267: 6983-6990.
240. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 2156-2164.
241. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am. J Pathol* 2000; 156: 899-909.
242. Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, Dennis JW. Negative regulation of Tcell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature* 2001; 409: 733-739.
243. Dietz AB, Bulur PA, Knutson GJ, Matasic R, Vuk-Pavlovic S: Maturation of human monocyte-derived dendritic cells studied by microarray hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 731-738.
244. Wang L, Fries H, Zhu Z, Frigeri L, Zimmermann A, Korc M, et al. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2000; 80: 1233-1241.
245. Ho MK, Springer TA: Mac-2, a novel 32,000 Mr mouse macrophage subpopulation-specific antigen defined by monoclonal antibodies. *J Immunol* 1982; 128: 1221-1228
246. Fernández GC, Ilarregui JM, Rubel CJ, Toscano MA, Gómez SA, Beigier Bompadre M, et al. Galectin-3 and soluble fibrinogen act in concert to modulate neutrophil activation and survival: involvement of alternative MAPK pathways. *Glycobiology* 2005; 15: 519-527.
247. Yılmaz H ; Serum galectin-3 levels in women with PCOS, *J Endocrinol Invest* 2014 Feb;37(2): 181-7.
248. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69:190-6.

249. Tezel T. Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Temel Prensipler, Kardiyoloji Derlemeleri, İstanbul, A Ajans, 2000:13-29.
250. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure. J Clin Invest 1976; 58: 751.
251. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. Lancet 2003 ;361:847-58.
252. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü: Kanıtlar ve Tedavisi, Akut Miyokard İnfarktüsü Trombokardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 629-785. 38
253. Scalia GM, Greenberg NL, McCarthy PM, et al. Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (tau) in humans by Doppler echocardiography. Circulation 1997;95:151-5.
254. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 1993; 22:318-25.
255. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:173-180.
256. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol 1998; 32:865-875.
257. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997;30:8-18. 39
258. Wijbenga AM, Mosterd A, Jarik D, et al. Potentials and limitations of the valsalva maneuver as a method of differentiating between normal and pseudonormal left ventricular filling patterns. Am J Cardiol 1999;84:76-81.
259. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1988; 11: 757-68.
260. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. Circulation 1994;90:2772-9.

9. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif ŞAHİN

Doğum yeri ve tarihi: Çorum/ Merkez - 07.08.1984

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Bursa Yüksek İhtisas EAH/ 0553 410 41 00

Yabancı dili: İngilizce

Eğitimi

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ	2010

Mesleki Deneyimi

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Tabip	Oğuzlar Devlet Hastanesi (ÇORUM)	Ekim 2010 - Aralık 2012
Asistan Hekim	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (BURSA)	Aralık 2013- Nisan 2018

Bilimsel Etkinlikleri

Kongreler:

1. Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Ultrasonografi Kursu, 29-31 Ekim 2015, Harbiye Askeri Müze/ İstanbul
2. 2017 International Pelvic Pain Society (IPPS) Meeting and 1 st Congress of Society of Pelvic Pain and Endometriosis, 04-06 Mayıs 2017, Intercontinental Taksim Hotel/ İstanbul

3. 3. 25th European Congress of Obstetrics and Gynecology & 15th Congress of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, 17-21 Mayıs 2017, Titanic Deluxe Hotel / ANTALYA

Bilimsel Etkinlikler:

1. Jinekolojik Laparoskopik Cerrahi ve Sütür Teknikleri Kursu, 13-14 Ocak 2018, SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH.

2. 12. TJOD Asistan Okulu, 23-25 Mart 2108, Gold Majesly Otel/ BURSA

Makale:

1. Engin Korkmazer, Muzaffer Temür, Tayfur Çift, Elif Şahin. Isolated torsion of the fallopian tube in a reproductive-aged woman. Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports 2017;25(2):92-4 doi:10.5336/caserep.2016-54452

Poster:

1. Engin Korkmazer, Muzaffer Temür, Tayfur Çift, Elif Şahin. Reprodüktif Çağdaki Bir Kadında İzole Tubal Torsiyon. 25. Avrupa Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi & 15. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 17-21 Mayıs 2017, Titanic Deluxe Hotel / ANTALYA