



T.C.
SAğLIK BAKANLIđI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EğTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOğUM KLİNİğİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
İNTERLÖKİN 6 DÜZEYİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE
İNSÜLİN DİRENCİYLE İLİşKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Özgecan YILMAZ YAZAR

Tez Danışmanı

Op. Dr. şivekar TINAR

İzmir-2018

ÖNSÖZ

*Tezimin hazırlanması sürecinde hoşgörü ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bilgi ve becerisini esirgemeyen, akademik kariyeri, çalışkanlığı ve cerrahi becerisini örnek aldığım tez danışmanım **Op. Dr. Şivekar Tınar**'a;*

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleğimi daha çok sevmeme vesile olan değerli hocam ve klinik şefim Doç. Dr. Deniz Öztekin'e

Cerrahi bilgi ve becerilerini bizden esirgemeyen, her alanda örnek aldığım çok değerli hocamız Doç. Dr. Egemen Ertaş'a;

Kliniğimizin değerli eğitim görevlisi Doç. Dr. İbrahim Uyar'a;

Her zaman desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Özeren, Doç. Dr. Cüneyt Eftal Taner, Doç. Dr. Emrah TözDoç. Dr. Muzaffer Sancı, Doç. Dr. Ahmet Demir, Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala, Doç. Dr. İbrahim Gülhan'a, Doç. Dr. Aşkın Doğan'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Op. Dr. Azra Arıcı Yurtkul'a;

Her an desteğini hissettiren ve yanımda olan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığımız Op. Dr. Göksel Kanmaz'a;

Kliniğimizin değerli uzmanlarına;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kıymetli eşkıdemlerime, hemşire ve ebe arkadaşlarıma ve diğer yardımcı personele;

Hayallerim için dua edip hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan ve her zaman maddi ve manevi desteğini hissettiğim, başarılarımın esas mimarları olan annem, babama;

Ve bu yolu benim için yaşanabilir kılan hayat arkadaşşıma;

Teşekkür ederim.

Dr. Özgecan Yılmaz Yazar

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. 1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	2
1.1.a Tanı	3
1.1.b PKOS Etiyopatogenezi	5
1.1.c PKOS Fiziopatolojisi.....	9
Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon:	9
Hiperandrojenizm:	11
İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi:.....	12
Steroidojenik değişiklikler:	13
Obezite:	14
PKOS genetiği:	15
PKOS ve Oksidatif Stres:	16
1.2. PKOS'UN UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ.....	18
1.2.a. PKOS'un endometrium, over ve başka kanserlerle ilişkisi	18
1.2.b. Diyabet.....	19
1.2.c. Obezite.....	20
1.2.d. Dislipidemi	20
1.2.e. Koroner arter hastalığı	21
1.2.f. Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon.....	22
1.3. PKOS TANISI VE AYIRICI TANI	22
1.3.aPKOS'un Klinik Değerlendirilmesi	23
Klinik hiperandrojenizm tanısı:	24
Adet düzensizliği tanısı:	24

1.3.b. PKOS'un Ayırıcı Tanısı	26
Ovaryan Hipertekozis:	26
Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH):.....	26
Cushing Sendromu:.....	27
Androjen Üreten Tümörler:	28
1.4. PKOS TEDAVİSİ:	28
1.4.a. Oral Kontraseptifler:	29
1.4.b. Antiandrojenler:	29
1.4.c. İnsülin Duyarlastırıcılar:	30
1.4.d. Sistemik olmayan kıl dökülmesi:.....	31
1.4.e. Girişimsel yöntemler:	31
1.5. PKOS VE ENFLAMASYON	31
İnterlökin 6:	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. KONTROL GRUBU VE HASTA SEÇİMİ.....	33
2.2. YÖNTEMLER.....	35
2.2.a. İstatistiksel Analiz Yöntemi:	35
2.2.b. BMI Hesaplanması:	35
2.2.c. İnsulin Direnci Hesaplanması:	35
3. BULGULAR.....	36
4. TARTIŞMA.....	43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
6. KAYNAKLAR	50
EK 1	67

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

BMI: Beden Mass İndex

CRP: C Reaktif Protein

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat

E2: Östradiol

FSH: Follikül Stimüle Edici Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GLUT4: Glukoz Taşıyıcı Protein 4

HA: Hiperandrojenizm

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA IR: Homeostatik Model Değerlendirme İnsülin Direnci İndeksi

IL-6: İnterlökin-6

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Luteinizan Hormon

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

OA: Oligo-anovülasyon

OK: Oral kontraseptif ilaçlar

PAI-1: Plazminojen Aktivitör İnhibitörü

PKO: Polikistik over

PKOS: Polikistik Over Sendromu

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

sT: Serbest Testosteron

T: Testosteron

TG: Trigliserid

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

tT: Total Testosteron

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör – alfa

VLDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

17AOHP: 17- Hidroksi Progesteron

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Polikistik over sendromlu kadınlarda Vücut Kitle İndeksi ve insülin direncinin interlökin 6 ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Materyal-Metod: Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve polikistik over sendromu (PKOS) tanısı konulan, 18-45 yaş arası (ortalama yaş 27,3), 48 kadın hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş grubundan, 45 sağlıklı kadın çalışma kapsamına alındı. Hastalar prospektif olarak incelendi. Araştırma formları oluşturulup hasta ve kontrol grubu hakkında gerekli bilgiler kaydedildi, hastalar gönüllü onam formlarını okuyup imzaladı. Hasta ve kontrol grubundan biyokimya, lipid profili, hormonal parametreler, insülin düzeyi ve interlökin 6 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 93 hastada, hasta ve kontrol grubunun yaşları incelendiğinde kontrol grubu random ve gönüllü onayıyla seçilmesinden dolayı hasta grubuna göre daha yaşlı olarak bulundu. Yaş faktöründen dolayı trigliserid ortalaması kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmasına karşın LDL düzeyleri arasında bir fark bulunmamıştır. İki grup arasında HDL düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hormon parametreleri ise beklendiği üzere LH, testosteron ve DHEA-s PKOS'lu grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. BMI değerleri açısından fark elde edemediğimiz iki grubumuz arasında, insülin dirençlerini karşılaştırmak amacıyla baktığımız HOMA-IR değerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. İnterlökin 6 için baktığımızda ise her iki grup arasından PKOS grubunda IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda Polikistik Over Sendromlu kadınlarda kontrol grubuna göre BMI ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak interlökin 6 düzeylerine bakıldığında PKOS'lu grupta anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu (PKOS), Hiperandrojenizm, interlökin 6 (IL 6)

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the relationship between body mass index and insulin resistance with interleukin 6 in women with Polycystic Ovarian Syndrome.

Material and Methods: Forty-five healthy women, aged 18-45 years (mean age 27.3), 48 female patients with a diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) who were admitted to our Hospital for Obstetrics and Gynecology and control group were included in the study. Patients were examined prospectively. Research forms were created and necessary information about the patient and control group was recorded. The patients read and signed voluntary acknowledgment forms. Biochemistry, lipid profile, hormonal parameters, insulin level and interleukin 6 levels were measured in the patient and control group.

Results: In the total of 93 patients included in our study, when the ages of the patient and control group were examined, the control group was found to be older than the patient group because it was selected randomly and voluntarily. The triglyceride level was significantly higher in the control group compared to the LDL levels. HDL levels were significantly higher in the control group than in the control group. Hormone parameters were significantly higher in the group with LH, testosterone and DHEA-s PCOS than expected. There was no difference in the HOMA-IR values between the two groups in which we could not distinguish between the BMI values and the insulin resistance between the two groups. When we looked for interleukin 6, the levels of IL-6 in the PCOS group were significantly higher between the two groups.

Conclusion: In our study, there was no significant difference between BMI and HOMA-IR values in women with Polycystic Over Syndrome according to the control group. However, when the levels of interleukin-6 were examined, significant elevation was found in the group with PCOS.

KeyWords: Polycystic Over Syndrome (PKOS), Hyperandrogenism, Interleukin 6 (IL 6)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu fertilité çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrinolojik hastalıktır ve bu yaş grubundaki bireylerin ortalama %8-10'unda görülmektedir. Hastalarda menstruasyon bozukluğu (amenore, oligomenore, irregüler sikluslar), klinik ve/veya laboratuvar olarak hiperandrojenizm ve overlerde polikistik görünüm mevcuttur. Polikistik over sendromunun jinekolojik etkilerinin yanı sıra metabolik etkileri de vardır. PKOS, ateroskleroz gelişimine sebep olan çeşitli metabolik düzensizliklerle ilişkili bir hastalıktır. Bu bireylerde hiperlipidemi, hipertansiyon, glukoz metabolizma bozuklukları, disfibrinojenemi ve buna bağlı kardiyovasküler hastalıklar aynı yaş grubunda polikistik over sendromu olmayan bireylere göre daha sık görülmektedir. Hastalığın fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. PKOS'da hiperinsülinizm nedeni olarak insüline karşı normal biyolojik cevabın verilememesi gösterilmiştir. Polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık olarak %70'inde insülin direnci ve bu direncin neticesinde hiperinsülinemi vardır. Bu ilişki ilk defa 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir. (28)

Polikistik over sendromlu kadınlarda abdominal bölgede daha belirgin olmak üzere kilo artışı ve obesite dikkat çekmektedir. Yağ dokusunun artışı dokudan salgılanan sitokinlerin sekresyonunu değiştirmektedir. Sitokinlerin (özellikle interlekin-6) stimülasyonu sonucu hepatositler tarafından akut faz proteinleri üretilmektedir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, CRP ve fibrinojen gibi inflamasyondan sorumlu akut faz proteinlerinin PKOS' ta devamlı olarak salınması ateroskleroz gibi kronik bir inflamatuvar duruma neden olabileceği ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Değişen sitokin düzeylerinin polikistik over sendromunun fizyopatolojisinde, metabolik bozuklukların gelişmesinde ve hastalığın şiddetinde etkili olduğu görülmüştür [1–8].

Düşük derecede kronik inflamasyon sürecinin PKOS'lu hastalarda Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Interlekin 6 kronik inflamasyon sürecinde temel bir proinflamatuvar sitokindir ve insülin resistansı ile kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Stith ve arkadaşlarının

yaptığı araştırmada rekombinant interlökin 6 infüzyonunun glukoneogenez, hiperglisemi buna bağlı olarak hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir. (7) Artmış interlökin 6 düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde BMI’nda azalma olan ve insülin direncinin düşürüldüğü PKOS’lu hastalarda interlökin 6 düzeylerinin gerilediği görülmüştür. Ayrıca artmış interlökin 6 düzeylerinin ileride MI (Miyokardial İnfarktüs) ve aterotrombosis gibi kardiyovasküler hastalıklar açısından risk artışına neden olabileceği düşünülmektedir.

Tüm bu araştırmalar ışığında IL-6, PKOS gibi insulin direnci ile seyreden hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynama potansiyeli olan bir moleküldür.

Bizde araştırmamızda polikistik over sendromlu kadınlarda interlökin 6 düzeyini kontrol grubundaki polikistik over sendromu olmayan kadınlar ile karşılaştırmayı, metabolik-hormonal parametreler ile arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Ek olarak BMI düzeyi ve insülin resistansı ile interlökin 6 arasındaki ilişkiyi ele almayı planladık.

1. 1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PKOS, Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite, hirsutizm ve karakteristik polikistik over görünümleri olan 7 kadında tanımlanmış kompleks bir endokrinopatidir. (19) Kadınlarda prevalansı %5-10 arasında olan önemli hormonal bozukluklardan biridir. (20) Başlangıç semptom ve bulgularının heterojenitesi ve zamanla değişimi, ayrıca tek tip tanımlaması olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. İrregüler menstruasyon ve androjen fazlalığına neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra oligo-anovulasyon (OA), hiperandrojenizm (HA) ve polikistik over görünümü (PKO) majör bulgularıdır. PKOS semptomları genellikle menarşta başlar. Ancak, kilo alımı gibi çevresel değişkenler nedeniyle puberte sonrası da görülebilir. Patofizyolojisinde hipotalamo-pitüiter aks anomalileri, ovaryen ve adrenal steroidogenez bozuklukları ve her ikisinin etkilerini potansiyelize eden insulin direnci sayılabilir. Reprodüktif, metabolik ve kardiyovasküler sağlık üzerinde majör bir etkiye sahiptir. Tedavide gebelik planı olmayan kadınlarda OK,

anti-androjenik ajanlar ve insulin duyarlastiricilar kullanilabilir. Mevcut tedavilerin etkinligi ve uzun donem sonuclariyla ilgili veriler net degildir.

1.1.a Tanı

Bu zamana kadar PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etiopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. PKOS en yaygın olarak, 1990 yılında National Institutes of Health National Institute of Child Health and Human Development (NIH / NICHD) tarafından düzenlenen bir konferansın kararına göre tanımlanmıştır. (21, 22, 23) Akne, hirsutizm, kanda androjenlerin yüksek düzeyleri ve insülin direncindeki artış PKOS için ek tanı kriterleri olarak belirlenmiştir. Mayıs 2003'te ise European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / Rotterdam American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından düzenlenen bir toplantıda PKOS aşağıdaki üç özellikten ikisinin varlığında ve ilişkili hastalıkların dışlanmasından sonra tanı alan hastalıktır, diye tekrar tanımlanmıştır. (21, 24) Özünde, Rotterdam 2003'te iki yeni fenotip oluşturmak için NIH 1990 tanımını genişletmiştir. (21) *Fenotipler:*

- 1) polikistik overle birlikte ovülasyonu ve hiperandrojenizmi olan tip
- 2) polikistik overle birlikte hiperandrojenemisi ve ovülasyonu olmayan tip

Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri (22, 23, 25, 26)

1990 National Institutes of Health (NIH) tanı kriterleri;

1. hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

2. oligoanovülasyon

3. diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi (hiperprolaktinemi, tiroid bezi bozuklukları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi).

2003'te ESHRE/ASRM (European Society of Human Reproduction and Embryology/ American Society for Reproductive Medicine) tarafından tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve aşağıda yer alan üç kriterin ikisinin pozitif oluşunu PKOS tanısı için yeterli olarak kabul etmiştir.

1. Oligo ya da anovülasyon

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

3. Polikistik overler (2-9 mm boyutunda en az 10 follikül veya over hacmi 10 ml den daha büyük overler) ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi. (Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.)

2005 yılında, Azziz PKOS için NIH kriterlerinin modifiye olmuş halini tanıtmış; androjen fazlalığı ve over fonksiyon bozukluğu (regl düzensizliği ya da yokluğu) olarak tanımlamıştır. (21, 22)

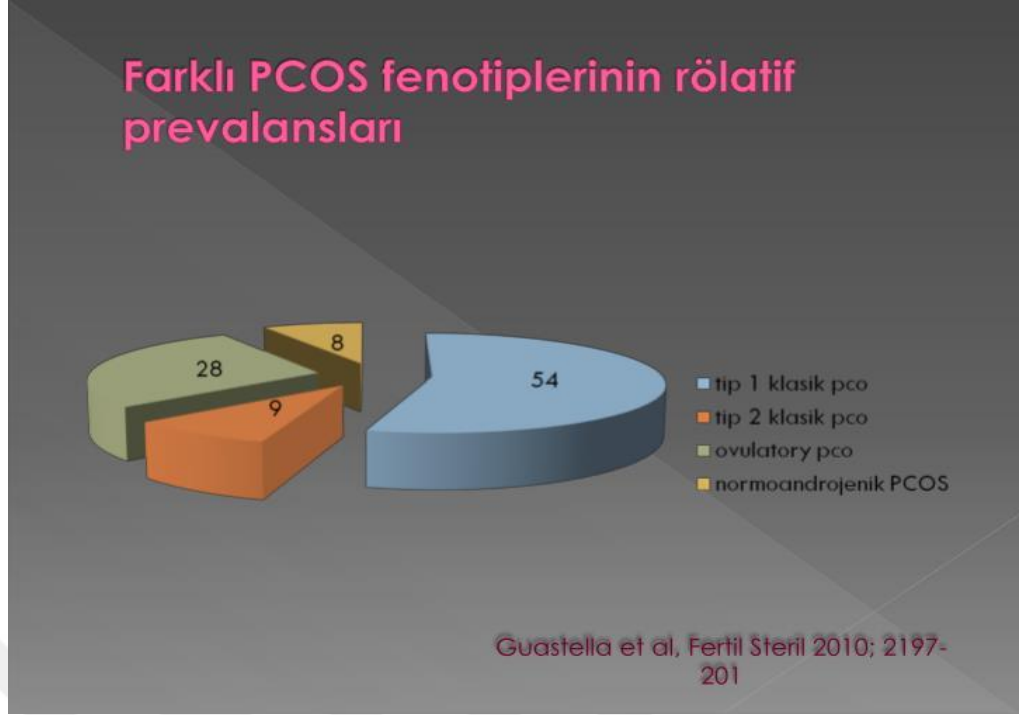
En son tanı kriterleri PKOS için 2006 yılında Androjen Excess Derneği (AES) tarafından kabul edilmiştir:

1. Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm

2. Over disfonksiyonu: Oligo- anovülasyon ve/veya polikistik overler

3. Diğer androjen fazlalığı ya da benzeri hastalıkların ekarte edilmesi.

Tanı için 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca fazla androjen salınımına sebep olan diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. (27)



Şekil 1: Farklı PKOS fenotiplerinin dağılımı

PKOS'un prevalansı ülkelere göre farklılık gösterebilir. Bu durum, klinik ve biyokimyasal özelliklerin, ırk ve etnik kökene göre değişebilir olmasından kaynaklanır. Ayrıca ya  ve çalışan nüfusa göre de PKOS prevalansı 35 ya  üstü olanlara göre genç kadınlarda daha yüksek görünebilir. (27) Prevelans farklılıkları, tanı kriterlerinde fikir birliği sağlanamaması ve hormonal deği imlerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Türkiye'de yaklaşık 1 milyon PKOS hastası olduğu bilinmektedir. Farklı kriterler kabul edildiğinde özellikle de Rotterdam kriterleri kullanıldığında bu rakamlar %20-60 civarında artış göstermektedir. (29)

1.1.b PKOS Etiyopatogenezi

Etiyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salgılanma ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

PKOS patogeneğinde hipotalamo-hipofizer aksındaki bozukluk hiperandrojenemi bulgularını açıklamaktadır. PKOS'lu hastalarda hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsasyonunda artış gözlenmektedir. Bunun sonucunda hipofizden LH salgılanması daha sık ve yüksek düzeylerde olmaktadır. LH salgılanmasındaki artış sonucunda teka hücrelerinde androjen sentezi artmaktadır. Fizyolojik olarak aktif olan androjenler 17-alfahidroksiprogesteron (17-AOHP), androstenedion ve testosteron (T) olarak sıralanabilmektedir. Dokularda serbest testosteron (sT) formunda fizyolojik etkinlik gösteren T'nin kanda taşınmasını seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sağlamaktadır. T'nin SHBG ile bağlı formu ve sT düzeyi toplamı total T (tT)'yi oluşturmaktadır. Hiperandrojenizm nedeniyle SHBG sentezinde azalma meydana gelmekte ve sT düzeylerinde artış gözlenmektedir. Böylece hiperandrojenizm bulguları daha şiddetlenmektedir (30).

PKOS patogeneğinde androjen artışının inflamasyona neden olduğu belirtilmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise inflamatuvar moleküllerin androjen sentezini artırdığına dair bulgular yer almaktadır. (31) Yapılan araştırmalarda androjenin, insulin sinyal iletiminde değişikliklere neden olarak adipozitlerde karbonhidrat ve lipid metabolizmasında etkin enzimlerin sentezinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca androjenlerin adipoz dokunun immün fonksiyonlarında değişikliklere ve preadipozitlerin adipozitlere dönüşümünde rol oynadıkları bildirilmiştir. (32) PKOS'ta meydana gelen androjen artışının adipoz doku mononükleer hücrelerinde glukoza olan duyarlılığı artırdığı ayrıca glukozun da adipoz dokuda mononükleer hücrelerin aktive olmalarına neden olduğu gösterilmiştir. (32,33)

Özellikle obesiteyle doğru orantılı olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması ve immün sistem aktivasyonu; ateroskleroz patofizyolojisinde, metabolik sendromda, insülin direncinin oluşmasında çok önemli bir rol üstlenmektedir. (34) PKOS sürecinde düşük derecede kronik inflamasyon olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Örneğin; yükselmiş serum CRP değerleri, lökosit artışı ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı buna örnek gösterilebilir. (35) Sitokinler insülin sinyal mekanizmalarında post reseptör düzeyinde direnç artışına neden olurlar ya da

santral obesiteyi hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı aktive etmek sebebiyle artırarak insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. (36)

IL-6 potent O ve N glikolizasyon alanı olan 184 AA polipeptitten oluşan ve G-CSF (Granülosit Koloni Stimüle Edici faktör) ile benzerlik gösteren bir moleküldür. T hücreleri, B hücreleri, monositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, mesenkimal hücreler ve tümör hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilir. IL-6 immün sistem, hematopoiesis ve iflamasyon sürecinde birçok hücrenin farklılaşmasında major görev yapar. (37) IL6 hiperandrojenizm ve PKOS için sinyal molekül olarak değerlendirilebilir. (38)

Interlökin 6 kronik inflamasyonda majör proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar ve insülin direnci gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Hatta yapılan bir araştırmada IL 6 infüzyonunun hiperglisemi ve buna bağlı olarak hiperinsülinemi meydana getirdiği gösterilmiştir. (7) Obesite, artmış IL6 seviyeleriyle ilişkili olarak tip2 DM için majör risk faktörü olarak gösterilmektedir. (8,9) Bununla birlikte vücut kitle indeksi azalan PKOS'lu hastalarda IL6 seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Gelecekte, IL-6 PKOS'lu hastalarda özellikle tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi, tanı ve tedavisi açısından kullanılabilecek bir biyomarker olabilir.

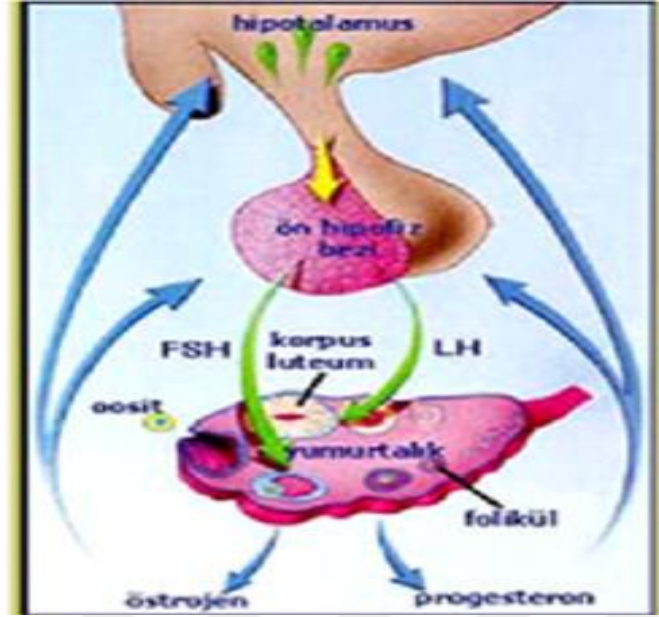
PKOS etiyopatogenezinde adipoz doku hipertrofisine bağlı obezite gelişimi ve buna bağlı olarak insulin direnci gelişimi kabul edilmektedir. Ancak obez olmayan (lean) PKOS'lu hasta oranının %40-60 oranında olduğu bilinmektedir. (30) PKOS'lu hastaların etiyopatogenezinde androjen artışı dışında genetik faktörler ve yüksek kalorili diyet, sedanter yaşam, adiposit hipertrofisi, obezite, adipositokin salınımindaki artış gibi çevresel etmenlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. (34,35)

Düşük düzeyli inflamasyonun göstergelerinin artması, koroner kalp hastalıkları ve kardiyovasküler olaylar için bir prediktör olması nedeniyle önemlidir ve PKOS'lu hastalarda yüksek duyarlılıklı-C reaktif protein (yd-CRP) konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. (39,40) PKOS'lu hastalarda, düşük düzeyli kronik inflamasyon artışının, PKOS durumundan çok santral yağ aşırılığına bağlı olduğu gösterilmiştir. (41) Ayrıca, yağ dokusundan aşırı salınan TNF- α , insülin duyarlı dokularda akut ve kronik etkileriyle insülin direncini

indüklemektedir. (42) Obez PKOS hastalarında aşırı TNF- α 'nın yağ dokusu kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ancak obez olmayan PKOS hastalarındaki artışın nedeni açık değildir. TNF-alfa dışında adipoz dokudan salgılanan birçok molekül inflamasyon ve insulin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır. (31,32) Başka bir çalışmada Xiong ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda adipositokin ve inflamatuvar belirteçlerin değişimine ek olarak over dokusunda inflamasyon oluştuğunu immunohistokimyasal olarak göstermişlerdir. (36) Bu çalışmada, normal vücut kitle indeksine (BMI) sahip PKOS'lu hastaların over dokularında çok sayıda inflamatuvar hücre bulunduğu ve kronik inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastaların serum örneklerinde TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçlerinin, BMI'si normal olan kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu belirtilmiştir. (36)

Bir diğer proinflamatuvar sitokin olan interlökin-18 düzeylerinin de PKOS olan kadınlarda artmış olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-18 (IL-18), interlökin-6 (IL-6) üretimini başlatan ve kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk göstergesi olan TNF- α 'nın da sentezini artırmaktadır. (43) Ayrıca PKOS olan obez hastaların PAI-1 (Plazminojen Aktivitör İnhibitörü) düzeylerinin BMI olarak eşleştirilmiş olan kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. (44) Sonuç olarak yukarıdaki veriler, düşük düzeyli kronik inflamasyonun PKOS'da artmış koroner kalp hastalık riskine katkıda bulunan yeni mekanizmalar olduğunu göstermektedir.

1.1.c PKOS Fizyopatolojisi



Şekil 2: Normal hipotalamo-hipofiz-over aksı

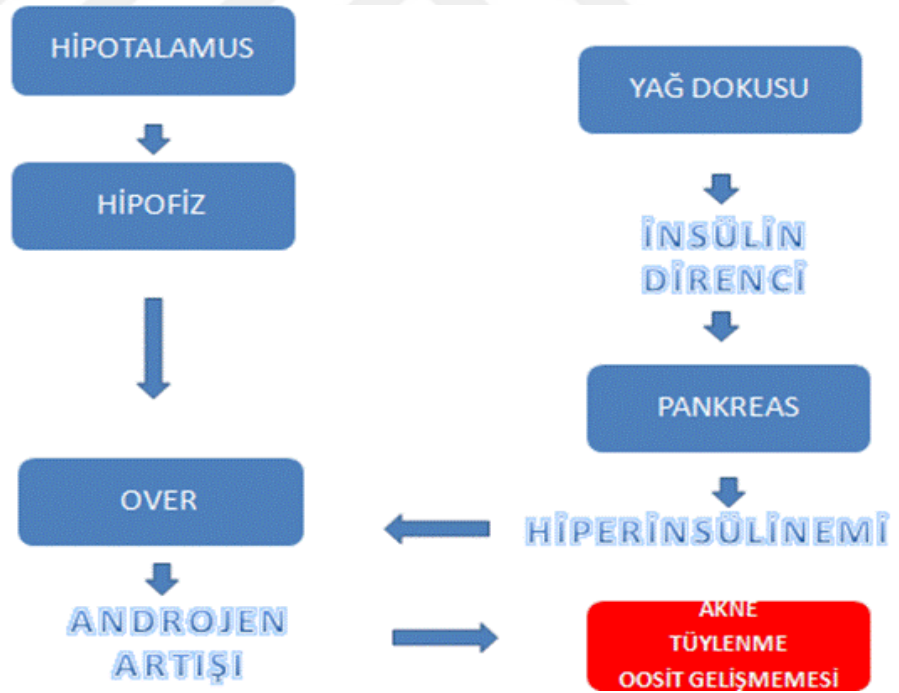
Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon:

Normal menstrüel siklusta hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil (dalgalı) salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olur. PKOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde sapma vardır. Pulsatilité incelemelerinde puls amplitüd ve puls frekansı değerlendirilir. Seri kan LH ölçümleri yapılarak LH pulsatilitesi saptanabilir ve bu da indirekt olarak GnRH pulsatilitesi gösterir.

LH'nın hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde artış söz konusudur. Pitüiterin egzogen GnRH'ye duyarlılığı artmıştır. Bu olgularda kronik olarak yüksek seviyelerde karşılanmamış serbest östrojen direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH'nin kendi GnRH reseptörlerini arttırmasını uyarak pitüiter sensitiviteyi arttırabilir. PKOS'lu olgularda izlenen santral gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler, primer olarak veya periferik hormonal sapmalara sekonder olarak gelişebilir. Gonadotropin dinamiğinde gözlenen değişiklikler, hipotalamus ve/veya hipofizin kronik olarak yüksek östrojen seviyelerine maruz kalmaları ile açıklanabilir.

Sağlıklı kadınlara ve PKOS'lu olgulara egzojen östrojen verildiğinde, egzojen GnRH testine artmış LH yanıtının olması ve ayrıca hiperandrojenik, kronik anovulatuvar olgularda serum östron seviyeleri ile pulsatil LH salınımı arasında da bir korelasyon varlığı bu hipotezi desteklemektedir.

PKOS'da bozulmuş gonadotropin dinamikleri aşırı androjen üretimine katkıda bulunabilirler. Luteinizan Hormon (LH) frekansı ve amplitüd artışı, LH seviyelerinin dirençli bir şekilde artışı, teka hücreleri androjen sentezini doğrudan arttırabilirler. Yükselmiş LH seviyeleri, hipotalamus-hipofiz eksen üzerindeki artmış androjen hareketine bağlı olarak, LH sekresyonu üzerindeki bozulmuş negatif feedbackden kaynaklanabilir. FSH tarafından aromataz uyarısının azaltılmasıyla, overyen androjen birikimi ve androjenin östrojene dönüşümünde azalma olur. (14) LH sekresyonu artışı, serum 17-hidroksi progesteron, testosteron ve androstendion seviyelerinin artışına öncülük edebilir. (45)



Şekil 3: PKOS'da hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi

Hiperandrojenizm:

Hiperandrojenizm, PKOS'un en temel özelliğidir (46, 47). Kortizolün artmış periferik metabolizması, adrenal hiperandrojenizme katkıda bulunabilir. Özellikle, kortizolün bozulmuş aktivasyonu ya da Adrenokortikotropik Hormonun (ACTH) sekresyonunun baskılanmasında azalmaya neden olan 11-beta-hidroksisteroidogenaz1 ile ya da 5 α -reduktaz ile olur. İnsülin direnci kortizol üretimini etkilemeksizin kortizolün 5 α -redüksiyonunun artışının nedeni olabilir. PKOS'da bu ayar, adrenal androjen üretimi artışına öncülük eden hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemin düzenlediği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, PKOS'da adrenal fonksiyonlarla ilişkili bozulmaların, hiperandrojenizme katkıda bulunabileceği görülür. (48)

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük, gelişmekte olan ve atretik folikül sayıları daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hiler hücre sayıları da daha fazladır. Buna sebep olarak artmış intra overyan androjenler düşünülmektedir. Kaynağından bağımsız olarak hiperandrojenizmde intraoveryan androjen fazlalığı olur ve anormal folikül maturasyonu ve atreziye eğilim yaratır. (49)

Egzajere adrenarş teorisine göre PKOS geliştirmeye aday kızlar adrenarşı abartılı yaşarlar. Adrenarş, adrenal androjen (DHEA ve DHEAS) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiler kıllanma ile karakterize bir evredir. PKOS'lu olgularda dolaşımda yüksek seviyelerde bulunan DHEA ve DHEAS, deksametazon süpresyonu yapıldığında baskılanır. Oysa deksametazon verilmesini takiben testosteron ve androstenedion seviyeleri, 17-hidroksiprogesteron kadar baskılanmaz. DHEA ve DHEAS adrenal kaynaklıyken, testosteron ve androstenedion overler tarafından da sentez edilir. Bu adrenal ve overlerin venöz kanından alınan örneklerde doğrulanmıştır. GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapılırsa artmış overyan 17-hidroksiprogesteron cevabı oluşması PKOS'lu olgularda artmış p450c17 enzimatik aktivitesine işaret eder. (49) Bu enzimatik hiperfonksiyonun adrenal ve overde beraber mi olduğu veya önce adrenalde olan bu durumun sekonder olarak overde mi devam ettiği konusu net değildir.

İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi:

İnsülin uyarımına normalden daha düşük biyolojik yanıt insülin rezistansı olarak tanımlanır. Artmış insülin seviyelerinin granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerin yanıtını arttırıp erken lüteinizasyonla bağlantılı olabileceği düşünülür. PKOS'lu kadınlarda granüloza hücrelerinde, insülin bağımlı glukoz alımı ve glikoliz bozulmuş olabilir. Ayrıca insülinin aromataz aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi olduğu desteklenmiştir. Genel olarak, PKOS'da granüloza hücrelerinde artan intrafolliküler insülin seviyeleri ile bozulan insülin hareketi, steroidojenik ve metabolik yolları yavaşlatırlar. (50)

PKOS'lu olgularda, patolojik insülin rezistansı (özellikle çizgili kas, yağ dokusu) ve pankreasta beta hücre disfonksiyonu, gerek anovulasyon gerekse de uzun dönem sağlık risklerini açıklayan temel mekanizmalardır.

PKOS'lu kadınlardaki insülin rezistansının patofizyolojisi henüz kesinlik kazanmamasına rağmen insülin reseptör sayısında veya afinitesinde azalma olduğu düşünülmektedir. (51,52) Dunaif ve Arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insülin etki mekanizmalarında postreseptör defekt öne sürülmüştür. (53) Bu çalışmada PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde fibroblastlarda insülin bağlanmasını takiben, azalmış insülin reseptör tirozin otofosforilasyonu gösterilmiştir. PKOS'da insülin reseptöründe artmış serin fosforilasyonu olur. (54,55,56,57) Normalde insülin bir kez reseptöre bağlanınca spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşir ve bu da reseptörün intrasitoplazmik kısmının insülin reseptör substrat-1 gibi diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin verir. Bu sayede adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığıyla hücre içine glukoz transportu sağlanır.

İnsülin reseptörlerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşirken, reseptörde serin rezidüsü fosforile olduğunda, bu durum reseptördeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını engeller. Serin fosforilasyonu olursa postreseptör etki inhibe olur; GLUT-4, glukoz tansportu yapamaz. (58,59,60) Bu durumun genetik defektten kaynaklanabileceği düşünülmektedir ve buna neden olabilecek aday genler günümüzde halen araştırma konusudur. İlginç olarak tip2 diyabette de insülin ile

stimüle olan glukoz transportunun bozulduğu gösterilmiştir ve bu mekanizma tip2 diabetes mellitusun patogenezinin ışık tutması bakımından önemlidir.

Ayrıca yapılan bir çalışmada insülin direncinin artışıyla birlikte IL 6 sentezinin de arttığı gösterilmiştir. (61)

Steroidojenik değişiklikler:

PKOS'lu hastaların büyük çoğunluğunda (%60-80), overyen ve/ya da adrenal kökenli, biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm belirgindir. PKOS'da overyan hiperandrojenizm, başlıca teka hücrelerinin doğal steroidojenik defektine bağlıdır. (45,48) İn vitro çalışmalar, PKOS'da artmış steroidojenik potansiyelin teka hücrelerindeki 17α -hidroksilaz/ $17,20$ -liyaz (CYP17 α 1), 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2) ve yan zincir klevaj enzim (CYP11A1) aktivitesinde artışla olduğunu destekliyor. (48,62) Bu üç enzim androjen sentezindeki birçok basamakta rol almaktadır. Steroid biyosentezindeki ilk basamak olan kolesterolün pregnelona dönüşümünde CYP11A1 (klevaj enzim) rol alır. (48) Bu olay 15q24' de lokalize olan CYP11A geniyle kodlanan sitokrom yan zincir klevaj enziminin p450'yle katalizlenmesiyle olur. (63) P450c17 α enzimi; CYP17, 10q24.3 de lokalizedir. (63) CYP17 α 1 (sitokrom P450c17; 17α -hidroksilaz/ $17,20$ -liyaz)'ın iki fonksiyonu vardır: Hidroksilaz aktivitesini, pregnelon ve progesteronun 17α -hidroksilasyonunu katalizler. $17,20$ liyaz aktivitesi ise 17α -hidroksipregnelenon ve 17α -hidroksiprogesteronun C17–C20 bağıını bölerek dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenediona dönüştürür. 3beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2), Δ 5-steroidlerini (pregnelon, 17α hidroksipregnelon ve DHEA) onların Δ 4 formlarına çevirir. (48)

CYP17A1'in artan enzim aktivitesi transkripsiyonel düzeyde etkisini gösterir. Mikroarrey analizlerinde, iki-üç kat kat artmış CYP17A1 promotor fonksiyonlarıyla CYP17A1 gen ekspresyonunun değiştiği gösterilmiştir. CYP17A1 gen promotorunun A16 bp sekansının, nükleer faktörlerin bağlanması yoluyla, promotor fonksiyonun düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. CYP17A1 promotor fonksiyonunu bastıran nükleer faktör 1C (NF-1C), PKOS'da teka hücrelerinde azalmıştır ve böylece CYP17A1 promotor aktivitesini artırıp hiperandrojenemiye katkıda bulunabilir (48,63). Ayrıca, polikistik over sendromunda transkripsiyon

faktörlerinden CYP17A1 ekspresyonunun aşırı artışı olur. Örneğin, PKOS'un teka hücrelerinde, GATA6'nın mRNA'sının artma yoğunluğu, CYP17A1'in promotorunun artan faaliyetini gösterir. (48)

PKOS'da, teka hücrelerinin androjen üretimi retinoidler tarafından düzenlenir. Retinoidler gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görülür. Özellikle, 9-cis retinoik asit ve retinol, CYP17A1 promotor fonksiyonunu artırır. Ek olarak PKOS'luların overlerinde retinoik asit reseptör geninin artışı lokal retinoik aktivitesi artışından daha fazla olabildiği bulunmuştur. (48) Post-transkripsiyonel seviyede moleküler çalışmalar CYP17A1 mRNA'sında değişiklikler ortaya koymuştur: PKOS'daki teka hücreleri normal hücreler ile karşılaştırıldığında CYP17A1 mRNA yarı ömrü iki kat artmıştır. Bu da CYP17A1 mRNA birikimi ve CYP17A1 enzim artışına neden olur. (48)

Steroidojenezdeki diğer bir bölüm ise 17-hidroksiprogesteronun 11deoksikortizole dönüşmesidir ki bunu CYP21 tarafından kodlanan 21-hidroksilaz enzimi katalizler. Bu enzimin eksikliği çoğu vakalar için (%95 civarında) konjenital adrenal hiperplazinin sebebidir ve artmış serum 17-hidroksilaz seviyeleri enzimin eksikliğiyle koreledir. (63,64) PKOS'lu ya da fonksiyonel hiperandrojenizimli kadınlar arasında Adreno Kortikotropik Hormon (ACTH) uyarımına yanıt olarak artan serum 17-hidroksiprogesteron artışı yaygın bulgulardandır. Ayrıca, hastalar CYP21 heterozigot mutasyonuna sahiptir ve klinik semptomları PKOS benzeri fenotip gösterir. (63)

Obezite:

Obezite ölçülen vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığının %20 üzerinde olmasıdır. Vücut kitle indeksininin (BMI-body mass index) 30 kg/ m²'nin olması olarak da tanımlanabilir.

PKOS 'da obezite değişik serilerde farklı bildirilmekle beraber %30-50 arasında değişmektedir. (65) Bu nedenle obezite PKOS'taki en önemsenecek metabolik anormalliktir. (56) Dikkat çekici şekilde, genel popülasyonla karşılaştırıldığında PKOS, aşırı kilolu veya obez menopoz öncesi kadınlarda 4 kat

daha sık görülmektedir ki bu da obezitenin PKOS'un belirlenmesinde rol oynayabileceğini gösterir. (66)

Adipoz dokunun vücuttaki dağılımı ise oldukça önemlidir. Yağ dokusunun gluteal ve femoral birikimi ile jinekoid obezite oluşurken, abdomende birikimi ile androjenik obezite meydana gelir. Bu iki tip obezitenin ayrımında bu oran 0.85 ten büyük iken, jinekoid obezitede 0.75 ten küçüktür. PKOS'da androjenik obezite daha sık görülür. (67,68,69) Seks hormonu metabolizmasına etkili obezite androjenik obezitedir. PKOS'da plazma testosteron düzeyleri obezite ile değil bel/kalça oranı ile koreledir. Vücut yağ dağılımı adipoz dokunun endokrin-metabolik etkileri bakımından önemlidir.

Obezitenin vücutta neden olduğu değişimler:

- 1) Periferal aromatzasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünün artması,
- 2) Karaciğerden SHBG yapımının azalması, bu sayede serum serbest östadiol ve testosteron düzeylerinin yükselmesi,
- 3)Ovaryan stromal dokuda artan insülin rezistansıdır.

Dişi farelerde egzojen testosteron verilmesinin vücut kilosunu arttırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca ooferektomize hayvanlarda testosteron ile yemek alımının arttığı bildirilmiştir. (145) Bu nedenler ile, obezite PKOS gelişimini predispoze ederken, hiperandrojenemi de obeziteyi arttırmaktadır ve bu şekilde PKOS ile obezite arasında kısıröngü oluşmaktadır. PKOS'lu obez olgularda kilo verme tedavinin bir parçası olmalıdır. Kilo verme ile ideal vücut ağırlığına ulaşarak; hiperandrojenemik olgularda menstruel düzen ve androjenik deri değişikliklerinde önemli ölçüde iyileşme sağlanabilir.

PKOS genetiği:

PKOS ile ilgili yapılan oligogenik ve poligenik araştırmalara göre PKOS, otozomal dominant kalıtılıyor gibi düşünülür fakat multifaktöriyel bir hastalıktır. (62, 63) İnkomplet penetrans, epigenetik modifikasyon ve çevresel faktörler kalıtım modelinin anlaşılmasındaki girişimleri engellemektedir. (62) PKOS'un gelişiminde

ailesel araştırmalar genetik faktörlerin rolünü desteklerken, farklı ailelerde fenotipik özelliklerin heterojenitesi ve hatta aynı aile içinde çevresel faktörlerin önemi vurgulanır. (63) PKOS'un etiyolojisiyle alakalı çok sayıda pozitif sonuçlanan genetik araştırma mevcut olup, genel olarak sorumlu bir gen bulunamamıştır (63).

PKOS ile X kromozom anöplidisi, poliploidisi ve ek olarak diğerk sitogenetik anormallikler arasındaki ilişki doğrulanmıştır. Bir görüşe göre bazı PKOS vakaları, Turner Sendromunun gonadal disgenezisine bağılı ara bir durumdur. (70) Bir görüşe göre, PKOS'un en azından bazı vakalarının anormal folliküler olaylara sebep olan X kromozomal faktörlere bağılı olabileceğı düşünölmektedir. (70) Ek olarak PKOS vakalarının bazılarında 11. kromozomun uzun kolunda geniş bir delesyon görölmüştür. (71)

PKOS'a neden olduğı düşünölen farklı genler vardır. Bunlar steroid hormon sentezi ve eylemine katılan genler, karbonhidrat ve yakıt homeostazisiyle ilgili genler, gonadotropin eylemi ve düzenlenmesinde yer alan genler, bazı PKOS özellikleri ile uyumlu olarak dikkat çeken genler (interlökinler vb)'dir. Ailesel çalışmalarda genetik kümelenmelerin hiperandrojenizmle ilişkili alanlarda baskın olduğı gösterilmiş ve hiperandrojenemi genetik olarak saptanmıştır. (71) Sitokrom yan zincir klivaj enzimi (CYP11A1), Assignment 1 of microsomal epoxide hydrolase (EPHX1), 17-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 6 (HSD17B6), CYP17 (Sitokrom P450, Family 17, Subfamily A), CYP19a1 (Sitokrom P450, Family 19, Subfamily A, Polypeptide 1), CYP21A (Sitokrom P450, Family 21, Subfamily A) ve Steroid 5-alpha-reductase (SRD5A1) steroid sentezinde ve PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynayan metabolik yollardır. (72,73)

PKOS ve Oksidatif Stres:

Normal hücresel metabolizmada reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksitten meydana gelen reaktif nitrojen türleri (RNS) bulunmaktadır. ROS'lar moleküler oksijen türevlerinden oluşur ve oksijen iyonları, serbest radikaller ve peroksitleri içermektedir. (74) Ayrıca RNS ve ROS'lar sırasıyla nitrik oksit sentaz (NOS) ve nikotinamid adenin dinökleotid (fosfat) (NAD(P)H) oksidaz türevleri tarafından oluşturulmaktadır. (75) ROS ve RNS'ler yaşayan sistemler için hem

yararlı hem de zararlı etkileri bulunan moleküllerdir (76). Düşük ve orta seviyedeki ROS ve RNS'ler, enfeksiyonlara karşı savunmada ve birçok hücrel sinyal iletiminde farklı fizyolojik görevler üstlenmektedirler. Fakat yüksek oksidan konsantrasyonlarında DNA hasarı meydana geldiği veya hücrel lipid ve proteinlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir. (75) ROS deneysel olarak çeşitli yöntemlerle saptanmaktadır. Örnekte bulunan total peroksit düzeyi, 3,5,3',5'tetrametil benzidin (TMB), alkilamin veya ferriksilenol orange reaktiflerinin kullanıldığı her üç yöntemle ölçülebilmektedir. (77)

Oksidatif stres; ateroskleroz, T2DM, PKOS ve inflamatuvar kronik hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık oluşumunda yüksek ROS düzeyleri ile lipoproteinlerin okside olmasının rol oynadığı düşünülmektedir. (78) Serbest radikallere bağlı olarak meydana gelen oksidatif strese karşı korunma mekanizmaları önleyici, tamir edici ve antioksidanlarla savunma sistemlerini içermektedir.

Enzimatik olarak serbest radikallerle mücadele; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve PON1 aracılığıyla meydana gelmektedir. Enzimatik olmayan savunma sistemleri; askorbik asit, alfa-tokoferol, glutatyon, karotenoidler, flavonoidler ve albumin, ferritin gibi büyük molekülleri içermektedir. (74,75) Enzimatik olmayan TAOS düzeyleri deneysel olarak 2,2'azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat) (ABTS) veya ferrik indirgeyici antioksidan güç (FRAP) yöntemi ile ölçülebilmektedir. (79) PKOS'lu hastalarda kronik inflamasyon nedeniyle ortaya çıkan ROS, TAOS tarafından ortadan kaldırılmaya çalışılır (80,81,82). Son yıllarda yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalarda yüksek düzeyde bulunan ve androjenik özelliği olan dehidroepiandrostenedionsülfat (DHEAS)'nin anti-oksidan özellikleri bildirilmiştir. (83)

1.2.PKOS'UN UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ

PKOS'da hirsutizm, akne ve anovulatuvar infertiliteden sorumlu reproduktif metabolik değişiklikler aynı zamanda kadınların genel sağlığı için önemli olan geç dönem risklere neden olurlar. Bu etkiler hastalığın göze çarpan önemli klinik görünümü olan kronik anovulasyon, insülin rezistansı ve obeziteye atfedilmiştir.

1.2.a. PKOS'un endometrium, over ve başka kanserlerle ilişkisi

PKOS'da kronik olarak progesteron ile karşılanmamış östrojenin persistan olarak endometriumun stimülasyonu bazı kadınlarda endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma neden olabilir. Bu görüşlerin çoğu östrojen replasmanı alan postmenapozal kadınlardaki gözlemlere dayalı olarak bilinmektedir. PKOS ile endometrium kanserin ilişkisi vaka kontrollü bir çalışmada açıkça gösterildi ki artmış androstenedion seviyeleri premenapozal ve postmenapozal kadınlarda sırasıyla 3.6 ve 2.8 kat artmış endometrium kanseri riskiyle birliktedir. (84) Tersine, endometrium kanserli genç kadınlarda anovulasyon ile birlikte menstrüel düzensizlikler ve PKOS hikayesi yaygındır. (85) Ancak PKOS'da artmış endometrial kanser riskini öne süren bu gözlemlere rağmen direkt ilişki için deliller yetersizdir. (85)

PKOS'da endometrial hiperplazinin histopatolojisi hiperandrojenemisiz kadınlardakinden farklı değildir. PKOS'lu kadınlarda bulunan nispeten az sayıdaki endometrial kanser vakalarında yaşlı postmenapozal kadınlarda görülen kötü diferansiye veya indiferansiye formlarına kıyasla lezyon genellikle iyi diferansiyedir. (85) Genç PKOS hastalarda endometrial kanserin histolojik paterninin tedaviye yaklaşımda etkisi tam belli değildir. Postmenapozal kadınlara kıyasla premenapozal kadınların endometrial dokularında östrojen ve progesteron reseptörleri ekspresyonuna daha sık rastlanır. (85)

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda genellikle risk artışı gösterilememiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunun, çalışmanın düzeni ve hastaların seçimi konusunda yetersiz olduğu düşünülmüştür. Örneğin, yapılan bir çalışmada, PKOS olduğu tahmin edilen kronik anovulatuvar kadınların retrospektif

analizinde artmış risk bulunamamıştır. (86) Sonuç olarak, yapılan diğer çalışmalar da göz önüne alınınca, meme kanseri ile PKOS'un ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu kesin bir pozitif ilişki göstermek için yetersizdir.

Kanser ve steroid hormon çalışması bulgularına dayanarak bir çalışmada PKOS ile ovarian kanser arasında ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısına sahiptir. (87) Ancak uzun dönem takiplerde PKOS'lu kadınlarda artmış bir ovarian kanser riski doğrulanamamıştır. Bu nedenle bu ilişki de henüz açıklık kazanmış değildir.

1.2.b. Diyabet

PKOS patofizyolojisinde insülin rezistansı temel rol oynamaktadır. Bazal insülin rezistansına obezitenin etkileri de eklenince PKOS'lu olgular ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet riski taşırlar. Reprodüktif dönemdeki PKOS'lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %31-35; tip2 diyabet prevalansı da %7,5-10 bulunmuştur. (87,88) Bu oranlar düzenli adet gören kontrollere göre anlamlı olarak yüksektir. Bir çalışmada ABD ve Avustralya'daki PKOS'lu olgulardaki tekrarlanan glukoz tolerans testleri ile, bozulmuş glukoz toleransından tip2 diabete geçişin 2-5 kez arttığı gösterilmiştir. (89)

PKOS'lu kadınların insülin rezistansına sahip oldukları ve diabetes mellitus riski taşıdıklarının öğrenilmesi bu hastalığın uzun dönem takiplerinin önemini ortaya çıkarmıştır. İnsülin rezistansının nispeten ağır olduğu bildirilirken, dördüncü dekatta bu hastaların %20-40 kadarında glukoz intoleransı veya tip2 diabetes mellitus geliştirme riski yüksek bulunmuştur. (90,91,92)

Artmış diyabet riski ile uyumlu olarak, PKOS'lu ve tip2 diabetes mellitus aile hikayesi olan kadınlarda insülin rezistansı derecesine bağlı olarak glukoz tolerans testlerine azalmış insülin sekresyonu cevabı gösterdikleri bulunmuştur. (93) PKOS'lu hastaların yanı sıra birinci derece akrabalarında da yaygın olarak artmış insülin konsantrasyonları bildirilmiştir. (94) Son çalışmalar PKOS 'lu kadınların anne ve babalarında bozuk glukoz intoleransı ve diyabet için kombine sıklık oranlarının sırasıyla %46 ve %58 olduğunu ve bunun da PKOS hikayesi olmayan ailelerde

görülen oranlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. (95) İlave olarak PKOS‘lu kadınların etkilenmiş kız kardeşlerinin, onların etkilenmemiş kız kardeşlerinden daha yüksek insülin/glukoz oranına sahip oldukları gösterilmiştir. (96) Sonuç olarak, bu bulgular PKOS‘lu kadınlar ve onların aile fertlerinde glukoz metabolizmasında anormalliklere eğilimi göstermektedir.

1.2.c. Obezite

PKOS‘da obezitenin nedeni halen bilinmemektedir. Ancak mevcut vakaların en az %30‘unda obezite mevcuttur ve bu oran %75‘e kadar çıkabilmektedir. (97,98) 30 yaşından sonra PKOS‘lu obez kadınların %20‘inden fazlası bozulmuş glukoz toleransına sahiptir. (98)

Obstrüktif uyku apnesinin PKOS‘lulardaki prevalansı beklenenden yüksektir ve sadece obezite ile açıklanamaz. Yapılan bir çalışmada vücut-kitle indeksinin yüksek olmadığı durumda bile uykuda nefes alma rahatsızlığı riski 30 kat yüksek bulunmuştur ve bu ilişki obeziteden bağımsızdır. (98)

1.2.d. Dislipidemi

PKOS ‘lu kadınlarda lipid anormallikleri kontrol grubundaki hastalara oranla önemli derecede artmış total-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ile karakterizedir. (99) Aksine; total HDL-kolesterol ve LDL2 serum seviyeleri PKOS‘da normal kadınlardakinden önemli derecede düşüktür. Daha önceki çalışmalar açıkça göstermiştir ki, PKOS obezite, bozuk glukoz toleransı ve ters lipid profili ile ilişkilidir.

PKOS‘da lipid metabolizmasında androjen fazlalığının etkisi iyi anlaşılamamıştır. (100) PKOS‘da lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakılmaksızın, bu hastalar koroner damarlarda plak gelişmesi için risk altındadırlar. (101) Hepatik trigiliserid lipaz etkisiyle çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve orta dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterole dönüşür. Bir diğer lipoprotein, lipoprotein-a da aterojeniktir ve LDL-kolesterol yükseldiği zaman en bariz etkiye sahiptir. Hepatik trigliserid lipaz aynı zamanda kolesterolden zengin

HDL2'yi, kolesterolden fakir HDL3'e dönüştürür. LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren deliller mevcuttur. (101,102)

1.2.e. Koroner arter hastalığı

Kalp hastalıklarına predispozisyon oluşturan birkaç risk faktörünün varlığına dayanarak, PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için genellikle artmış risk altında oldukları düşünülür. Bu faktörler, bozuk glukoz toleransı, android obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyondur. Bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak, PKOS'un kendisinin bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı açık olmamasına rağmen Guzik ve arkadaşlarının yaptığı 206 serilik çalışma bu risk artışını destekler niteliktedir. (102)

PKOS da kardiyovasküler hastalık riskini ortaya koyabilmek adına Guzik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; PKOS'lu hastalar ve onların benzer kontrollerinde, karotid ultrasonografinin karşılaştırması yapılmıştır. (103) Kardiyovasküler hastalık ile doğrudan ilişkili intima media kalınlığı PKOS'da kontrollere göre önemli derecede artmış olarak bulunmuştur. Aterosklerotik plak formasyonu ise PKOS grubunda iki kat daha fazla olarak bulunmuştur.

PKOS'lu veya PKOS'un en az bir belirtisini gösteren kadınların koroner damarlarında artmış aterosklerotik lezyonlara sahip olduğunu gösteren retrospektif çalışmalar da mevcuttur. (104,105) Premenapozal ve post menapozal kadınlara kardiyak kateterizasyon yapıldığında koroner hastalığı olanların hipertansiyon ve diyabet oranlarının fazla olduğu gösterilmiştir. (105) Bir diğer analizde PKOS'lu kadınların kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış miyokardiyal enfarktüs riskine sahip olduğu tespit edilmiştir. (106) Bununla birlikte, bugünkü literatür PKOS'lu kadınların kalp hastalığı yönünden erken morbidite ve mortalite için risk faktörlerini bir araya topladığını göstermektedir. (107) Daha fazla kardiyovasküler risk varlığını gösteren belirtilere rağmen, miyokardiyal hastalıktan ölüm oranı henüz tespit edilememiştir. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda ise

mortalite ve morbidite açısından benzer yaştaki kontrol gruplarına göre anlamlı fark bulunmamıştır. (108,109)

1.2.f. Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon

Hipertansiyon genetik, fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet gibi pek çok faktörden etkilenir. Kontrollerle karşılaştırıldığında 40-59 yaş arası PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon prevalansı 3 kat daha fazladır. (98) İnsülin rezistansı olan ancak obez olmayan PKOS'lu kadınların daha sık hipertansiyon geliştirdiklerine ait kanıtlanmış sonuçlar olmamasına rağmen, obezitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bir çalışmada 33 PKOS'lu kadında tedavi gerektiren hipertansiyon %33 bulunurken, populasyon bazlı kontrollerde bu oran %11 bulunmuştur. (106) Aşikar diyabeti bulunmayan bireylerde; santral obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalık için artmış risk ile ilişkilidir.

1.3.PKOS TANISI VE AYIRICI TANI

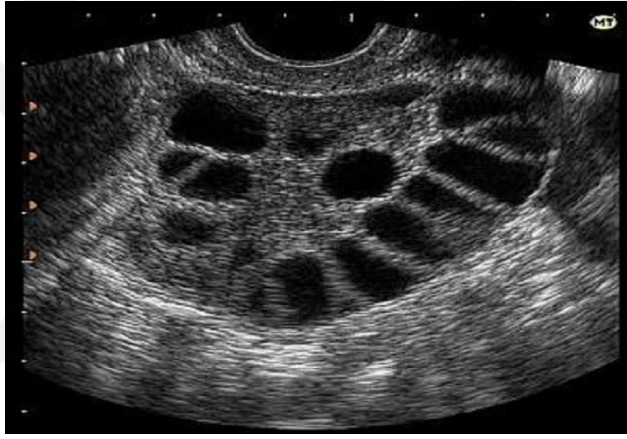
PKOS tanısı birincil olarak kliniklidir. PKOS için tanısal bir test yokluğu, anovulasyon ve hiperandrojenizmden oluşan geniş klinik spektrumla ile birlikte oluşu, benzer klinik görünümlü hastalıkların göz önünde bulundurulmasını gerektirir. Eğer başlangıçta bahsedilen tanı kriterleri mevcut ise hastanın hiperprolaktinemi, geç başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi ve over veya adrenal bezin androjen salgılayıcı tümörlerini ekarte etmek için laboratuvar incelemesine girmesi gerekir. (109) Hormon üreteren kitlelerin ayırıcı tanısında MRI, sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

PKOS en basit şekliyle spesifik adrenal ve/veya pituiter hastalık yokken hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal olarak) ve/veya kronik anovülasyon varlığı olarak ifade edilir. Hiperandrojenizm klinik olarak hirsütizm, akne ve/veya androjenik alopesi görülebilir. Hirsütizm kadınlarda erkek gibi kaba kılların (üst dudakta, çenede, göğüste, üst abdomende, sırtta vb.) büyümesi olarak ifade edilebilir. (50)

1.3.aPKOS'un Klinik Değerlendirilmesi

Klinik olarak aşıkâr PKOS menarştan sonra gelişmeye başlar ve reproduktif hayatın büyük bölümünde persiste eder. PKOS'lu hastaların çoğu klinisyene adet düzensizliği, androjen fazlalılığına bağlı şikayetler veya infertilite nedeniyle başvurur. PKOS tanısı almış kadınlarda %96 irregüler menstruasyon, %74 hiperandrojenemi bulguları, %59'unda infertilite şikayeti olduğu görülmüştür. (35)

Polikistik overlerin USG tanısı:



Şekil 4: USG'de polikistik over görünümü

PKOS'un ultrason bulguları incelendiğinde, kapsülü kalın, kapsül altına dizilmiş atretik folliküller, over hacmi ve yüzeyinin arttığı görülmüştür. (118)

Rotterdam çalışma grubunda overlerin USG görüntüsünün tanınması için objektif kriterler getirilmiştir. Bu kriterler;

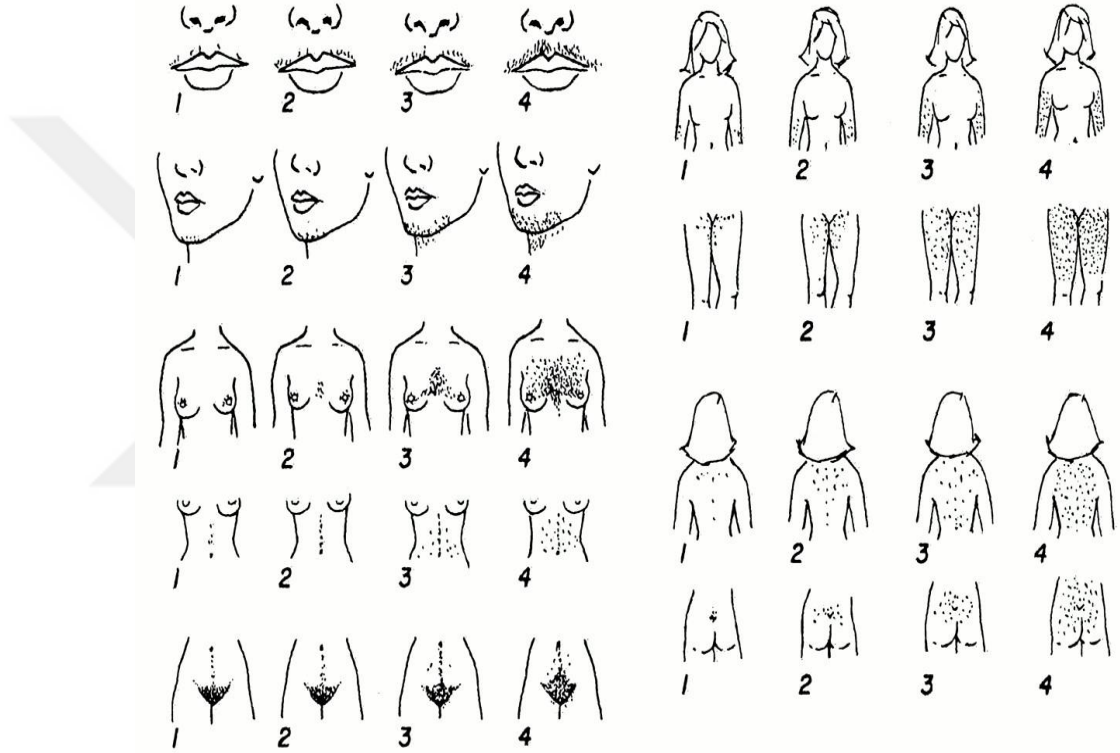
- 1- Her bir overde periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması,
- 2- Over hacminin 10 cm³'ten büyük olması.

Overlerden birinin bu kriterleri sağlaması USG sonucunda polikistik over demek için yeterli görülmüştür. Ancak USG sırasında dominant follikül veya korpus luteum görülmesi durumunda incelemenin bir sonraki adete bırakılması önerilmiştir. (35)

Klinik hiperandrojenizm tanısı:

PKOS'daki androjen fazlalığına bağlı hirsutizm, akne, androjenik alopesi gibi klinik bulgular görülebilir. Hirsutizm en sık görülen bulgu olup kadınlarda androjene duyarlı bölgelerde erkek tipi terminal kıllarda artış olarak tanımlanır. Ferriman Gallwey (FG) skorlama sistemi ile değerlendirilir. (119)

Şekilde belirtilen puanlama ile 8 ve üzeri puan hirsutizm olarak kabul edilmektedir.

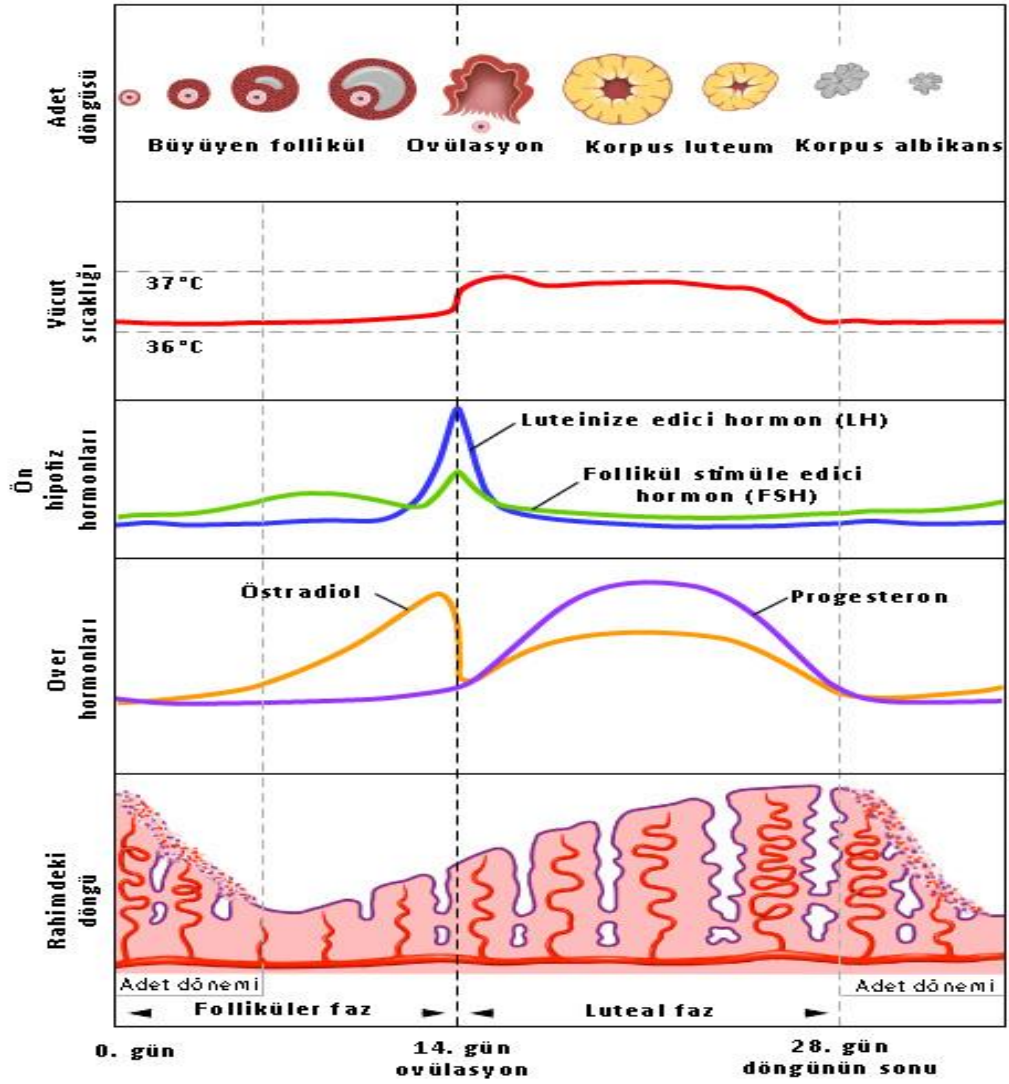


Şekil 5: Ferriman Gallwey skorlama sistemi

Adet düzensizliği tanısı:

PKOS'lu hastaların reproduktif yaşamda en sık şikayeti adet düzensizliğidir. Oligo-amenoreik periodlar veya düzensiz uterin kanamalar olabilir. Normal ovulatuvar kadınlarda endometrium östrojen etkisi ile proliferer olur ve progesteron ile sekresyon fazı başlar. Progesteron düzeyinin azalması ile de progesteron geri çekilme kanaması olan adet başlar. PKOS'lu hastalarda ise anovulasyon olması nedeniyle adet düzensizliği görülür. Normal siklusta hormonlar bifazik olarak salgılanırken

PKOS'lu hastalarda gonadotropinler ve seks steroidleri sabit düzeyde salgılanır. Bu kadınlarda LH seviyeleri hipofiz GnRH'ya olan duyarlılığın artması ve GnRH pulsatilitesinin artmasına bağlı olarak yükselmiştir. (35)



Şekil 6: Normal menstruel siklus hormonal değişimi ve etkileri

1.3.b. PKOS'un Ayırıcı Tanısı

Ovaryan Hipertekozis:

Hipertekozis nadir görülen bir proliferatif durumdur. Overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücreleri adacıkları vardır. Teka hücrelerinin tutulumu minimal veya aşırı olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede sıkı yapılı, irileşmiş overlere neden olan yaygın ve kesif fibroblast gelişebilir. Bu bulgular PKOS'dakinden belirgin derecede farklıdır. İlginç olarak hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddetiyle orantılı değildir. (110) Bu hipertekotik dokunun gonadotropin stimülasyonuna hipersensitif olabileceğini gösterir. Çünkü serum LH değerleri genellikle normal seviyelerdedir.

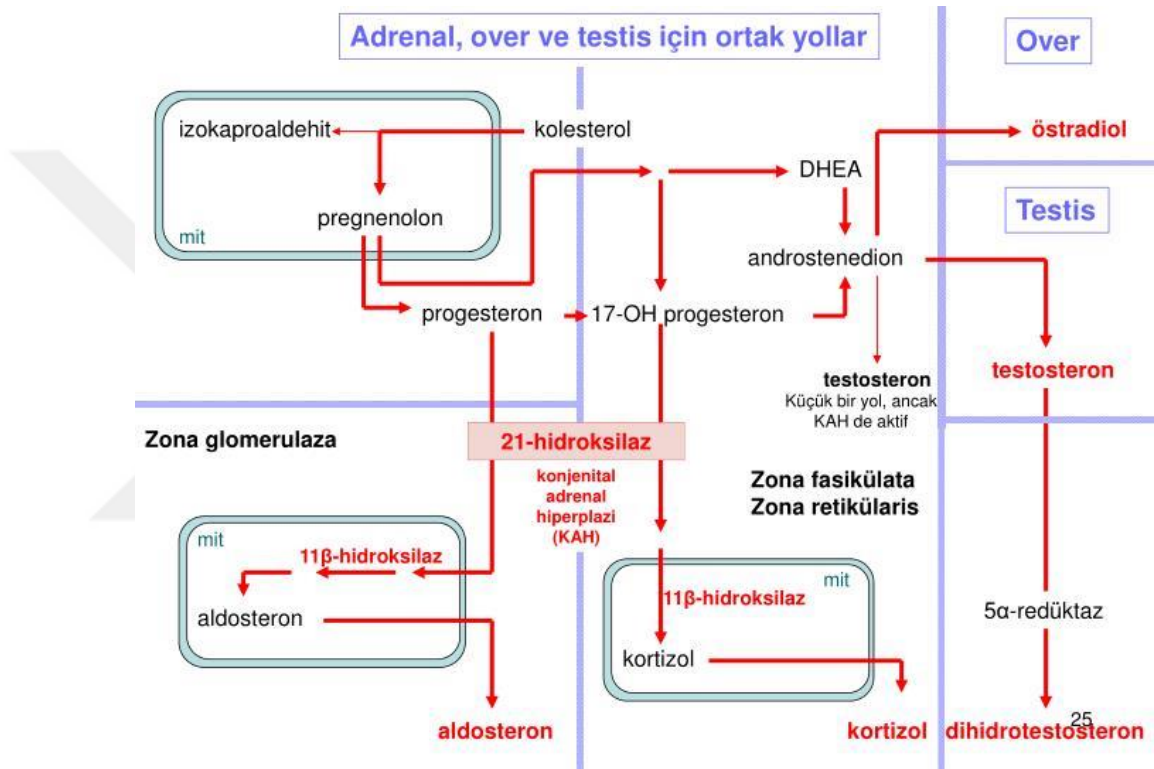
Belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonları nedeniyle, bu kadınlarda şiddetli hirsutizm görülür. Bu hastalıkların önemli bir yüzdesi aynı zamanda kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri gösterirler. GnRH verilmesinin androjen yapımını dramatik bir şekilde azalttığının görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli ovaryan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle sirkülasyondaki insülin seviyesinin önemli ölçüde yükselmesiyle belirgin insülin rezistansı vardır. Ayrıca bu hastalar obezdirler ve bunlarda akantozis nigrikans bulunur. Tüm over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu gelişmektedir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH):

KAH'i oluşturan birkaç enzimatik defekt arasında 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu PKOS'u en iyi taklit edendir. Bu eksiklikle 17alfahidroksiprogesteron birikir (şekil 6), bu da menstruel siklusun foliküler fazındaki değer ile karşılaştırıldığında, bu hormonun anormal yükselmesine yol açar. 17alfahidroksiprogesteron bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması, artmış androstenedion, testosteron ve sonuçta hipeandrojenizme yol açar. Klinik görünümün PKOS'dan ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsutizm, kliteromegali, familial eğilim ve kısa boy gibi KAH 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır. Bu hastalık

otozomal resesif kalıtsal yolla geçer. Morfolojik olarak overlerin PKOS'dakine benzer görüldüğü bildirilmiştir. Periferik kistik foliküllerin varlığı zıt bir bulgu ise de kapsül genellikle sıkı ve kalındır.

İkinci enzim eksikliği 11beta-hidroksilazdır. Bu enzim eksikliği 17alfahidroksiprogesteron bu enzimin yakın prokürsörü olan 11-deoksikortizolde artma nedeniyle hafif hirsutizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon genellikle bu hastalığı KAH'ın 21-hidroksilaz formundan ayırt eder.



Şekil 7: KAH'da görülen enzim eksiklikleri

Cushing Sendromu:

Cushing sendromunun klinik görünümü primer olarak adrenal tümör veya artmış ACTH üretimi nedeniyle aşırı kortizol salgısı ile oluşur. Adenokarsinomlarda olduğu gibi nadir durumlarda ektopik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakalarda, artmış ACTH üretimi pitüiter tümör nedeniyledir.

PKOS ile benzerlik gösteren obezite, hirsutizm, akne ve menstrual düzensizlik gibi bulgular Cushing sendromunda da görülür. Aydede yüz, bufalo

hörgücü, hipertansiyon, adele kaybı, abdominal stria ve osteoporozis gibi ilave belirtiler primer problem olarak kortizol fazlalığını gösterir. Sirkülasyondaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadien ritmin kaybı ve deksametazona cevap olarak süpresyonda yetersizlikle karakterize anormal kortizol sekresyonu vardır. KAH'ın tersine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS'un tipik değişiklikleri görülmez.

Androjen Üreten Tümörler:

Androjen üreten tümörler over ve adrenal bezden gelişebilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo yavaş yavaş ortaya çıkarken, neoplastik süreçler oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içerisinde bu lezyonlar şiddetli hirşutizm, maskülenizasyon ve kliteromegaliyle ortaya çıkarabilir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddeti androjenik belirtilere rağmen, bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit edebilir.

Bazen, hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısıyla birlikte olabilir. Menstrüel siklusların bozulması menometrorajiden amenoreye kadar geniş bir spektrum içerisinde yer alır. Semptomların ani başlaması tanıda önemli bir rol oynar. Bazı örneklerde, ovaryan tümörü düşündüren bir pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir.

1.4.PKOS TEDAVİSİ:

Geleneksel PKOS tedavisi klinik özellikleri hedef alır. Eğer PKOS'lu hastalarda obezite varsa veya insülin duyarlılığı belirli bir seviyeye geri çekmek isteniyorsa diyet, egzersiz ve kilo vermeyi içerir. Tedavi hastanın ihtiyaçlarına göre düzenlenir.

1.4.a. Oral Kontraseptifler:

Oral kontraseptifler (OK) gebelik istemeyen PKOS'lu hastalarda kullanılabilirler. Bu ilaçlar düzenli menstrüal döngüler oluşturmada yanı sıra overin gonadotropin uyarımını azaltır ve haliyle androjen üretimini de düşürür. (109) Östrojen-progestin kombinasyonu içeren oral kontraseptiflerin kullanımının hirsutizm tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Medroksiprogesteron hirsutizmin tedavisinde kullanılır, testosteron ve östrojen seviyelerini düşürür. (49) Ancak hastaların cevabı tedavi başındaki kıl artışının şiddetine bağlı olarak değişir. Oral kontraseptifler ovaryan androjen üretiminin supresyonuna ilave olarak SHBG'yi artırır ve testosteronun metabolik klirensini kolaylaştırır. Bu tedavi aynı zamanda düzenli menstrual siklus yapar ve yeterli progesteron sağlayarak aşırı endometrial proliferasyon ve hiperplaziyi önler.

1.4.b. Antiandrojenler:

Antiandrojenik ilaçlar birçok durumda klinik yararı arttırmak için oral kontraseptiflerle kombine kullanılmaktadır.

Aldosteron antagonisti olan spironolakton testosteron bağlanma yerlerini tutarak pilosebaceoz ünitede direkt anti-androjenik etki gösterir. (111) İlave olarak, spironolakton sitokrom p450'yi etkileyerek steroid enzim etkisini, sonuçta androjen üretimini inhibe eder. (112) Spironolaktonun hafif diüretik etkisi vardır. Bu tedavi aldosteron etkisine engel olduğu için serum potasyum seviyesi artabilir, bu nedenle takip edilmelidir.

Diğer antiandrojenler flutamid ve finasterid'dir. Flutamid androjen reseptörlerini tutar, finasterid ise 5alfa-redüktazı inhibe eder. Her iki ajanın hirsutizm tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. (113) Birkaç olguda flutamidin karaciğer toksisitesi yaptığı görülmüştür. Klinik çalışmalarda bu iki ilacın kıl gelişimini azaltmasında benzer etkili olduğu görülmüştür. (114)

Simetidin ve ketokonazol temel olarak yan etkilerinin klinik faydalarının üstünde olması nedeni ile PKOS tedavisinde günümüzde tercih edilmemektedir. (49)

1.4.c. İnsülin Duyarlaştırıcılar:

İnsülin direnci olan PKOS kadınlarda insülin duyarlaştırıcı ilaçların insülin sensitivitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu durum, hastalığın tedavisinde bu ilaçların önemini arttırmaktadır.

Biguanid türevlerinden olan metformin, glikoneogenesis ve hiperinsülinemiye azaltarak karaciğerde insülin sensitivitesini artırır. Klinik çalışmalar PKOS da metformin tedavisinin androjen seviyesinde azalma, spontan ovulasyon oranında artış ve klomifene artmış ovulatuvar cevap meydana getirdiğini göstermiştir. (115)

Yapılan çalışmalarda insülin etkisinden bağımsız olarak metforminin ovaryan steroidogeneze direkt etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. İnsan ovaryan teka benzeri tümör hücrelerinin metformin ile inkübasyonu steroidojenik regülatuar protein ve 17alfa-hidroksilaz mRNA inhibe etmiştir, oysa 3beta- hidroksisteroid dehidrogenaz veya kolesterol yan zincir klivaj için hiçbir etki görülmemiştir. (116)

Metforminin gastrointestinal semptomlar gibi yan etkileri doz ile ilişkilidir ve birkaç hafta sonra bu yan etkiler genellikle geçer. Metformin tedavisinin nadir bir yan etkisi de laktik asidozdur, bu nedenle metformin, renal, hepatik, ciddi kardiyovasküler hastalık veya hipoksisi olan hastalara verilememelidir; çünkü bu hastalarda yüksek laktat seviyelerine yatkınlık vardır. İntravasküler iyotlu kontrast maddeler içeren radyolojik işlemler ve cerrahi geçiren hastalarda tedbir olarak metforminin geçici olarak kesilmesi önerilir.

İnsülin seviyesini düşüren diğer grup ilaçlar olan tiazolidinedionlar ise rosiglitazon ve pioglitazondur. Bu ilaçlar perioksizom proliferasyon aktivatör-reseptör gamaya bağlanarak etki eder ve sonuçta retinoid asit reseptörüyle heterodimer oluşturarak glukoz regülasyonunu düzenleyen promotor bölgesine bağlanırlar. Bu grup ilaçların PKOS'lu kadınlarda androjen seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. (117)

1.4.d. Sistemik olmayan kıl dökülmesi:

Hırşutizm ağartma, yolma, balmumu, tıraş etme, depilatör kremler, elektroliz veya lazer terapi ile mekanik olarak yönetilebilir. (109) Eflornithin (Vaniqa), hırşutizmi azaltmak için yeni bir topikal ajan, kıl follikülündeki enzimle etkileşir ve kıl uzamasını yavaşlatır. (109)

1.4.e. Girişimsel yöntemler:

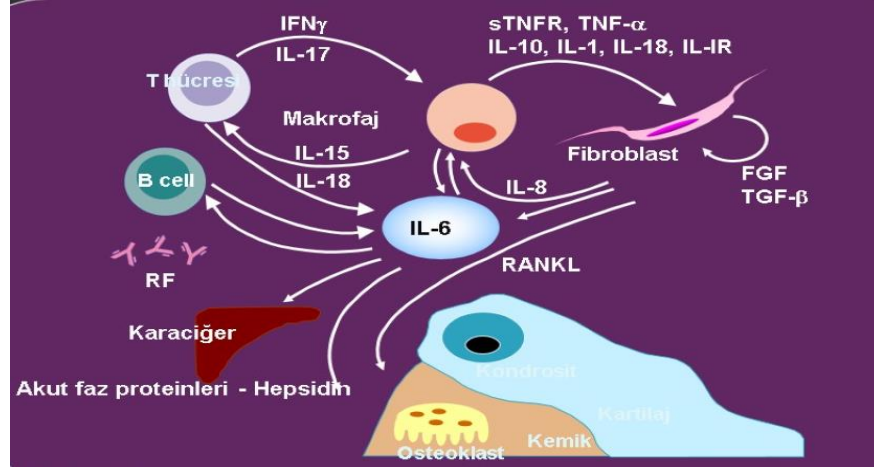
Bilateral over wedge rezeksiyonunda androstenedion düzeylerinde geçici azalma ve plazma testosteron seviyelerinde uzun süreli minimal düşüş görülür. Dirençli ağır PKOS'lu hastalarda wedge rezeksiyona alternatif olarak laparoskopik over elektrokoterizasyonu kullanılabilir ancak günümüzde pek tercih edilen bir yöntem değildir. (49)

1.5.PKOS VE ENFLAMASYON

Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. (105)

IL-6 aynı zamanda fibrinojen üretimini de artırır. Yüksek plazma fibrinojeni, çeşitli prospektif çalışmalarda koroner arter hastalığı riskinin bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır. Fibrinojenin yüksek seviyeleri, CRP gibi aterosklerozdaki inflamasyonla ilgili değişiklikler de saptanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada fibrinojenin erkekte ve kadında kardiyovasküler hastalık riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. (113)

İnterlökin 6:



Şekil 8: İnterlökin 6 etki mekanizmaları

İnterlökin-6 185 amino asit içeren bir polipeptittir ve proinflamatuvar sitokin olarak görev yapar. T ve B hücreleri, monosit ve makrofajlardan tarafından üretilir. Akut faz reaktanlarının önemli bir parçasıdır ve kan beyin bariyerini geçebilir. (120) Adipositlerden de salgılandığı için obezlerde sıklıkla yüksek seviyelerde bulunur. CRP ile birlikte diğer proinflamatuvar sitokinlerin de salınımını artırır. Aynı zamanda kemik iliğinden nötrofil üretimini de artırır. Stres durumunda kortizol gibi maddelerin salgılanması arttığı için IL-6 salınımı da artar. (121) IL-6 aynı zamanda kas kontraksiyonlarına bağlı olarak kan dolaşımına salınan ilk miyokindir. (122)

IL-6 CD126 (ligand binding IL6Ra chain) ve gp130 (signal transducing component) komponentinden oluşan tip 1 sitokin reseptörleri üzerinden görevini yapar. IL6 reseptörü ile bağlandığında gp130 ve IL reseptörü kompleks oluşturur ve bu reseptörü aktive etmiş olur. Böylelikle IL6 için JAKs-STATs yolu aktive edilmiş olur. (123,124) IL-6 proinflamatuvar sitokin olarak çalışır ve diyabet, ateroskleroz, depresyon, Alzheimer, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), multipl myelom, Behçet, Romatoid Artrit (RA) gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynar. Bu nedenle son dönemlerde anti IL6 ajanları bu tür hastalıkların tedavisinde kullanıma girmeye başlamıştır. (125,126) Tocilizumab ilk bulunan ve RA'ya karşı kullanılan ajandır. Pek çok ajan içinse çalışmalar devam etmektedir. (127)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. KONTROL GRUBU VE HASTA SEÇİMİ

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve polikistik over sendromu (PKOS) tanısı konulan, 18-45 yaş arası (ortalama yaş 27,3), 48 kadın hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş grubundan, 45 sağlıklı kadın çalışma kapsamına alındı.

PKOS tanı kriterleri için 2006 yılında Androjen Excess Derneği (AES) tarafından kabul edilen kriterler uygulanmıştır:

1. Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu: Oligo- anovulasyon ve/veya polikistik overler

3. Diğer androjen fazlalığı ya da benzeri hastalıkların ekarte edilmesi. Tanı için 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca fazla androjen salınımına sebep olan diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. (27)

Ultrasonografide polikistik over görüntüsü ve over morfolojisi tanı kriteri olmamasına rağmen, PKOS grubu hastalarının tümü, overleri polikistik görünümde olan ve oligo-amenoreik menstürasyon anamnezi olan hastalardan seçildi.

Hiperandrojenizm değerlendirilmesi için hirsutizm skorlaması yapıldı. 9 vücut bölgesinde terminal kılların değerlendirilmesine dayanan standardize edilmiş Ferriman-Gallwey(F-G) metodu kullanıldı. (119) Sekiz ve üzeri bir F-G skoru hirsutizm olarak kabul edildi. Diğer nedenlerle hiperandrojenizmi bulunan hastaların (konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden over ve adrenal tümörler, Cushing sendromu vs.) ayırıcı tanısını yapmak ve ayrıca hiperandrojenemi parametreleri olarak total testosteron, DHEAS ve 17-alfa hidroksiprogesteron değerleri bakıldı. Bu durumdaki kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Anormal tiroid fonksiyonları bulunan, sigara içen, aktif enfeksiyonu olan ve yakın geçmişinde herhangi bir enfeksiyon anamnezi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca sistemik, romatolojik akut veya kronik hastalık (malignite, böbrek yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, lupus (SLE), tip 1 diyabet) anamnezi bulunan ve

herhangi bir nedenle ilaç kullanımı olan hastalar da çalışma grubuna alınmadı. Gebe olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların ayrıntılı anamnezlerinin alınmasını takiben kilo ve boyları ölçülerek BMI [Vücut ağırlığı (kg)/boy (m²)] formülüne göre hesaplanmıştır. Polikistik Over Sendromlu hastalarla kontrol grubununun BMI ölçümleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır.

Tüm hastalardan bir gecelik açlığı takiben sabah saat 08-09 arasında istirahat halinde biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda açlık kan glukozu, açlık insülini, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL-kolesterol ve spontan veya progesteronla indüklenmiş menstürasyonun ilk 5 günü içerisinde FSH, LH, E2, total testosteron ve DHEAS ve düzeylerine bakılmıştır.

Yukarıdaki kriterlere göre tanılar konulmuştur ve PKOS'lu hasta ve kontrollerin ayırımı yapılmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan her olgudan 5 cc kan örneği alınmış, santrifüj edilerek -86 °C'de saklanmış ve Human IL6 Elisa Kit ile çalışılmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan her birey 'Gönüllü Olur Formu'nu imzalayıp, çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

Çalışma protokolümüz Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 11/12/2017 tarihinde onaylanmıştır ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

2.2.YÖNTEMLER

2.2.a. İstatistiksel Analiz Yöntemi:

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı bulgular sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde ile sunuldu. PKOS hastaları ve kontrol grubu arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için parametrik koşullar sağlandığında *Bağımsız gruplarda t testi*, non-parametrik koşullarda *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

2.2.b. BMI Hesaplanması:

Hasta ve kontrol grubunda ağırlık ve boy ölçümü yapıldıktan sonra BMI hesaplaması yapıldı. Vücut Kitle indeksi (body mass index-BMI), Quetelet indeksi kullanılarak hesaplandı.

Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / metre cinsinden boy uzunluğunun karesi (m²))

2.2.c. İnsulin Direnci Hesaplanması:

Hasta ve kontrol serumlarında açlık glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. Homeostatik model ile insülin direnci (HOMA-IR) hesaplandı.

HOMA-IR = Açlık Kan Glukozu (mg/dL) x Açlık İnsulini (IU/mL) x Konstant. Glukoz mg/dL olarak alınmışsa konstant 405 olarak alınmalı; eğer glukoz mmol/L olarak alınmışsa 22,5 olarak alınmalıdır. Biz çalışmamızda açlık kan glukozu değerini mg/dL olarak aldığımız için konstant değerini 405 olarak kullandık.

HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı sonuç vermesi diğer insülin direncini değerlendirmede kullanılan yöntemlere göre üstünlük sağlar. (128,129) HOMA indeksi için insülin rezistansını tanımlayan kesin bir cutt-off değer olmamakla birlikte birçok çalışmada 2,1'in üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmiştir. (130)

3. BULGULAR

Çalışmamıza 45 kontrol 48 PKOS'lu hasta dahil edildi. Yaş ortalamaları 27,3 olarak hesaplandı. Ortalama BMI 25 olarak bulundu.

Tablo 1. Tanımlayıcı tablo					
	Sayı	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
YAS	93	17,00	45,00	27,3333	6,34035
KILO	93	46,00	109,00	69,6265	12,91502
BOY	93	150,00	178,00	162,1807	5,29414
BMI	93	18,00	37,00	25,9157	4,41230

Tablo 2. Olgu ve kontrollerde yaş, kilo ve boy değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
YAS	OLGU	48	24,8043	4,03661	<0.001
	KONTROL	45	30,6571	7,27988	
KİLO	OLGU	48	70,7292	13,39854	0.474
	KONTROL	45	68,1143	12,24930	
BOY	OLGU	48	162,0625	5,19167	0.944
	KONTROL	45	162,3429	5,50370	
Bağımsız gruplarda <i>t</i> testi					

PKOS'lu hasta grubunda yaş ortalaması 24.8, kontrol grubunda 30.6 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p<0.001$) (Tablo 2)

PKOS'lu hasta grubunda kilo ortalama 70, kontrol grubunda ise 68 olarak bulunmuştur. Boy ise PKOS'lu grupta ortalama 162, kontrol grubunda 162,3 olarak bulunmuştur. İki grup arasında kilo ve boy açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 3. Olgu ve kontrollerde laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
AKS	OLGU	48	102,5208	40,22701	0.592
	KONTROL	45	100,0571	12,53452	
INSULIN	OLGU	48	14,8419	12,43428	0.748
	KONTROL	45	16,2020	17,24592	
BMI	OLGU	48	26,3333	4,32869	0.364
	KONTROL	45	26,4889	4,59556	
Bağımsız gruplarda <i>t</i> testi					

PKOS'lu hasta grubunda AKS ortalaması 102,5 kontrol grubunda 100 olarak saptanmıştır. PKOS'lu hasta grubunda insülin ortalaması 14,84 kontrol grubunda 16,20 olarak saptanmıştır.

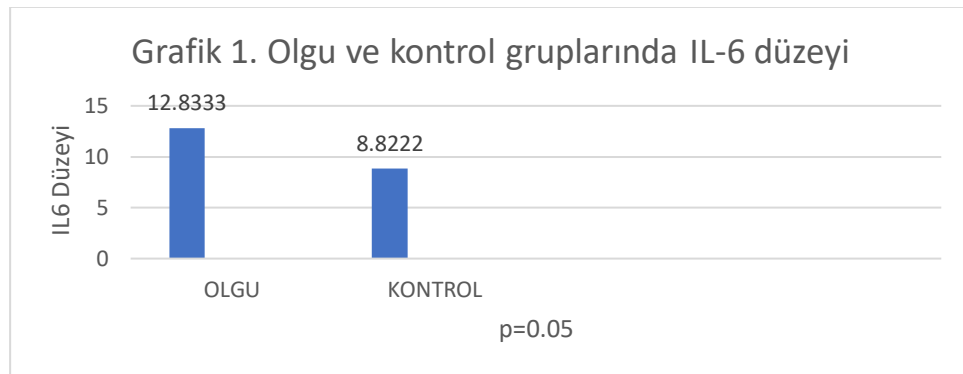
İki grup arasında AKS, insülin açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 3)

PKOS'lu hasta grubunda BMI ortalaması 26.3, kontrol grubunda 25.4 olarak saptanmıştır. PKOS'lu hasta grubunda BMI ortalama değerleri yüksek saptansa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.364$). (Tablo 3)

Tablo 4. Olgu ve kontrollerde HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
HOMA-IR	OLGU	48	3,5000	3,96259	0.500
	KONTROL	45	2,9556	3,77164	
<i>Bağımsız gruplarda t testi</i>					

PKOS'lu hasta grubunda HOMA-IR ortalaması 3.5, kontrol grubunda 2.95 olarak saptanmıştır. HOMA-IR ortalama değerleri açısından olgu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0.500$)

Tablo 5. Olgu ve kontrollerde IL6 değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
IL6	OLGU	48	12,8333	13,54321	0.05
	KONTROL	45	8,8222	3,10636	
Bağımsız gruplarda <i>t</i> testi					



PKOS'lu hasta grubunda IL-6 ortalaması 12.8, kontrol grubunda 8.82 olarak saptanmıştır. PKOS'lu hasta grubunda IL-6 ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.05$) (Tablo 5'e alternatif)

Tablo 6. Olgu ve kontrollerde CRP değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
CRP	OLGU	45	5,8569	8,32320	0.169
	KONTROL	45	3,8175	4,40122	
<i>Bağımsız gruplarda t testi</i>					

PKOS'lu hasta grubunda CRP ortalaması 5.85, kontrol grubunda 3.81 olarak saptanmıştır. CRP ortalama değerleri açısından olgu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0.169$)

Tablo 7. Olgu ve kontrollerde Total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	
TOTAL KOLESTEROL	OLGU	45	117,7674	71,61732	0.276
	KONTROL	43	161,3023	250,20968	
Bağımsız gruplarda t testi					

PKOS'lu hasta grubunda total kolesterol ortalaması 117.76, kontrol grubunda 161.3 olarak saptanmıştır. Total kolesterol ortalama değerleri açısından olgu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.276$). (Tablo 7)

Tablo 8. Olgu ve kontrollerde kan lipid değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
TRIGLİSERİD	OLGU	48	170,8651	35,55226	0.013
	KONTROL	45	194,0000	26,62823	
LDL	OLGU	48	102,6512	28,49719	0.136
	KONTROL	45	113,3235	26,48352	
HDL	OLGU	48	47,2047	13,93184	0.033
	KONTROL	45	53,5588	11,68836	
<i>Bağımsız gruplarda t testi</i>					

PKOS'lu hasta grubunda TG ortalaması 170.8, kontrol grubunda 194.0 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda TG ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.013$)

PKOS'lu hasta grubunda HDL ortalaması 47.2, kontrol grubunda 53.5 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda HDL ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.033$)

İki grup arasında LDL açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 8)

Tablo 9. Olgu ve kontrollerde hormon değerlerinin karşılaştırılması					
		Sayı	Ortalama	Standart sapma	** <i>p</i>
FSH	OLGU	47	6,3315	1,74151	0.012
	KONTROL	45	9,0691	7,00132	
LH	OLGU	47	9,2706	5,62470	0.001
	KONTROL	45	6,1166	3,94795	
E2	OLGU	47	48,9076	33,77042	0.211
	KONTROL	45	99,5081	220,44326	
TESTOSTERON	OLGU	47	65,1565	25,02113	0.006
	KONTROL	45	46,9876	22,22434	
DHEA-S	OLGU	47	270,3718	100,63931	0.021
	KONTROL	45	196,2500	116,96478	
<i>*Bağımsız gruplarda t testi</i>					
<i>**Mann-Whitney U testi</i>					

PKOS'lu hasta grubunda FSH ortalaması 6.33, kontrol grubunda 9.06 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda FSH ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.012$)

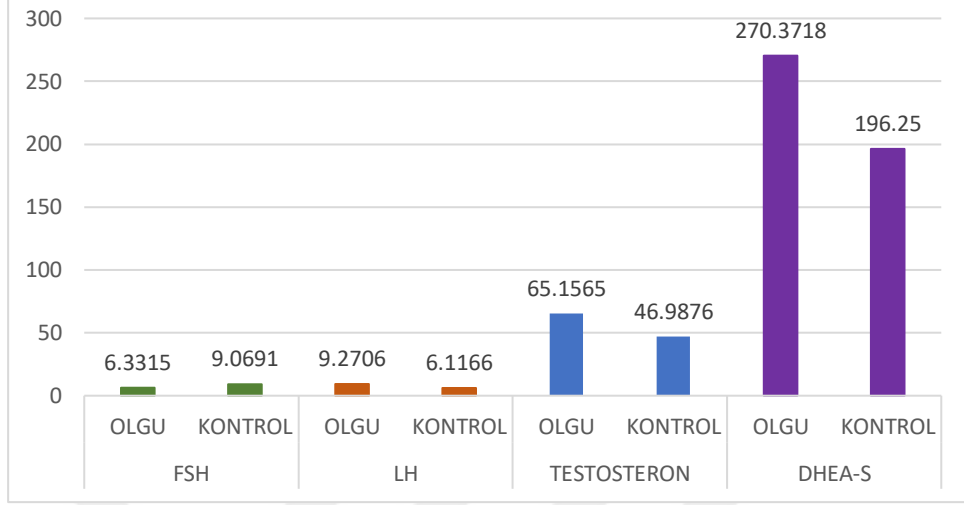
PKOS'lu hasta grubunda LH ortalaması 9.27, kontrol grubunda 6.11 olarak saptanmıştır. Olgu grubunda LH ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.012$)

PKOS'lu hasta grubunda Testosteron ortalaması 65.1, kontrol grubunda 46.9 olarak saptanmıştır. Olgu grubunda Testosteron ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.006$)

PKOS'lu hasta grubunda DHEA-S ortalaması 270.3, kontrol grubunda 196.2 olarak saptanmıştır. Olgu grubunda DHEA-S ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.021$)

İki grup arasında E2 açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.(Tablo9)

Grafik 2. Olgu ve kontrol gruplarında hormon düzeyleri



4. TARTIŞMA

PKOS multisistem reproduktif-metabolik hastalık olarak tanımlanır. Birlikte bulunan metabolik bozukluklar, insülin direnci, dislipidemi ve obezitedir. PKOS’da hirsutizm, akne ve anovulatuvar infertiliteden sorumlu reproduktif-metabolik değişiklikler aynı zamanda kadınların genel sağlığı için önemli olan geç dönem risklere neden olurlar. Bu etkiler hastalığın göze çarpan önemli klinik görünümü olan kronik anovulasyon, insülin rezistansı ve obeziteye atfedilmiştir. PKOS patofizyolojisinde insülin rezistansı temel rol oynamaktadır. Bazal insülin rezistansına obezitenin etkileri eklenince PKOS’lu olgular ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet riski taşırlar.

Burghen ve arkadaşları ilk kez 1980 yılında PKOS ile insülin direnci arasında bir bağlantı olabileceğini ve PKOS’lu vakaların yaklaşık %80’inde insülin direnci olduğunu rapor etmişlerdir. (131) Yapılan çalışmalarda, hiperinsülineminin androjen sentezi artışına neden olarak PKOS patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. (30) İnsulinin hipofizden LH salınımını uyardığı, LH’nın overler üzerinde androjen sentezini artırdığı belirtilmektedir. Bunun yanında hücre kültürü çalışmalarında insulin ve insulin benzeri büyüme faktörleri artışı ile LH’nın teka hücrelerine olan afinitesinin artmış olduğu bildirilmektedir. (132,133)

Literatürde özellikle obez PKOS’lu hastaların HOMA-IR değerlerinin hasta olmayan kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır. Normal BMI’a sahip PKOS’lu hasta grubunda yaklaşık %50 oranında insulin direnci meydana geldiği belirtilmektedir. (30, 134-136) Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda insülin direncini gösteren HOMA-IR değerlerinin normalden yüksel olduğu bulundu. Kontrol grubunda ortalama değer 2,95, PKOS’lu grupta ise 3,50 olarak bulundu. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bunun nedeni çalışmamıza dahil edilen PKOS’lu grubun obez değil normal BMI’a sahip zayıf (Lean PCOS) hastalardan meydana gelmesi olabilir. Ayrıca bu hastalarda, henüz tanı almış ve ilk kez polikliniğe başvuru yapmış olmaları nedeniyle obezite ve insulin direnci bulgularının oluşması için gerekli süreç henüz tamamlanmamış olabilir. Bunun dışında normal BMI’a sahip PKOS’lu hastalarda

kronik inflamasyon bulgularının olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (134,136) Bizim çalışmamızda Tablo 3'te PKOS'lu hasta grubunda BMI ortalaması 26.3, kontrol grubunda 25.4 olarak saptanmıştır. PKOS'lu hasta grubunda BMI ortalama değerleri yüksek saptansa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.364$) Hastaların genç, yeni tanı almış ve zayıf PKOS'lu gruptan olmaları nedeniyle BMI (ortalama 25.9 kg/m²) parametrelerinin normal sınırlarda olması beklenen bir bulgudur. Aynı hasta grubunda takip devam ettiğinde bu parametrelerde değişiklikler meydana gelmesi mümkün olabilir. Diğer taraftan, seçilen PKOS'lu hastaların obez olması durumunda Tablo 3'de yer alan ölçüm parametrelerinin ve HOMA-IR değerlerinin farklılık göstereceği ve normal sınırlar dışında bulunabileceği düşünülmektedir. Bu bakımdan daha sonra yapılacak çalışmalarda, bu karşılaştırmanın normal BMI'lı PKOS'lu hastalar ve obez PKOS'lu hastalar ile normal BMI'a sahip sağlıklı kişiler ve PKOS tanısı almamış obez gruplar arasında yapılmasının daha bilgi verici olacağı sonucuna varıldı.

PKOS proenflamatuvar bir durumdur. İnsülin direnci, obezite ve/veya diyabetle ilgili olan sitokin ve onların reseptörlerini kodlayan genlerdeki varyantlar aynı zamanda PKOS ile de ilişkilendirilmiştir. (135) Sitokinler hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein ve peptid grubudurlar. Bağışıklık sistemindeki temel rolleriyle sitokinler, çeşitli immünolojik, enfeksiyöz ve enflamasyon hastalıklarında salınırlar. Bununla beraber, tüm fonksiyonları bağışıklık sistemiyle sınırlı değildir, embriyogenezde bazı gelişimsel süreçlerin bazı basamaklarında da rol alırlar. Akut faz proteinleri, sitokinlerin (özellikle interlökin-6) stimülasyonu sonucu hepatositler tarafından üretilirler. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, ateroskleroz kronik inflamatuvar bir durumdur ve işte bu yüzden CRP ve fibrinojen gibi inflamasyondan sorumlu belirteçlerin, yükselmiş olan kardiyovasküler riski ortaya koymakta yararlı olabilecekleri düşünülmektedir. Değişen sitokin düzeylerinin polikistik over sendromunun fizyopatolojisinde, metabolik bozuklukların gelişmesinde, hastalığın şiddetinde etkili olduğu görülmüştür. [1–8] Araştırmalara göre, çok sayıda yatkınlık genine sahip kompleks genetik bir hastalık olan PKOS'un interlökin gen polimorfizmleri ile ilişkisi (138,140,144), PKOS'lu hastalarda interlökin genlerinde hastalığa yatkınlığa sebep olabilecek mutasyon varlığını düşündürmektedir. Yaptığımız literatür taramasında

PKOS ile en çok ilişkilendirilmiş ve çalışma yapılmış interleukin interleukin 6'dır. Örneğin, Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada polikistik over sendromlu hastaların oksidatif stres markırlarıyla IL-6 -174G>C polimorfizmi ilişkilendirilmiştir. (138) 104 PKOS ve 156 kontrol grubunun dahil edildiği başka bir çalışmada IL-6 -174 G/C polimorfizm ile PKOS arasında önemli bir istatistiksel ilişki bulunmuştur, G alleli (yabani tip) PKOS'lu hastalarda kontrollere göre belirgin şekilde fazla çıkmıştır. (139,140)

Yine Türkiye'den Tarkun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TNF alfa ve IL 6 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği bulunmuştur. (136) Yine aynı çalışmada BMI, trigliserid seviyesi, açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci parametreleri ile TNF alfa arasında korelasyon olduğu görülmüştür.

Başka bir çalışmada ise PKOS'lu hastalarda TNF alfa ve IL 6 seviyelerinin artışı yorgunluk, uyku apnesi, insülin direnci gibi klinik belirtilerin ortaya çıkmasında risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. PKOS'lu hastalarda IL 6 düzeylerinin obez kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve obez kontrol grubunun da normal kilolu kontrol grubundan daha yüksek IL 6 düzeyine sahip olduğu görülmüştür. IL 6 seviyelerinin obesiteden bağımsız PKOS'lu grupta anlamlı derecede yüksek bulunması insülin direnciyle ilişkili olarak değerlendirilmiştir. PKOS'lu hasta grubunda obesite ve uyku apnesinden bağımsız olarak IL 6 yüksekliği insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir. (141)

Diğer bir çalışmada ise IL 6 genotipindeki polimorfizmleri incelenmiştir. Sonucunda ise IL 6 gen promoter bölgesindeki polimorfizmlerin PKOS'ta görülen metabolik bozukluklarda (insülin direnci, lipid profili bozukluğu vs) etkili olduğu görülmüştür. (142)

Dolayısıyla ülkemizde şimdiye kadar bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulması nedeniyle biz de PKOS'lu hastalarda IL 6 seviyesini araştırmayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PKOS'lu hasta grubunda IL-6 ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.05$)

PKOS'da lipid anormallikleri sıklıkla rastlanan bir durumdur. LDL-kolesterolün aterosjenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren deliller mevcuttur. Kalp hastalıklarına predispozisyon oluşturan birkaç risk faktörünün varlığına dayanarak PKOS kadınların kardiyovasküler hastalık için genellikle artmış risk altında olduklarına inanılır. Bu faktörler, bozuk glukoz toleransı, android obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyondur. PKOS'lu kadınlarda lipid anormallikleri normal benzer kontrollere kıyasla önemli derecede artmış total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ile karakterizedir. Aksine olarak, total-HDL kolesterol ve LDL2 serum seviyeleri PCOS da normal kadınlardakinden önemli derecede düşüktür. Wild R.A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS grubu hastalarda, benzer kontrollere kıyasla önemli derecede artmış total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyeleri gösterilmiştir. Aksine HDL-kolesterol seviyelerinin PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. (99)

Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda TG ortalaması hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni kontrol grubumuzun yaş ortalamasının yüksek olması olabilir. HDL ortalaması ise kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Wild ve arkadaşlarından farklı olarak ise; iki grup arasında LDL açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bütün bu bulguların sonucunda, ciddi sistemik rahatsızlıklara predispozisyon oluşturan PKOS hasta grubunda, yüksek risk altındaki genç polikistik over sendromlu kadınlarda ateroskleroz gelişimini erken dönemde ortaya koyup, önleyebilmek için bu gelişimi erken dönemde gösterebilen belirteçlerin bulunmasının faydalı olabileceği düşünülmüş ve erken dönem belirteçlerin araştırılması önemli hale gelmiştir.

Biz de çalışmamızda, ilerde ciddi sistemik ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riski altında bulunan bu grup hastaların erken teşhisi ve tedavisi açısından önemi olabilecek IL 6 gibi erken dönem belirteçlerin genç PKOS'lu hastalarda araştırılması gerekliliğinden yola çıkarak çalışmamıza yön verdik.

PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olmalıdır. Erken dönemde PKOS tanısı koymak uzun vadede kardiyovasküler risklerin tanı ve tedavisi için gerekli olduğundan hirsutizm ile başvuranlarda da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Biyokimyasal hiperandrojenizm tanısında kullanılan laboratuvar metotları için kesin bir görüş birliği yoktur. Tanı için pek çok androjene bakılabilirse de normal popülasyonda geniş değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda adrenal patolojilerin dışlanması için DHEA-S ve total testosteron bakıldı.

Çalışmamızda PKOS hasta grubunda beklenildiği üzere LH, DHEA-S, total testosteron düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir. Ancak kontrol grubumuzda yaş ortalamamızın yüksek olması nedeniyle FSH kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda iki grup arasında E2 değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

PKOS, moleküler mekanizmaları yönünden oldukça karmaşık ve metabolik sendromun da bir komponenti olarak çok sayıda hastalığın patogeneziyle etkileşen, çağımızın en yaygın hastalıklarından biridir. Çoğu zaman sinsi seyreden, geç belirti veren, doğurganlığı azaltan, kozmetik sorunlar dışında T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi mortalite nedeni olan PKOS'un inflamasyon, insülin direnci ve obezite ile olan ilişkisi yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Ancak tedavi olarak genellikle insülin direncini ortadan kaldıran ve ovulasyonu inhibe eden ilaçlar verilebilmektedir. Bu ilaçlar kesildiğinde ise semptomlar yeniden ortaya çıkabilmektedir. PKOS patogenezinde rol oynayan moleküller ve mekanizmalar yeterince aydınlatıldığında tedavisinde tam kür olasılığı doğacaktır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

PKOS ve kontrol grubu arasındaki klinik, biyokimyasal ve endokrinolojik farklılıkları değerlendirdiğimiz bu çalışmamızın sonucunda;

1. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.001$). PKOS'lu hasta grubunda kilo ortalama 70, kontrol grubunda ise 68 olarak bulunmuştur. Boy ise PKOS'lu grupta ortalama 162, kontrol grubunda 162,3 olarak bulunmuştur. İki grup arasında kilo ve boy açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

2. PKOS'lu hasta grubunda BMI ortalaması 26.3, kontrol grubunda 25.4 olarak saptanmıştır. PKOS'lu hasta grubunda BMI ortalama değerleri yüksek saptansa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.364$)

3. PKOS'lu hasta grubunda HOMA-IR ortalaması 3.5, kontrol grubunda 2.95 olarak saptanmıştır. HOMA-IR ortalama değerleri açısından olgu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0.500$)

4. PKOS'lu hasta grubunda IL-6 ortalaması 12.8, kontrol grubunda 8.82 olarak saptanmıştır. PKOS'lu hasta grubunda IL-6 ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.05$)

5. PKOS'lu hasta grubunda CRP ortalaması 5.85, kontrol grubunda 3.81 olarak saptanmıştır. CRP ortalama değerleri açısından olgu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0.169$)

6. PKOS'lu hasta grubunda total kolesterol ortalaması 117.76, kontrol grubunda 161.3 olarak saptanmıştır. Total kolesterol ortalama değerleri açısından olgu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0.276$)

7. PKOS'lu hasta grubunda TG ortalaması 170.8, kontrol grubunda 194.0 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda TG ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.013$)

PKOS'lu hasta grubunda HDL ortalaması 47.2, kontrol grubunda 53.5 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda HDL ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.033$)

İki grup arasında LDL açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır

8. PKOS'lu hasta grubunda FSH ortalaması 6.33, kontrol grubunda 9.06 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda FSH ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.012$)

9. PKOS'lu hasta grubunda LH ortalaması 9.27, kontrol grubunda 6.11 olarak saptanmıştır. Olgu grubunda LH ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.012$)

10. PKOS'lu hasta grubunda Testosteron ortalaması 65.1, kontrol grubunda 46.9 olarak saptanmıştır. Olgu grubunda Testosteron ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.006$)

11 PKOS'lu hasta grubunda DHEA-S ortalaması 270.3, kontrol grubunda 196.2 olarak saptanmıştır. Olgu grubunda DHEA-S ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ($p=0.021$)

12. İki grup arasında E2 açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Polikistik over sendromu oldukça sık görülen ve uzun dönem riskleri bulunan bir hastalıktır. Bu risk faktörlerinin önlenabilir olması nedeniyle bu hastaların erken tanı alması ve takip edilmeleri oldukça önemlidir. Takip sürecinde bu hastalara kilo kontrolü mutlaka önerilmelidir. Gelecekte metabolik riskler açısından kullanılabilecek IL 6 gibi biyomarkırların da rutin testler arasına girebilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1.Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. The Lancet. 2007;370(9588):685–97.

2.ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2004;81(1):19–25. pmid:14711538

3.Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Polycystic ovary syndrome Boston: Blackwell Scientific. 1992:377– 84.

4.Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(6):2453–5

5.Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis. 2000;148(2):209– 14. pmid:10657556

6.Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. Jama. 2001;286(3):327–34. pmid:11466099

7.Stith RD, Luo J. Endocrine and carbohydrate responses to interleukin-6 in vivo. Circulatory shock. 1994;44(4):210–5. Epub 1994/12/01. pmid:7628063.

8.Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised Interleukin6 Levels in Obese Patients. Obesity research. 2000;8(9):673–5. pmid:11225716

9.Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Lin HM, Pejovic S, Zoumakis E, et al. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. Metabolism: clinical and experimental. 2006;55(8):1076–82. Epub 2006/07/15. pmid:16839844.

- 10.Xu X, Du C, Zheng Q, Peng L, Sun Y. Effect of metformin on serum interleukin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *BMC women's health*. 2014;14:93. Epub 2014/08/07. pmid:25096410; PubMed Central PMCID: PMC4149309.
- 11.Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767–72. pmid:10769275
- 12.Guldiken B, Guldiken S, Turgut B, Turgut N, Demir M, Celik Y, et al. The roles of oxidized low-density lipoprotein and interleukin-6 levels in acute atherothrombotic and lacunar ischemic stroke. *Angiology*. 2008.
- 13.Dokras, A.: Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids*. 78, 773–6 (2013).
- 14.Diamanti-Kandarakis, E., Papavassiliou, A.G.: Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol. Med*. 12, 324–32 (2006).
- 15.Meyer, C., McGrath, B.P., Cameron, J., Kotsopoulos, D., Teede, H.J.: Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 90, 4630–5 (2005).
- 16.Tarlatzis, R., Fauser, B., Chang, J., Azziz, R.: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). The Rotterdam ESHRE/ASRM-. *Hum Reprod*. (2004).
- 17.Legro, R.S., Kusanman, a R., Dodson, W.C., Dunaif, a: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 84, 165–9 (1999).
- 18.Hoffman, L.K., Ehrmann, D.A.: Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*. 4, 215–22 (2008).
- 19.Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 24;352(12):1223-36. PubMed PMID: 15788499.

20. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 Jul;85(7):2434-8. PubMed PMID: 10902790.
21. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 2006; 91(3): 781-785.
22. Głuszak O, Stopińska-Głuszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, Dębski R. Phenotype and Metabolic Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinol*, 2012; 1-7.
23. Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, Mingrone G. Insulin Dynamics in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome and Normal Glucose Tolerance across Categories of Body Mass Index. *PLoS One*, 2014; 9(4): 1-7
24. Kim E, Seok HH, Lee SY, Lee DR, Moon J, Yoon TK, Lee WS, Lee KA. Correlation between Expression of Glucose Transporters in Granulosa Cells and Oocyte Quality in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab*. 2014; 29(1): 40-47
25. Wang L, Liu W, Jiang W, Lin J, Jiang Y, Li B, Pang D. A miRNA binding site single-nucleotide polymorphism in the 3'-UTR region of the IL23R gene is associated with breast cancer. *PLoS One*. 2012; 7(12): 1-6.
26. Niki H, Matsuzaki T, Kinouchi R, Iwasa T, Kawami T, Kato T, Kuwahara A, Irahara M. Improvement in diagnostic performance of the revised total testosterone measuring system in Japanese woman with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Medical Investigation*, 2014; 61(1-2): 65-71
27. Mehrabian F, Khani1 B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Journal of Endocrinology*, 2011; 62(3): 238-42

28.Burghen, G.A., Givens, J.R., Kitabchi, A.E. (1980). Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. J Clin Endocrin Metab, 50, 1, 113-116, (1980).

29.Kına U. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda APE1, XRCC1 ve XPD DNA Onarım Genlerindeki Polimorfizmlerin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu 2013: s88.

30.Goodarzi, M.O., Dumesic, D.A., Chazenbalk, G., Azziz, R. (2011). Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Diagnosis. Nat Rev Endocrinol, 7, 219-231.

31. Repaci, A., Gambineri, A., Pasquali, R. (2011). The Role of Low-Grade Inflammation in The Polycystic Ovary Syndrome. Mol Cel Endocrin, 335, 30-41.

32.Ebejer, K., Agius, J.C. (2013). The Role of Cytokines in Polycystic Ovarian Syndrome. Gynecol Endocrin, Early Online:1-5.

33.Gonzalez, F. (2012). Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Undepinning of Insulin Resistance and Ovarian Dysfunction. Steroids, 77, 300-305.

34.Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., EscobarMorreale, H.F., Futterweit, W., Janssen, O.E., Legro, R.S., Norman, R.J., Taylor, A.E., Witchel, S.F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for the Polycystic Ovary Syndrome: Complete Task Force Report. Fertil Steril, 91, 456-488.

35.Fauser, B.J.M., Tarlatzis, B.C. Rebar, R.W. Legro, R.S., Balen, A.H., Lobo, R., Carmina, E., Chang, J., Yıldız, B.O. Laven, J.S.E., Boivin, J., Petralgia, F., Wijeyeratne, C.N., Norman, R.J., Dunaif, A., Franks, S., Wild R.A., Dumesic, D., Barnhart, K. (2012). Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril, 97 (1), 28-38e25.

- 36.Xiong, Y., Liang, X., Yang, X., Li, Y., Wei, L. (2011). Low Grade Chronic Inflammation in The Peripheral Blood and Ovaries of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Obstet Gynecol*, 159, 148-150.
- 37.Carmina, E., Bucchieri, S., Mansueto, P., Rini, G.B., Ferin, M., Lobo, R.A. (2009). Circulating Levels of Adipose Products and Differences in Fat Distribution in The Ovulatory and Anovulatory Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*, 91, 1332–1335.
- 38.Glintborg, D., Andersen, M., Hagen, C., Frystyk1, J., Hulstrøm, V., Flyvbjerg, A., Hermann, A.P. (2006). Evaluation of Metabolic Risk Markers in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Adiponectin, Ghrelin, Leptin and Body Composition in Hirsute PCOS Patients and Controls. *Eur J Endocrin*, 155, 337–345.
- 39.Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2453-5.
- 40.Boulman N, Levy Y, Leiba R, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2160-5.
- 41.Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millán JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia* 2003;46(5):625-33.
- 42.Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87-91.
- 43.Stephens JM, Butts MD, Pekala PH, Regulation of transcription factor mRNA accumulation during 3T3-L1 preadipocyte differentiation by tumour necrosis factor-alpha. *J Mol Endocrinol* 1992;9(1):61-72

44. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004;9(5):505-1016839844.
45. Nadjarzadeh A, Dehghani Firouzabadi R, Vaziri N, Daneshbodi H, Lotfi MH, Mozaffari-Khosravi H. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med* 2013; 11(8): 665672
46. Qu Z, Zhu Y, Jiang J, Shi Y, Chen Z. The clinical characteristics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. *Iran J Reprod Med*, 2013; 11(9): 725-732.
47. Keefe CC, Goldman MM, Zhang K, Clarke N, Reitz RE, Welt CK. Simultaneous Measurement of Thirteen Steroid Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Control Women Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *PLoS One*, 2014; 9(4): 1-7.
48. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2008; 10(3): 1-21.
49. Berek J, Adashi Y, Hillard P. Endokrin Bozukluklar. In: Berek j. Novak Jinekoloji. 12., USA: Tayf Ofset, 96, 837-845.
50. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: Diagnosis and Management. *Clin Med Res*. 2004; 2(1): 13-27
51. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease . *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
52. Shaupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrom. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 147:588-92.
53. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995 ;96:801-10.

54.Ciaraldi TP, el-Roeiy A,MadarZ, et al. Cellular mechanisms of insuline resistance in polycystic ovary syndrom. J Clin Endocrinol Metab 75:557-583,1992.

55.Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorreheic subject with polycstic ovary syndrome. Metabolism 43:15361542,1994.

56.Dunaif A, Xiaj Book CB, et al .excessive insulin receptor serine phosporylation in cultured fibroblasts and in skelatal muscle: A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrom. J Clin Invest 96:801-810,1995.

57.Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al. Cellular insulin resistance in adipocytes fom obese polycystic ovary syndrom subjects involves adenosine modilation of insulin sensitiviy. J Clin Endocrinol Metab 82:1421-1425,1997.

58.Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, et al. Protein kinase C directly phosporylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosin kinase activity. Proc Nad Acad Sci USA 83:58225824, 1986.

59.Karasik A, Rothenberg PLYamada K, et al. Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autoposhporilation in liver of starved rats. J Biol Chem 265:10226-10231, 1990.

60.Chin JE, Liu Roth RA. Activation of of protein kinase C alpha inhibits insulinstimulated tyrosin fphosphorilation of insulin receptor subsutrate -1 . Mol Endocrinol 8:51-58,1994.

61.Matsubara, T., Mita, A., Minami, K., Hosooka, T., Kitazawa, S., Takahashi, K., Tamori, Y., Yokoi, N., Watanabe, M., Matsuo, E., Nishimura, O., Seino, S. (2012). PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity Through IL-6 in Adipose Tissue. Cell Metabolism, 15, 38-50.

62.McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, Strauss JF. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014; 111(15): 1519-1527.

63. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Hippokratia*, 2009; 13(4): 216-223.
64. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365(9477): 2125-36.
65. Goldzieher JW, Gren JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 50:113-116, 1962.
66. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, Li Z, You L, Zhao J, Liu J, Liang X, Zhao X, Zhao J, Sun Y, Zhang B, Jiang H, Zhao D, Bian Y, Gao X, Geng L, Li Y, Zhu D, Sun X, Xu JE, Hao C, Ren CE, Zhang Y, Chen S, Zhang W, Yang A, Yan J, Li Y, Ma J, Zhao Y. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011; 43(1): 55-59.
67. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57:304-310, 1983.
68. Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD, et al. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68:715-720, 1989.
69. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-43, 1991.
70. Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 161-165.
71. Sheikhha MH, Kalantar SM, Ghasemi N. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2007; 5(1): 1-5.
72. Sang Q, Li X, Wang H, Wang H, Zhang S, Feng R, Xu Y, Li Q, Zhao X, Xing Q, Jin L, He L, Wang L. Quantitative Methylation Level of the EPHX1 Promoter

in Peripheral Blood DNA is Associated with Polycystic Ovary Syndrome. PLoS One, 2014; 9(2): 1-7

73. Shen HR, Qiu LH, Zhang ZQ, Qin YY, Cao C, Di W. Genome-Wide Methylated DNA Immunoprecipitation Analysis of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Plos One, 2013; 8(5): 1-10.

74. Murri, M., Luque-Ramirez, M., Insenser, M., Ojeda-Ojeda, M., EscobarMorreale, H.F. (2013). Circulating Markers of Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Systematic Review and Meta-Analysis. Hum Reproduc Update, 0(0), 1-21, (2013).

75. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. Int J Biochem Cell Biol, 39, 44-84.

76. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncola, J., Izakovic, M., Mazura, M. (2006). Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer. ChemicoBiol Interact, 160, 1-40.

77. Erel, O. (2005). A New Automated Colorimetric Method for Measuring Total Oxidant Status. Clin Biochem, 38, 103-111.

78. Kojima, Y., Ono, K., Inoue, K., Takagi, Y., Kikuta, K., Nishimura, M., Yoshida, Y., Nakashima, Y., Matsumae, H., Furukawa, Y., Mikuni, N., Nobuyoshi, M., Kimura, T., Kita, T., Tanaka, M. (2009). Progranulin Expression in Advanced Human Atherosclerotic Plaque. Atherosclerosis, 206, 102-108.

79. Erel, O. (2004). A Novel Automated Direct Measurement Method for Total Antioxidant Capacity Using a New Generation, More Stable ABTS Radical Cation. Clin Biochem, 37, 277-285.

80. Fenkci, V., Fenkci, S., Yilmazer, M., Serteser, M. (2003). Decreased Total Antioxidant Status and Increased Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome May Contribute to The Risk of Cardiovascular Disease. Fertil Steri, 80(1), 123-127.

81.Gonzalez, F., Rote, N.S., Minium, J., Kirwan, P. (2006). Reactive Oxygen Species-Induced Oxidative Stres in The Development of Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. JCEM, 91(1), 336-340.

82.Victor, V.M., Rocha, M., Banuls, C., Alvarez, A., Pablo, C., SanchezSerrano, M., Gomez, M., Hernandez-Mijares, A. (2011). Induction of Oxidative Stress and Human Leukocyte/Endothelial Cell Interactions in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance. JCEM, 96(10), 1-8.

83.Huerta-Garcia, E., Ventura-Gallegos, J.L., Victoriano, M.E.C., MontielDavalos, A, Tinoco-Jaramillo, G., Lopez-Marure, R. (2012). Dehydroepiandrosteron Inhibits The Activation and Dysfunction of Endothelial Cells by High Glucose Concentration. Steroids, 77, 233-240.

84.Potischman N, Hoover RN, Brinton RN,Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. J Natl Cancer Inst 88:1127-1135, 1996.

85.Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case control study of uterine endometrial cancer of pre- and post- menopausal women. Oncol Rep 7:89-93, 2000.

86.Coulam CB, Annegers JF,Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 61:403-407,1983.

87.Legro RS, Kusanman AR, Dudson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective , controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84:1659.

88.Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL,Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999, 22:141-6.

89.Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus . Jama 2001,286:2421-6.

90.Dunaif A, Graf M, Mandeli J,et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans , impaired glucose tolerance and /or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 65:499-507,1987.

91.Dunaif A. Diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. In Dunaif A, Givens JR, Hasetline F, Merriam G(eds). Current instuties in endocrinology and metabolism:Polycystic ovary syndrome . Cambridge , MA:Blackwell Scientific ,1992, pp 347-358.

92.Ovalle F, Aziz R. Insulin resistance , polycystic ovary syndrome , and type2 diabetes mellitus. Fertil Steril 77:1095-1052,2002.

93.Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome : Relationship to insulin sensitivity and familiy history of non insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 96:520-527,1995.

94.Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in familiy members of women with polycystic ovary syndrome . fertil Steril 66:942-947,1994.

95.Yıldız BO, Yarahı H, Oğuz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88:2031-2036,2003.

96.Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscol D, et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome:Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. J Clin Endocrinol Metab 87:2128-2133,2002.

97.Ehrmann D. Medical Progress Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med, 2005; 352(12): 1223-36.

98.Daniilidis A, Dinas K. Long term health cosequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. Hippokratia, 2009; 13(2): 90-92.

99.Wild RA,Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk women polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 61:946-951,1985.

100.Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting and the arterial wall. In Fliccory M, Flamigni C, (eds). The ovary: regulation dysfunction, and treatment. New York: Elsevier Science ,1996,pp201-209.

101.Wild RA. Androgens, lipids, insulin resistance and cardiovascular risk. In Chang RJ(ed). Polycystic ovary syndrome. New York. Springer –Verlag, 1996,pp201-209.

102.Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome . semin Report Endocrinol 14:445-49,1996

103.Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K , et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome : Initial results from a case control study . Am J Obstetric Gynecol 174:1224-1229,1996.

104.Dahlgren E, Janson PO , Johansson S, et al. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 61:455-460,1994.

105.Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization . ann Intern Med 126:32-35,1997.

106.Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. 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 57:505-513,1992.

106.Wild RA. Long-term health consequences of PCOS . hum Reprod Update 8:231-241,2002.

107.Wild S, Pierpoint T, Jacobs H,et al. Long term consequences of polycystic ovary syndrome: Results of 31 a 31-years follow-up study. Hum Fertil 3:101-105,2000.

108.Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. J Clin Epidemiol 51:581-586,1998.

109.Marks T, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70(1): 31-45.

110.Judd HL, Scully RE, Herbst AL, et al. Familial hypertechosis:Comparison of endocrinologic and histologic finding with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 117:976-982,1973.

111.Armanini D, Karbowiak I,Got A, et al. In vivo metabolites of spironolactone and potassium canreonate. Determination of potential anti-androgenic activity by a mause kidney cytosol receptor assay . *clinical Endocrinol* 23:341-347,1985.

112.Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, et al. Teratment of hirsutism of spironolactone. *JAMA* 247:1295-1298,1982.

113.Diamanti-Kandarkis E. How actual is the treatment with antiandrogen alone in patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* 21:623-629,1998.

114.Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketocanozole, and cyproteron acetatestrogen recimens in the treathment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:13041310,1999.

115.Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 63:173-179,1989.

116.Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 76:517-5524,2001

117.Kliewer SA, Umesono K, Heyman RA, et al. Retinoid X receptor COUP-TF intersactions modulate retinoic acid signaling. *PNAS* 89:1448-1452,1992

118.Polson DW, Watsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic overies: a common finding in normal women. *Lancet*, 1998;1:870-872

119.Ferriman D, Gallwway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440

120.Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG (September 1994). "Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier". *Neuroscience Letters*. 179 (1–2): 53–6. doi:10.1016/0304-3940(94)90933-4. PMID 7845624.

121. Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP (1999). "Psychological stress, cytokine production, and severity of upper respiratory illness". *Psychosomatic Medicine*. 61 (2): 175–80. doi:10.1097/00006842-199903000-00009. PMID 10204970.

122. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 88: 1379-1406, 2008.

123.Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L (September 1998). "Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway".*The Biochemical Journal*.334 (Pt2) (Pt2):297–314. doi:10.1042/bj3340297. PMC 1219691 PMID 9716487.

124.Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F (August 2003). "Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation". *The Biochemical Journal*. 374 (Pt 1): 1–20. doi:10.1042/BJ20030407. PMC 1223585 . PMID 12773095.

125.Barton BE (August 2005). "Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes". *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 9 (4): 737–52. doi:10.1517/14728222.9.4.737. PMID 1608334

126.Smolen JS, Maini RN (2006). "Interleukin-6: a new therapeutic target". *Arthritis Research & Therapy*. 8 Suppl 2 (Suppl 2): S5. doi:10.1186/ar1969. PMC 3226077 . PMID 16899109

127.First IL-6–blocking drug nears approval for rare blood disorder, *Nature Medicine*, October 7, 2013

128.Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggianni F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M.2000 Homeostasis model assesment closely mirrors the

glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57-63

129.Emoto M, Nischizawa Y, Maekawa K, Kanda H, Kawagishi T, Shogi T, Okuna Y, Morii H. Homeostasis Model Assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulphonylureas. *Diabetes Care*, May 1999; 22:818-822

130.Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419

131.Burghen, G.A., Givens, J.R., Kitabchi, A.E. (1980). Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *J Clin Endocrin Metab*, 50, 1, 113-116, (1980).

132.Bergh, C., Carlsson, B., Olsson, J.H., Selleskog, U., Hillensjo, T. (1993). Regulation of Androgen Production in Cultured Human Thecal Cells by Insulin-Like Growth Factor I and Insulin. *Fertil Steril*, 59, 323-331.

133.Cara, J.F., Fan, J., Azzarello, J., Rosenfield, R.L. (1990). Insulin Like Growth Factor-1 Enhances Luteinizing Hormone Binding to Rat Ovarian Theca-Interstitial Cells. *J Clin Invest*, 86, 560-565.

134.Gonzalez, F., Thusu, K., Abdel-Rahman, E., Prabhala, A., Tomani, M., Dandona, P. (1999). Elevated Serum Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolism*, 48, 437-441.

135.Gonzalez, F., Rote, N.S., Minium, J., Kirwan, J.P. (2006). In vitro Evidence That Hyperglycemia Stimulates Tumor Necrosis Factor- α Release in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Endocrinol*, 188, 521-529.

136.Tarkun, I., Çetinarslan, B., Türemen, E., Cantürk, Z., Biyikli, M. (2006). Association Between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 4, 2, 122-8.

137.Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F..Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2011; 95(3): 1048-58.

138.Erdogan M1, Karadeniz M, Berdeli A, Alper G, Caglayan O, Yilmaz C. The relationship of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism with oxidative stress markers in Turkish polycystic ovary syndrome patients. *J Endocrinol Invest*, 2008; 31(7):624-9.

139.Tumu VR, Govatati S, Guruvaiah P, Deenadayal M, Shivaji S, Bhanoori M. An interleukin-6 gene promoter polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome in South Indian women. *J Assist Reprod Genet*, 2013; 30(12):1541-6

140.Walch K, Grimm C, Zeillinger R, Huber JC, Nagele F, Hefler LA. A common interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the clinical characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004; 81(6): 1638-41.

141.Alexandros N.Vgontzas^aGeorgiaTrakada^aEdward O.Bixler^a Hung MoLin^bSlobodanka Pejovic^aEmmanuel Zoumakis^cGeorge P.Chrousos^cRichard S.Legro^d Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea g,2006; 1076-1082

142.Tumor necrosis factor α (−308), interleukin-6 (−174) and interleukin-10 (−1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome Author links open overlay panel PervinVural^aSevginDeğirmencioğlu^aNeslihan Y.Saral^aCemilAkgül^b Volume 150, Issue 1, May 2010, Pages 61-6

143.Kim JW, Lee MH, Park JE, Yoon TK, Lee WS, Shim SH. Association of IL-18 genotype with impaired glucose regulation in Korean women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012;161(1):51-5. 32

144.Kolbus A, Walch K, Nagele F, Wenzl R, Unfried G, Huber JC. Interleukin-1 alpha but not interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*, 2007; 73(2):188-93.

145.Effects of Exogenous Gonadal Steroids on Leptin Homeostasis in Rats Sharon
Wu-Peng Michael Rosenbaum Margery Nicolson Streamson C. Chua Rudolph L.
Leibel First published: 06 September 2012<https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00718.x>



EK 1

