



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu Op. Dr. Sibel Gülova

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLGULARINDA BİR
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ OLARAK KAROTİD ARTER
İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar YALÇIN BAHAT

İSTANBUL - 2015



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu Op. Dr. Sibel Gülova

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLGULARINDA BİR
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ OLARAK KAROTİD ARTER
İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar YALÇIN BAHAT

TEZ SORUMLUSU

Op. Dr. Adil Hakan İLHAN

İSTANBUL - 2015

İÇİNDEKİLER

I.	Özet	1-3
II.	İngilizce Özet	4-5
III.	Kısaltmalar	6-7
IV.	Genel Bilgiler	8-56
V.	Materyal ve Metod	56-59
VI.	Bulgular	60-67
VII.	Tartışma	68-71
VIII.	Referanslar	72-82
IX.	Ekler	

ÖZET

Bu çalışmada amaç; Polikistik over sendromu tanısı almış olan olgularda kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesidir. PCOS tanısı almış olguların, kardiyovasküler risk faktörleri olan dislipidemi, insülin direnci, hiperhomosisteinemi ve ultrasonografik olarak da karotid arter intima-media kalınlık (CIMT) ölçümlerinin aynı yaş grubundaki normal bayanlar ile karşılaştırılması birincil olarak amaçlanmıştır. İkincil amaç olarak ise, PCOS grubunda zayıf ve obez olgular arasında bu parametreler açısından bir fark olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. Araştırmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve yapılan incelemeleri sonucunda PCOS tanısı alan, 18-35 yaş arasındaki 100 hasta ile yine aynı polikliniğe adet düzensizliği dışında bir şikayetle başvuran, ek sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan ve yapılan incelemeler sonucunda da PCOS tanısı dışlanan, 18-35 yaş arasındaki 100 normal sağlıklı bayandahil edildi. Tüm hastalara sistemik muayene ,biyokimyasal ve hormonal parametreler için adet 2-4. günü kan testleri, pelvik USG ve karotis arter IMT ölçümü için boyun USG yapıldı. Karotis arter intima-media kalınlığı değerleri diğer biyokimyasal , hormonal ve antropometrik ölçümlerle karşılaştırıldı. Pearson korelasyon katsayısı, ortalama değer, standart sapma ve standart hata payı hesaplandı. Polikistik over sendromlu grupta sırasıyla, DHEA-S: $292,11 \pm 110,54 \mu\text{g/dl}$; FAI: $3,50 \pm 3,37 \text{nmol/l}$; LH: $12,70 \pm 7,16 \text{mIU/ml}$; Kolesterol: $200,05 \pm 36,28 \text{mg/dl}$; HDL: $52,53 \pm 15,30 \text{mg/dl}$; LDL: $95,20 \pm 25,62 \text{mg/dl}$; HbA_{1c} : $5,55 \pm 0,34\%$; FGS : $17,60 \pm 5,59$; ortalama CIMT : $0,51 \pm 0,11 \text{ mm}$; Bel-Kalça oranı : $0,67 \pm 0,03$, Kontrol grubunda ise bu parametreler sırasıyla ; $238,98 \pm 93,34 \mu\text{g/dl}$; $1,71 \pm 1,47 \text{nmol/l}$; $9,11 \pm 5,61 \text{mIU/ml}$; $187,74 \pm 36,07 \text{mg/dl}$; $60,242 \pm 17,25 \text{mg/dl}$; $81,66 \pm 18,63 \text{mg/dl}$; $5,42 \pm 0,32\%$; $4,03 \pm 1,01$; $0,4324 \pm 0,07 \text{mm}$; $0,70 \pm 0,045$ idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda DHEA-S, FAI, LH, LDL, FGS, Homosistein, Ortalama CIMT ile Bel-Kalça oranı için iki grup arasındaki fark ileri derecede anlamlı ($p < 0,001$); Kolesterol, HDL, HbA_{1c} arasındaki fark ise anlamlı ($p < 0,05$) bulundu. PCOS grubu hastaları kendi içinde; IR açısından (HOMA-IR (2.5 altı ve üstü)) olarak bakıldığında insülin ve Açlık Kan Şekeri haricinde hiçbir parametrede istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmadı, ancak FGS ($p: 0,054$) ve Ortalama CIMT ($P: 0,080$) için fark istatistiksel anlamlılığa yakın idi. Örneklem büyüklüğü arttırıldığında, aradaki bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceği düşünülmektedir. Yine PCOS grubu hastaları kendi içinde BMI (< 30 ve > 30 olarak) Bel-Kalça oranı ve HbA_{1c} arasındaki fark ileri derecede anlamlı

($p<0,001$), LH arasındaki fark ise anlamlı idi ($p<0,05$). Korelasyon analizi yapıldığında ortalama CIMT değerleri Ferriman Gallwey Skoru ile istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ileri derece anlamlı bulunmuş, Pearson korelasyon katsayısına göre de orta derece de ilişki gösterdiği görülmüştür ($r=0,489$). Sonuç olarak, yapılan çalışmada PCOS grubunda kardiyolojik risk faktörü açısından dislipidemi (kolesterol –HDL- LDL),HbA_{1c},Bel-Kalça oranı ve karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur.Ferriman Gallwey Skoru yüksek olan hastalarda Karotis arter intima-media kalınlığı bakılması uygun olabilir.

Anahtar kelimeler; Karotis arter intima-media kalınlık , polikistik over sendromu , insülin rezistansı

ABSTRACT

The purpose of this study is showing cardiovascular risk factors in patients diagnosed as PCOS. Dyslipidemia, insulin sensitivity, hyperhomocystenemia, carotid artery intima-media thickness by ultrasonography were compared to normal women of same age primarily. Secondly, these parameters in thin and obese women in PCOS group were compared, whether there is a significant difference. 100 women diagnosed as PCOS aged btw 18-35 who applied to Şişli Etfal Training and Research Hospital Gynecology outpatient clinic were included to the study. 100 women who applied for menstrual irregularity to the same outpatient clinic with no systemic diseases, no drug use were included as a control group after PCOS diagnosis was excluded. Physical examination, hormone profile tests on day 2 of menstrual cycle, pelvic Ultrasound and neck Ultrasound for carotid artery intima-media thickness were performed in all patients. Carotid artery intima-media thickness values were compared to biochemical, hormonal and antropometric values. Sensitivity, specificity, pearson correlation coefficient, mean and standart deviation were calculated. In PCOS group; , DHEA-S: $292,11 \pm 110,54 \mu\text{g/dl}$; FAI: $3,50 \pm 3,37 \text{nmol/l}$; LH: $12,70 \pm 7,16 \text{mIU/ml}$; Cholesterol: $200,05 \pm 36,28 \text{mg/dl}$; HDL: $52,53 \pm 15,30 \text{mg/dl}$; LDL: $95,20 \pm 25,62 \text{mg/dl}$; HbA_{1c} : $5,55 \pm 0,34\%$; FGS : $17,60 \pm 5,59$; mean CIMT : $0,51 \pm 0,11 \text{ mm}$; Waist-Hip ratio: $0,67 \pm 0,03$, In control group this parameters $238,98 \pm 93,34 \mu\text{g/dl}$; $1,71 \pm 1,47 \text{nmol/l}$; $9,11 \pm 5,61 \text{mIU/ml}$; $187,74 \pm 36,07 \text{mg/dl}$; $60,242 \pm 17,25 \text{mg/dl}$; $81,66 \pm 18,63 \text{mg/dl}$; $5,42 \pm 0,32\%$; $4,03 \pm 1,01$; $0,4324 \pm 0,07 \text{mm}$; $0,70 \pm 0,045$. In the PCOS group patients, there was no statistically significant difference about insulin resistance (IR) (HOMA-IR ($< 2,5$ and $> 2,5$)) among all parameters, except for Insulin and Fasting Blood Glucose, however FGS (p: 0,054) and Mean CIMT (P:0,080) were close to statistical significance. If we increase the size of the sample, it is thought that difference maybe reach a significance as statistically. When we evaluate BMI (< 30 and > 30) for this PCOS group patients, there was established statistically a very highly significant difference (p $< 0,001$) between Waist-Hip ratio and HbA_{1c}, and there was significant difference (P $< 0,05$) between Waist-Hip ratio and LH. In correlation analysis, mean CIMT values evaluated by Ferriman Gallwey Score was found statistically highly significant, and these values were thought to be associated, with respect to Pearson correlation coefficient.

After this statistical analysis DHEAS, FAL, LH, LDL, FGS, Homosistein, mean CIMT, waist to hip ratio were severely, significantly different in two groups. ($p < 0,01$) Difference btw HbA_{1c} and cholesterol HDL was significant. ($P < 0,05$)

As a result; in pcos group; dyslipidemia, HbA_{1c}, waist to hip ratio and carotis artery intima-media thickness were significantly different. It might be suitable to perform ultrasound for carotis artery intima media thickness in patients with Ferriman Gallwey score higher.

Key Words; carotis artery intima media thickness, polycystic ovary syndrome; insulin resistance



KISALTMALAR

DHEAS (Dehidroepiandrosteron sülfat)

DHEA (Dehidroepiandrosteron)

SHBG (seks hormon binding globulin)

FSH (folikül stimulan hormon)

LH (luteinleştirici hormon)

TSH (tiroid stimulan hormon)

E₂ (östradiol)

FGS (Ferrimann Gallwey skoru)

AKS(Açlık kan şekeri)

CIMT (Karotis arter intima media kalınlığı)

FAI (serbest androjen indeksi)

PCOS (polikistik over sendromu)

USG (ultrasonografi)

HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)

LDL (düşük dansiteli lipoprotein)

BMI (Vücut kitle indeksi)

VKI (Vücut kitle indeksi)

IR (insülin rezistansı)

NO (nitrik oksit)

MI (myokard enfarktüsü)

hCG (Human koryonik gonadotropin)

GnRH (Gonadotropin releasing hormon)

17-OHP (17 α hidroksiprogesteron)

IGF-1 (insülin like growth faktör)

MAPK (mitojen aktive protein kinaz)

PI-3K (fosfatidil inositol 3 kinaz yolağı)

GLUT-4 (glukoz transporter tip 4)

TNF- α (tümör nekroz faktör α)

3p-HSD (3p- hidroksisteroid dehidrogenaz)

ACTH (adrenokortikotropik hormon)

ASRM (American Society for Reproductive Medicine)

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology)

(AE-PKOS) (Androjen fazlalığı ile seyreden polikistik over sendromu)

DHT (dihidrotestesteron)

QUICKI (kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi)

OGTT (oral glukoz tolerans testi)

KAH (konjenital adrenal hiperplazi)

17-OHP (17 hidroksiprogesteron)

(STK-11) (serin-treonin kinaz 11 geni)

OHSS (ovaryan hiperstimülasyon sendromu))

IDF (uluslar arası diyabet federasyonu)

(VCAM) (vasküler endotelyal adhezyon molekülü)

PPAR γ (peroksizom proliferatör aktive reseptör gama)

HMG-CoA(3 hidroksi-di-3- metilglutaril koenzim A)

ANOVA (iki yönlü varyans analizi)

ARAŞTIRMA HAKKINDA GENEL BİLGİ

Polikistik over sendromu (PCOS), obezite, insülin direnci (IR), dislipidemi, endotel disfonksiyonu, azalmış damar kompliyansı ve erken karotis arter aterosklerozu ile ilişkili çoklu bir metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır (1). Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-10'unda görülmektedir (2). Polikistik over sendromu olan kadınların %70 kadarında insülin direnci mevcuttur ki bu hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin de sebebi sayılmaktadır (3). Hücre içi sinyaller ile insülin, nitrik oksit (NO) sentazı aktif hale getirir, ki insülin direnci varlığında görülen azalmış NO aterogenez ile ilişkilidir (4). İnsülin direnci, hücre-içi sinyal yollarındaki bozulmalara neden olarak NO üretimini etkileyebileceği gibi artmış oksidatif stress, yüksek endothelin-1 seviyeleri, renin-anjiotensin sisteminin aşırı aktivasyonu ve yağ dokusundan hormon ve sitokinlerin fazla salınımına neden olarak da endotel hasarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (3). Homosistein (Hcy), endotel fonksiyonunda bozulmaya sebep olarak aterosklerozu arttırmaktadır (1); bu durum PCOS olgularında insülin direnci ile ilişkilidir (1, 5) ve hiperhomosisteineminin PCOS olan kadınlarda bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (1, 6).

Karotid arter intima-media kalınlığının (CIMT) ultrasonografik olarak ölçümü artık oturmuş ve kabul gören bir ateroskleroz belirtecidir ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (2,7). Karotid arter intima-media kalınlığındaki her 0.10 mm'lik artışın miyokardiyal enfarktüs (MI) riskini %15 ve inme (stroke) riskini de %18 arttırdığı hesaplanmıştır (2). Başka çalışmalarda ise CIMT da ki 0.16 mm'lik bir artışın, MI, inme ve ölüm riskini %24 arttırdığı ve yaş ile cinsiyet için düzeltme sonrası bu artışın %19 olduğu belirtilmiştir (2). Bu nedenle CIMT kardiyovasküler riski yüksek olan kadınların belirlenmesinde kullanılabilir ve bu kişilere diyet, hayat tarzında değişiklikler yada ilaç tedavisi (metformin, kolesterol düşürücü ajanlar, vb) gibi yaklaşımlar daha erken dönemlerden başlanarak uygulanabilir.

Bu çalışmada PCOS tanısı almış olguların kardiyovasküler risk faktörleri olan dislipidemi, insülin direnci, hiperhomosistenemi ve ultrasonografik olarak da CIMT ölçümlerinin aynı yaş grubundaki normal bayanlar ile karşılaştırılması birincil olarak amaçlanmaktadır. İkincil amaç ise, PCOS grubunda zayıf ve obez olgular arasında bu parametreler açısından bir fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

Anovulasyon; amenore, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsutizm gibi birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilen ve sık rastlanan bir durumdur. Kronik anovulasyonun infertilite, endometrial hiperplazi ve neoplazi gibi ciddi sonuçları da vardır. Birçok anovulatuvar kadında, patofizyoloji insülin rezistansını içerir ve ortaya çıkan insülin rezistansı diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Anovulatuvar kadınlarda aşikar hipogonadizm erken osteoporoz gelişme riskini artırır. Koruyucu hekimlikle ilgilinen bütün klinisyenlerin anovulatuvar kadınların değerlendirilmesi ve yönetimini iyi bilmeleri gerekmektedir.

Normal ovulatuvar fonksiyon, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın tüm seviyelerinin koordinasyonunu gerektirir ve anovulasyon bu düzeylerin herhangi birindeki bozulma sonucunda gelişebilmektedir

ANOVULASYON NEDENLERİ

Nöroendokrin, intraovaryan ve endometrial mekanizmaların kompleks etkileşimi, normal ovulatuvar menstrual siklusu regüle eder.

Luteal fazın geç dönemlerinde menstrual siklus biterken korpus luteum geriler, östradiol, progesteron ve inhibin A'nın serum konsantrasyonları bazal seviyelere iner ve hipotalamik-hipofizer aks bunların negatif feedback etkisinden kurtulur. Bunun sonucunda, hipotalamik gonadotropin-releasing hormon (GnRH) salınım frekansı artar, hipofizer folikül stimüle edici hormon (FSH) sekresyonu uyarılır. Artan FSH yeni küçük antral folikül kohortunun kurtarılmasını veya apoptozis ile hücre ölümüne programlanmış diğer foliküllerden bir grup folikülün kurtarılmasını sağlar. Erken foliküler faz boyunca, kurtarılmış küçük antral folikül havuzundan sekrete edilen inhibin B'nin serum konsantrasyonu progresif olarak artar. Mid-foliküler faz boyunca, granüloza hücrelerinde FSH ile uyarılmış aromataz aktivitelerinin, aktivin ve insülin-benzer büyüme faktörleri tarafından arttırılmasını içeren ovaryan otokrin ve parakrin mekanizmalar, foliküler büyüme ve gelişmenin devamı için gerekli olan östrojenik mikroçevrenin

oluşmasına ve devam etmesine yardım eder. Östrojenik foliküler çevre ileri gelişmeyi uyarırken, androjenik çevre atreziye neden olmaktadır. Serum inhibin B konsantrasyonu pik seviyesine ulaştığında, kohortta büyümekte olan foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan östradiol ve inhibin A seviyeleri düzenli bir şekilde yükselmeye başlar. Bunların kombine inhibitör etkilerine cevap olarak, luteinleştirici hormon (LH)'un atım amplitüdü azalır ve atım frekansı artar.(muhtemelen hipotalamus GnRH salınım şeklini yansıtır) ve FSH ile LH'nin serum konsantrasyonları yavaşça azalır, Azalmış FSH seviyesi, seçilmiş dominant folikülün (daha fazla granüloza hücresi ve FSH reseptörü içeren ve daha fazla mikrovaskülerize olan folikül), büyümesini desteklemeye devam ederken, kohorttaki daha küçük foliküllerin ileri gelişimini desteklemek için yetersiz olmaya başlamaktadır.

Geç foliküler dönemde, inhibin A ve insülin-benzeri büyüme faktörleri birlikte teka hücrelerinin LH uyarısı ile gerçekleştirdiği androjen sentezini artırmakta, böylece preovulatar folikülde çoğalan granüloza hücrelerinde östrojene aromatisasyon için substrat sağlanmaktadır. FSH ve östradiol birlikte granüloza hücresi üzerinde LH reseptör ekspresyonunu indükler. Bu, folikül tam olgunluğa ulaştığında luteinizasyon ve ovulasyona aracılık edecektir. Sonuçta, preovulatar foliküllerden salınan östradiolün serum konsantrasyonu santral pozitif geri bildirim (feedback etki) için eşik değeri geçer ve özellikle hipofiz bezini etkileyerek siklus ortası LH artışını indükler. LH artışı; foliküler maturasyonun tamamlanmasını, oositin atılması ile sonuçlanan gelişimin tetiklenmesini ve korpus luteumun oluşmasını sağlar. Oosit birinci mayoz bölünmeyi tamamlar. Plazminojen aktivatörü ve diğer sitokinlerin lokal salınımı, folikül duvarının erozyonuna aracılık eder ve kumulus hücreleri ile çevrili oositin atılmasını sağlar. Geride kalan granüloza hücreleri luteinizasyona başlar ve progesteron üretir.

Ovulasyondan sonra, serum östradiol konsantrasyonunda ani ancak geçici bir düşüş olur. Sonra korpus luteumdan üretilen progesteron ve inhibin A ile birlikte bunlara paralel olarak serum östradiol konsantrasyonu tekrar artar. Progesteron, endometriumun proliferatif morfolojiden sekretuar morfolojiye dönüşümünü sağlar ve endometriumu embriyo implantasyonu için reseptif hale getiren ve hala tam olarak gösterilemeyen biyokimyasal olayların gelişimini stimüle eder. Progesteron seviyesi midluteal fazda pik seviyeye ulaştığında, LH puls frekansı tekrar azalır ve gonadotropin seviyeleri progresif olarak düşerek geç luteal fazda en düşük seviyelere iner. Eğer gebelik meydana gelirse human koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri hızla artar ve korpus luteumun kurtarılmasını sağlayıp stimüle ederek yüksek düzeyde progesteron sekresyonunun devamını sağlar, gebelik oluşmazsa korpus luteum geriler, östradiol ve progesteron seviyeleri düşer, endometrial destek geri çekilir ve adet kanaması başlar.

SANTRAL DEFEKTLER

Kesin olarak kanıtlanması güç olmakla birlikte hipotalamik disfonksiyon, ovaryan yetmezliğin nedeni olarak gösterilmektedir. Folikülün gönderdiği geribildirim sinyallerine, normal hipofizer cevabın verilebilmesi, belli sınırlar içerisinde pulsatil GnRH salgısını gerektirir. Genç kızlarda pubertenin başlaması, GnRH nöronal aktivitesindeki santral inhibisyonun azalması sonucu olur. GnRH pulsatil sekresyonunda artış, hipofizer gonadotropin salınımında artışa ve bunun sonucunda ovaryan foliküler gelişimi ve östrojen üretiminde, progresif artışı stimüle eder. Menarştan sonra, hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks olgunlaşıp östradiol ve gonadotropin salınımı arasında pozitif geribildirim oluşmakta ve bu nedenle ovulasyon meydana gelene kadar adölesan kızlarda siklus uzunluğu ve menstrual karakteristikler tipik olarak değişken olmaktadır. Emosyonel, nutrisyonel (kilo kaybı, yeme bozuklukları) veya fiziksel stres (aşırı egzersiz) gibi faktörler santral inhibitör mekanizmaları tekrar aktive ederek, GnRH nöronal aktivitesini baskılayabilir, gonadotropin salınım şeklinde bozulma ve buna bağlı foliküler gelişimde yetersizliğe yol açıp, anovulasyon ile sonuçlanabilir. Bu hastalar sıklıkla amenore ile başvurmalarına rağmen, daha az seviyede GnRH nöronal süpresyonunu hipofizer-ovaryan fonksiyonun homeostatik düzeyde devam etmesine ve östrojenik kronik anovulatuvar bir duruma neden olmaktadır.

TÜMÖRLER

Hipofizer tümörler gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek anovulasyona neden olabilir. Bunlar hipofizer gonadotrop hücrelere direkt bası yapabilir, veya hipofiz sapına bası yaparak hipotalamik GnRH etkisinin kesilmesine neden olabilirler. Alternatif olarak, hipotalamik dopaminin (prolaktin, inhibitör hormon olarak kabul edilir) hipofizer laktotrop hücreler üzerindeki inhibitör etkisini engelleyerek hiperprolaktinemiye neden olurlar ve pulsatil GnRH salınımında sekonder baskılanmaya yol açarlar.

HİPERPROLAKTİNEMİ

Santral defektlerden kaynaklanan anovulasyonun diğer birspesifik örneği hiperprolaktinemidir. Mekanizma, inefektif veya belirgin olarak düşük gonadotropin sekresyonu ile sonuçlanan normal GnRH puls ritminde bozulma veya inhibisyonu içerir. Yükselmiş prolaktin düzeyi hipotalamik dopaminerjik aktivitede generalize bir artışı stimüle eder, bu artış prolaktin salınımını suprese eder, ancak aynı zamanda GnRH nöronlarını da inhibe eder. Her durumda, artan prolaktin düzeyleri, gonadotropin salımında bozulma veya supresyonun derecesine göre kısa luteal fazdan anovulatuvar siklusa, amenoreden ve hipogonadotropik hipogonadizme kadar değişen ovulatuvar disfonksiyonun bir spektrumu ile sonuçlanabilir. Hafif hiperprolaktinemi sadece yetersiz preovulatuvar foliküler gelişimden kaynaklanan kısa luteal faza neden olabilir.^{2,3} Orta düzeyde hiperprolaktinemi sıklıkla oligomenore veya amenoreye neden olurken, daha yüksek prolaktin düzeyleri tipik olarak düşük östrojen düzeyleri ile birlikte aşikar hipogonadizm ile sonuçlanır.^{4,5} Galaktore olup olmadığını saptamak amacıyla hafifçe basınç uygulayarak yapılan bir meme muayenesi ve serum prolaktin konsantrasyonu ölçümü, bütün anovulatuvar kadınların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır.

ANORMAL GONADOTROPİN SALINIM DİNAMİKLERİ

Polikistik overli çoğu anovulatuvar kadın, anormal gonadotropin salınım dinamikleri gösterirler. En sık görülen anormallik, LH puls frekans ve amplitüdünde artışa bağlı, ortalama serum LH düzeyinde artıştır. Serum FSH konsantrasyonu tipik olarak normal veya düşüktür. Bu ,patern GnRH pulsatil sekresyonundaki hipotalamik dopamin veya opioid inhibisyonunda azalmadan⁸ veya progesteron yokluğundan (anovulasyona bağlı veya dolaşımdaki androjen seviyesinde artışı içeren steroid hormon feedback sinyallerdeki anormalliklerden) kaynaklanabilir.¹⁰ Primatlarda ve kadınlarda yapılan çalışmalarda elde edilen diğer kanıtlar, genetik ve/veya çevresel faktörler; uyarılmış artmış androjen konsantrasyonuna prenatal maruziyet, dişi fetuslarda bir şekilde hipofizer LH sekresyonunda artışla sonuçlanan GnRH puls salınım programını değiştirerek, foliküler gelişim bozukluğuna ve ovaryan hiperandojenizme neden olmaktadır. Kronik anovulasyon ve polikistik overin epilepsili kadınlarda daha sık görülmesi santral sinir sistemi disfonksiyonunun hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksta nasıl bozulmaya neden olup anovulasyonla sonuçlandığının başka bir örneğidir.

ANORMAL FEEDBACK SİNYALLER

Anovulasyon periferden gelen anormal östrojen geribildirim (feedback) sinyallerinden kaynaklanabilir. Sinyal bozukluğu iki şekilde olabilir. Kronik olarak yüksek östrojen düzeyleri progresif foliküler büyümeyi stimüle etmek veya sürdürmek için gerekli FSH sekresyonunda artışa izin vermeyebilir. Tersine, zayıf foliküler gelişim sonucu östradiol düzeyleri ovulatuar LH artışını uyuracak düzeye kadar artmayabilir.

KRONİK OLARAK YÜKSEK ÖSTROJEN KONSANTRASYONU

Normal olarak östradiol düzeylerinde düşüş geç luteal fazda meydana gelir (corpus luteumun regresyonu ile). Geç luteal fazda östradiolde meydana gelen bu düşüş yeni siklusun ve foliküler gelişimin başlaması için gerekli FSH artışını sağlar. Östrojen üretiminde artış veya klirens ve metabolizmasında azalma, östrojen düzeylerinin yüksek seyretmesine neden olur. Artmış östrojen düzeyleri negatif geribildirim etki ile FSH artışını önler, kronik anovulatuar duruma neden olur.

Sürekli yüksek düzeyde östrojen üretiminden kaynaklanan anovulasyon için en sık ve tipik örnek gebeliktir. Nadir östrojen üreten tümörler (örn. granüloza hücreli tümörler) de benzer etkiye sahiptir. Adrenal bezler, normalde direkt olarak dolaşıma önemli miktarda östrojen sekresyonu yapmazlar. Ancak adrenal bezlerden salgılanan androjenler (androstenedion, dehidroepiandrostenedion ve dehidroepiandrostenedion sülfat) periferde östrojene dönüşerek kronik östrojen yüksekliği ile ilişkili olabilirler. Adipöz doku önemli miktarda aromataz aktivitesine sahiptir. Aromataz aktivitesi androjeni östrojene çevirir. Obezite ile kronik anovulasyon arasında iyi bilinen ilişkinin en azından bir mekanizması budur..

Tiroid veya karaciğer hastalıkları gibi durumlarda östrojen klirensi ve metabolizmasında bozulma olabilir. Hem hipotroidi hem de hipertroidi steroid hormonların metabolik klirensini ve periferde birbirine çevrilme hızını değiştirerek anovulasyona neden olabilmektedir. Hipotroidi, PRL düzeylerinde yükselme ile ilişkili olabileceğinden anovulatuar ve amenoreik kadınların değerlendirilmesinde serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve prolaktin düzeyleri ölçümü gereklidir. Hepatik hastalıklarda seks steroidlerinin normal klirens ve metabolizmasını bozar.

LH SURGE

Geç foliküler fazda preovulatuvar folikülden kaynaklanan ve giderek artan östradiol, siklus ortası LH artışını indükler. Siklus ortası LH artışı ise ovulasyonu stimüle eder. Gonadal disgenezi ve ovaryan yetmezliği olan hastalar, geride kalan fonksiyonel ovaryan folikül ve önemli miktarda östrojen üretimi olmadığı için anovulatuardır. Normal kadınlar menapozdan hemen önceki yıllarda anovulatuvar olmaya başlarlar. Bu yaşlanmış foliküllerde intrinsik yetmezliğe bağlı normal foliküler maturasyondaki bozulmayı yansıtır. FSH seviyesinin azalması durumunda dominant folikül seçilmesini ve bunun tek başına gelişmesini sağlayan, hassas olarak dengelenmiş bir veya daha fazla düzenleyici mekanizmalardaki bozukluk anovulasyona yol açabilir. Aktivin, inhibin ve insulin-benzeri büyüme faktörleri, lokal, otokrin ve parakrin mekanizmalar yolu ile etki ederler. Bunlar öncelikle dominant folikülde FSH reseptör konsantrasyonunu artırarak FSH aktivitesini artırır. Buna ilaveten bu faktörler LH reseptörlerinin oluşumunu artırarak, foliküler olgunlaşmanın son evresinin oluşumunu ve ovulasyonu sağlayan LH artışına, folikülün cevap verebilmesini mümkün kılmaktadır. Bu lokal ovaryan mekanizmaların herhangi birinde yetersizlik veya normalden sapma olduğu takdirde folikülün büyümesi durabilmekte ve ovulasyon gerçekleşmemektedir .

Ovaryen foliküler gelişimdeki “İki hücre-iki gonadotropin” konsepti lokal androjen konsantrasyonunun kritik önemini vurgulamaktadır. Düşük düzeylerde, androjenler, FSH ile uyarılmış aromatisasyon ve östrojen üretimi için substrat sağlarlar. Daha yüksek konsantrasyonlarda, alternatif olarak androjenler 5 α -redüktaz ile daha potent androjenlere dönüştürülürler. 5 α -redüktaz ile androjenler östrojene dönüştürülemezler ve ayrıca aromataz aktivitesini ve granüloza hücrelerinde FSH ile uyarılmış LH reseptör oluşumunu inhibe ederler. Sonuç olarak, anormal olarak yüksek lokal androjen konsantrasyonları, hangi nedenden olursa olsun, foliküler maturasyonu engeller, atreziyi uyarır, kronik anovulatuvar duruma eğilim yaratır.

OBEZİTE

1. Androjenlerin artmış periferik aromatisasyonu, kronik olarak yüksek östrojen konsantrasyonlarına neden olur.

2.Hepatik SHBG üretiminde azalma, dolaşımdaki serbest östradiol ve testosteron konsantrasyonlarında artışa neden olur.

3.İnsülin rezistansı, kompansatuar olarak insülin düzeylerinde artışa neden olur.

İnsülin düzeylerindeki bu artış ovaryen stromadaki androjen üretimini uyarır ve yüksek lokal androjen konsantrasyonuna neden olarak foliküler gelişime zarar verir

Kombine olarak bu etkilerin üstesinden gelmek zor olabilir, ancak orta düzeyde kilo kaybı, dolaşımda insülin ve androjen konsantrasyonunda azalmaya neden olur, sıklıkla ovulatuar fonksiyonları ve normal menstrual döngüyü yeniden restore eder.

ANOVULASYON NEDENLERİNİN TANIMLANMASI

Ovaryen yetmezlik, hipofizer tümörler, yeme bozuklukları, hiperprolaktinemi veya obezite bulunan kadınlarda anovulasyon nedeni, nispeten belli olmasına rağmen, sıklıkla sorumlu spesifik mekanizmayı ayırt etmek mümkün değildir. Bununla birlikte, etyolojiyi tam olarak belirlemek sıklıkla gerekli de değildir. Neden ne olursa olsun, fonksiyonel bozukluğun yol açtığı klinik tablo ve sonuçlar öngürülebilir, kolayca tanınırlar ve genellikle yönetimleri de zor değildir. Anormal menstrüel fonksiyona sahip veya amenoreik olan ve başka bir hastalığı bulunmayan kadınlar aşağıdaki gibi kategorize edilebilirler:

1. Ovaryen yetmezlik. Hipergonadotropik hipogonadizm, foliküler tükenmeye bağlı olarak overlerin gonadotropin stimülasyonuna cevap verememesini yansıtır.
2. Santral defektler Hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamik veya hipofizer yetmezlik veya süpresyonu yansıtır.
3. Hipotalamik-hipofizer-ovaryen disfonksiyon, gonadotropin ve östrojen üretiminde asenkronizasyon ile sonuçlanır. Ortaya çıkan ovaryen disfonksiyonun derecesine bağlı olarak; amenore, hirsutizm , disfonksiyonel uterin kanama endometrial hiperplazi, kanser ve infertiliteyi gibi çok çeşitli klinik belirtilere neden olur.

Polikistik over sendromu (PKOS), kronik anovulasyon ile ilişkili en açık ve yaygın durumdur, reproduktif yaştaki kadınların %4-6'sını etkiler.^{29,30} PKOS'da anovulasyon patofizyolojisine reproduktif sistemin her seviyesinde değişik mekanizmalar katkıdabulunur. PKOS anovulasyonun en sık nedenidir demek doğru değildir, çünkü PKOS anovulasyona neden olmaz; aksine, PKOS çok değişik nedenlerden kaynaklanabilen kronik anovulasyonun bir sonucudur. Bu bağlamda, bu hastalık, polikistik overlerle birlikte kronik anovulasyon olarak daha doğru tanımlanmıştır.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Multikistik veya 'sklerokistik' overler 18. yüzyılın ortası gibi erken dönemlerde fark edilmiştir, ancak primer olarak pelvik ağrı veya menoraji ile ilişkilendirilmiştir. 20. yüzyılın erken dönemlerinde, polikistik overlerin; enfeksiyona bağlı inflamasyondan, basıya bağlı konjesyondan veya overin normal kan akımını bozan parsiyel torsiyondan veya ovaryen beslenmedeki anormalliklere bağlı distrofiden kaynaklandığı yaygın hipotezler olarak görülmüştür.³⁶

İlk olarak 1935'te Stein ve Leventhal anovulasyon ile birlikte görülen bir semptom kompleksi tanımlamışlardır.³⁸ Stein ve Leventhal amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overleri bulunan 7 hasta (4'u obez) bildirmişlerdir. Araştırmacılar her iki overin 1/2 ile 3/4'ünün çıkarıldığı bilateral wedge rezeksiyon sonucunda 7 hastanın hepsinde regüler menstruasyonun yeniden başladığını ve bunların ikisinin gebe kaldığını bildirmişlerdir. Stein ve Leventhal, amenoresi olan birkaç hastada over biyopsisi aldıklarında menstruasyonun yeniden başladığını belirlemeleri üzerine wedge rezeksiyon operasyonunu geliştirmişlerdir. Kalınlaşmış over yüzeyinin foliküllerin yüzeye ulaşmasını ve atılmasını engellediğini öne sürmüşlerdir.

'Stein-Leventhal overlerinin dikkatli histolojik çalışmaları bu overlerin, normal overlerden iki kat daha fazla kesit alanına sahip olduklarını, primordiyal folikül sayılarının benzer olduğunu, gelişen ve atreziye giden folikül sayısının iki kat fazla olduğunu, %50 daha kalın ve daha fazla kollajen içeren tunikaya, 5 kat daha kalın subkortikal stromaya ve 4 kat daha fazla sayıda hilar hücre alanına sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bunun dışında bu çalışmalarda 'hipertekozis' terimi ortaya atılmıştır. Hipertekozis hilar hücre yuvalarının aşırı artışı ve aşırı artmış stroma ile karakterizedir ve büyük olasılıkla progresif sürecin geç veya daha ileri evresinde ortaya çıkar.³⁹

Polikistik over gelişiminden sorumlu patofizyoloji, jinekolog ve endokrinologların uzun yıllardır kafasını karıştıran ve tanımlanması çok güç olan bir problemdir. Bununla birlikte çok basit, mantıklı ve klinik olarak kullanışlı bir cevap mevcuttur. Karakteristik polikistik overler kronik

anovulatuvar durum yeteri kadar uzun süre persiste ettiğinde meydana gelir. Herhangi bir zaman diliminde anovulatuvar olan hastaların yaklaşık %75'inde multikistik veya polikistik overler gelişecektir. (Resim 1) Anovulasyonun birçok nedeni olduğu için polikistik overlerinde birçok nedeni vardır. Daha önce tartışılan anovulasyon nedenlerinden herhangi biri mevcut olduğunda aynı veya benzer klinik prezentasyon oluşabilmektedir. Polikistik overler spesifik merkezi veya lokal bir defekt sonucunda oluşmamakta, fonksiyonel bir bozukluk bu tabloya yol açmaktadır.



Resim 1 Polikistik over sendromlu bir olgunun ultrasonografik görünümü, periferik multiple antral follikül dizilişi inci tanesi görünümü olarak da bilinmektedir.²³

PATOFİZYOLOJİ

İlk başta, polikistik overlerin morfolojik karakteristikleri ovulasyonu engelleyen overlerdeki patolojik değişikliklerle ilişkilendirilmesine rağmen, şimdi ise kronik anovulasyonun sonucu olarak ortaya çıkan bozulmuş endokrin çevrenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Normal siklustaki kadınların hormon konsantrasyonunun aksine kronik anovulasyonlu kadınların endokrin çevresi istikrarlı bir hal göstermektedir, örneğin gonadotropin ve seks steroid hormonları siklus boyunca çok az farklılık göstermektedir.

PKOS'lu kadında günlük ortalama androjen ve östrojen üretimi artmıştır, buda serum testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17-alfa hidroksiprogesteron (17-OHP)ve estron hormonlarında artma ile yansıtılır. Uzun etkili GnRH ile tedavi etmenin sonucunda (gonadotropin bağımlı overin steroid üretiminin baskılanması amaçlı) serum testosteron, androstenedion ve 17-OH progesteron overlerden üretilir ve LH bağımlıdır, oysa DHEA ve DHEA-S adrenal bezden üretilir.^{36 39} Periferik androstenedionun dönüşümüne bağlı serum östron konsantrasyonu orta derece yükselir. Aksine serum östradiol seviyesi PKOS'lu hastada dalgalanmaktadır ancak genel olarak erken foliküler fazda gözlenen aralık içinde kalır,⁴ sınırlı foliküler gelişime bağlı devamlı düşük dozda üretilmesini yansıtır.

PKOS'lu hastada endokrin çevre anovulatuvar durum göstermektedir, bu da çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Mevcut prospektif görünümde PKOS karmaşık bir hastalık kabul ediliyor, kardiovasküler ve tip2 diabet hastalıkları gibi çok sayıda genetik varyantlar ve çevresel faktörler birleşip hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.⁴³Dikkatler, genetik varyantların belirlenmesinin üzerine odaklanmış, gonadotropinin salgılanması ve fonksiyonu, insülin salgılanması ve fonksiyonu, ağırlık ve enerji düzenlenmesi ile androjen sentez ve fonksiyonunu kapsamaktadır.

GONADOTROPİN SALGILANMASI VE FONKSİYONU

Stein ve Leventhal'in görüşüne göre polikistik over muhtemelen ön hipofizden anormal hormon stimülasyonuna bağlıdır

Normal sikluslu kadınlarla karşılaştırıldığında, PKOS'lu kadınlar kendilerini artmış LH konsantrasyonlarıyla gösterirler, FSH seviyeleri düşük veya normal, LH/FSH oranları artmıştır.^{35,41} Serum LH seviyelerindeki artış, anormal LH sekretuar dinamiklerinin sonucudur ve LH salınım sıklığında artış ve daha az genişleme ile karakterizedir.^{65,67} FSH seviyelerinde azalma, GnRH salınım sıklığında artış, artmış östrojen konsantrasyonlarının kronik negatif feedback etkisi (artmış androstenedionun periferik aromatisasyonundan elde edilmiş) ve normal yada hafifçe artmış inhibin B seviyelerinden kaynaklanır.^{39,41}

PKOS'lu kadında LH salgı frekansı ovulatuvar kadındaki normal siklik değişkenliği göstermez ve yaklaşık saatte bir salgı frekansı ile nispeten sabit kalmaktadır. Hipotalamik GnRH salgı frekansına benzer bir artma şeklini yansıtır, bu da FSH'dan fazla LH salgılanmasını sağlar.^{57,59} PKOS'lu kadında LH eksojen GnRH'e abartılı yanıt verir, bu da obez kadınlarda zayıflara kıyasla daha az oranda olup obez PKOS hastalarda LH salgı amplitüdü ve serum LH seviyesi zayıf olanlardan daha

düşük seviyededir.^{7,30} İn vitro bioassay sistemde PKOS'lu kadında yükselmiş serum LH konsantrasyonunun biyoaktivitesinde artma izlenmiş, bu da glikolizasyon farkını ve daha bazik (alkalin)LH izoformunun baskınlığını yansıtır, bunun da daha büyük biyoaktiviteye sahip olduğunu gösterir.³³

PKOS'lu kadında yaklaşık saatlik LH salgı frekansı normal ovulatuar siklustaki frekans aralığının içindedir, salınım frekansının anormal akselerasyonundan ziyade GnRH salınımını yavaşlatan mekanizmaların başarısızlığını düşündürmektedir. Artmış salınım frekansı endojen hipotalamik disfonksiyonu, çevreden gelen anormal sinyallerin etkisi veya ikisinin de sonucu olabilir.³⁴

Bilinen dopamin ve opioid etkisinin hipotalamik GnRH nöronal aktivitesini inhibe ediyor olması, PKOS'lu kadında izlenen yüksek GnRH salgı frekansı, azalmış dopamin ve opioid nöronun stimülasyonu nedeniyle oluşabilir. Ancak deneysel çalışmalarda bu yolu inhibe veya stimüle eden ilaçları kullanarak yapılan deneysel kanıtlar herhangi bir mekanizmayı desteklememektedir. PKOS'lu kadınlarda dopamin agonisti ile tedavi sonucu GnRH salgılanma şeklinde farkedilebilir bir etki göstermemiştir.^{35,36} Progesteronun luteal faz da yaptığı gibi progestin ile tedavi, LH salgı frekansını azaltır, normalde progesteron etkisine aracılık yapan opioide bağlı sürecin çalıştığını belirtmektedir.^{38,39} Bu da opioidde azalmanın primer olarak anovulasyona bağlı progesteron feedback eksikliğini düşündürmektedir.

Ekzojen insülin infüzyonu ve insülin seviyesini düşüren ilaçlarla (metformin, thiazo- ladinediones) tedavi edilen PKOS'lu hastalarda LH salgılanma tarzı üzerine anlamlı bir etki gösterilmemiştir. İnsülin seviyesi obez PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olsa bile LH seviyesi obezlerde daha düşüktür. Bu gözlemlere göre hiperinsülineminin LH sekresyonu üzere önemli bir direkt etkisi yoktur.

PKOS'lu kadınlarda ekzojen estron ile tedavi sonucunda ne bazal ne de GnRH stimülasyona bağlı LH seviyesinde artış olmamıştır.⁴⁰ Aromataz inhibitör ile tedavi LH salgı frekansını azaltmıyor,⁴¹ bu da sirkülasyonda artan östron seviyesinin muhtemelen FSH üzerine negatif geribildirim etkisi olabileceğini belirtiyor, ama LH salgılanması üzerine herhangi önemli bir etkisi olmayacaktır. Oysa anovulasyona bağlı progesteron geribildirim eksikliği şüphesiz LH yüksek salgılanma frekansına katkıda bulunmaktadır,⁹ kanıtlara göre GnRH yapımının seks steroidlerin geribildirim inhibisyonuna daha az duyarlı olduğu gösterilmektedir.

Östrojenli ve progesteronlu doğum kontrol hapları ile tedavi edilen veya östrojen ve progesteronun ekzojen fizyolojik dozu ile tedavi PKOS'lu hastada LH salınım frekansını azaltmakta ama normal bayanlara kıyasla bu daha az ölçüde olmaktadır. Ancak flutamideandrojen reseptör antagonisti ile premedikasyon yapıldıktan sonra PKOS'lu kadında östrojen ve

progesteronun LH salınım frekansı üzerine normal kadınlardaki gibi azalma olmaktadır,¹⁰ bu da bize PKOS'lu kadınlarda dolaşımda artan androjen seviyesinin östrojen ve progesteron feedback hassasiyetini azaltarak sürekli yüksek LH salınım frekansını sürdürdüğünü gösterir.

Ayrıca PKOS'lu kadınlarda androjen, anormal GnRH salınımına katkıda bulunmaktadır. Sıçan, koyun, maymun ve kadınlar üzerine yapılan çalışmalar da prenatal dönemde yüksek androjen konsantrasyonuna maruz kalmak GnRH salınım programını etkilemekte ve LH salınım frekansını ve salınımını arttırmaktadır.^{12,13} Hiperandrojenemi herhangi bir nedenden, örneğin fetal yaşamda ortaya çıkmış olursa (maternal hiperandrojenizm klasik konjenital adrenal hiperplazi) adolesan dönemde (prematür adrenarş, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi veya erişkin döneminde (obezite, hiperinsülinemi geribildirim kontrol mekanizmasında bozukluk yaratarak GnRH pulsatil sekresyonunu bozar bu da artan LH sekresyonuna neden olarak overlerden androjen salgılanmasını arttırır.

Birincil kanıtlar LH aşırı stimülasyonunun PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynadığını göstermiştir, bu da GnRH antagonist ve uzun etkili GnRH ile tedavi edilen hastaların çalışmaları sonucu elde edilmiştir. PKOS'lu hastada GnRH antagonist ile tedavi akut doza bağımlı LH ve testosteron seviyesinde düşüşe neden olur⁵⁴ ve uzun süre GnRH agonist tedavi ile overlerin androjen salınımı postmenopoz seviyesine kadar baskılanacaktır.¹⁴ “ Ancak düzenli siklusu fakat PKOS'lu overi olan kadınlar normal over morfolojisi olan kadınlarla kıyasla yüksek androjen ve insülin seviyesi, düşük SHBG seviyesi sergilemektedir (LH seviyesi ve salgılanma dinamiği fark etmese bile). Bu gözlemlere göre LH salgılanması ve stimülasyonu over folikülerinin gelişim bozukluğu ve anovulasyonun önemli nedeni olabilir, ancak polikistik over veya PKOS'lu hastalarda overlerin artmış androjen üretiminin direkt nedeni değildir.

İNSÜLİN SALINIMI VE FONKSİYONU

Glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk defa 1921'de Archard'ın sakallı diabetik bir kadını sunduğu meşhur yayını ile bildirilmiştir.²⁶ İnsülin direnci ilk olarak diabetik hastalarda kimi kan şekeri düzenlenmesi için büyük olasılıkla hayvan kaynaklı insüline karşı gelişen antikorlara bağlı giderek daha yüksek insülin dozları gerektiği izlenmiştir.³⁷ Günümüzde insülin direnci çok çeşitli bozukluklar ve durumların özelliği olarak tanımlanır, aşırı insülin direnci sendromlarından, (insülin reseptörlerine oto antikor gelişmesi insülin reseptör mutasyonları, lipodistrofik durum) tip2 diabet, obezite, stres, enfeksiyon, gebelik ve PKOS gibi genel sorunları kapsamaktadır. 1980 yılında yapılan bir çalışmada ilk defa insülin direnci, hiperinsülinemi ve

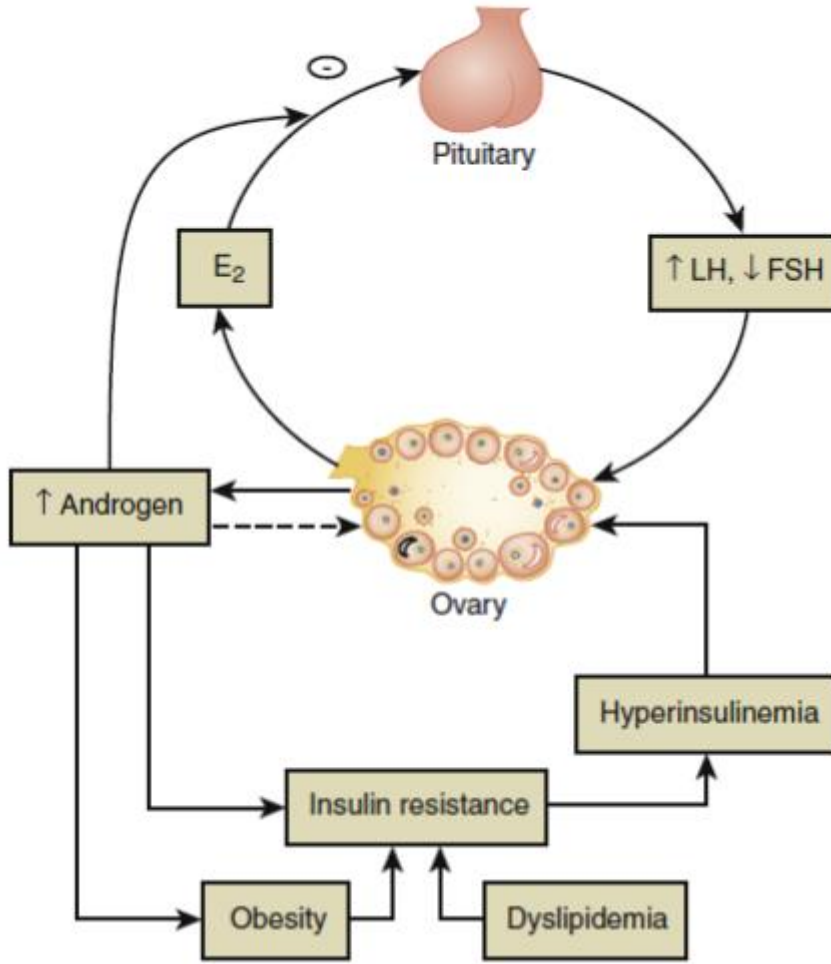
insülinin rolü PKOS patogeneğinde açıklanmıştır, bazal plazma insülin, androstenedion ve testosteron seviyeleri ve oral glukoz yükleme yapıldıktan sonra insülin ve testosteron seviyeleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir.⁴¹

İnsülin direnci PKOS'lu obez kadınların ve daha az ölçüde PKOS'lu zayıf kadınların ortak özelliğidir. %50 ve %75 prevalans aralığı ile PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığı normal kadınlara göre ortalama %35-40 azalmaktadır. İnsülinde bağımsız diabetik hastalara benzer şekilde PKOS'lu hastalarda %35 kadar bozulmuş glukoz toleransları vardır.

Aynı şekilde tip2 diabetli kadınlar benzer yaş ve ağırlığa sahip olan diabeti olmayan kadınlarla kıyaslandığında PKOS olma ihtimalleri 6 kat fazladır.⁴¹

İnsülin direnci endojen veya ekzojen insülinin yağ, kas ve karaciğer üzerine normalden daha az etkisi mevcut olduğu zaman görülmektedir.⁴² Yağ dokusunda, insülin direnci depolanmış trigliseridin hidrolizisinde artmaya ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerin seviyesinde artmaya neden olmaktadır. Azalmış glukoz kullanımı (primer olarak kaslarda) ve karaciğerde artmış glukoneogenez, (normalde insülin bunu inhibe ediyor) kan glukoz seviyesinde artma ve ona bağlı kompensatuar hiperinsülinemiye (yeterli pankreas rezervi olanlarda) yol açmaktadır. PKOS'lu kadınlarda dolaşımda artan insülin seviyesi, overlerden androjen üretimi stimülasyonu ve hepatik SHBG üretimini inhibisyonu olmak üzere iki yoldan hiperandrojenemiye neden olmaktadır.

Birçok in vitro çalışma, insülinin overlerdeki teka hücrelerinden androjen üretimini arttırdığını göstermektedir.⁴³ PKOS'lu hastalarda normal kadınlara kıyasla over teka hücreleri insüline artan duyarlılık göstermektedir. PKOS'lu kadınlarda fizyolojik insülin seviyesi teka hücrelerden androjen üretimini stimüle edebilmektedir. Normal teka hücrelerinde ise daha yüksek insülin, androjen üretimi için gereklidir.^{44,45} Çünkü insülin LH etkisini güçlendirir,⁴⁶ insülin ve LH sinerjik olarak hareket edip androjen üretimini stimüle ederler.⁴⁴ (resim 2)



Resim 2 Polikistik over sendromunun patofizyolojisi : artmış lüteinize edici hormon (LH) salınımı ile birlikte teka hücrelerinin aşırı cevabı sonucunda overlerden androjen üretiminde aşırı bir artış görülür. Bu artmış androjen düzeyi hipotalamik gonadotropin salgılayıcı hormonu üzerindeki negatif feedback etkiyi inhibe ederek PCOS’lu olgularda görülen LH salınım eğrilerinin sıklığında artışa neden olmaktadır. Ayrıca artmış olan androjen düzeyi erkek tipi yağlanma, visceral yağ depolanması ve dislipidemi ile de birlikte seyrederek ki bu durum da insulin direncine katkı yapmaktadır. Hiperandrojenemi, obezite, ve hiperinsulineminin her biri seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini azaltabilir ve böylelikle de serbest testosteron artışına yol açabilir. Son olarak da artmış androjen seviyeleri over follikül sayısında ve follikül çaplarında artışa neden olmanın yanı sıra muhtemelen FSH’ya granüloza hücrelerinin cevabında da artışa neden olur. ¹⁷

PKOS’lu kadınlarda yapılan klinik araştırmalarda insülinin de in vivo olarak overden androjen üretimini uyardığı gösterilmiştir. Özellikle kümülatif toplam; oral glukoz tolerans testi sırasında insülin yanıtı, serum androstenedion ve testosteron bazal seviyesi üzerindeki artan konsantrasyon ile pozitif koreledir.³⁸ Hatta serum insülin seviyesini diazoksit ile baskılayarak veya insülin duyarlılığını artıran ilaçlar verilerek (troglitazon) PKOS’lu kadınlarda serum testosteron ve androstenedion seviyelerinde de azalma sağlanmaktadır.^{9,11}

Ayrıca yüksek insülin konsantrasyonu, yüksek androjen konsantrasyonu gibi karaciğerden SHBG üretimini inhibe etmektedir.^{42,43} İnsülin ve androjenin kombine etkileri, SHBG konsantrasyonlarını azaltır, sonucunda da serbest androjen seviyesini artırır bu da altta yatan insülin direncini kötüleştirir.⁴³ Sonuçta bu koşullar kendiliğinden yayılan ve şiddetinde zamanla artma gösteren pozitif geribildirim döngüsünü arttıracaktır.

İnsülin over stromasındaki teka hücrelerinde mevcut olan insülin reseptör aracılığıyla androjen üretilmesini uyarır.^{45,46} Yüksek konsantrasyonda da insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır (ve muhtemelen hibrid reseptörlerine) bunlar da yapısal olarak benzerlik göstermekte ve benzer bir mekanizma sinyali kullanmaktadırlar.⁴⁷ Ancak kanıtlar insülinin glukoz taşınmasına dahil olduğu ayrı bir sinyalizasyon sistemini aktive ederek kenet reseptörü aracılığı ile öncelikli olarak hareket ettiğini göstermektedir. Oysa insülin reseptör antikoru kültüre edilmiş insan granüloza hücrelerinde insülinle stimüle edilen steroidogenezi etkin biçimde inhibe ederken, anti IGF reseptör antikoru üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.^{46,47} İn vitro d-chiro-inositol içeren glikan, teka hücrelerinden testosteron üretimini arttırmakta ve antiinositol antikor ile preinkübasyon insülin uyarımını bloke ederken, hCG'yi etmemektedir.⁴⁸ Bu gözlemlere göre inositolfosfoglikan mediatörleri insülin uyarısı ile teka hücrelerinden androjen üretiminde sinyal transdüksiyonun ikinci habercisi olarak görev yapmaktadır ve bu da LH görevini düzenleyen mediatörlerden farklı mekanizmalar göstermektedir.⁴⁹

PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin nedeni tam olarak net değildir. Hastalığın karmaşık doğası göz önüne alındığında, kanıtlar birden fazla mekanizmalarının rolü olabileceğini düşündürmektedir.

İnsülinin klasik görevi kendi reseptörleri ve iki farklı intrasellüler yolak aracılığıyla gerçekleşmektedir. Fosfatidil-inositol 3 kinaz yolağı (PI-3K) insülinin metabolik etkilerine aracılık etmektedir, ve mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) insülinin proliferatif etkisine aracılık etmektedir. Normal olarak insülin kendi reseptörlerine bağlanarak konformasyon değişikliği indükleyebilir, tirozinin reseptör ve protein substratların fosforilasyonu ile sonuçlanır, bu da PI-3K ve Akt'ye bağlanıp seri olarak onları aktive eder. Glukoz regülasyonu ve metabolizmasında sinyal transdüksiyonunda önemli rol oynayan bir efektör moleküldür.^{48,49} Akt etkinleştirme glukoz transporter-4 u (GLUT4) hücre içi bölümünden plazma zarına translokasyonunu arttırmaktadır, böylece glukoz alımını arttırmaktadır. Diğer efektör moleküller insülinin glukoneogenez ve glikojenolizis inhibe etmesine, lipid sentezinin stimülasyonu ve lipid katabolizması inhibisyonuna aracılık etmektedir.⁵⁰ PKOS'lu kadınlardan elde edilen luteinize granüloza hücreleri, seçici olarak

hem insülinin mitojenik yolağını MPA aracılığı ile aktivasyonu arttırmaktadır hem de PI-3K aracılığı ile metabolik yolun direncini arttırmaktadır.⁵¹ Bu ve benzer gözlemler insülinin aktivitesini aynı zamanda selektif olarak inhibe ve stimüle edilebildiğini farklı sinyal yolları aracılığıyla göstermekte olup,^{52,53} insülinin “insülin dirençli” olan kadınlarda hiperandrojenizmi nasıl stimüle ettiğini açıklamaktadır.

Çalışmalarda, PKOS’lu kadınların yapılan cilt fibroblast, kas ve adipositler kültürü sonucunda insülin direncinin erken post-reseptör sinyal yolağı kusurlarına bağlı olduğu belirlenmiştir.^{53,54} Hem obez hem de zayıf PKOS’lu kadınlarda insülin reseptörlerinin sayısı ve benzeşimi azalmış değildir,⁵⁵ ama insülin reseptörleri serin kalıntılarının fosforilasyonunda esas artışa ve insülin ile uyarılan tirozin artıklarının fosforilasyonuna azalış sergilemektedir. İnsülin reseptör substratının serin ile fosforilasyonunda PI-3K ile bağlanmalarını önlemekte ve böylece insülin sinyallerini inhibe etmektedir. Serin fosforilasyonunda artma hücre içi yağ asitlerin metabolitleri ile indüklenebilir ve çoğu PKOS’lu kadında artmış olduğu ve in vivo da insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir.⁵² Dolaşımdaki yüksek serbest yağ asidi düzeyleri ayrıca kadınlarda androjen üretimini arttırabilmektedir.⁵³ p450c17’nin serin fosforilasyonu ile 17, 20 liyaz aktivitesi artmasına neden olmaktadır.^{54,55} Bu gözlemler insülin direnci için bir mekanizma sunmaktadır ve PKOS’lu kadınlarda insülin ve hiperandrojenizm arasında bağlantıyı açıklamak için daha ileri açıklama yapmaktadır.

Hiperandrojenizm insülin duyarlılığını azaltmasına rağmen, bu etki nispeten ılımlıdır.⁵³ İnsülin direnci ve hiperinsülinemi primer faktörlerdir, onlar hiperandrojenizmin nedeni olup, sonucu değildirler. PKOS’lu kadınlarda GnRH agonisti ile tedavinin serum androstenodion ve testosteron seviyelerini normalleştirdiği ancak insülin direnci üzerinde etkisinin sınırlı ya da hiç olmadığı gösterilmiştir.⁵⁶ Buna benzer, bilateral over koterizasyonu PKOS’lu kadınlarda yaklaşık %50 oranında serum androjen konsantrasyonlarını azaltabilir ancak glukoz kullanımı (insülin duyarlılığı) değişmeden kalır.⁵⁷

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi şüphesiz olarak PKOS patofizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Ancak şunu vurgulamak gerekir ki PKOS’lu kadınların %25-50’de kanıtlanmış insülin direnci gösterilmemiştir. Dahası, tüm insülin dirençli kadınların arasında, PKOS sıklığı nispeten düşüktür (yaklaşık %15).⁵⁸ Bu nedenle insülin direnci ve hiperinsülinemi tüm PKOS’lu kadınlarda primer neden veya patogenik bir faktör değildir.

AĞIRLIK VE ENERJİ DÜZENLEMESİ

PKOS gelişme riski obezite ile artmaktadır, insülin direnci, hiperinsülinemi ve ovulatuvar disfonksiyon yaptığı gibi, metabolik sendrom, glukoz intoleransı , kardiyovasküler hastalık ve uyku apnesi için risk faktörüdür.^{56,57}

Obezite, kendi başına insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkilidir, insülin direnci en çok intraabdominal obezite ile ilişkilidir, çünkü visceral yağ subkutan yağdan metabolik olarak daha aktif olduğu için, lipolize daha duyarlı, daha fazla serbest yağ asitleri serbestleştirir ve insülin direnci ile ilgili bazı sitokinler üretir. Örneğin: tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6, leptin ve resistin.⁵⁸ Dokularda serbest yağ asitlerinin birikimi lipo toksisite ve insülin direncine yol açar, kısmen TNF-alfa aracılığı ile serin fosforilasyonunu artırır ve böylece insülin sinyali inhibe eder.⁵⁹

Obeziteye bağlı insülin direnci ayrıca leptin direncini indükler ve adiponektin seviyesini azaltır, böylece yağ asit oksidasyonunu azaltarak lipotoksisiteyi artırır.^{60,61} PKOS'lu kadınlarda obezite genellikle merkezi dağıtılır, visceral yağ da subkutan yağa kıyasla daha fazla artış olur.⁶² Ancak PKOS'lu zayıf olan kadınlarda bile vücut yağında bir artış yüzdesine sahiplerdir, yüksek bel-kalça oranı, vücut kitle indeksi (VKİ) için eşleştirilmiş normal kadınlara göre daha yüksek oranda intraabdominal,peritoneal, ve visceral yağ bulunur.

Obezite prevalansı, PKOS'lu olan kadınlarla farklı hasta popülasyonları arasında değişiklik gösterir.⁶³ Birleşik devletlerde, tüm yetişkin kadınların yaklaşık %35'i obez ve PKOS'lu kadınların %60 obezdir.Ancak farklı nüfus arasında PKOS prevalansı oldukça benzerdir (yaklaşık %7). Dahası, seçilmemiş kadınlarda PKOS prevalansı artan vücut kitle indeksi ile nispeten daha az değişir: %8.2 zayıf kadınlarda(VKİ<18.5), %9.8 normal kilolu kadınlarda, %9.9 hafif kilolu kadınlarda (VKİ 25.0-30.0), %9.0 kilolu kadınlarda (VKİ>=30.0), %12.4 VKİ 35.0-40.0arasında olanlarda ve 11.5 morbid obezlerde (VKİ>40.0).Birlikte bu gözlemlere göre obezite öncelikle genetik ve çevresel faktörler ile ilgilidir, PKOS'lu kadınların ortak, ama önemli bir özelliği değildir. Obezite PKOS gelişmesi için orta derecede risk teşkil etmektedir ve zaten etkilenmiş kadınların, PKOS patofizyolojisinde insülin direncini artırarak ve hiperinsülinemiye neden olarak katkıda bulunmaktadır.⁶⁴ PKOS'un kendisinin de bir dereceye kadar kilo alımı ve obeziteye zemin hazırlaması mümkündür.

Adet düzensizliği, disfonksiyonel kanama, hirsutizm ve infertilite sıklığı obez PKOS'lu hastalarda zayıf kadınlardan daha yüksektir,⁶⁵ glukoz intoleransı ve diyabet artış riski gibi^{100,128}

dahası obez kadınlarda PKOS olup olmadığına bakmadan, düşük, gestasyonel diyabet ve preeklampsi prevalansı daha yüksektir.⁶⁶

ANDROJEN SENTEZİ VE İŞLEVİ

Hiperandrogenizm PKOS'un önemli özelliğidir, overlerden aşırı androjen üretimi ve daha az bir ölçüde de adrenallerden yapılmaktadır.⁶⁶ PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androstendionun %60'ı overlerden üretilir, kalan kısmı da adrenalden; benzer bir şekilde dolaşımdaki testosteronun %60'ı overlerden salgılanır ve kalan kısmının çoğunda androstendionun periferik dönüşümüne bağlıdır.⁶⁷

PKOS kadınlarda overlerden artan androjen üretiminin primer mekanizması, düzensiz LH stimulasyonudur. Bu da düzensiz LH sekresyon dinamiklerinden ve artmış LH biyoaktivite ve insülin direncine bağlı hiperinsülinemiden kaynaklanır bu da LH görevini güçlendirir ve obeziteye bağlı bu dahada kötüleşir. Diğer kanıtlara göre PKOS'lu kadınlarda artmış over androjen sentezi muhtemelen de genişlemiş over stromasının teka hücre hacim artışı ve LH stimulasyonunun artmış duyarlılığı ile ilgilidir,^{68,69} Bu da muhtemelen teka ve interstisyel (stroma) hücrelerinde LH'nin fazla ekspresyonu ile ilgilidir.⁷⁰ PKOS'lu kadınlarda LH seviyesini GnRH ile süprese ettikten sonra¹⁴⁶ teka hücrelerin uzun süreli kültüründe androjen üretimi yüksek kalır, Bu da PKOS'lu kadınlarda artmış androjen üretimini düşündürür, aynı zamanda bir dereceye kadar, anahtar steroidojenik enzimlerin 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) ve 17,20 liyaz gibi içsel bir düzensizliğini yansıtır, bunlarda genetik bir temele sahip olabilirler.⁷¹

Adrenal androjen (androstenedion, DHEA, DHEA-S) üretimi de PKOS'lu kadınlarda artmaktadır; yarıdan fazlasında dolaşımda orta düzeyde yüksek DHEA-S seviyesi görülmektedir. Over sentezi, uzun etkili bir GnRH agonisti tedavisi yoluyla bastırıldığı zaman adrenal androjen düzeyleri normal kadınlara göre PKOS olan kadınlarda daha yüksek kalır. Adrenal androjenler, çok az ya da hiç gerçek androjenik aktiviteye sahip değildir. Ancak periferde testosterona dönüşerek PKOS patofizyolojisinde rol oynarlar.

Adrenal androjen üretiminde artış için birkaç potansiyel mekanizma araştırılmış, ancak açıklamalar belirsiz kalmıştır. Anovulasyon nedeniyle kronik östrojen stimülasyonu adrenal 3 β -HSD etkinliğini azalatacaktır, fetal adrenal kortekste olduğu gibi, ancak mekanizma için kanıtlar çelişkilidir. Hipofizden artmış ACTH salınımı veya ACTH'a artmış duyarlılık bir açıklama sağlayabilir, ama herhangi birisi net gösterilememiştir. Ancak bazı PKOS lu kadınlarda , adrenal androjen fazlalığı p450c17 17, 20 liyaz intrinsik etkinlik up-regülasyonundan veya

hiperinsülinemiden ⁷² doğabilir. Özetle, PKOS'lu kadınlarda sık gözlenen adrenal androjen fazlalığı tek bir mekanizma ile açıklanamamaktadır.

Yüksek androjen konsantrasyonları overlerin polikistik morfogenezisine; aromataz aktivitesini inhibe eden östrojene aromatize olamayan daha potent olan 5 alfa redüktaz ile androjenlere dönüşerek ve granüloza hücrelerindeki FSH'la indüklenen LH reseptörlerini inhibe ederek dolayısıyla yaklaşan ya da ilerleyen foliküler gelişimin her ikisini de inhibe ederek katkıda bulunur. Onlar FSH ve insülin benzeri büyüme faktörlerine sensitiftirler ve östrojen üretirler; fakat daha ileri gelişim evreleri için gerekli olan östrojenik foliküler çevrenin sürdürülmesini ve yenilenmesini sağlayamazlar. Sonuç olarak, yeni folikül gelişimi devam eder fakat tam matürasyon elde edilemeden etrafı hiperplastik teka hücreleri ile çevrili artmış LH stimülasyonu ile lüteinize olmaya başlamış çok sayıda küçük foliküler kistlere (çapı tipik olarak 2-10 mm ölçülen) neden olur. Atretik foliküller sonunda over stromasında genişlemeye ve hacminde artışa neden olur, dahası androjen üreten hücresel kitleyi artırır ve ek olarak kendiliğinden ilerleyen bir siklus olan kronik anovulasyona yatkınlık kazandırır.

PKOS patofizyolojisinde yüksek lokal over androjen konsantrasyonunun önemini, ovaryen wedge rezeksiyon sonuçları ve hiperandrojenemi ile ilişkili diğer sağlık sorunları olan kadınların gözlemleri göstermiştir. Wedge rezeksiyon sonuçlarında ovulatuvar döngülerine geri dönüşünden daha önemli olan androjen seviyelerinde sürekli bir azalma izlenmiş bu da yüksek over içi androjen seviyelerinin etkin bir şekilde folikül gelişimini inhibe ettiği ve ovulasyonu engellediğini göstermiştir.⁷³ Ovaryen wedge rezeksiyon başarısı çıkarılmış androjen üreten stromal doku miktarı ile ilişkilidir; PKOS'lu anovulatuvar kadınlarda tek başına ,ünilateral ooferektomi, menstrüel siklus ve ovulasyonu geri düzeltebilir.¹³⁹ Laparoskopik elektro-cerrahi iğne ve lazer ile overlerin delinmesi klasik wedge rezeksiyonun yerini almasına rağmen elde edilen sonuçlar benzerdir. Polikistik overler androjen üreten ovaryen ve adrenal tümörlü hastalarda da görülebilir ve eksojen androjenlerle tedavi edilen kadından erkeğe dönmüş transeksüellerde de görülebilir.

GENETİK FAKTÖR

Hiperandrojenemi, anovulasyon ve polikistik overlerin ailesel olarak bir arada görülmesi bu durumun altında yatan genetik bir faktör mevcut olduğunu düşündürmektedir. Bu hastaların en azından bir bölümünde hastalığın X kromozomuna bağlı dominant geçiş gösteren birçok farklı fenotipe sahip olsa da, genetik bir özellik taşıdığı gösterilmiştir. Geniş aileler üzerindeki çalışmalarda otozomal dominant bir geçiş olduğunu ve erkeklerde fenotipik olarak prematür kellik görüldüğünü ortaya çıkarmıştır.⁷⁴ Diğer çalışmalarda PKOS'lu kadınların kardeşleri ve ebeveynlerinde hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi prevalansı yüksek gözlemlenmiştir. PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinde yaklaşık %50 sinde yüksek total veya serbest testosteron seviyesi mevcut olup aynı şekilde annelerinde yaklaşık %35'i etkilenir.⁷⁵ PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında da dislipidemi gibi, diğer metabolik anormallikleri sergilemektedir, bu da kardiyovasküler hastalık için yüksek risk taşır.⁷⁶

Anovulasyon ve PKOS'a yatkınlık ile ilişkili genleri tanımlamak için çaba gösterilmiş, insülin reseptör ve substrat⁷⁷ ve P450 yan-zincir yarılmayı (CYP11) ve p450c17(CYP17) enzimleri kodlayan genler ile ilgili genler üzerinde odaklanılmıştır.²⁹ Bununla birlikte, PKOS bir poligenik bozukluk gibi görünmektedir. Çok sayıda genomik varyantların etkileşimi ve çevresel faktörlerin etkisini içermektedir. PCOS oluşturmaya aday genler, uzun bir moleküler liste oluşturmaktadır, bu listesinde etkileyen metabolik ve üreme yollarının ikisininidebarındırmaktadır, PKOS belirli bir endokrin bozukluk olmayıp, ancak çok çeşitli nedenlere bağlı kronik bir anovulasyon sonucudur.

Polikistik over sendromu tek bir nedeni olan belirli bir endokrin bozukluk değildir. Daha ziyade karmaşık bir hastalık olup, çok sayıda genetik varyant ve çevresel faktörler etkileşip patofizyolojisine katkıda bulunurlar. Polikistik over ve polikistik over sendromunun klinik bulguları, kronik anovulasyona neden olan foliküler gelişimin bir fonksiyonel bozulmasını yansıtır, çünkü anovulasyonun olduğu gibi, polikistik over ve polikistik over sendromunun da birçok nedeni vardır.

PKOS'lu kadınlar genelde artmış serum LH konsantrasyonu, düşük veya normal FSH seviyesi ve artmış LH/FSH oranı sergilemektedir. Serum LH seviyesindeki artış anormal LH sekresyon dinamiklerinden kaynaklanır, bu da artmış LH atım frekansı ve amplitüdü ile karakterize, pulsatil GnRH salgısının paternini yansıtır. FSH seviyesindeki azalma ise GnRH salgı frekansındaki artma, kronik yüksek östronun negatif geribildirimine bağlı (artmış androstenedionun periferik aromatisasyonu sonucu elde edilen) ve normal veya artmış inhibin B seviyeleri (küçük foliküllerden elde edilen) ve insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi

PKOS'lu kadınların ortak özellikleridir. PKOS'lu kadınların %35'inde bozulmuş glukoz toleransı ve %10'da tip 2 diyabet kriterleri izlenir.

Artmış LH ve insülin uyarımı overlerden androjen üretimini indükler ve androjenle insülin birleştiğinde karaciğerden seks hormon bağlayıcı globülinlerinin üretimini inhibe eder, serbest androjen açığa çıkarır bu da altta yatan insülin direncini artırarak kendinden yayılan zamanla şiddetini artıran pozitif geribildirim döngüsünü oluşturur.

Obezite; polikistik over sendromu gelişme riskine katkıda bulunmaktadır, hiperinsülinemi ve insülin direncini artırarak etkilenmiş hastaların patofizyolojisini etkilemektedir.

Hiperandrogenizm; polikistik over sendromunun major bir özelliği olup, öncelikle yumurtalıklarda aşırı ve adrenaller içinde daha az oranda androjen üretiminden kaynaklanır. Artmış LH ve insülin stimülasyonu artmış over androjen üretimini sağlayan temel mekanizmalar, genişlemiş over stromasının insülin ve LH'a artmış duyarlılığı olması ve anahtar steroidojenik enzimlerin içsel düzensizliğine bağlıdır.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI

Genellikle PKOS'un belirli bir endokrin hastalık olmadığı kabul edilmiş, ancak belirtiler ve bulgularının koleksiyonu ile temsil edilen bir sendromdur. PKOS tanısı için kurulan kriterlerin hem zorlu ve hem de tartışmalı olduğu kanıtlanmıştır.

PKOS için açık ve özel bir tanım olmasının önemli olduğu öne sürülmüştür, çünkü etkilenmiş kadınlar çeşitli sorunlar için yüksek risk altındadır. (kısırlık, disfonksiyonel kanama, endometrial kanser, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık) Spesifik PKOS kriterlerine sahip olmanın birincil dezavantajı çalışmalarla ilgilidir, çünkü bu değişken kriterler sonuçları gölgelemekte ve PKOS'lu kadınları ilgilendiren çalışmaların sonuçlarının genellenmesini zorlaştırmaktadır. Klinik tıpta, basitçe sağlığın anlamını ve kronik anovulasyonun sonucunu bilmek, anlamak ve bunların yönetimi için etkin yöntemler sunmak, PKOS'un spesifik bir tanı almasından çok daha önemlidir.

PKOS'un temel tanısı zamanla ve tıpta ilgili teknolojik gelişmeler nedeni ile değişti, hastalığın erken dönemde bulunun çok sayıda folikül nedeniyle büyümüş yumurtalıklar, hirsutizm ve menstrüel disfonksiyon bulgularına dayanmaktadır¹³² Hormon testlerinin gelişile serum gonadotropin ve androjen konsantrasyonları üzerine odaklanıldı.¹³⁴ Ultrasonografide son

gelişmeler ve patofizyolojide insülin direncinin önemi; dikkati over morfolojisi ve metabolik bozuklukların sonucuna çekti.

PKOS tanı kriterlerini belirlemek veya incelemek için üç ayrı ve farklı çalışmayapılmıştır. İlk kez 1990 yılında çocuk sağlığı ve insan gelişimi (NICHD) ulusal enstitüsü tarafından desteklenen bir konferans yapıldı, PKOS tanısında (önem sırasına göre) en önemli kriterlerbelirlendi. Bunlarda, (1) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi (2) menstrüel disfonksiyon ve (3) benzer klinik tabloya sahip olan diğer hastalıkların dışlanması.⁷⁸ İkinci bir konferans insan üreme ve embyoloji için avrupa derneği tarafından (ESHRE) ve Amerikan üreme tıbbı derneği tarafından (ASRM) yapıldı.Komite2003'te Rotterdam-Hollandada toplandı, sonuç olarak PKOS tanısının en azından üç majör kriterden iki tanesinin bulunmasıyla konulcağına karar verildi. Bunlar; (1) oligo/anovulasyon, (2)hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal bulgular) ve (3) polikistik overler(ultrasonografi ile belirlenen); ayrıca diğer androjen fazlalığı bozuklukları dışlanmalıdır. Üçüncü toplantı 2006 yılında androjen fazlalığı ve PKOS derneği tarafından (AE-PKOS) yapıldı Bunun sonucunda PKOS tanısının konulmasının aşağıdakikriterleri gerektirdiğine karar verildi (1) hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi), (2) over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik överler) ve (3) diğer androjen fazlalığı ile ilgili hastalıkların dışlanması.⁷⁹

Orijinal NICHD tanı kriterleri PKOS'un geleneksel kavramlarına dayanmaktadır, hem hiperandrojenizm (hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)hem de menstrüel disfonksiyon bulgusu (oligo/amenore) gerektirir. 2003 ESHRE/ASRM, (Rotterdam) kriterleri ile hastalığa daha geniş bir spektrum tanımak için çalışmışlardır, polikistik over sendromunun over disfonksiyonu ile ilgili olduğunu kanıtlamışlar, çalışmaya hiperandrojenemi ve hirsutizm olmayan kadınlar dahil olmuştur. 2006 AE-PKOS derneği kriterleri polikistik overi, over disfonksiyon bulgusu olarak kabul edilip, ama yine de bu tanım hiperandrojenizimli ve oligo/amenore'li kadınlara genişletilerek ve ne hiperandrojenizmi ne de hirsutizmi olmayan kadınlar bu tanımdan çıkartılmıştır.

HİPERANDROJENEMİ

Hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtları dolaşımda artmış androjen konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Testosteron overlerden üretilen en önemli androjendir ve hiperandrojenemi tanısı için PKOS'lu kadınlarda yüksek bulunabilir, diğer androjenler de androstenedion, DHEA ve DHEA-S'tır.

PKOS'lu kadınların çoğunda testosteron düzeyleri yükselir. Serbest testosteron düzeyi hiperandrojenik hastalıkların tanısı için daha duyarlıdır,⁴³ ancak serbest testosteron ölçüm yöntemlerinde çeşitli sınırlamaları vardır. Serbest testosteron için direkt radyoimmün ölçümün (RIA) yanlışlık oranı yüksektir.⁸⁰ Özellikle azalmış SHBG seviyeleri olan kadınlarda bu durum görülmektedir. Daha sofistike ve net yöntemler (denge diyalizi, gaz veya sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi) teknik olarak kompleks, pahalı olup yaygın değildir.¹⁴² Dahası, testosteron androjen duyarlı dokularda dihidrotestosterone (DHT) dönüşür ve testosterondan daha uzun yarılanma süresi vardır, bu yüzden serum total testosteron konsantrasyonları androjen biyoaktivitesini yansıtmaz.

Serum androstenedion konsantrasyonunun ölçümü hiperandrojeneminiyi kanıtlar, ancak sınırlı verilere göre PKOS'lu kadınların sadece %20'den azında hormon seviyesinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Serum DHEA ölçümünün aynı zamanda hemen hiç tanısız değeri yoktur, çünkü düzeyleri oldukça düşüktür, gün içinde değişkenlik sergilemektedir ve bireyler arası değişkenlik ve strese karşı duyarlılık göstermektedir.

Serum DHEA-S konsantrasyonu adrenal androjen fazlalığının geleneksel belirteçidir,¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ çünkü neredeyse sadece adrenal kaynaklanır ve konsantrasyonlarının nispeten yüksek olduğu ve günüçi ve siklus boyunca stabil kalır. Genel olarak, serum DHEA-S konsantrasyonları PKOS'lu kadınların yarısından fazlasında orta derecede yüksektir.⁸¹ Bazılarında serum DHEA-S da izole bir artış vardır, (3 β -HSD de bir eksiklik düşündürür, ama enzimde herhangi bir genetik mutasyon tespit edilmemiştir. Testin kadınlarda hiperandrojenizmin adrenal nedeni olduğunu saptamada duyarlılığı ve özgüllük eksikliği vardır. İkincisi, DHEA-S DHEA ve androstenedion gibi az veya hiç intrinsik androjenik aktivitesi yoktur ve androjenik etkisini göstermek için testosterona dönüşmesi gerekir. Üçüncüsü, nadiren DHEAS konsantrasyonu androjen salgılayan tümörü olan kadınlarda çok yükselebilir (>700pg), ama hemen hemen tüm hastalarda, serum testosteron düzeyi de büyük ölçüde yükselir, bu dolaşımdaki yüksek DHEA-S düzeylerinin periferik dönüşümü nedeniyle veya tümörün testosteron salgılaması nedeniyle

Hiperandrojeneminin klinik bulguları; hirsutizm, akne ve androjen ile ilgili alopesi oluşturur, bunların hepsi de androjenlerin pilosebace birim üzerinde etkisi ile ilgilidir. Çünkü pilosebace ünitenin hassasiyeti bireyler arasında önemli ölçüde değişmektedir, Bu klinik özellikler ve hiperandrojenizmin biyokimyasal ölçümleri arasındaki korelasyon nispeten zayıftır.

Hirsutizm erkek tipi yüz veya vücut üzerinde terminal kılların büyümesidir. Hirsutizm androjen fazlalığının en belirgin klinik göstergesi olan ve PKOS'un önemli bir özelliğidir. Hirsutizm, beyaz, siyah ve güneydoğu asyalı kadınların %65-75 ini etkilemekte ve prevalansı daha az vücut kılına sahip olan ırk veya etnik gruplarda nispeten daha düşüktür. Modifiye Ferriman Gallwey skoru, hirsutizm derecelendirilmesi için en sık kullanılan yöntemdir, 9 androjen duyarlı alanın her birinde 0-4 arası bir skor kullanılmıştır. Hirsutizmi tanımlayan eşik değer net gösterilmemiştir, ama genellikle bu değer 6 ve 8 arasında değişmektedir.⁸¹ Modifiye Ferriman-Gallwey skoru klinik araştırmalarda hirsutizm şiddetini değerlendirmek için kabul görmüş bir standarttır. Bunun yanı sıra, klinik uygulamada, en kolay ve pratik bir şekilde, epilasyon yöntemini (örneğin: traş, koparma, ağda) ve süresini belirlemek, aynı zamanda tedaviye cevap değerlendirilmesi için klinik bir yöntemdir.

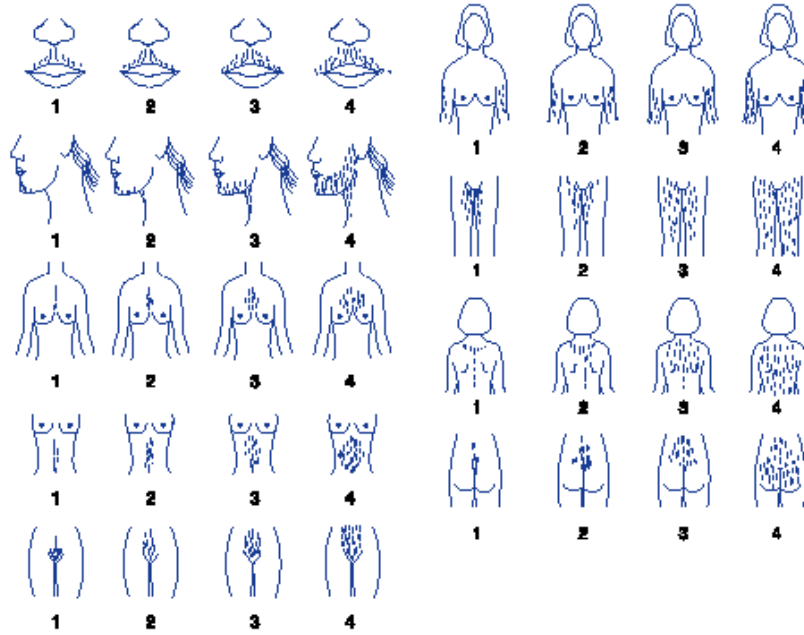


Figure 1. Modified Ferriman-Gallwey (F-G) hirsutism scoring system. Each of the nine body areas is rated from 0 (absence of terminal hairs) to 4 (extensive terminal hair growth), and the numbers in each area are added for a total score. A modified F-G score ≥ 6 generally defines hirsutism.¹⁸ ©Ricardo Azziz, 1997.

şekil: Ferriman Gallwey skorlama sistemi

Akne, hiperandrojenizmin diğer bir belirtisi olabilir, hirsutizm gibi PKOS'u olan kadınlarda görülme sıklığı etnik kökene göre değişir, akne prevalansı beyaz PKOS'lu kadınlarda % 12- 14 civarındadır, akdeniz kökenli asyalı kızıl derili kadınlarda (yaklaşık %25) daha yüksek ve Pasifik adaları arasındaki kadınlarda daha düşüktür.⁸²

Ancak, aknenin PKOS'lu kadınlarda genel nüfusa göre daha yaygın olup olmadığı belli değildir. 20 yaşın altındaki kadınların yaklaşık %20 sinde, 20-30 yaşlar arasındakilerin %15'inde ve 30-40

yaşındaki kadınların %10da akneden şikayetçidir. Bu nedenle PKOS'un ölçüde akne gelişme riskini arttırdığı belirsizdir.

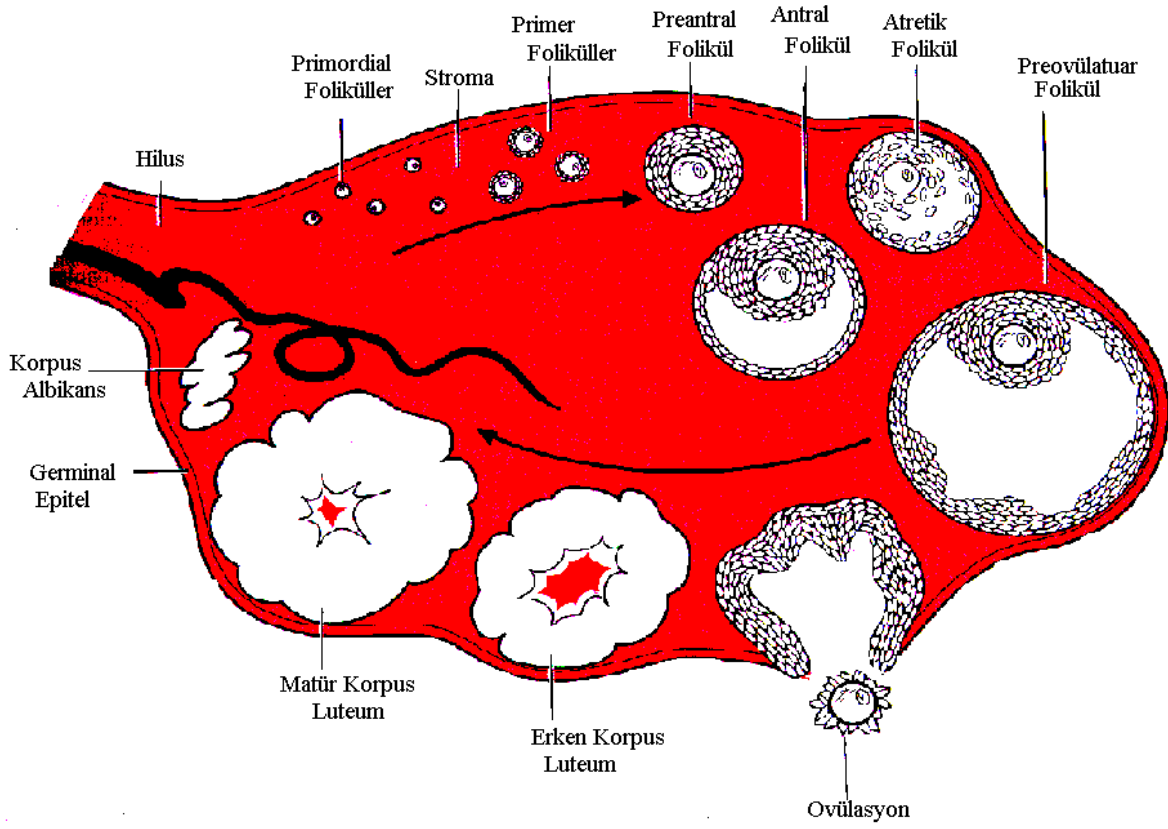
Androjenik alopesi, kadınlarda kafa derisinin saç dökülmesi olarak tariflenir, aynı zamanda, hiperandrojenizmden kaynaklanır ve PKOS da tanımlanan ancak nadir özelliklerindendir. PKOS'lu kadınların %5'inden azı saç dökülmesinden şikayetçiler tipik olarak saç dökülmesi taç bölgesine sınırlıdır ve frontal saç çizgisini içermez. Androjenik alopesi tahminlerden daha sık olabilir, çünkü kafa derisinin %25 ve daha fazlası belirgin şekilde incelenmeden önce kayıp olur.

OVULATUAR VE MENSTRÜEL DİSFONKSİYON

Normal siklik menstruasyon, normal ovulatuvar fonksiyon sonucu oluşur. (resim 3) Normal adet arası aralık 24 ve 35 gün arasında değişir ve daha az ya da daha sık meydana gelen adetler ovulatuvar disfonksiyonun bir göstergesidir. Normal aralıklarla ortaya çıkan siklik menstruasyon kuvvetle yumurtlamanın olduğunu gösterir, fakat kanıt olarak kabul edilemez.

PKOS'u olan kadınların büyük çoğunluğu, yaklaşık %60-85 kadarı belirgin menstrüel disfonksiyon gösterirler.⁸³ En sık görülen anormallikler oligomenore ve amenore'dir. Polimenore (düzenli, siklusu 25 günden az aralıklarla meydana gelen) çok nadir, tedavi edilmemiş PKOS'lu kadınların %2'den daha azında görülmektedir. Klasik olarak, PKOS'u olan kadınlarda menstrüel disfonksiyonun menarş öncesi başlangıcı vardır, ama birçoğunda oligo/amenore başlangıcı öncesinde değişen aralıklarla düzenli siklus öyküsüne sahiptir.

Genellikle, anovulatuvar kadınlarda nadiren düzenli adet olmaktadır. Ancak, anovulatuvar hiperandrojenik kadınlarda düzenli siklus biraz daha sık görülebilir.⁸⁴ Hiperandrojenemili kadınlarda menstrüel fonksiyon üzerine yapılan çalışmada, yaklaşık %15-40'ında oligo-anovulasyon kanıtlarına rağmen normal menstrüel siklus görmektedir. Rotterdam tanı kriterlerine göre bakılacak olursa PKOS'lu kadınlarda amenore sıklığı önemli ölçüde artacaktır, çünkü polikistik overli hirsutizimli amenoreik kadınlar tanıya dahil olacaktırlar. Adet öncesi molimina (adet kanaması dışında herhangi premenstruel bulgu) bulgularının yokluğu amenoreik kadınlarda anovulasyonu göstermektedir.



Resim 3: Overde bulunan değişik büyüme evrelerinde ve değişik isimlerdeki foliküller görülmekte. Preantral folikül evresine kadar foliküllerin gelişimi gonadotropinlerden bağımsızdır. ²³

POLİKİSTİK OVERLER

PKOS adını çok yaygın olan hiperandrojenik kronik anovulasyonlu kadınlarda gözlenen genişlemiş polikistik overlerden alır.³² PKOS'lu bazı asemptomatik kadınlarda hafif hiperandrojenemi ve insülin direnci gözlenmesi, over disfonksiyonun bir işareti olarak polikistik over için Rotterdam tanı kriterleri arasında polikistik overlerin dahil edilmesi gerekçesini sağlamıştır.

Polikistik overler genellikle artmış over boyutu, stroma hacmi ve çok sayıda küçük foliküller sergilemektedir. Rotterdam kriterlerine göre toplam folikül sayısının 12'ye ya daha fazla, ve ölçümleri 2-9 mm çapında tanı için kabul edilir. (her iki yumurtalıkta ortalaması)⁸⁵ Diğerleri; overlerin hacmi (>7.0-7.5 ml) ve şekli temel olarak polikistik over tanımlanır. Polikistik over prevalansı androjen fazlalığı olan kadınlarda oldukça yüksektir (>%80). Ancak normal kadınların %8'i ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda %14'ü bile polikistik over ultrasonografik kriterlerini

göstermektedir. Polikistik overler genellikle normal pubertal gelişim sırasında hatta hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemi olan kadınlarda da görülür.⁸⁶ 2003 Rotterdam tanı kriterleri PKOS tanısını alabilen kadın nüfusunu yaklaşık %50 oranında genişletti. Kriterlerde değişiklik önemli tartışmalara yol açtı, çünkü polikistik overler normal kadınlarda ve diğer koşullarda çok yaygın olarak gözlenir. Dahası, bulgular kendine göre, çok az klinik öneme sahiptir. Bunun dışında polikistik overli normal kadınların genellikle düzenli menstrual siklusları mevcuttur, normal serum gonadotropin ve over steroid hormon düzeyleri sergilemektedirler ve infertil değildirler.

Yine önemli bir nokta PKOS fonksiyonel bir bozukluk olup, polikistik over kronik anovulasyon sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperandrojenik anovulasyonlu kadınların çoğunda mevcut olmasına rağmen, polikistik over ortaya çıkmaz ve PKOS tanısı için gerekli değildir.

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN DİĞER ÖZELLİKLERİ

PKOS hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon dışında tanı kriterleri içinde yer almayan ortak özelliklere sahiptir. Bunlar; bozulmuş gonadotropin salgılanması, insülin direnci ve dislipidemi gibi ilişkili metabolik bozukluklardır.

ANORMAL GONADOTROPİN SALGILANMASI

Gonadotropin salgılanmasının anormal şekilleri uzun süreli PKOS'lu kadınların ortak bir özelliği olarak kabul edilmiştir. Artmış LH konsantrasyonu, düşük-normal FSH seviyeleri, ve artmış LH:FSH oranları tipik olarak, özellikle zayıf PKOS'lu kadınlarda obezlere kıyasla daha fazladır. Geçmişte, artmış LH: FSH oranı (örneğin, >2:1) PKOS'un bir göstergesi olarak kabul ediliyordu, ama oran gonadotropin konsantrasyonları ölçmek için kullanılan testler ile değişebilir ve obezite prevalansı PKOS'lu kadınlarda daha yüksektir.

İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi yaygın olmakla birlikte, insülin duyarlılığı için kullanılan yöntem ne olursa olsun PKOS'lu kadınların evrensel özelliği değildir.⁸⁷ PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin prevalansı %50 ile %75 arasındadır ve obez kadınlarda zayıflara kıyasla daha fazladır.

PKOS ve insülin direnci olan kadınların çoğu genç olup geniş pankreatik β hücre rezervleri vardır. Dolayısıyla, normal glukoz homeostazı korumak için en azından açlıkta kompensatuar

hiperinsülinemi oluşturacaktırlar. Çoğu, bu nedenle ortaya çıkan glukoz aşırı insülin yanıtını göstermesine rağmen bazıları da özellikle, kanıtlanmış tip 2 diyabet aile öyküsü olanlarda β hücre disfonksiyonu sergilerler.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı veya tanınmayan diyabet prevalansını PKOS'lu kadınlarda tanı dışlamak için test gerektirecek kadar yüksek olduğunun tartışılmasına yer yoktur, insülin direnci tespit etmek için hangi testler yapılması gerektiği tartışılmalıdır.

Tüm diğer yöntemler karşılaştırıldığında insülin duyarlılığını ölçmek için altın standart yöntemi, hiperinsülinemik öglisemik kelepçe'dir.⁸⁸ Teknik; normal açlık aralığında kararlı durum plazma glukoz düzeyi kurmak için gerektiğinde oranı değişen insülin ve eşzamanlı sabit bir oranda intravenöz glukoz infüzyonu vermektir. Kararlı durum plazma glukozu glukoz infüzyon hızı belli plazma insülin konsantrasyonunda, dokularda glukoz alımının oranını tahmin etmektedir, ve insülin direncinin derecesi ile ters orantılıdır; Kararlı durumda, glukoz infüzyon hızı ne kadar düşükse, o kadar daha fazla insülin direncinin olduğu anlamına gelir. İnsülin duyarlılığını, kararlı durum insülin konsantrasyonunda glukoz imha oranı olarak tanımlanır (glukoz imha oranı; [mmol/KG]x dakika mU/Lx100).

Klemp tekniği ve diğer glukoz ve/veya insülin infüzyonu içeren yöntemleri(örneğin, sık örneklenen intravenöz glukoz tolerans testi, insülin duyarlılığı testi, insülin tolerans testi ve model değerlendirme ile glukoz infüzyonu), glukoz ve insülin dinamiklerinin klinik araştırmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Ancak bunların gerçek pratik klinik uygulamada yerleri yoktur; çünkü testler zaman alıcı, invaziv, pahalı ve deneyimli personel gerektirirler.

Klemp tekniklerin karmaşıklığı, intravenöz infüzyon ve multipl kan örnekleme gerektiren diğer yöntemlerin insülin duyarlılığını değerlendirmesi için basit ve ucuz bir nicel yöntem bulmak için çalışmaları teşvik ettiler. Açlık hali (homeostatik) önlemler insülin duyarlılığını ölçmek için tarif edilmiştir, tümü açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarını esas alarak basit hesaplamalar kullanmıştır. Tüm bu yöntemlerin ortak dezavantajı, glukoz ve insülin arasında doğrusal bir ilişki olduğunu varsaymaktadır, aslında bu ilişki paraboliktir.

Açlık serum insülin konsantrasyonu elde etmek kolaydır ve hesaplamalar gerektirmez.³¹ Öglisemik beyaz PKOS'lu kadınlarda 20-30 pU/ml'den büyük değerler insülin direncini göstermektedir. Açlık glukoz/insülin oranı PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığının bir göstergesi olarak yaygın şekilde kullanılır olmuştur. 4,5'ten daha az oranda insülin direnci için makul sensitivite ve spesifitesi vardır.⁸⁸ İnsülin direncinin homeostatik model ile değerlendirmesi (HOMA-IR) genellikle büyük epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan insülin duyarlılığı için başka bir ölçüdür. HOMA-IR açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarının bir sabit: $[glukoz\text{ (mg/dl)}] [insülin\text{ (pU/ml)}]/405$ veya

[glukoz(mmol/L)] [insülin (pU/ml)]/22.5 tarafından bölünmesiyle hesaplanır. HOMA-IR değeri klemp çalışmaların sonuçları ile nispeten iyi korele edilir ve açlık insülin konsantrasyonu ve glukoz/insülin oranı aksine, açlık hiperglisemiye kompanse eder; 3.2-3.9'dan daha büyük değerler genellikle insülin direncini göstermektedir.⁴³ Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI) klinik araştırmalarda insüline duyarlılığının değerlendirmesi için kullanılan başka bir yöntemdir. HOMA-IR gibi, QUICKI hem öglisemik hem de hiperglisemik hastalarda da uygulanabilmektedir.⁸³ QUICKI değeri, açlık glukoz ve insülin konsantrasyonları toplamının tersidir, logaritmik ifade: $1/[\log(\text{glukoz}) + \log(\text{insülin})]$; 0.33'den büyük değerler insülin direnci gösterir. Hala diğer yöntemler insülin duyarlılığın ölçmek için açlık insülin ve trigliserid konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi ağırlıklı bir şekilde kullanılmaktadır. İnsülin direncinin farklı testlerle gösterildiği gibi klinik ortamda insülin direncinin ölçmesi için hiçbir kabul edilen tek test yoktur, sonuç olarak, insülin direnci için rutin tarama tavsiye edilmez.

Standart oral glukoz tolerans testi bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tanısı için yöntemlerin dayanak noktası ve aynı zamanda, gerektiğinde insülin duyarlılığını değerlendirmesi için kullanılabilir. Tekniklere göre değişiklik olabilir, ancak hepsi 75 gr veya 100 gr oral glukoz yükü sonrası 2-4 saat boyunca aralıklarla plazma glukoz ve insülin seviyelerini ölçmeyi gerektirir. PKOS'lu tüm kadınlarda, temel 2 saatlik OGTT tavsiye edilir, çünkü %35'inde bozulmuş glukoz toleransı ve %10'unda diabetes mellitus saptanabilir.⁸⁹

Glukoz intoleransı taramaları, ayrıca erken adrenarş veya menarş sonrası 2 yıldan daha uzun süren adet düzensizliği olan kızlarda önerilmektedir. Çünkü, hiperinsülinemi sık görülen bir nedendir ve bu grup diyabet ve ciddi hiperandrojenizm gelişmesi için yüksek risk altındadırlar. Belirgin yüksek serum androjen düzeyleri (>150 ng/dl) olan kadınlarda, İnsülin direnci için özel taramalar tavsiye edilir, bu androjen salgılayan tümörlerle şiddetli insülin direnci sendromunu ayırt etmek amacıyla yapılmalıdır.

DISLİPİDEMİ

Dislipidemi belki de PKOS olan kadınlarda en sık görülen metabolik anormalliktir. Ulusal kolesterol eğitim programı yönergelerini uygulayarak PKOS'u olan pek çok kadında tamamen normal lipid profilleri olmasına rağmen bu olguların yaklaşık %70'inde en az bir parametrede sınırda yada yüksek değerler izlenir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'lu kadınlarda azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) ve yüksek trigliserid düzeyleri ve çok sayıda araştırmada PKOS'lu kadınlarda bu tür anormallikler gözlenmiştir. Bazıları da, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) konsantrasyonları göstermektedir. Bu genellikle insülin dirençli

durumlar ile ilişkili değildir ve hiperandrojenizm sonucu veya genetik ya da diyet etkisini yansıtır olabilir

OBEZİTE

Obezite PKOS'un ortak bir özelliğidir, genel olarak obezite prevalansı yaklaşık %50'dir. fakat geldiği ülke ile önemli ölçüde değişir. En yüksek prevalansı Birleşik Devletlerde olup, muhtemelen genel prevalans yüksekliğini yansıtır¹⁶¹ Diğer ülkelerde, PKOS olan kadınlar genellikle daha zayıftır.

PKOS'u riski obezite ile artmıştır.¹⁴⁵ Ancak bu etki nispeten orta derecede görünür. Obezite; insülin direnci ve hiperinsülinemi derecesini ağırlaştırarak etkilenmiş veya yatkınlığı olan kadınlarda PKOS patofizyolojisinde etkilediği kesindir.⁸⁹ Yüksek insülin düzeyleri over androjen üretimini uyarır ve hepatik SHBG üretimini baskılar, böylece biyoyararlanılabilir androjen düzeylerini artırır. Dolayısıyla, yüksek androjen konsantrasyonları ve kronik yüksek östrojen düzeyleri (adipoz dokudan androjen aromatzasyon sonucu elde edilen) anormal bir gonadotropin salgılanmasına neden olur (artmış LH azalmış FSH) bu LH puls frekansı ile amplitüdünü artırarak ve FSH sekresyonunu inhibe ederek olur

DİĞER ANDROJEN FAZLILIĞI BOZUKLUKLARININ DIŞLANMASI

PKOS kronik anovulasyon ve androjen fazlalığının diğer nedenleri (primer tiroid bozuklukları ve hiperprolaktinemi) dikkate alınarak ve elimine edilerek konulabilir. Birlikte, kadınlarda konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, şiddetli insülin direnci sendromu, cushing sendromu ve idiopatik hirsutizm hiperandrojenizmin yaklaşık %10-30'undan sorumludur. Tümü kabul edilip, daha sonra sırayla elimine edilmelidir. Birkaç tanesi özel test gerektirir.

TİROİD BOZUKLUKLARI

Tiroid bozuklukları adet disfonksiyonu ile ilişkilidir ve ayrıca gebelik sonuçları ve çocuk gelişimi üzerinde ciddi olumsuz etkileri olabilir. Tiroid disfonksiyonu prevalansı yüksek olduğundan, tüm anovulatuvar kadınlarda hiperandrojenizme sahip olan hastalar dahil olmak üzere, tanıyı dışlamak amacı ile özel testler yapılmalıdır, sadece PKOS tanısı için bu gerekli değildir.

HİPERPROLAKTİNEMİ

Hiperprolaktinemi yüksek derecede menstrüel disfonksiyon ile ilişkilidir ve sekonder amenore en yaygın nedenlerinden biridir. Hiperprolaktinemi in vivo ve in vitro olarak artmış adrenal androjen üretimi ile ilişkili olmasına rağmen hiperandrojenizimli kadınlarda görülme sıklığı oldukça düşüktür ve genellikle %3 ünden azdır. Menstrüel disfonksiyonlu kadınlarda hiperprolaktinemi prevalansı yüksek dolayısı ile, tüm anovulatuvar kadınlarda tanı dışlamak için özel test gerekir, ama PKOS tanısı için bu gerekli değildir.

KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal steroidojenik enzim eksikliğine bağlı aşırı adrenal androjen üretimi ile sonuçlanır. En sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir; diğer enzim defektleri nispeten nadirdir. Hepsinde, patofizyoloji azalmış kortizol üretiminden kaynaklanır, bu da hipofizden yerine koyucu enzim bloğunun proksimalinde bir ACTH sekresyonunun artışına yol açar, bu da adrenal hiperplaziye neden olur. Steroid hormonların düzeylerindeki artış alternatif metabolik yol aramaya başlar, bu da androjenlerin üretiminin artmasına neden olur. Bozukluk otozomal resesif davranmaktadır.

Klasik KAH, olan kadınlar (hem tuz-kaybeden hemde basit virilizan formları) genellikle doğumda ambiguous genitalia ile doğarlar. Böylece nadiren PKOS ile karıştırılırlar. Ancak klasik olmayan KAH veya geç başlangıçlı tipin bulguları daha sonra ortaya çıkar, çocukluk çağında ya da erken ergenlik döneminde puberte prekoks ile veya PKOS'da olduğu gibi yine erişkinde hiperandrojenizm belirtileri ile ortaya çıkar. Mantıklı olarak klasik olmayan KAH hiperandrojenizimli tüm kadınlarda dışlanmalıdır.⁴³ Bazı özel gruplarda, spesifik testlerin yapılması doğru bulunmaktadır. Bunlar: 1) erken hirsutizm başlangıcı olanlar (pre/perimenarşial, prematür adrenarşt olan kızlar dahil) 2) Ailesel hirsutizm bozukluğu olan kadınlar ve 3) bazı yüksek riskli ırksal gruplar (Hispanikler, Aşkenazi yahudileri, Slavlar, Akdeniz ırkı ve Yupik Eskimo ırklarıdır) Bozukluk nadir olduğundan rutin taramadan gelen verim çok düşüktür. Hatta klasik olmayan KAH tanısını koymak genellikle, tedavi için en iyi seçimi değiştirmeyecek, çünkü glukokortikoidler klasik olmayan KAH olan kadınlarda aşırı hirsutizm ve kronik anovulasyon tedavisi için, östrojen-progesteron doğum kontrol haplarından ve/veya antiandrojenlerden daha az etkilidir. Oysa, bu, hastalığın daha şiddetli klasik formu olan bir çocuğa hamile kalma riski taşıyan kadınları belirlemek önemlidir.

Ne olursa olsun klasik olmayan KAH için genel veya seçici tarama yapılabilir, bir foliküler faz sabah serum 17-OHP konsantrasyonunun 200 ng/dl'nin daha az olması tanıyı dışlıyor, ama 800ng/dl'den daha yüksek bir seviye tanıyı kurar. İki değerin arasındaki konsantrasyonlar tanı olasılığını düşündürmektedir. ACTH uyarı testi yapılarak teyit edilebilir. Kosintropin (sentetik ACTH 1-24; 0.25 mg intramüsküler veya intravenöz) uygulamadan önce ve uygulandıktan 60 dakika sonra kan örnekleri alınacak; klasik olmayan KAH olan kadınların çoğunda, 17-OHP konsantrasyonu 1500 ng/dl üzerine yükselmektedir.

ANDROJEN SALGILAYAN OVER VE ADRENAL BEZ TÜMÖRLERİ

Androjen salgılayan over ve adrenal bez tümörleri nadirdir. Over androjen üreten tümörlerin prevalansı hiperandrojenizimli kadınlar arasında 1/300 ve 1/1000 arasındadır. Androjen salgılayan adrenal tümörler ise daha az yaygındır.

Ek olarak, androjen salgılayan tümörler hemen her zaman şiddetli veya hızlı ilerleyen hirsutizm belirtileri veya virilizasyon bulguları (ses derinleşmesi, temporal ya da erkek tipi kellik, meme atrofisi, kas kitlesinde artış ve klitoromegali) eşlik eder. Bir tümör olasılığı öncelikle klinik öykü ve fizik muayene ile dışlanabilir. Çok az sayıdaki kadında tanıyı dışlamak için özel değerlendirme gereklidir.

Bir serum total testosteron konsantrasyonunun 150 ng/dl'dan daha büyük olması, hemen hemen tüm kadınlarca potansiyel bir androjen üreten tümörü tanımlar. Bununla birlikte, yine hızla ilerleyen aşırı, hirsutizm belirtisi veya virilizasyon semptomları ile şüphelenilen kadınlarda bir tümör şüphesi akla getirir ve bu ekarte edilmelidir, hatta serum testosteron konsantrasyonu gereken değerin altında ise .transvajinal ultrasonografi neredeyse tüm solid ovaryan kitle lezyonu tespit edecektir, hiler bölgede yer alan çok küçük tümörler kaçırabilmesine rağmen bilgisayarlı tomografi (CT) nadir androjen salgılayan adrenal tümörleri tespit etmek için son derece hassastır ve bunların çoğu maligndir. Selektif ovaryen ven kateterizasyonu kanıtlanmamış over ya da adrenal kitle şüphesi olan hastaları için kullanılabilir, ama sadece tümörden kuvvetle şüpheleniliyorsa yapılmalıdır

ŞİDDETLİ İNSÜLİN DİRENCİ SENDROMLARI

Şiddetli insülin direnci nadir klinik bozuklukların belirli bir özelliğidir. A tipi insülin direnci sendromu insülin reseptör bozukluklarından kaynaklanan ve özellikle zayıf kadınları etkiler. B tipi sendromu insülin reseptörü etkileyen otoimmün bir hastalıktır, sendromu A tipinin bir varyantı ve belirgin akantoz, hiperandrojenizm, obezite ve insülin. reseptör eksikliği olmaksızın karakterizedir, ve aynı zamanda hiperandrojenizmik insüline dirençli-akantoz sendromu olarak da bilinir (HAIR-AN). Şiddetli insülin direnci içerir. diğer nadir hastalıklar lepreşunizm, Rabson-mendenhall sendromu ve lipodistrofi sendromlarının çeşitlerini içerir.⁹⁰

C tipi sendromu PKOS un şiddetli bir formu veya fenotipi olarak kabul edilebilir, ancak daha derin insülin direnci sendromu ve ilişkili metabolik anormallikler bu sendromu ikiye ayırabilir. Over hipertekoz, luteinize teka hücrelerinin küme şeklinde farklılaşması ve ovaryan stromada dağılması ve ciddi hiperandrojenizm ile ilişkili olan karakterize bir durumdur. Sık sık şiddetli insülin direnci sendromu olan kadınlarda görülmektedir, cilt eklemi ve akantoz (gri-kahverengi, kadifemsi, bazen verrüköz, renk değişimi, genellikle boyun, kasık, koltuk altlarında ve meme altını kapsayan alanlarda) şiddetli insülin direnci sendromlarının diğer ortak özellikleridir. Onların gelişmesi için sorumlu mekanizmalar belirsizdir.

Şiddetli insülin direnci sendromları için özel tanı kriterleri belirlenmemiş olmasına rağmen, tanı belirgin derecede yükselmiş insülin düzeyleri ile kanıtlanabilir, buda genellikle açlık kan insülin seviyesi 80 pU/mL veya 2 saat oral glukoz yükleme sonrası 300 pU/mL'den daha fazla olmasıdır. Tahmin edilebileceği gibi, çoğu hastada hastalığın erken dönemlerinde normal glukoz seviyeleri vardır, ama gelecekte (β -hücre yetmezliği, diyabet ve dislipidemi gelişmesi için yüksek risk altındadırlar. Buna göre, onları dikkatli uzun süreli takip ve tedavi gerekir.

CUSHİNG SENDROMU

Cushing sendromu aşırı adrenal kortizol salgılanması sonucu ortaya çıkar ve ACTH bağımlı (hipofiz ve eksojen ACTH salgılayan tümörler) veya ACTH'den bağımsız olabilir (adrenal adenom, eksojen glukokortikoid tedavisi). Bozukluk, PKOS'lu kadınlarda yaygın gözlenen, menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenizm ve santral obezite gibi özelliklere sahiptir. Ancak, hiperandrojenizm ile başvuran kadınlarda cushing sendromu prevalansı, son derece düşüktür, %1'in altındadır. Dolayısıyla rutin tarama gerekli değildir ve çok az sayıda belirgin hiperkortizolizm belirtisi semptomları olan hastalara sınırlı olmalıdır. Bunlarda hipertansiyon, şiddetli yorgunluk ve kas güçsüzlüğü, deri ve subkutan doku atrofisi (karın ve yan bölgelerde kolay morarma ve mor çizgiler), hiperpigmentasyon (α -melanosit uyarıcı hormonun aşırı salgılanması nedeniyle, ortak haberci molekül olan pro-opiomelanocortinden ACTH sentezinin bir yan ürünü olarak) ışığa en fazla maruz kalan alanlarda (yüz, boyun, ve elin arka kısmı) veya kronik hafif travma, sürtünme ya da basınca (dirsekler, dizler, ayak bilekleri ve omuz), diyabet ve bilişsel bozukluk olan hastalarda hiperpigmentasyon daha fazladır.

Gece deksametazon supresyon testi en iyi tek tarama testidir, çünkü test basittir ve ayırım yeteneği vardır. Test 23:00 ve gece yarısı arasında deksametazon 1.0 mg uygulanarak ve sabah 8:00'de serum kortizol ölçülerek gerçekleştirilir, sonraki plazma düzeyi 1.8 pg/dilden daha az ise normal olarak kabul edilir.

İDİYOPATİK HİRSUTİZM

İdiyopatik hirsutizm klasik bir şekilde hiperandrojenemi yokluğunda, normal yumurtlama ve menstrüel fonksiyonu ile birlikte hirsutizmin olması ile tanımlanır. Bu tanımlı kullanılarak, hirsutizm kadınlarda idiyopatik hirsutizm prevalansı yaklaşık %5-7 civarındadır.

Tanısında 2003 Rotterdam kriterleri kullanılması durumunda, tanıda polikistik over yokluğu olmayabilir dolayısıyla, idiyopatik hirsutizm prevalansı daha da azalacaktır.

Tanım gereği, idiyopatik hirsutizm tanısını koymak için, serum androjen düzeylerinin ölçümü gerekir, aksi halde hafif hirsutizm olanlar için gerekli değildir. Genellikle idiyopatik hirsutizm; periferik 5 α -redüktaz aktivitesinde artmaya bağlıdır, buda daha güçlü androjen olan dihidrotestosteronun (DHT) artmış intrasellüler dönüşümü yoluyla olmaktadır, böylece normal dolaşımdaki testosteron konsantrasyonlarının görevini artırır. Birçok hirsutizimli düzenli siklusa sahip olan kadınlar yakından göz önüne alındıklarında oligo-ovulatuvar oldukları

bulunmuştur, ovulasyon testi (örneğin, luteal fazdaki serum progesteron seviyesi) PKOS'lu kadınları, idiopatik hirsutizmli olanlardan ayırımında yardımcıdır.

KLİNİK YÖNETİMİ

PKOS'lu kadınların, yönetiminde hem acil hemde uzun dönem klinik sonuçlarını düzeltmek veya önlemek gereklidir, yönetim aşağıdakilerin tümünü içerebilir:

- Menstrüel anormallikler
- Endometrial hiperplazi ve neoplazi gelişimi açısından artmış risk
- Hiperandrojenizm (hirsute, akne, alopesi)
- İnfertilite
- Tip 2 Diyabet gelişme riski
- Kardiyovasküler hastalık gelişme risk

Birçok durumda, yaşam tarzı değişiklikleri, dikkatli eğitim, danışmanlık, moral ve izlem, klinik yönetimin önemli bir parçası olacaktır. Gebelik isteği olmayan hastalarda, östrojen- progestin kontraseptifler menstrüel disfonksiyon için etkin yönetimi sağlar ve endomet- rial hiperplazi ve kanser gelişimi riski için koruma yapar. Östrojen-progestin kontraseptifler ve anti-androjenler, hiperandrojenizmi önlemek ya da azaltmak için yardımcı olurlar. Gebe isteyenler ovulasyon indüksiyonu için adaydırlar. Bozulmuş glukoz intoleransı olan kadınlar, tip 2 diyabet gelişme riski veya metabolik sendromun özelliklerine sahiptirler bu da kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek risk gösterir, bu risklerin azaltılması amacıyla özellikle insülin duyarlılığını artırıcı ajanların veya diğer ilaçlar ile tedavi gerek- tirebilir. Vurgulanması gereken önemli bir nokta şudur, kronik anovulasyonlu kadınlar kendi acil ihtiyaçlarını karşılayan kapsamlı bir klinik yönetimine ihtiyaçları vardır, ama aynı zamanda bu yönetimler daha uzun vadeli sağlık değerlendirmeleri ve risk azaltmak için uygun stratejileri içermesi gerekmektedir.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Beslenme ve egzersiz üzerine odaklanarak, obezite, hiperandrojenizm, bozulmuş glukoz toleransı, menstrüel anormallikler ve infertilite arasındaki güçlü ilişki PKOS olan kadınlarda yaşam tarzı konularının önemini vurgulamaktadır. PKOS'lu kadınların en az %50'si obez'dir Kilo da küçük bir azalma bile (%2-5) metabolizma ve üreme fonksiyonlarında anlamlı bir düzelmeye yol açtığını vurgulamak önemlidir. Karın yağ kaybı kilo kaybının etkilerinin iyi belirleyicisi olabilir.

Kilo vermek obez kadınlar için ilk ve en iyi tedavi yöntemidir. Kilo kaybı SHBG kon- santrasyonlarını arttırırlar, böylece serbest androjen düzeylerini azaltır, saç ve ciltte androjen uyarımını azaltacaktır. Kilo kaybı da over fonksiyonunu iyileştirir, böylece gebelik oranlarının artışı ve ayrıca muhtemelen düşük riskini de azaltır. Kalori alımında önemli bir genel azalma, diyetin belirli bir bileşiminin azalmasından daha önemlidir; düşük karbohidrat diyetin düşük yağlı diyetten daha iyi olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur.⁹¹ Metformin ile tedavi, özellikle iştahı baskılayarak kilo kaybını kolaylaştırabilir olmasına rağmen, genel etkisi mütevazı ve tutarsızdır.^{191,183} Sonuç olarak, metformin ağırlık azaltma amacıyla esas olarak az kullanılmamalıdır.

Egzersizin faydaları, diyabet ve kardiyovasküler sağlığının iyileştirilmesi için genel popülas- yonda ortaya konmuştur. Günlük aktiviteleri içine orta derecede aktivite dahil edilirse, ağır fiziksel aktivite ile elde edilen kadar etkilidir bu da diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltma durumu ile aynıdır. Ama daha olasılıkla sürdürülebilir olması ve

zamanla kilo kaybı sağlayabilir olması ve zaman içinde kilo kaybının elde etmesi için de gereklidir.⁹²

MENSTRÜEL ANORMALLİKLER VE ENDOMETRİUM KANSERİ GELİŞİMİ İÇİN RİSK

Oligomenore, kronik anovulasyonlu kadınların en sık başvuru semptomudur, birçoğu da amenore veya disfonksiyonel uterin kanama ile mevcut ve hatta bazen düzenli adet ile başvurur. Tipik bir hasta düzensiz ya da seyrek adet veya amenore ile başvurur, bu durumu ovulatuvar fonksiyonu değerlendirmeyi gereksiz hale getirir (örneğin bazal vücut ısısı, serum progesteron ölçümü gibi) menstrüel siklusun toplam sayısı anormal kanama ve kronik anovulasyonun diğer potansiyel sonuçlarının önleminde daha az önemlidir. Kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi hepsi endometriyal kanser gelişim; riski ile ilişkilidir.^{412*416} Muhtemel, mekanizma sürekli sabit östrojen stimülasyonuna bağlı gelişen anormal gelişme ile ilişkilidir. Endometrial hiperplazi, ve hatta endometrial kanser genç anovulatuvar kadınlarda görülebilmektedir.^{191,192} Genel olarak, endometriyal kanser gelişim riski 3 kat kadar artmıştır. Dolayısıyla, uzun süredir anovulasyon olanlar için, endometrial hiperplaziyi dışlamak için endometrial örnekleme gerekli bir önlemdir Endometrial biyopsi yapmak konusunda karar hastanın yaşına göre değil, ama karşılanmamış östrojen stimülasyon potansiyeline maruz kalma süresine bağlı olmalıdır. Belirgin bir halde artmış endometrial kalınlık (12 mm daha büyük) endometrial hiperplazi olasılığını düşündürmektedir, ancak normal kalınlık da tanıyı dışlamaz.⁹²

Östrojen-progestin içeren kontraseptifler, kronik anovulasyon ile ilişkili menstrüel anormallikler için en yaygın tedavidir, çünkü onlar düzenli döngüsel adet sağlayıp endometrial büyümeyi azaltmaktadırlar, böylece disfonksiyonel uterin kanamayı önleyecek ve aynı zamanda endometrial hiperplazi ve neoplazi gelişimi riski ortadan kalkacaktır. Östrojen-progestin kontraseptif kullanımını istemeyenler veya kontrendikasyonu olan hastalarda, aynı sonuç, tek başına siklik veya sürekli progestin tedavisi ile elde edilebilir. Bununla birlikte, progestin, aşağıda tartışıldığı gibi, hiperandrojenizm tedavisinde yardımcı olan östrojen-progesteron kontraseptif hapların diğer önemli bazı etkilerini yok eder. Metformin, PKOS'lu birçok kadında ovulatuvar menstrüasyon geri döndürmek için başka bir alternatiftir. Ancak, sonuçlar büyük ölçüde değişebilir ve tedavi 6 ay kadar sürebilir.⁹³

HİRSUTİZM

Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur. Hirsutizm gelişmesi kandaki androjen düzeyinin yanısıra kıl foliküllerinin androjenlere karşı genetik duyarlılığına da bağlıdır. Hirsutizm, obez anovulatuvar kadınlarda daha sık görülür, çünkü serbest androjen düzeyleri VKI ile artar, insülin direncine ve hiperinsülinemiye bağlı aynı zaman da insülinin ve androjenlerin hepatik SHBG üretimi üzerine kombine inhibitör etkilerine bağlıdır. Cilt ve saç hastalıkları hem fiziksel hem de psikolojik olarak çok yıpratıcı olabilir

Hafif fokal hirsutizm, kozmetik önlemler ile (tırış, ağda, kıl dökücü) etkin bir şekilde tedavi edilebilir, ama hirsutizm şikayetiyle gelen hastalar, çoğu zaten bir ya da daha fazla yöntem kullanmaktadırlar ve tedavi ihtiyaçları vardır. Tıbbi tedavi seçenekleri öncelikle östrojen-progestin içeren kontraseptifler ve antiandrojenler (örn. spiranolaktone) içerir. Östrojen-progestin içeren kontraseptifler hirsutizm için etkili bir tedavi yöntemidir, çünkü bu tedavi öncelikle LH-bağımlı over androjen üretimini baskılıyorlar ve hepatik SHBG üretimini artırırlar.^{121, 116} Bazı bilim adamları, bazı çalışmalarda insülin duyarlılığında orta derecede düşüşüne neden olmasından dolayı PKOS'lu kadınlarda östrojen-progestin içeren kontraseptiflerin kullanma mantığını ve güvenliğini sorguluyorlar. Ancak, mevcut olan toplam kanıtlar, insülin direnci olup veya olmaksızın PKOS'lu kadınlarda onların güvenliğini desteklemektedirler. Antiandrojenler hirsutizm tedavisi için etkili bir yöntemdir, ancak genellikle beklenmeyen gebelikte erkek fetusta olumsuz bir seksüel gelişimin etkileyebilene potansiyeline sahip olduğu için, östrojen-progesteron içeren kontraseptifler ya da başka güvenilir bir diğer yöntem (örn. rahim içi araç) ile kombinasyon halinde kullanılması gerekir. Seçenekleri, spiranolakton (50-100 mg günde iki kez), siproteron asetat (12, 5-100 mg günlük veya progestin içeren oral kontraseptif kombinasyonu ile) ve flutamid (62.5 mg günlük) gibi İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar (metformin, tiazolidinedionlar) PKOS'lu kadınlarda dolaşan insülin ve androjen seviyelerini azaltmalarına rağmen, 9 plasebo-kontrollü çalışma da içeren sistematik bir derlemede bunların hirsutizm tedavisinde önemli bir faydası olmadığı sonucuna varılmıştır, ve endokrin derneği tarafından yayınlananlar, bu ilaçların hirsutizm tedavisinde kullanımlarını önermemiştir.

İNFERTİLİTE

Kronik anovulasyon infertilitenin en sık görülen nedenlerinden birisidir. PKOS'lu kadınlarda, diğer faktörler, oosit kalitesi veya endometrium ve implantasyon anomalileri gibi, de katkıda bulunabilir.⁹⁴ Çocuk isteği olan infertil anovulatuvar kadınlar ovulasyon indüksiyonu için iyi adaydırlar.

Tercih edilen ilk ilaç genellikle klomifen sitrattir, En düşük etkili dozu belirlemek için ampirik bir arttırma şeklinde verilir (50-150 mg x 5 gün, siklüsün 3.-5. günü başlanır), klomifen tedavisi ile kümülatif gebelik oranı 3 indüklenen ovulatuvar siklüs sonrası yaklaşık %50dir ve tedavinin 6-9 siklüs sonrası %75'e yaklaşır.⁹⁵ Çoğul gebelik riski yaklaşık %5-8 arasındadır. Hastaların yaklaşık %20 si klomifen tedaviye dirençli olduğu kanıtlanmıştır bunların çoğunda şiddetli hiperandrogenizm veya obezite bulunmaktadır.

İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar(metformin, tiazolidinedionlar D-chiro-inositol)ile tedavi, PKOS olan bazı kadınlarda ovulasyon oranlarını arttırabilir. Metformin bu amaçla yaygın olarak kullanılmıştır, ancak cevap verecek olanları tahmin etmenin pratik bir yolu yoktur. Ön kanıtlara göre bir hepatik enzim serin-treonin kinazı (STK11) kodlayan bir genin polimorfizmine sahip olan kadınlarda metformine daha az yanıt vereceği düşündürmektedir. Açlık insülin konsantrasyonları ve glukoz: insülin oranları metformine yanıtı öngörmezler. Metformin klomifene yanıt veren hastalarda en etkili tedavidir.⁹⁶

2003 yılında PKOS'lu kadınlarda, metformin tedavisini içeren bir meta-analiz çalışmasının sonucunda, ovulatuvar fonksiyonu geliştirmek için metforminin etkinliği klomifen ile karşılaştırıldığında olumlu olduğu gösterilmiş.⁹⁷ Ancak, randomize çok merkezli çalışmalarda, iki ilacı tek başına ve kombine olarak karşılaştırdıklarında, klomifen metformine üstün bulundu, ve kombine tedavi bir anlamlı bir ek fayda sağlamamıştır.⁹⁸ Daha büyük denemelerde, klomifen metformine göre önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum oranı vermiştir (%22.5, %7.2 karşı) ve kombine tedavi sonuçlarında daha iyi değildir (%26.8). PKOS'lu klomifen dirençli anovulatuvar kadınlarda yapılan birkaç küçük çalışmada, kombine tedavi yalnız klomifen ile kıyaslandığında, ovulasyon ve artmış gebelik oranı saptanmıştır.⁹⁹ 2008'de yapılan metaanaliz de, 17 randomize çalışma dahil olmak üzere metformin ve klomifenin kombine tedavilerinin, tek başına klomifen tedavisine kıyaslanınca, kombine tedavide daha yüksek ovulasyon ve gebelik oranları elde ettiği gözlemlendi. Ama metformin ve klomifen ile kombine tedavi, tek başına klomifen ile elde edilen canlı doğum oranlarının artmasına dair hiçbir inandırıcı kanıt yoktur. Bu kombine tedavi, ovaryan drilling veya ekszojen gonadotropin tedavisi gibi birkaç seçeneği

olan kadınlarda mantıklı görünmektedir. Sınırlı kanıtlar, metformin ve roziglitazone ile kombine tedavi¹⁰⁰ veya klomifen ve roziglitazone ile kombine tedavi,²¹⁶ tek başına metformin tedavisinden daha etkin değildir. Özetle, klomifen PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk tercih edilen tedavi olması gerekir ve dirençleri kanıtlanmış olanlarda, metformin ve klomifen ile kombine tedavi overleri delmeden önce veya gonadotropinler tedavisini başlamadan önce değerlendirilmeyi hak eder.

Gebelikte metformin tedavisinin majör fetal malformasyonlar için herhangi bir risk artışı ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt olmamasına rağmen, gebelikte kullanımının güvenilirliği henüz kurulmuş değildir. Bazıları PKOS olan kadınlarda , düşük riskini azaltmak amacı ile, altta yatan metabolik bozukluklara bağlı olabileceğini düşünerek metformin kullanmayı öneriyorlar.¹⁰¹ Ancak yapılan büyük randomize çalışmalarda, metformin tedavisi alıp veya almayan kadınlarda düşük oranları arasında fark gözlenmemiştir.¹⁰¹ Gebelikte metformin tedavisi, PKOS olan kadınlarda gestasyonel diyabet ve diğer gebelik komplikasyonu gelişme riskini azaltmak için de kullanılması önerilmiştir.¹⁰² Bazı çalışmalarda, diyabetik kadınlarda hamilelik sırasında metformin ile tedavi, preklampsi prevalansında artma ve artmış perinatal mortalite ile ilişki olduğu gözlenmiş ancak diğer çalışmalarda bu ilişki gözlenmemiştir.¹⁰² Günümüzde, gebelik sırasında PKOS'lu kadınlarda rutin olarak metformin tedavisi tavsiye edilmez.¹⁰³

Ekzojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu oldukça etkilidir, ama çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromunun (OHSS) intrinsik risklerinden kaçınmak için, dikkatli izlenmesini gerektirir. Birçok kadın düşük doz ilaca oldukça hassastır ve nispeten dar bir terapötik aralık sergilemektedirler. Metformin tedavisi; PKOS'lu kadınlarda gonadotropinle-uyarılan ya da in vitro fertilizasyon sikluslarında, tedavi sonuçlarının iyileştirip iyileştirmediği belirsiz olmasına rağmen, kanıtlara göre OHSS için risk azalabilir. Lazer veya diatermi ile laparoskopik ovaryen drilling ayrıca PKOS'lu kadınlarda ovulasyon fonksiyonunun kazanmak için etkili olabilir, ancak ameliyat sonrası adnekslerde yapışıklıklara neden olma riski vardır ve yumurtalık rezervini azaltabilir.' Metformin in ovaryan drilling ile elde edilen sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur.¹⁰⁴

METABOLİK BOZUKLUKLAR VE İLİŞKİLİ SAĞLIK RİSKLERİ

Kronik anovulasyonlu kadınların genellikle insülin dirençleri vardır ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için diğer risk faktörleri göstermektedirler. Bu gözlemler; PKOS'lu kadınların klinik yönetiminde risk azaltma stratejilerinin dahil edilmesine büyük bir dikkatle odaklanmıştır.

İnsülin direnci kompensatuar hiperinsülinemi ile sonuçlanır ve bu da pankreas (β -hücre rezervinde progresif düşüşe neden olup, sonucunda tip 2 diabetes mellitusa neden olur PKOS olan kadınlarda, pankreas β -hücre disfonksiyonu, glukoz intoleransı belirginleşmeden önce bile ortaya konulabilir, ve glukoz intoleransından diyabete ilerleme oranında artış izlenir. PKOS'lu kadınların %10'unda 40 yaşında diyabet gelişir. Obezite insülin direncini artırarak riskte artmaya neden olur. Genellikle, PKOS olan kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişme riski, PKOS olmayan yakın yaşta kadınlar; göre bu risk 3 ila 7 kat artar.^{99,100}

PKOS'lu kadınlarda, kardiyovasküler hastalık insidansında artış için kesin kanıtların eksik olmasına rağmen, bilinen risk faktörlerinin sıklığı önemli ölçüde artmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir, bu da C-reaktif protein, interlökin-6, lökosit ve diğer inflamatuvar belirteçlerin yükseklikliği ile yansır.¹⁰⁵ Hiperinsülinemi hipertansiyon ile de ilişkilidir. tPA ve ürokinaz'ın temel inhibitörü olan PAI-1'i artırmak suretiyle fibrinolyze inhibe eder.¹⁰⁶ Yüksek androjen düzeyleri, artmış LDL-kolesterol'e neden olur ve altta yatan insülin direncini kötüleştirir. Dolayısıyla, PKOS'lu kadınların birçoğunda dislipidemi gelişir, azalmış HDL-kolesterol artmış toplam ve LDL-kolesterol ve trigliserid seviyeleri saptanabilir. Çoğunda da santral obezite mevcuttur, metabolik sendrom tanısı için kriterleri karşılamaktadırlar, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadırlar.

Geçmişte X sendromu olarak bilinen metabolik sendrom, yakın ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinden oluşur, çeşitli çalışmalar da PKOS olan kadınlarda metabolik sendrom prevalansının arttığını gözlenmiştir. Metabolik sendrom için çok sayıda farklı tanım önerilmiştir, glukoz metabolizma anormallikleri (insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diyabet), santral obezite ve kardiyovasküler risk faktörlerine (hipertansiyon, artmış trigliserid, düşük HDL kolesterol) göre değişmektedir.¹⁰⁷ 2005 yılında uluslararası Diyabet

Federasyonu (IDF) tarafından önerilen tanımlardaki farklılıkları uzlaştırmak için ve tüm popülasyonlarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski olanların belirlenmesi için faydalı olacak bir uzlaşma tanımı üretmek üzere çalıştı ve aynı zamanda karşılaştırmalı uzun vadeli çalışmalara izin verdi.²²⁶ IDF tanımına göre santral obezite (bel çevresi olarak tanımlanan) metabolik sendromun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir, çünkü bel çevresi ile kardiyovasküler hastalık ve sendromun diğer bileşenlerinin arasındaki bağı güçlü kanıtlar desteklemektedir ve büyük olasılıkla santral obezite, metabolik sendromun patofizyolojik kaskada da erken bir adımdır. Genel olarak, metabolik sendrom tanısı aşağıdaki beş klinik özelliklerden üçünü içermesi gerekmektedir.¹⁰⁸

- Artmış bel çevresi (>88 cm)
- Artmış kan basıncı (>130 mmHg sistolik; >85 mm Hg diyastolik)
- Artmış trigliserid (>150 mg/dL)
- HDL-kolesterol düşüklüğü (<50 mg/dL)
- Artmış açlık glukoz (>100 mg/dL) veya önceden tanısı kurulmuş diabetes mellitus

PKOS patofizyolojisinde, insülin direncinin merkezi rolü ve potansiyel uzun vadeli sağlık sonuçları hakkındaki bilgimizle diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmayı amaçlayan insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar ve diğer ilaçların faydaları büyük dikkatle incelenmiştir

Metformin, bir biguanid oral insülin duyarlılaştırıcı ajandır ve şu anda tip 2 diyabet tedavisi için dünyada en yaygın olarak kullanılan ilaçtır. Metformin, hepatik glukoz üretimini azaltır, bağırsak glukoz emilimini azaltır, çevresel insülin duyarlılığını artırır ve lipolizi inhibe eder. Bu da dolaşan serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarını azaltır ve aynı zamanda karaciğerdeki glukoneojenezi azaltmaya yardımcı olur. Metforminin çalışma mekanizması tam olarak net değildir, ancak karaciğer ve iskelet kaslarında adenosin monofosfat ile aktive protein kinaz yolunun aktivasyonu içermektedir.

Metformin hem regüler hem de uzun etkili formunda kullanılabilir ve uzun etkili form daha az mide-bağırsak yan etkileri ile ilişkili olabilir (bulantı, kusma, ishal, kabızlık, şişkinlik, reflü, hazımsızlık, metalik tat). Tolerans artırmak için ve yan etkilerini azaltmak amacı ile, genellikle metformin tedavisinin düşük dozda (250-500 mg/gün) başlanması önerilmektedir istenen doza ulaşana kadar 4-6 haftalık aralar ile yavaş yavaş artırılabilir, ilaç aynı zamanda bağırsaktan vitamin B12 emilimine engel olur, böylece hastalar vit B12 eksikliğine belirtilerine karşı uyarılmaları gerekir. Burda; uyuşma, parestezi, makroglossi, hafıza kaybı, davranış değişikliği,

pernisyöz anemi gibi semptomlardır. Laktik asidoz, metformin tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Ancak bu nedenle ilaç böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve alkol kullananlarda verilmemelidir.¹⁰⁹

Çok sayıda çalışmada PKOS'lu kadınlarda çoğunda 1500 ile 2000 mg/gün arasındaki dozlarda metforminin yararı gözlenmiştir. Genel olarak, metformin tedavisi insülin duyarlılığını artırır, vücut ağırlığını ve VKI azaltır ve kan basıncı ve LDL-kolestrolu azaltıyor 31 çalışmanın meta analizinde metforminin insülin duyarlılığın %20 artırdığı, vücut ağırlık ve BMI'i %3-5 azalttığı, açlık kan şekerini %5 azaltmıştır. HDL-kolestrolun arttırdığı, trigliseridi %10 azalttığı diabet riski yüksek hastalarda insülin direnci ne kadar şiddetli olursa olsun metformin ile zayıf, kilolu ve obez hastalarazalır. Kilo kaybı metformin etkisini artırır. Metformin insülin direncini ile ilişkili kronik inflamasyonun düşük düzeyini yansıtan C-reaktif protein ve çözünür vasküler hücresel adezyon molikülerinin seviyesini azaltır (sVCAM). İndirekt kanıtlar: PKOS'lu kadınlarda metformin; vasküler endotelial fonksyon ve koroner akım hızını arttırabilir.

Tiyazolidindionlar insülin duyarlılık arttıran başka bir ajandır, PKOS'lu kadınlarda insülin direncini düzeltmek için kullanılır. Bunlar rosiglitazon, pioglitazon ve daha önce bulunan troglitazondur (karaciğer toksisitesi ile ilgili kaygılar piyasadan çekildi). Tiyazolidindionlar, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama için sentetik agonistlerdir (PPAR γ), bu da protein, karbonhidrat, lipid metabolizmasında yer alan genlerin düzenlenmesinde bir nükleer transkripsiyon faktörü olarak görev yaparlar (serbest yağ asitler ve eikosanoidler doğal reseptör ligandlar). PKOS'lu kadınlar içeren çalışmalarda troglitazon ile tedavi insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını artırdığını doza bağlı bir şekilde düzeltmiştir. Benzer gözlemler PKOS'lu kadınlarda rosiglitazon ve piyoglitazon etkisini inceleyen çalışmalarda da ortaya çıkmıştır. Ancak tiyazolidindion ile genel deneyimler oldukça sınırlıdır ve kardiyak komplikasyonlar ile ilişkilidir. Metformin, tiyazolidindionlardan daha fazla insülin duyarlılığını artırır ve PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlaştırıcı ajan olarak tercih edilmelidir.¹¹⁰

PKOS'lu kadınların tedavisinde östrojen-progestin içeren kontraseptiflerin yararları tartışmasız olmasına rağmen, genellikle PKOS'lu kadınlarda sık gözlenen metabolik anormalliklerin düzeltilmesinde yeri yoktur. Drospirenon içeren preparatlar, bazı sınırlı bir etkiye sahip olsalar da, diğer kanıtlara göre hatta antiandrojenik progestinler içeren östrojen-progestin kontraseptiflerin alta yatan kronik inflamatuvar durumu kötüleştirebileceği düşünülmektedir. Beklendiği gibi kombine tedavilerde daha kapsamlı bir şekle yönelmiştir. Bunlar östrojen-progesteron içeren kontraseptifler, metformin, düşük doz metformin (850

mg/gün) ve östrojen-progesteron içeren kontraseptif veya içermeyen anti-androjenlerden oluşur. Bir östrojen-progesteron içeren kontraseptif alan kadınlarda, metformin ilave insülin direncini artırır ve ayrıca hiperandrojenizmi azaltır. Düşük doz metformin (850 mg) ve antiandrojen (flutamid, 62.5 mg) kombinasyonu, vücut kompozisyonun (yağ kaybı ve zayıf kitle kazandırır) ve lipid düzeylerini düzeltir ve adiponektin düzeylerini yağ dokusu salgılanan ve glukoz ile yağ asidi metabolizmasını regüle eden anti-enflamatuar proteindir. Bir östrojen-progestin kontraseptif ve antiandrojen ile kombine tedavinin benzer etkilere sahiptir, metformin ayrıca tedavi rejiminin ilave edilir ise, rejim daha fazla geliştirilmiş olacaktır. Genel olarak, bu gözlemlere göre PKOS eşlik eden metabolik anormalliklerin spektrumu ergenlerde düşük doz metformin ve antiandrojen ile tedavi edilerek ve genç kadınlarda östrojen-progestin kontraseptiflerin eklenmesiyle önemli ölçüde geliştirilmiş olabilir. En azından teoride, metformin ve antiandrojen ile alternatif veya adjuvan tedavi çok çekici gelecektir, çünkü bu anormallikleri düzeltebilir veya değiştirebilir “yukarıya akış” ve bunların kötü sonuçlarını önler “aşağıya akış”. Bu kombine tedavi rejimleri ile deneyim hala sınırlıdır, ama bu rejim giderek büyümektedir, bu da klinik uygulamada yolunu bulacak anlamına gelir.

Dislipidemi PKOS olan kadınlarda sık görülür, birçoğunda azalmış HDL-kolesterol ve artmış LDL-kolesterol ve trigliserid izlenmektedir. Çünkü metformin tedavisinin lipid düzeyleri üzerine herhangi bir önemli veya tutarlı etkisi yoktur. İlgiler statin ile tedavinin yararlarına doğru dönmüştür. PKOS’lu kadınların karıştığı ilk klinik araştırmada, lipid profili, oral östrojen-progestin ve simvastatin (20 mg) ile birlikte tedavi olan hastalarda sadece oral kontraseptif alanlara kıyaslanınca, daha fazla düzelme göstermiştir. Ayrıca simvastatin alan hastalarda sistemik inflamasyon belirteçleri ve endotel fonksiyonu düzelmesi izlenmiştir ve serum testosteron düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır. Plasebo-kontrollü çalışmalarda, atorvastatin tedavisinin serum testosteron, C-reaktif protein, insülin direncinde anlamlı bir azalma ve lipid profillerinde düzelme ile sonuçlanmıştır. Simvastatin ve metformin etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, iki ilaç benzer bir ölçüde testosteronda azalma ve sistemik inflamasyon belirteçleri ve endotel fonksiyonda düzelme gösterdi, ancak lipid profili ve insülin duyarlılığının sadece simvastatin kullananlarda geliştirilme gözlemlendi; kombine tedavi sonuçları, tek başına simvastatin ile tedavi edilenlerden farklı değildi.¹¹¹

Statinler öncelikle kendi etkilerini kolesterol sentezinde mevalonat yolu içinde hız sınırlayıcı aşamasına yol açan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibe ederek gösterirler. Statinlerin testosteron konsantrasyonu üzerine etkileri, mevalonat yolunun ürün azalma durumu ile ilgili olabilir (kolesterol dahil olmak üzere) veya insülin proliferatif

görevine aracılık yapan mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yolunun inhibisyonu, veya övlerlerde steroidogenezi düzenleyen diğler mekanizmalar ile yaparlar. Statinlerin PKOS'lu diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişirme riski olan kadınların tedavisi için umut verici yeni bir yaklaşım sunabilir. Ancak, statinlerin teratojenik olabileceğini ve gebelikte kontrendike olduğunu vurgulamak çok önemlidir.¹¹²

METFORMİN TEDAVİSİNİN ENDİKASYONLARI

Kronik anovulasyon ve PKOS'a en iyi tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. Yıllardır iyi nedenlerden dolayı hemen gebe kalmak istemeyen kadınlar için standart tedavi östrojen-progesteron içeren kontraseptiflerdir. Ancak ana rolün insülin direnci olduğu PKOS da kısıtlı sayıdaki kanıt östrojen-progesteron içeren kontraseptiflerin insülin direncini arttırabildiğini ve bu tarz bir tedavinin uzun dönemde diyabet ve kalp hastalıkları için predispozan faktörleri olan kadınlarda artmış risk ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.¹¹³

PKOS'lu zayıf veya obez kadınlarda insülin direncinin esas olduğu ve PKOS'lu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevelansının arttığı hakkında şüphe yok. Zayıf hastalarda, insülin direnci endojen fakat az anlaşılmış, obez hastalar ise ek metabolik hastalık yükleri taşırlar. Aynı zamanda insülin direnci ve PKOS'un hipertansiyon gelişimi, hiperlipidemi ve kalp hastalıkları için risk faktör ve markerları için artmış risk ile ilişkili olduğundan şüphe yoktur.¹¹⁴

Bazı çalışmalar östrojen-progesteron içeren kontraseptiflerin insülin duyarlılığını azalttığını gösterirler. Özetle; östrojen-progesteron içeren kontraseptiflerin insülin direnci ve glukoz toleransı üzerine etinil estradiol dozu, progesteron dozu ve tipi ile ve fenotip ile çeşitli etkileri mevcuttur ve genellikle klinik olarak önemli değildir. Spesifik olarak PKOS'lu kadınlarda tip 2 diyabet gelişim riski için yapılmış geniş araştırmalar yoktur. Sağlıklı kadınlarda yapılmış çalışmalar geçmişte östrojen-progesteron içeren kontraseptif kullanmış veya halen kullanmakta olan kadınlarla hiç kullanmamış kadınlar karşılaştırıldığında artmış risk olduğunu gösteriyor ancak bu artış anlamlı değildir. Östrojen-progesteron içeren kontraseptifler insülin duyarlılığını veya glukoz toleransını bazı açılardan bazı kadınlarda azaltıyor olabilirler ancak ilişkili olan PKOS'lu kadınlarda riskin esas olarak artmış olduğu ve altta yatan insülin direncinin ispatlanmamış olduğunu gösteriyorlar.

ATEROSKLEROZUN MOLEKÜLER VE SELLÜLER BİYOLOJİSİ

Kesin ve belirli bir etyolojisi olmamakla birlikte çeşitli faktörlerin ateroskleroz etyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Bunların başında enfeksiyon ajanları (Chlamydia pneumoniae gibi), genetik herediter özellikler (homosistinemi, ACE genotipi gibi), hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, tütün kullanımı, sedanter yaşam, şişmalık, kişilik yapısı gibi etkenler gelir. Aterosklerozun gelişimini düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve lipoprotein (a) artışı hızlandırırken, yüksek dansiteli lipoproteinlerin artışı (HDL) inhibe eder. Aterosklerotik sürecin başlamasındaysa plasma bileşimindeki bozukluklar, trombosit, lenfosit ve monositlerle endotel hücrelerin arasındaki on yıllarca sürebilen etkileşimlerin baş rolde olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik süreçte çeşitli nedenler, lökosit ve düz kas hücrelerinin subendotelyal alana gelerek çeşitli sitokinler ve mitojenlerin (PDGF= trombosit kökenli büyüme faktörü, gibi) etkisi altında proifere olmasına yol açmaktadır (Büyüme faktörleri de denen bu faktörlerde uygunsuz bir artış ve salınım olduğu bildirilmiştir.). Gelişmekte olan plakta lipoproteinlerden ve bunların okside formlarından zengin bir birikimin oluşması, hem doğrudan damar duvarının yapısal ve fonksiyonel özelliklerini bozmakta, hem de monosit ve ilgili hücrelerin aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar bir sürecin aktive olmasına yol açmaktadır. Sonuçta dolaylı yoldan da endotel ve vasküler duvar fonksiyonlarının bozulmasına yol açarlar. En erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup daha sonra bu bölgeelrde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlarda sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür/ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir.

Aterosklerozun oluşumunda geçerli olan teoriler:

- 1- Zedelenme (injury) cevabı hipotezi: Endotel harabiyeti veya fonksiyonlarında bozulmanın tetiklediği olaylarda aterosklerozun gelişmesi
- 2- Klonal teori: Bir düz kas hücre klonunun yavaş ve neoplastik büyümesi ateroskleroza başlatan primer olaydır.
- 3- İnfeksiyon teorisi: C.pneumoniae (endotel içinde gösterilmiştir) veya virusler (Herpes virüsler gibi) gibi infeksiyon ajanları aterosklerotik sürecin primer olaylarının başlatmaktadır.

Günümüzde en çok desteklenen teoriler zedelenme ve infeksiyon teorileridir. Aslında her iki teoride de inflamatuvar reaksiyonları indükleyen olaylar zinciri içinde gelişen bir sürecin

olduğuna dikkat çekilmektedir. İmmünohistopatolojik çalışmalarla, bu sürecin akut ve kronik inflamatuvar cevaplarla uyumlu yanları olduğu vurgulanmaktadır. Mekanik ve metabolik travmalar dışında, kronik inflamasyonun başta gelen etken ve tetikleyicileri olarak okside-LDL-kolesterol ve Chlamydia'lar gösterilmektedir. Ancak ateroskleroza anlamakta ve tedavisinde, henüz katedilmesi gereken çok uzun bir yolumuzun olduğu açıkça görölmektedir.

Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

Aterosklerozun gelişim evreleri ve tipleri AHA (Amerikan Kalp Cemiyeti) tarafından 1995 yılında yukarıdaki tabloda özetlendiği gibi yapılmıştır.

Epidemiyoloji ve epidemiyolojik risk faktörleri

Aterosklerotik hastalıklar halen ölkemizde ve gelişmiş ölkelerde birinci sıradaki ölüm sebebi olarak yer almaktadır. Bu ölkelere baktığımızda A.B.D.'de 60'lı yıllardan beri epidemiyolojik faktörlerin düzeltilmesine ve tedavide sağlanan ilerlemelere bağlı olarak mortalitede azalma izlenirken, Amerikan tarzı yaşamın yaygınlaştığı gelişmekte olan ölkelerde giderek morbiditesinde ve mortalitesinde artma meydana gelmektedir. Ölkemizde de aynı eğilim görölmektedir. 1996 yılında ateroskleroz riskinde rolü olan etkenler açısından halkımızın durumu řu şekilde nitelenmiştir (TKD-1996 Koroner Arter Hastalığından korunma kılavuzu).

- 6 milyon vatandaşımızda 200-239 mg/dl arasında kolesterol yüksekliği mevcut,
- 2 milyon vatandaşımızda 240 mg/dl' nin üzerinde kolesterol yüksekliği mevcut, halkın HDL düzeyi düşük ve trigliserid düzeyi yüksek
- Fizik aktivite alışkanlıkları eksik bir toplum
- Erkeklerde aşırı sigara tüketimi görölmekte
- Kadınlarda 40 yaşından sonra şişmanlama ve diabet eğiliminde artış mevcut
- Hipertansiyon sıklığı yüksek

(Toplumumuzun bu durumu nedeniyle , biz hekimlerin üzerine düşen görevlerden birinin, bu sorunların ortadan kaldırılmasına yönelik çaba ve çalışmalara katılmak, politikaların saptanmasında gerekirse danışman, gerekirse eğitmen ve de gerekirse kişisel tutum ve davranışlarıyla örnek bir insan olarak yer almak olduğu vurgulanmaktadır.).

Aşağıdaki tabloda epidemiyolojik risk faktörleri kısaca özetlenmiştir.

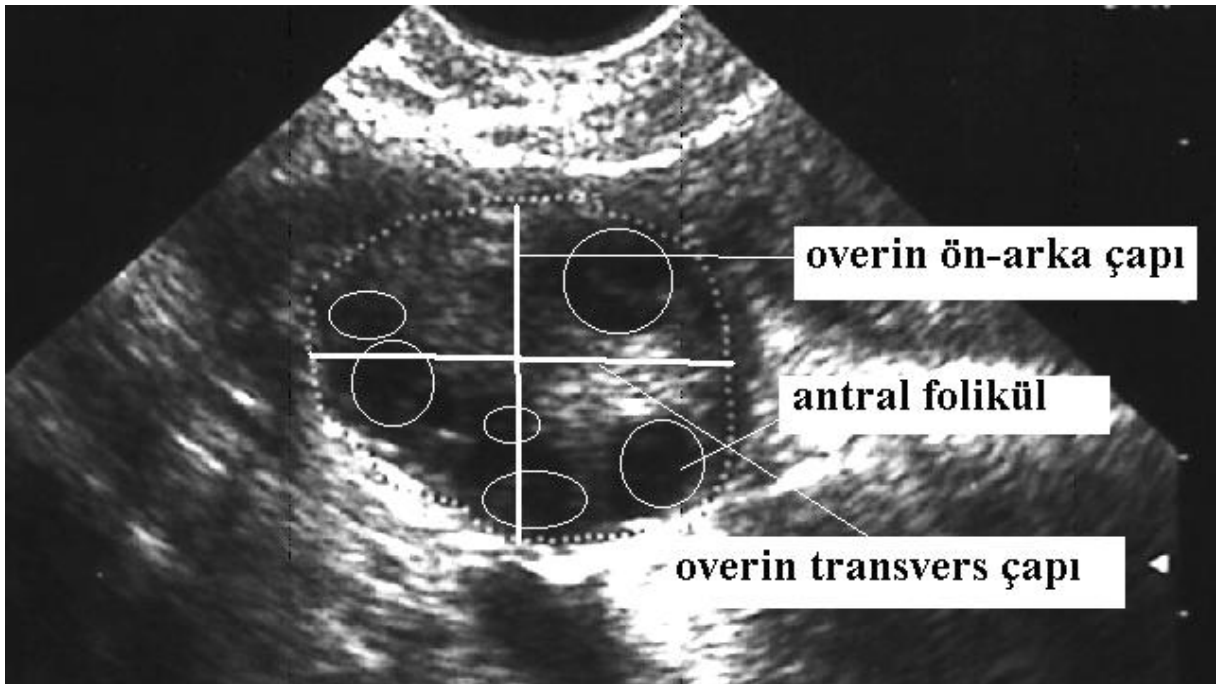
Etkilenebilen veya değiştirilebilen risk faktörleri	Etkilenemeyen risk faktörleri
- Dislipidemiler (LDL, HDL, Lipoprotein (a) - Hipertansiyon - Diabetes mellitus - Metabolik sendrom (obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi + buna bağlı rahatsızlıklar (HT/D.mellitus/dislipidemi gibi)) - Obesite - Hiperfibrinojenemi - Hiperhomosist(e)inemi - Tütün kullanımı - Fiziksel aktivite azlığı - Stres - Tip A kişilik (Gururlu/kibirli, hektik, agresiv)	- Ailesel predispozisyon - Yaş (erkeklerde ≥ 45, kadınlarda ≥ 55 veya menopoz) - Erkek olmak

ARAŞTIRMANIN MATERYAL VE METODU

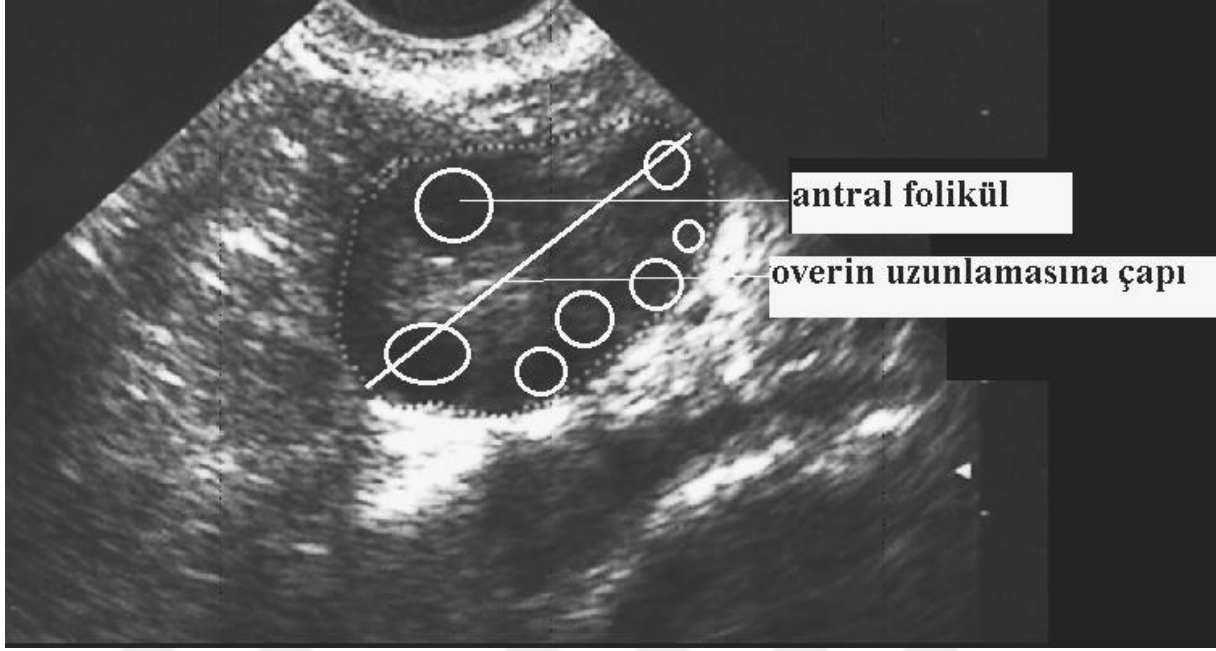
Araştırmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve yapılan incelemeleri sonucunda PCOS'u tanısı alan, 18-35 yaş arasındaki 200 hasta ile yine aynı polikliniğe adet adüzensizliği dışında bir şikayetle başvuran, ek sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan ve yapılan incelemeler sonucunda da PCOS'u tanısı dışlanan, 18-35 yaş arasındaki normal sağlıklı bayanlar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm olgular ekte sunulmuş olan hasta bilgilendirme formunu okuyup ve yine ekte sunulmuş olan çalışmaya katılma onam formunu imzalamışlardır.

Polikistik over sendromu tanısı 2003 Rotterdam kriterlerine göre belirtilenlerden en az ikisinin varlığında konulacaktır; 1) oligo- [yılda altı veya daha az adet] veya amenore [altı aydan daha uzun süreli adet olamama], 2) klinik hiperandrojenizm [hirsutizm, akne veya androjenik alopesi varlığı] veya hiperandrojenemi [serum androjenleri olan testosteron veya

dehidroepiandrostenedione sülfat düzeylerinde artış], 3) ultrasonografik olarak polikistik over varlığı [her bir overde çapları 2-9 mm arasında değişen 12 veya daha fazla follikül varlığı ve/veya 10 mm'nin üzerinde artmış yumurtalık hacmi] (8). (resim 4 a, b) Hastaların bazal folliküler dönem (adetin 2-4. günü) hormon profilleri (FSH, LH, E2 [östradiol], total ve serbest testostosterone, androstenedione, dehidroepiandrostenedion sülfat [DHEA-S], seks hormon bağlayıcı globülin [SHBG], prolaktin, TSH, serbest T3 ve serbest T4) düzeyleri, hemoglobin A1c (HbA1c), kan lipid profili (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserit), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, albumin, total protein, LDH, ürik asit), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinine), yüksek sensitiviteli CRP (hs-CRP), homosistein ve 75 gram oral glikoz yükleme testi (0, 60 ve 120. dakika değerleri) ile açlık insülin değerleri dosyalarından bakılmıştır. Folliküler dönemde (adetin 2-4. günleri arasında) yapılacak olan transvaginal ultrasonografi ile yumurtalıklardaki 2-9 mm arasında boyutları olan antral folliküllerin sayıları her bir yumurtalık için ayrı ayrı kayıt edilecek, her iki over hacmi ayrı ayrı hesaplanacak (elipsoid formül ile her yumurtalığın uzunluk, genişlik ve yükseklik değerleri ölçülerek 0.523 sabiti ile çarpılarak hesaplanacaktır) ve kayıt edilecektir. Ayrıca uterus boyutları, endometrium kalınlığı da ölçülecek ve herhangi bir patoloji de yine hasta takip formuna kayıt edilecektir. Olgular ayakkabısız olarak ve üzerlerinde hafif giysilerle tartılacak (kg), boyları da yine ayakkabısız ve şapka/başörtüsüz,



Resim 4a



Resim 4b

Resim 4 a, b : Ultrasonografik olarak bir overin ön-arka ve transvers çapları ile içindeki antral foliküllerin görünümü (a) ile overin uzunlamasına çapının görünümü (b)

saçları düz topuzsuz olarak ölçülecektir (cm). Vücut kitle indeksi (BMI), vücut ağırlığı (kg) / boy² (cm²) formülü kullanılarak hesaplanacaktır. Bel çevresi, olgular ayakta ve normal nefes alır pozisyondayken kostal sınır ile iliak krest arasındaki bölgeden ve kalça çevresi de büyük trokanter seviyesinden ölçülecek ve cm olarak kayıt edilecektir. Sistolik ve diastolik kan basınçları hastalar oturur pozisyondayken ve en az 15 dakika dinlenmiş olarak, sağ koldan, hastanın kolu desteklenerek, manşon kalp düzeyinde duracak şekilde, manşonun alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olacak şekilde kola sarılarak, steteskop manşon altına sıkıştırılmadan ve serbest olarak dirsek çukurunda brakiyal arter üzerine yerleştirilerek ölçülecektir. En az iki dakika aralıklar ile üç defa ölçüm yapılarak ortalaması alınacaktır.

İnsülin direnci, HOMA-IR (insülin direncinin homeostaz model ile değerlendirilmesi) formülü kullanılarak, açlık kan şekeri (mg/dL) x açlık insülin (mU/mL) x 0.055/22.5 şeklinde hesaplanacaktır. Serbest Androjen Endeksi (FAI) ise, Testosteron (ng/mL) x 3.47 x 100/SHBG (nmol/L) formülü ile hesaplanacaktır. Hirsütizm varlığı ve düzeyi Ferriman-Gallwey skorlaması kullanarak belirlenecektir.

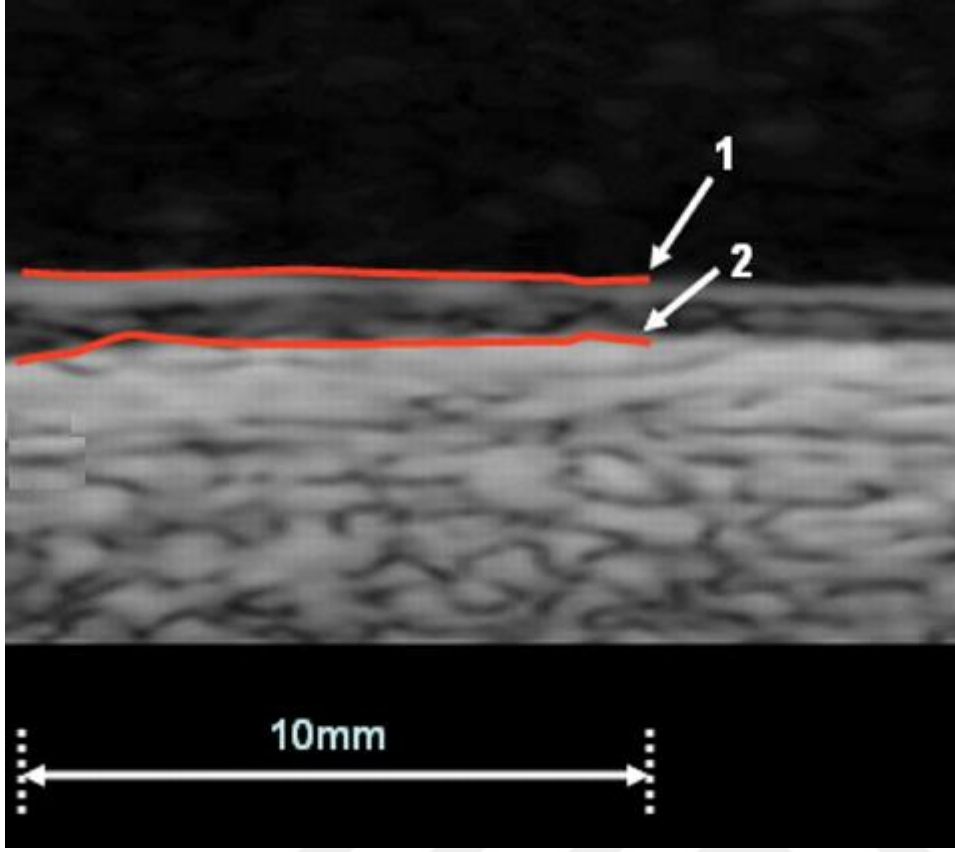
Karotid arter ultrasonografisi aynı deneyimli radyolog tarafından yapılacaktır ve radyolog hastanın PCOS durumuna kör olacaktır. Hastalar supin pozisyonda ve yüzleri incelemeyi yapan radyologun aksi yöne bakacak şekilde uzanacaklardır. Hem sağ hem de soldaki kommon karotid arterler uzunlamasına olarak karotid bifürkasyon proksimaline kadar görüntüleneceklerdir. Arteryal duvardaki iki parlak ekojenik çizgi intima ve media çizgileri olarak tanımlanmaktadır, karotid arterde plak olmamasına ve ölçüme plağın dahil edilmemesine özen gösterilecektir. Karotid intima-media kalınlığı, bu iki parlak ekojenik çizgi arası mesafe olarak tanımlanmaktadır. Bifürkasyona 1-2 cm ortalama 1,5 cm mesafeden beş ölçüm alınacak ve ortalaması yazılacaktır. İntima-media kalınlık ölçümleri sadece posterior karotid arter duvarından alınacaktır. (resim 5) Testlerde kullanılan;

Biyokimyasal Belirteçler;

Plazma glukoz düzeyi,HDL kolesterol,trigliserid,LDL kolesterol,HbA_{1c} düzeyi ölçümünde Roche Hitachi cobas c sistemleri (cobas c 311, cobas c 501/502) kullanılarak in vivo olarak ölçülmüştür.

Hormonal Belirteçler;

Serum FSH,LH,DHEAS(dehidroepiandrostenedion sülfat),E₂,SHBG,insülin,total serum testesteron düzeyi ölçümleri de elektrokemiluminens immunassay "ECLIA" elecsys ve cobas e (Roche Hitachi) immunolojik test analizörleri kullanılmıştır.



Resim 5 : B-mod ile karotid arter intima-media kalınlığının ölçümü. Bir numaralı ok lümen intima yüzeyini göstermektedir, media ile adventisya birleşimi ise 2 numaralı ok ile gösterilmiştir.

Radyolojik Ölçümler;

Tüm ovaryan total antral folikül sayısı ve volüm ölçümleri LOGIQ P5 ultrason sistemi ile karotis arter intima media kalınlık ölçümü ise Toshiba SSH-140A ultrason sistemi ve 7.5 lineer prob ile aynı şartlar altında ölçülmüştür

Tüm sonuçlar ortalama±standart sapma olarak belirtilecektir. Değişkenler arası ilişki Pearson's korelasyon testi ile değerlendirilecektir. Verilerin dağılımını değerlendirmek için tek-yönlü Kolmogorov-Smirnov testi kullanılacaktır. İki grup arası değerlendirme normal dağılım tespit edildiği için Student's t test ile yapılmıştır. Kategorik verilerin incelenmesi için ki-kare testi kullanılmıştır. Kontrol, PCOS, obez ve obez olmayanların bağımsız değişkenler üzerindeki etkisi değerlendirilirken iki-yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 (SPSS Inc. , Chicago , IL,USA) kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

İki grubun demografik özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1: PCOS ve Kontrol grubunun demografik dağılımı ve istatistiksel farkları			
	<u>PCOS</u> (n=100)	Kontrol(n=100)	P value
Yaş	24,84 ± 5,40	25,19 ± 4,53	0,620
BMI	25,88 ± 3,91	25,07 ± 3,89	0,142
Bel/Kalça oranı	0,67 ±0,04	0,70 ±0,05	<0,001
HDL	52,53 ± 15,30	60,42 ± 17,25	0,001
LDL	95,20 ± 25,62	81,66 ± 18,63	<0,001
Trigliserid	128,37 ± 37,93	125,89 ± 114,32	0,837
Kolesterol	200,05 ± 36,28	187,74 ± 36,07	0,017
Homosistein	10,04 ± 2,16	8,17 ± 2,00	<0,001
TA sistolik	106,14 ± 9,17	109,05 ± 9,66	0,028
TA diastolik	66,45±5,65	66,80 ±5,05	0,645
HbA ₁ C	5,55 ±0,34	5,42 ±0,32	0,010
AKŞ	79,97 ± 8,19	78,70 ± 7,27	0,247
İnsülin	16,14 ± 12,11	14,25 ± 11,19	0,251
HOMA-IR	3.22 ±2,53	2,76±2,19	0,176
Sağ CIMA	0,51 ± 0,12	0,43 ± 0,07	<0,001
Sol CIMA	0,51 ±0,12	0,43 ±0,07	<0,001
Ortalama CIMA	0,51± 0,12	0,43±0,07	<0,001

Tablo 2: PCOS grubundaki hastaların BMI 30 değerine göre parametrelerinin karşılaştırılması			
	BMI>30 n=25	BMI<30 n=75	P value
Yaş	25,32±5,12	24,68±5,52	0,610
FGS	17,44±5,20	17,65±5,75	0,870
Bel/Kalça oranı	0,69 ±0,04	0,66 ± 0,03	0,009
HDL	47,92 ± 12,49	54,07 ± 15,91	0,082
LDL	95,23 ± 23,02	95,20 ± 26,58	0,996
Trigliserid	139,32 ± 45,16	124,72 ± 34,78	0,096
Kolesterol	210,20 ± 40,83	196,67 ± 34,26	0,107
Homosistein	9,56 ± 2,43	10,20 ± 2,05	0,201
TA sistolik	107,8 ± 10,11	105,53 ± 8,84	0,287
TA diastolik	67,00 ± 5,20	66,27 ± 5,82	0,577
HbA _{1c}	5,72 ± 0,37	5,49 ± 0,31	0,002
AKŞ	78,84 ± 9,54	80,35 ± 7,72	0,428
İnsülin	19,18 ± 15,27	15,13 ± 10,79	0,149
HOMA-IR	3.80 ±3,10	3,02 ± 2,30	0,184
Sağ CIMT	0,53 ± 0,12	0,51 ± 0,12	0,481
Sol CIMT	0,53 ±0,12	0,51 ± 0,12	0,378
Ortalama CIMT	0,53 ± 0,12	0,51 ± 0,11	0,419
DHEAS	258,72 ± 110,32	303,24 ± 109,07	0,081
SHBG	78,99 ± 58,18	76,85 ± 60,89	0,878
FAI	2,80 ± 2,56	3,74 ± 3,59	0,232
Total Testosteron	40,04 ± 22,17	48,74 ± 23,16	0,103
Serbest Testosteron	1,67 ± 0,87	1,77 ± 1,09	0,686

Tablo:3PCOS grubundaki hasta parametrelerinin IR 2.5 değerine göre dağılım ve anlamlılık verileri

	IR >2,5 n=48	IR <2,5 n=52	P value
Yaş	24,10±5,30	25,52±5,46	0,192
BMI	26,23±4,10	25,55±3,73	0,386
Bel/Kalça oranı	0,67±0,03	0,67±0,03	0,782
HDL	53,29±17,23	51,83± 13,41	0,635
LDL	92,06± 23,04	98,11± 27,71	0,240
Trigliserid	126,62±36,02	129,99±39,90	0,661
Kolesterol	198,92 ± 35,23	201,10 ± 37,53	0,766
Homosistein	10,21 ± 2,16	9,89 ± 2,17	0,457
TA sistolik	106,56 ± 10,06	105,67 ± 8,34	0,630
TA diastolik	66,67±5,39	66,25±5,93	0,715
HbA ₁ C	5,57±0,33	5,52 ±0,34	0,520
AKŞ	81,80 ± 8,41	78,29 ± 7,69	0,032
İnsülin	23,54 ± 13,99	9,31± 2,32	<0,001
FGS	16,48±5,13	18,63±5,84	0,054
Sağ CIMA	0,53 ± 0,12	0,51± 0,12	0,124
Sol CIMA	0,49 ± 0,11	0,53 ± 0,12	0,057
Ortalama CIMA	0,49± 0,10	0,53±0,12	0,080
DHEAS	303,23±109,68	281,85±111,39	0,336
SHBG	78,14±55,79	64,72±55,79	0,896
FAI	3,92±4,10	3,12±2,51	0,238
Total Testosteron	43,72±23,21	49,20±22,93	0,238
Serbest Testosteron	1,72±0,77	1,77±1,23	0,824

*Korelasyon Tabloları

	ORTALAMA CIMT r
YAŞ	0,097
BMI	0,036
AKŞ	0,004
DHEAS	0,064
SHBG	0,163
TOTAL TESTESTERON	0,193
HDL	0,053
LDL	0,069
TOTAL KOLESTEROL	0,093
TRİGLİSERİD	0,096
HOMA-IR	0,061
HBA ₁ C	0,057
HOMOSİSTEİN	0,040
FGS	0,489**
SİSTOLİK TANSİYON	0,021
DİASTOLİK TANSİYON	0,131
BEL/KALÇA ORANI	0,060
FAI	0,012

** P<0,01

*P<0,05

	HOMA-IR R
YAŞ	0,74
BMI	0,067
AKŞ	0,274**
DHEAS	0,059
SHBG	0,073
TOTAL TESTESTERON	0,244*
HDL	0,024
LDL	0,111
TOTAL KOLESTEROL	0,025
TRİGLİSERİD	0,022
FAI	0,097

HBA ₁ C	0,136
HOMOSİSTEİN	0,044
FGS	0,008
SİSTOLİK TANSİYON	0,049
DİASTOLİK TANSİYON	0,091
BEL/KALÇA ORANI	0,152
ORTALAMA CIMT	0,061

** P<0,01

*P<0,05

	FAI r
YAŞ	0,032
BMI	0,163
AKŞ	0,069
DHEAS	0,275**
SHBG	0,546**
TOTAL TESTESTERON	0,387**
HDL	0,109
LDL	0,050
TOTAL KOLESTEROL	0,113
TRİGLİSERİD	0,078

HOMA-IR	0,097
HBA ₁ C	0,042
HOMOSİSTEİN	0,141
DİASTOLİK TANSİYON	0,032
BEL/KALÇA ORANI	0,029
ORTALAMA CIMT	0,012

** P<0,01

*P<0,05

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu ; insülin rezistansı, dislipidemi , androjen artışı ile kardiyovasküler sistemde risk artışı yaratan bir sendromdur.Kadın metabolik sendromu ve Sendrom XX olarak da bilinir, erken adölesan dönemde risk faktörleri ortaya çıkar ve subklinik ateroskleroz ve kardiyolojik hastalıkların gelişiminde rol oynar.Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar carotis arter intima media kalınlığının bu kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olduğunu göstermiştir ve B mode ultrasonlarda ateroskleroz belirteci olarak görülmektedir.Biz de çalışmamızda karotis arter intima-media kalınlığının diğer biyolojik markerlar ile korele olarak kardiyovasküler riski arttırdığını savunmaktayız. Obezite, insülin rezistansı ve hiperandrojenemi gibi metabolik anormallikler carotis arter intima –media kalınlığını arttıran risk faktörlerindendir. Biz de çalışmamızda karotis arter intima-media kalınlığını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda aradaki farkı anlamlı olarak yüksek bulduk. Talbott et al. yaptıkları çalışmada polikistik over sendromlu hastaları 45 yaş altı ve üstü olarak ayırdıklarında 45 yaş üstü hastalarda karotis arter intima-media kalınlığının artmış olduğunu ancak 45 yaş altı hastaları 15-30 yaş arası ve 30-44 yaş arası olarak ayırdıklarında herhangi bir anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise yaş grubu 18- 35 yaş arası bayanlardan oluşmakta ve yaş gruplarına bakılmaksızın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Bu farkında Ferriman Gallwey skorlama ile yakın ilişkili olduğu ve IR , dislipidemi ve androjen yüksekliği ile ise ilişkili olduğu görülmüştür.

Yine çalışmamız da polikistik over sendromlu hastaları IR ve BMI göre sınıfladığımızda her iki grupta da anlamlı fark olduğu görülmüştür. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda 35 yaş altında karotis arter intima-media kalınlığında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bir fark gözlenmemiştir.

Orio ve ark.larının yaptığı çalışmada ise karotis arter IMT ile serbest androjen indeksi arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu da polikistik over sendromlu hastalarda hiperandrojenminin ileride ateroskleroza yol açabileceğini göstermektedir. Ancak bunun tam tersine yine aynı çalışma da serum DHEAS ve androstenedion düzeyleri ile CIMT arasında negatif korelasyon izlenmektedir. Vryonidou et al ve Meyer et al. ise polikistik over sendromlu hastalarda yüksek DHEAS konsantrasyonlarının ince intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğunu göstermiş ve yüksek serum DHEAS seviyelerinin kardiyoprotektif etkisi olduğunu savunmuşlardır. Buna karşılık bir başka çalışma da ise serum DHEAS düzeyi yüksek 900postmenopozal kadın incelendiğinde kardiyovasküler risk açısından koruyucu bir etki gözlenmemiştir. Yine bir başka çalışmada da 182 postmenopozal kadın incelendiğinde serum DHEAS düzeyi ile karotis arter intima-media kalınlığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise carotis arter intima-media kalınlığı ve Ferriman Gallwey skorlaması arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Serum DHEAS düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ferriman Gallwey skorlamasında hiperandrojenemiye yansıttığı göz önüne alındığında , hiperandrojeneminin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi sorgulanabilir. Literatürde hiperandrojenemi ve kardiyovasküler etki ile ilgili çok fazla yayın mevcut olmasada ileride yapılacak geniş çaplı çalışmalarla bu ilişki daha net olarak açıklanabilir.

İnsülin rezistansı da polikistik over sendromunun patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle obez polikistik over sendromlu hastalarda insülin rezistansında ve tip 2 diyabet oranında anlamlı bir artış izlenmektedir. Hong Kong’da yapılan bir çalışmada PCOS olan kadınlarda patogenezinde insülin rezistansı, abdominal obezite ve oksidatif hasarın hayati önem taşıdığından bahsedilmektedir. Chen ve ark.ları PCOS olan bayanlarda insülin rezistansının artmasına bağlı olarak zaman içinde GLUT-4 yapımında da aşırı bir artış olduğunu bununla metabolik regülasyon bozukluğunda önemli bir yeri olduğunu göstermiştir. Genç obez polikistik over sendromlu hasta grubunu sağlıklı bir grup ile karşılaştırmışlar ve sonucunda GLUT-4 üretiminin PCOS ‘lu hasta grubunda arttığını göstermiştir. GLUT-4un pek çok yolakta yer alması nedeniyle patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu anlıyoruz.Aynı şekilde Carvelho ve Ark.ları da insülin rezistansı olmayan grupta GLUT-4 üretiminin azaldığını göstermektedir. Bununla birlikte PCOS ve obezitenin birlikte glukoz toleransını

etkilediği görülmüştür. Burghen ve ark.ları ise hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi arasında pozitif bir korelasyon göstermişlerdir. Hepimizin bildiği HAIR-AN Sendromu da hiperandrojenemi, insülin rezistansı ve akantosis nigrikans parametrelerinden oluşmaktadır. Ayırıcı tanıda unutulmaması gereken bu sendromda görülen akantosis nigrikans bizim hiçbir hastamızda mevcut değildi. Bu birliktelik özellikle klinik tanıda önemli bir yere sahiptir. Paradisi ve ark.ları da insülin rezistansı ve endotelyal disfonksiyon arasında pozitif korelasyon göstermiştir. Ancak Mather ve ark.ları insülin rezistansı olan genç obez kadınlarda endotelyal fonksiyonu normal olarak göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise polikistik over sendromlu hastalarda HOMA-IR ile total testosteron ve açlık kan şekeri düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Ancak diğer çalışmaların aksine DHEAS düzeyi ve SHBG düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir. Yine aynı şekilde insülin rezistansı ve karotis arter intima-media kalınlığı arasında da bir fark bulunamamıştır. Bu durumu çalışmamızdaki yaş grubu ortalamasının diğer çalışmalara göre daha genç olmasına (ortalama:24.84), BMI oranının diğer çalışmalardan daha düşük olması (25.87) nedeni ile karotis arter intima-media kalınlığı arasında bir ilişki gösterilememiş olabilir. İnsülin rezistansı ayrıca Ferriman Gallwey skorlama sistemi ile de ilişki göstermekte ve bu ilişkinin eş zamanlı yüksek bulunan serbest ve total testosteron düzeylerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bir kardiyovasküler risk faktörü olan serum homosistein düzeyi de bazı çalışmalarda karotis arter intima-media kalınlığı ile pozitif bir korelasyon göstermesine rağmen bizim çalışmamızda ; polikistik over sendromlu hasta serum homosistein düzeyleri ile kontrol grubu serum düzeyleri arasında bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde bir enflamatuar marker olan ve polikistik over sendromlu hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede olduğu çalışmalarda gösterilen ve bunun polikistik over sendromlu hastalarda düşük seviyede enflamasyon olduğunu gösteren crp düzeylerinde de bizim çalışmamızda bir fark bulunamamıştır. Virginia Üniversitesinde yapılan çalışma da ise PCOS u olan bayanlarda daha sık görülen insülin rezistansı, bozulmuş glukoz tolereansı, obezite ,tip 2 diyabet ve dislipidemi; bu gruptaki kişilerde enflamasyonun göstegesini olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda PCOS'lu ve kontrol grubunda ki kişiler sigara içen ve içmeyen olarak ayırdığımızda sigara içenlerde crp düzeyinin yüksek olduğunu görmekteyiz.

Polikistik over sendromunda önemli bir parametre olan FAI(serbest androjen indeksi)'ne baktığımızda ise karotis arter intima-media kalınlığı ile arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir ancak serum SHBG , DHEAS, Total testosteron seviyeleri ile arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmektedir.

Polikistik over sendromunda diğerk dikkat çeken bir özellik de eslik eden dislipidemidir. bu dislipidemiye bağılı olarak zaman içinde insülin rezistansı ve diğerk faktörlerinde eklenmesiyle ateroskleroza zemin hazırlamakta, makrofaj köpük hücre kompleksleri oluşmaktadır. Çalışmalarda dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık arasında pozitif korelasyon gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda ise dislipidemi ve karotis arter intima-media kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Ancak PCOS ve kontrol grupları arasında trigliserid haricinde kolesterol, HDL, LDL değerkleri ve karotis arter intima-media kalınlığı arasında anlamlı fark izlenmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda polikistik over sendromu mevcut grupta insülin rezistansı, karotis arter intima-media kalınlığı ve dislipidemi miktarı yüksek gözlenmiş olup, polikistik over sendromu düşünölen yada tanısı konulan hastalar sadece jinekolojik açıdan ele alınmamalı , aynı zamanda koruyucu hekimlik adına kardiyovasküler risk açısından da takibe alınmalıdır.

REFERANSLAR

1. Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satioglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil Steril* 2010; 93: 1200-7.
2. Meyer ML, Malek MA, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2012; 18(2): 112-126.
3. Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril* 2009; 91:450-5.
4. Dandona P. Insulin resistance and endothelial dysfunction in atherosclerosis: implications and interventions. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 809–15.
5. Schacter M, Raziel A, Friedler S, Starssburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003;18:721–7.

6. Zhang YF, Yang YS, Hong J, Gu WQ, Shen CF, Xu M, et al. Elevated serum levels of interleukin-18 are associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2006;29:419–23.

7. Pamuk PO, Torun AN, Kulaksizoglu M, Ertugrul D, Ciftci O, Kulaksizoglu S, Yildirim E, Demirag NG. Asymmetric dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness in obese patients with polycystic ovary syndrome and their relationship to metabolic parameters. *Fertil Steril* 2010; 93: 1227-33.

8. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–7.

9. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, Van Gilder J, Chapler F, Dolan K, Granner D, Duello T, Harris C. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev* 1:295, 1980.

10. Seppala M, Ranta T, Hirvonen E. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. *Lancet* 1:229, 1976.

11. Corenblum B, Pairaudeau N, Shewchuk AB. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet Gynecol* 47:486, 1976.

12. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 75:692, 1992.

13. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 75:698, 1992.

14. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr., Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization, *J Clin Endocrinol Metab* 66:165, 1988.
15. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE, Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 82:2248, 1997.
16. Barnes RB, Lobo RA, Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation, *J Clin Endocrinol Metab* 61:779, 1985.
17. Berga SL, Yen SS, Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol (Oxf)* 30:177, 1989.
18. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC, Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone, *J Clin Endocrinol Metab* 85:4047, 2000.
19. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, Rosenthal IM, Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women, *J Clin Endocrinol Metab* 79:1328, 1994.

20. Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Abbott DH, Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 90:6630, 2005.
21. Xita N, Tsatsoulis A, Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies, *J Clin Endocrinol Metab* 91:1660, 2006.
22. Nappi C, Meo R, Di Carlo C, Estraneo A, Bilo L, Reduced fertility and neuroendocrine dysfunction in women with epilepsy, *Gynecol Endocrinol* 8:133, 1994.
23. Siiteri PK, MacDonald PC, Role of extraglandular estrogen in human endocrinology, in *Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology*, S.R. Geyer, E.B. Astwood, and R.O. Greep, Editors. 1973, American Physiology Society: Washington, DC. p. 615.
24. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C, Androgen and estrogen dynamics in hyperthyroidism, *J Endocrinol* 95:105, 1982.
25. Longcope C, Abend S, Braverman LE, Emerson CH, Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women, *J Clin Endocrinol Metab* 70:903, 1990.
26. Tahboub R, Arafah BM, Sex steroids and the thyroid, *Best Pract. Res Clin Endocrinol Metab* 23:769, 2009.

27. Narasaka T, Moriya T, Endoh M, Suzuki T, Shizawa S, Mizokami Y, Matsuoka T, Sasano H, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and dehydroepiandrosterone sulfotransferase in the human liver, *Endocr J* 47:697, 2000.
28. Goldzieher JW, Axelrod LR, Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease, *Fertil Steril* 14:631, 1963.
29. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A, Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia, *J Clin Endocrinol Metab* 65:499, 1987.
30. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS, Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients, *Clin Endocrinol* 30:459, 1989.
31. Franks S, Polycystic ovary syndrome, *New Engl J Med* 333:853, 1995.
32. Bates GW, Whitworth NS, Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women, *Fertil Steril* 38:406, 1982.
33. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L, Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss, *J Clin Endocrinol Metab* 68:173, 1989.
34. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ, Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women, *Fertil Steril* 61:598, 1994.

35. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ, Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone, *J Clin Endocrinol Metab* 84:1470, 1999.
36. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R, Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078, 1998.
37. Fogue E, Massabuau G, L'ovaire et kystes., *Rev Gynecol Chirurg Abdom* 14:97, 1910.
38. Stein IF, Leventhal ML, Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J Obstet Gynecol* 29:181, 1935.
39. Speert H, *Obstetrics & Gynecologic Milestones Illustrated*. 1996, New York: The Parthenon Publishing Group.
40. Hughesdon PE, Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis", *Obstet Gynecol Survey* 37:59, 1982.
41. Hull MGR, Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies, *Gynaecol Endocrinol* 1:235, 1987.
42. Chang RJ, Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease, *Seminars Repro Endocrinol* 2:244, 1984.
43. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A, Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 70:699, 1999.

44. Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L, Basal and dynamic hormonal responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and low dehydroepiandrosterone sulfate levels, *Am J Obstet Gynecol* 165:535, 1991.
45. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Lobo RA, Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 66:354, 1996
46. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, Forcacci M, Bolzani R, Flamigni C, Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol* 28:93, 1988.
47. Wajchenberg BL, Achando SS, Mathor MM, Czeresnia CE, Neto DG, Kirschner MA, The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization, *Fertil Steril* 49:56, 1988.
48. Fauser BC, Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome, *Gynecol Endocrinol* 8:75, 1994.
49. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertil Steril* 91:456, 2009.
50. Geist SH, Reaction of the mature human ovary to antuitrin-S., *Am J Obstet Gynecol* 26:588, 1933
51. Keettel WC, Bradbury JT, Stoddard FJ, Observations on the polycystic ovary syndrome., *Am J Obstet Gynecol* 73:954, 1957.

52. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J, The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system., *J Clin Endocrinol Metab* 18:1202, 1958.
53. Ingersoll FM, McArthur JW, Longitudinal studies of gonadotropin excretion in the Stein-Leventhal syndrome., *Am J Obstet Gynecol* 77, 1959.
54. Taymor ML, Barnard R, Luteinizing hormone excretion in the polycystic ovary syndrome., *Fertil Steril* 13:501, 1962.
55. Yen SS, Vela P, Rankin J, Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 30:435, 1970.
56. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F, Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 57:1320, 1976.
57. Balen AH, Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 8 Suppl 2:123, 1993.
58. Kazer RR, Kessel B, Yen SS, Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 65:233, 1987.
59. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W, Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays, *J Clin Endocrinol Metab* 74:1053, 1992.

60. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE, Use of gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2343, 1998.
61. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL, Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle, *J Clin Endocrinol Metab* 83:1730, 1998.
62. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC, Absent biologically relevant associations between serum inhibin concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome normogonadotrophic anovulatory infertility, *Hum Reprod* 16:1359, 2001.
63. Wildt L, Hausler A, Marshall G, Hutchison JS, Plant TM, Belchetz PE, Knobil E, Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey, *Endocrinology* 109:376, 1981.
64. Gross KM, Matsumoto AM, Bremner WJ, Differential control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in man, *J Clin Endocrinol Metab* 64:675, 1987.
65. Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP, Badger TM, Crowley WF, Jr., Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men, *J Clin Endocrinol Metab* 64:1179, 1987.

66. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC, Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity, *J Clin Endocrinol Metab* 82:3728, 1997.
67. Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, di Zerega GS, Elevated bio- active luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 39:674, 1983.
68. Mavroudis K, Evans A, Mamtora H, Anderson DC, Robertson WR, Bioactive LH in women with polycystic ovaries and the effect of gonadotrophin suppression, *Clin Endocrinol (Oxf)* 29:633, 1988.
69. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD, Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 73:811, 1991.
70. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC, The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update* 12:351, 2006.
71. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Beuscart R, Fossati P, A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 63:119, 1986.
72. Murdoch AP, McClean KG, Watson MJ, Dunlop W, Kendall Taylor P, Treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome with bromocriptine, *Br J Obstet Gynaecol* 94:358, 1987

73. Quigley ME, Yen SS, The role of endogenous opiates in LH secretion during the menstrual cycle, *J Clin Endocrinol Metab* 51:179, 1980.
74. Wardlaw SL, Wehrenberg WB, Ferin M, Antunes JL, Frantz AG, Effect of sex steroids on beta-endorphin in hypophyseal portal blood, *J Clin Endocrinol Metab* 55:877, 1982.
75. Soules MR, Steiner RA, Clifton DK, Cohen NL, Aksel S, Bremner WJ, Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women, *J Clin Endocrinol Metab* 58:378, 1984.
76. Dunaif A, Graf M, Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 83:23, 1989.
77. Patel K, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Lawson MA, Malcom PJ, Chang RJ, Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion, *J Clin Endocrinol Metab* 88:5456, 2003.
78. Mehta RV, Patel KS, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Archer JS, Malcom PJ, Chang RJ, Luteinizing hormone secretion is not influenced by insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome despite improved insulin sensitivity during pioglitazone treatment, *J Clin Endocrinol Metab* 90:2136, 2005.
79. Eagleson CA, Bellows AB, Hu K, Gingrich MB, Marshall JC, Obese patients with polycystic ovary syndrome: evidence that metformin does not restore sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by ovarian steroids, *J Clin Endocrinol Metab* 88:5158, 2003.

80. Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, Judd HL, Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 54:490, 1982.
81. Dunaif A, Longcope C, Canick J, Badger T, Crowley WF, Jr., The effects of the aromatase inhibitor delta 1-testolactone on gonadotropin release and steroid metabolism in polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 60:773, 1985.
82. Daniels TL, Berga SL, Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation, *J Clin Endocrinol Metab* 82:4179, 1997.
83. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC, Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone, *J Clin Endocrinol Metab* 83:582, 1998.
84. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC, Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenic adolescent girls, *J Clin Endocrinol Metab* 90:2810, 2005.
85. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW, Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood, *Fertil Steril* 67:155, 1997.
86. Robinson JE, Forsdike RA, Taylor JA, In utero exposure of female lambs to testosterone reduces the sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone neuronal network to inhibition by progesterone, *Endocrinology* 140:5797, 1999.

87. Foecking EM, Szabo M, Schwartz NB, Levine JE, Neuroendocrine consequences of prenatal androgen exposure in the female rat: absence of luteinizing hormone surges, suppression of progesterone receptor gene expression, and acceleration of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator, *Biol Reprod* 72:1475, 2005.
88. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA, Androgen excess fetal programming of female reproduction: a development al aetiology for polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update* 11:357, 2005
89. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, Rivier JE, Judd HL, Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist, *J Clin Endocrinol Metab* 56:897, 1983.
90. Steingold K, DeZiegler D, Cedars M, Meldrum DR, Lu JK, Judd HL, Chang RJ, Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 65:773, 1987.
91. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr., Hall JE, Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 89:4343, 2004.
92. Archard C, Thiers J, Levrilisme pilaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe), *Bull Acad Natl Med* 86:51, 1921.
93. Kahn CR, Rosenthal AS, Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome, *Diabetes Care* 2:283, 1979.
94. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J, The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man, *New Engl J Med* 294:739, 1976.

95. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M, Effect of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study, *Arch Intern Med* 160:2050, 2000.
96. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P, Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective, *Medicine (Baltimore)* 83:209, 2004.
97. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE, Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 50:113, 1980.
98. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA, Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?, *Am J Obstet Gynecol* 167:1807, 1992.
99. Dunaif A, Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis, *Endocr Rev* 18:774, 1997.
100. Legro RS, Finegood D, Dunaif A, A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694, 1998.
101. De Ugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R, Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment, *Fertil Steril* 83:1454, 2005.

102. Book CB, Dunaif A, Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 84:3110, 1999.
103. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC, Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 75:577, 1992.
104. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E, Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS), *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E392, 2001.
105. 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* 22:141, 1999.
106. Legro RS, Kusanman AR, Dodson 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* 84:165, 1999
107. Tok EC, Ertunc D, Evruke C, Dilek S, The androgenic profile of women with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J Reprod Med* 49:746, 2004.
108. Moller DE, Flier JS, Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications, *New Engl J Med* 325:938, 1991
109. Baillargeon JP, Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro., in *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*, R. Azziz, Editor. 2007, Springer: New York. p. 43.

110. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, Kimball SR, Strauss JF, 3rd, McAllister JM, Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome, *Mol Endocrinol* 19:379, 2005.

111. Nestler JE, Jakubowicz DJ, deVargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F, Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2001, 1998.

112. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D, Insulin action in the normal and polycystic ovary, *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:361, 1999.

113. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S, Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 81:302, 1996.

114. Smith S, Ravnkar VA, Barbieri RL, Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women, *Fertil Steril* 48:72, 1987.

115. Nestler JE, Barlasini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG, Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 68:1027, 1989.

116. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R, The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 81:3299, 1996.

117. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE, Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin, *J Clin Endocrinol Metab* 67:460, 1988.

118. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG, A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 72:83, 1991.

119. Cohen JC, Hickman R, Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids, *J Clin Endocrinol Metab* 64:960, 1987.

120. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ, Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca, *Obstet Gynecol* 64:73S, 1984.

121. Willis D, Franks S, Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor, *J Clin Endocrinol Metab* 80:3788, 1995.

122. Nestler JE, Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications, *Seminars Reprod Endocrinol* 15:111, 1997.

123. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Role of inositol phosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome, *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 Suppl 5:1295, 2000

124. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP, Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009.

125.CzechMP,CorveraS,Signalingmechanismsthatregulateglucose transport, *JBiol Chem* 274:1865, 1999.

126.BergmanRN, AderM, Free fatty acids and pathogenesis of type2 diabetes mellitus, *Trends Endocrinol Metab* 11:351, 2000.

