



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SERUM ÜROKORTİN 1 DÜZEYİ VE İNSÜLİN
REZİSTANSI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehtap YILDIZBAKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SERUM ÜROKORTİN 1 DÜZEYİ VE İNSÜLİN
REZİSTANSI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehtap YILDIZBAKAN

Tez Danışmanı: Başasistan Op. Dr. Muzaffer TEMUR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR	30
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	52
EKLER.....	54

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ndeki uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, sabırla eğitim veren, kişiliği ve davranışlarıyla da örnek olan, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Emin Üstünyurt' a, sabır, bilgi ve fedakârlıkla asistanlığım boyunca birçok konuda beni yönlendiren ve tecrübelerini esirgemeyen, değerli başasistanlarımızdan başta tez danışmanım Op. Dr. Muzaffer Temur olmak üzere Op. Dr. Engin Korkmazer ve Op. Dr. Tayfur Çift' e, eğitimimde kısa süreli de olsa büyük emeği geçen Doç. Dr. Bülent Çakmak' a teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince tıbbi bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Op. Dr. Mehmet Alkış, Op. Dr. Gülten Özgen, Op. Dr. Burcu Dinçgez Çakmak, Op. Dr. İltaç Akkurt, Op. Dr. Mustafa Demirhan, Op. Dr. Volkan Tuna ve Op. Dr. İçel Anıl Saygı başta olmak üzere tüm uzmanlarıma, perinatoloji yandal uzmanlarım Op. Dr. Mehmet Özgür Akkurt ile Op. Dr. Kaan Pakay' a ve Jinekolog Onkolog Op. Dr. Elmas Korkmaz' a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlık dönemine ilk başladığım andan itibaren bu zorlu süreçte her daim yanımda olan ve bana her türlü desteği sağlayan değerli kıdemlilerim ve dostlarım Op. Dr. Merve Seyfi, Op. Dr. Rampia Nizam ve Op. Dr. Beril Ş. Kuyucu' ya, tez çalışmamda yardımları geçen ve çalışmaktan mutluluk duyduğum, Dr. Hacer Özdemir, Dr. Tuğberk Güçlü, Dr. Ayşe Ülkü Türker, Dr. Sibel Üstünel, Dr. Yasin Altekin ve Dr. Hasan Yılmaz Akın başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma; kadın doğum acil servisinde, doğumhanede, ameliyathanede, polikliniklerde, jinekoloji-antenatal-kadın doğum servislerinde beraber çalıştığım tüm ebe, hemşire, sekreter ve sağlık çalışanlarına özverili çalışmalarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmemde en büyük rolü olan, beni her daim maddi manevi destekleyen, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve kendileriyle gurur duyduğum canım annem, babam ve kardeşlerime, hayatıma girdiği andan beri hep yanımda olan sonsuz sabrı ve desteğiyle bana yardımcı olan sevgili eşim Dr. Necmettin Yıldızbakan' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehtap YILDIZBAKAN

KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone
AES	: Androgen Excess Society
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRF	: Corticotropin-releasing Factor
hsCRP	: High Sensitivity C-reaktif Protein
CYP	: Cytochrome
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
E2	: Estradiol
EE	: Ethinil Estradiol
ELISA	: Enzyme-linked Imunosorbent Assay
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GH	: Growth Hormone
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HDL	: High Density Lipoprotein
HOMA	: Homeostatic Model Assessment
HT	: Hipertansiyon
IGF	: Insulin Like Growth Factor
IR	: Insulin Resistance
IU	: International Unit
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Lüteinizan Hormon

NIH	: National Institutes of Health
OKS	: Oral Kontraseptif
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SHBG	: Seks Hormone Binding Globuline
TG	: Trigliserit
TK	: Total Kolesterol
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TT	: Total Testosteron
UCN	: Ürokortin
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization
WHR	: Bel/Kalça Oranı

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1** : WHO' nun Obezite Sınıflandırması
- Tablo 2** : PKOS' un Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Klinik Durumlar
- Tablo 3** : PKOS' ta Biyokimyasal Bulgular
- Tablo 4** : ACOG 2009 PKOS Klinik Rehberi Değerlendirme Önerileri
- Tablo 5** : Grupların Olgulara Göre Dağılımı
- Tablo 6** : PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması
- Tablo 7** : PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelere Göre Karşılaştırılması
- Tablo 8** : PKOS ve Kontrol Grubunda UCN1 ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon
- Tablo 9** : Obez ve Obez Olmayan PKOS Hastalarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 10** : Ürokortin-1 İçin Eğrinin Altındaki Alan
- Tablo 11** : Denklemdaki Değişkenler

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** : Ultrasonografide Polikistik Over Görünümü
Şekil 2 : İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin PKOS' taki Rolü
Şekil 3 : Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi
Şekil 4 : Ürokortin-1 ROC Eğrisi



ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı almış kadınlarda serum Ürokortin-1 düzeylerinin insülin rezistansı (IR) ve bazı klinik, metabolik ve hormonal ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Şubat 2017 ve Şubat 2018 tarihleri arasında başvurmuş, 18-40 yaş arası 37 PKOS' lu hasta ve 36 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. PKOS tanısı, Rotterdam 2003 tanı kriterlerine göre konuldu. Tüm hastaların boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçüldü ve menstrüasyon anamnezleri alındı. Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) yapıldı. Hastalardan menstrüasyonun 3. günü 8 saatlik açlığı takiben venöz kan alınarak, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, FSH, LH, prolaktin (PRL), total testosteron, serbest testosteron, hsCRP, lipit profili, TSH ve ürokortin-1 (UCN1) değerlerine bakıldı. İnsülin direnci HOMA-IR formülü kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel analizde IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS 23.0) paket programı kullanıldı. Çalışmamızda independent samples-t test, Pearson korelasyon testi, ROC analiz eğrisi ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda, PKOS' lu kadınlarda kontrol grubuna göre UCN1 düzeylerini yüksek bulduk (59,95±46,93 ve 37,02±31 p=0,016). Ayrıca kilo, VKİ, WHR, menstrüasyon süresi, FGS, açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, serbest testosteron, CRP, total kolesterol, trigliserit ve LH düzeyleri PKOS' lu kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. PKOS' lu grupta UCN1 ile insülin düzeyi ve WHR arasında pozitif korelasyon izlendi (sırası ile r=0,334; p=0,043 ve r=0,335; p=0,043). PKOS grubundaki obez (VKİ≥25kg/m²) ve obez olmayan (VKİ <25 kg/m²) hastalar karşılaştırıldığında, glukoz (p=0,032), HDL (p=0,044), total kolesterol (p=0,035), trigliserit (p=0,003) ve prolaktin düzeyleri (p=0,028) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ROC eğrisi analizinde PKOS tanısı için UCN 1 için optimal cut-off değerini ≥34,38 pg/mL (duyarlılık %75 ve özgüllük %67) olarak

bulduk. Çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizinde CRP' nin PKOS' u tahmin etmede odds oranı 1,7 idi.

Sonuç: Ürokortin-1 seviyeleri PKOS`lu hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve PKOS patofizyolojisinde parakrin ve otokrin yolaklar ile etki gösterebileceği düşünölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, insölin direnci, örokortin-1

ABSTRACT

Aim: : In our study, we aimed to determine the relationship between serum insulin resistance (IR) and some clinical, metabolic and hormonal measurements of serum urocortin-1 levels in women who were diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and Methods: 37 PCOS patients and 36 healthy women who were admitted to Bursa Yüksek İhtisas Research and Training Hospital between February 2017 and February 2018, aged 18-40 years, were included in the study. The diagnosis of PCOS was based on Rotterdam 2003 diagnostic criteria. The height, weight, waist circumference and hip circumference of all patients were measured. Detailed history of menstruation was taken. On the third day of menstruation, venous blood was taken after 8 hours of fasting and fasting blood glucose (FSH), fasting insulin, FSH, LH, prolactin (PRL), total testosterone, free testosterone, hsCRP, lipid profile, TSH and urocortin-1 (UCN-1) were measured. Insulin resistance was calculated using the HOMA-IR formula. Statistical analysis was performed using the IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS 23.0) package program. Independent samples-t test, Pearson correlation test, ROC analysis curve and multivariate binary logistic regression analysis were used in our study. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: In our study, we found that UCN 1 levels were higher in women with PCOS than control group ($59,95 \pm 46,93$ vs $37,02 \pm 31$ $p = 0,016$). We also found that BMI, weight, WHR, duration of menstruation, FGS, fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, free testosterone, CRP, total cholesterol, triglyceride and LH levels were higher in women with PCOS compared to the control group. There was a positive correlation between UCN 1 and insulin level and WHR in the PCOS group ($r = 0.334$, $p = 0.043$ vs $r = 0.335$, $p = 0.043$, respectively). Glucose ($p=0,032$), HDL ($p=0,044$), total cholesterol ($p=0,035$), triglyceride ($p=0,003$) and prolactin levels ($p=0,028$) were found to be statistically significant obese ($BMI \geq 25$ kg / m²) and non-obese ($BMI < 25$ kg/m²) patients were compared in the PCOS group. We found an optimal cut-off value of UCN 1 for detecting PCOS was $\geq 34,38$ pg/mL (sensitivity

75% and specificity 67%) in ROC curve analysis. The odds ratio of the CRP to the PCOS was 1.7 in multivariate binary logistic regression analysis.

Conclusion: In our study, urocortin-1 levels were found significantly higher in patients with PCOS compared to the control group. We suggest that urocortin-1 may act in the pathophysiology of PKOS with paracrine and autocrine pathways.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, urocortin-1



GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu; üreme çağında bulunan kadınlarda sık görülen ve yaklaşık %4 ile 12' sini etkileyen, oligo-ovulasyon veya anovulasyon, androjen fazlalığı semptomları ve çok sayıda ovaryan kistlerle ilişkili metabolik bir hastalıktır (1). İlk kez 1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından polikistik overler, amenore, hirsütizm ve obezitenin birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır (2).

Diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun vadeli sağlık problemleri ile ilişkisi olduğu bilinen PKOS' taki muhtemel risk faktörlerinin sebebi, insülin direnci, hiperandrojenemi ve dislipidemi olarak düşünülmektedir (3). Patofizyolojisi hala belirsizliğini korumaktadır. İnsülin direncinin patogenezdaki en etkin rolü oynadığı düşünülmektedir (4-6). İnsülin direnci, insülin reseptörlerindeki azalmaya, post reseptör defektine, insülin reseptörlerine karşı oluşan oto antikorlara ve insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir (7). PKOS' ta şişmanlık nedeniyle artan yağ dokusu hormonal dengeyi bozup hastalığın seyrini daha da karmaşık hale getirmektedir ve tablo karmaşıklaştıkça da kişinin kilo alma eğilimi daha fazla artmaktadır. Böylelikle kilo artışı ile hastalık arasında kısır bir döngü ortaya çıkmaktadır (8). Kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF), hipotalamik-pituiter-adrenal aksın koordinasyonunu sağlar.

Ürokortinler, hipotalamik CRF ailesinin üyesi olan peptidlerdir (4). UCN1, UCN2 ve UCN3 olmak üzere üç farklı tipi bulunmaktadır. CRF peptitleri, G protein bağlı reseptörler ile etki gösterir; CRF tip 1 (CRFR1) ve tip 2 (CRFR2) reseptörleri. UCN1 etkisini CRFR1 ve CRFR2 üzerinden gösterir iken, UCN2 ve UCN3 etkilerini CRFR2 aracılığıyla gösterir (9-17).

Ürokortin-1 insanlarda beyinde, plasentada, gastrointestinal sistemde (GİS), sinoviyal dokuda, lenfositlerde, adipoz dokuda, vasküler düz kas hücrelerinde, immünolojik dokularda ve kalpte tespit edilmiştir (18-25). Ayrıca overler, endometriyum, miyometriyum ve fetal membranlar üzerine de etki etmektedir (25-26). Menstrüel siklusun proliferatif ve sekretuar dönemlerinde, endometriyumdaki luminal ve glandüler tarafından salgılanır (11,27). CRF, periferik dokularda olmakla beraber pankreasta da mevcuttur. Oto regülasyon ve parakrin düzenlemede önemli bir rol oynar (28-29). Yapılan bazı çalışmalarda PKOS' lu hastalarda, UCN2 ve

UCN3 düzeylerinin arttığı izlenmiş olup, UCN1 ve PKOS ilişkisi ile ilgili literatürde araştırma bulunmamaktadır (4,30).

Biz bu çalışmada, Rotterdam kriterlerine göre seçilmiş hasta ve kontrol grubunda, serum ürokortin-1 düzeyinin insülin rezistansı (IR) ve patofizyolojisi henüz net olarak anlaşılamayan PKOS' taki rolünü araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU

1.1.Tanım

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlar arasında en sık rastlanan endokrinolojik bozukluk olup, kadınların yaklaşık %4-12' sinde görülen kronik anovulasyon ve androjen fazlalığı ile ilgili faktörlere ek olarak çeşitli metabolik bozulmalar ile ilişkili bir tablodur (1,31-33). Hastalığın şiddeti etnik kökenler arasında farklılık göstermesine karşın, hastalığın görülme sıklığı farklı ırklar arasında benzerlik göstermektedir (32).

1.2.Tarihçe

İlk defa 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi olarak tanımlamışlardı. Amenore, obezite, hirsütizm ve polikistik over morfolojisi olan 7 kadında, amenore dışında 4 hastada obezite, 4 hastada hirsütizm, birinde akne sorunu olduğu bildirilmiştir. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarif ettikleri bu hastaların overlerine kama şeklinde rezeksiyon yaparak wedge rezeksiyon operasyonunu geliştirmişlerdir. Hastaların tümünde menstrüel siklusun normale döndüğünü belirtmişlerdir. Bu tablo uzun bir süre Stein-Leventhal Sendromu olarak anılmıştır (2,34-35).

Polikistik over sendromundaki biyokimyasal bozukluk ise ilk olarak 1958' de Mc Arthur, Ingersoll ve Worcester tarafından tanımlanan bu hasta grubunda idrarda luteinizan hormonun (LH) seviyesinde artış olarak bildirilmiş olup sonraki yıllarda tanıda kullanılmaya başlanmıştır. 1980'lerde serum LH/FSH (folikül stimüle edici hormon) oranının LH lehine artması tanıda yer almıştır.

Kahn ve ark. 1976 yılında ve Burghen ve ark. 1980 yılında PKOS' lu hastalarda insülin direncini göstermişler. Saurberi ve Cooperberg tarafından 1981' de ilk kez ultrasonografide (USG) 'polikistik over görünümü' tanımlandıktan sonra 1985 yılında, Adams ve ark. PKOS' ta tanı kriteri olarak kullanılabilceğini açıklamıştır (36-39).

1.3. Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu tanısı koymak için dünya genelinde birlikteliği sağlayabilmek amacıyla çeşitli sağlık örgütleri geniş tabanlı toplantılar ve kongreler düzenlemiştir. İlk kez 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri National Institutes of Health (NIH) PKOS konferansında, spesifik kriterler kabul edilmiştir. Ultrasonografinin o dönemlerde yaygın olarak kullanılmamasından dolayı, over morfolojisi tanımlamaya dahil edilmemiştir. Buna göre PKOS' un majör kriterleri şöyledir (36,40):

- 1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 2) Oligo veya anovulasyon
- 3) ve diğer hastalıkların ekartasyonu

2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam kentinde yapılan The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE) sponsorluğundaki PKOS sempozyumunda, PKOS tanımını yeniden düzenlemiş olup tanı kriterlerine over morfolojisi de dahil edilmiştir. Üç kriterden en az ikisinin birlikteliği PKOS tanısı koymak için yeterlidir (41).

- 1) Oligo-anovulasyon
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3) Polikistik overler ve diğer etiyolojik nedenlerin ekartasyonu (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu)

Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 mL) polikistik over olarak tanımlanır ve tek overde olması yeterlidir. Foliküllerin dağılımı polikistik over değerlendirilmesinde dikkate alınmamaktadır. Ultrasonografide polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20' lere varan oranlarda bulunabildiğinden tanı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekartasyonu gerekmektedir. Ultrasonografik değerlendirmede, uygun eğitim alan personel tarafından özellikle de obez hastalarda mümkünse transvajinal yaklaşım kullanılmalıdır (41-42).



Şekil 1: Ultrasonografide Polikistik Over Görünümü

İnsülin direnci ve yüksek LH seviyelerinin bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturur (41). Ayrıca PKOS 'un Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, endometriyal karsinoma ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (42).

Rotterdam 2003 kriterlerinin oluşturduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısındaki karışıklığı gidermek amacı için 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) kriterleri yayınlanmıştır ve PKOS 'un primer olarak androjen fazlalığıyla meydana geldiğine karar verilmiştir (43):

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsütizm ve/ veya hiperandrojenizm
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo- anovulasyon ve/veya polikistik overler
- 3) Diğer androjen fazlalığı veya benzeri hastalıkların ekartasyonu (21 hidrosilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/anabolik ilaçların kullanımı veya suiistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi gibi nedenlerin ekartasyonu gerekir.)

En güncel PKOS tanı kriterleri 2009 yılında AES tarafından ufak değişikliklerle revize edilmiştir (44).

- 1) Hiperandrojenizm (hirsütizm ve / veya hiperandrojenemi dahil)

2) Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik görünümlü over dahil)

3) Androjen fazlalığı veya ilgili bozuklukların dışlanması (Androjen salgılayan neoplazmalar, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, tiroid bozuklukları, hiperprolaktinemi ve prematür over yetmezliği)

Yunanistan'ın Thessaloniki kentinde 2007 yılında ve Ekim 2010'da Hollanda'nın Amsterdam kentinde PKOS konsensus toplantıları yapılmış olup; hirsütizm, akne, kontrasepsiyon, menstrüel siklus anomalileri, yaşam kalitesi, uzun dönem kardiyovasküler problemler ve kanser riskleri ele alınmıştır (45-46).

1.4. Prevelans

Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan PKOS, NIH kriterlerine göre %6-10, genişletilmiş Rotterdam kriterlerine göre ise %15 civarında bir sıklıkta izlenmektedir (46).

1.5. Etyopatogenez

Polikistik over sendromu patofizyolojisi çok sayıda klinik ve deneysel çalışmaya rağmen tam olarak aydınlatılamayan kompleks bir sendromdur. Gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin direnci ile genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

1) Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon (LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöro-endokrin defekt)

2) Steroidegenез değişiklikleri

3) İntraovaryan faktörler

4) İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

5) Obezite

6) Genetik faktörler

1.5.1.Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon : Normal menstrüel siklusta arkuat çekirdekten pulsatil salınan gonadotropin serbestleştirici hormonun (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olmasına karşın PKOS' ta hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklara bağlı olarak gonadotropinler ve seks steroidlerin konsantrasyonu siklik olarak değişmemektedir.

GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH' ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeyleri nedeniyle LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Artmış LH, teka hücrelerinden aşırı androjen sentezine ve sonuç olarak ovaryan androjenlerde artışa neden olur. Teka hücreleri tarafından fazla miktarda androstenedion ve az miktarda da testosteron sentezlenir. Bu androjenler, granuloza hücrelerinde, FSH etkisi ile aromatisasyon sonucu östron ve östradiole dönüştürülürler. Peripubertal dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksta görülen GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması olguların çoğunda semptomların bu dönemde başlamasını da açıklamaktadır.

Polikistik over sendromlu hastalarda LH' nin tersine hipofizer FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılamamış olup, kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ve artmış GnRH pulsatilitesinin LH- β gen ekspresyonunu, FSH- β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (7,47-51).

1.5.2. Steroideenez Değişiklikleri: Polikistik over sendromu patofizyolojisinde over/adrenal bez steroidogenezinde birçok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkilemektedir. Bu durumda folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanır.

İn-vivo kanıtlar ovaryan steroid sentezinin ve gonadotropinlere karşı artmış duyarlılığın, uzamış gonadotropin supresyonu sonrasında devam ettiğini göstermiştir. Buna benzer bulgular adrenal bezlerde de izlenmiştir. Uzun etkili GnRH agonisti aracılığıyla ovaryan steroid sentezi baskılanan PKOS' lu kadınlarda, adrenal kaynaklı androjenler sağlıklı kadınlara göre yüksek kalmaya devam etmiştir (52-55). Teka hücrelerinde bulunan insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1, IGF-2) reseptörlerinin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (56). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH seviyesinde değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS' lu hastaların %20-50'sinde artmış

dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 11β (OH) androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir. Ancak adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri sağlıklı kadınlarınkine benzer düzeylerde izlendiğinden, farklılığın ACTH' ye yanıtta kaynaklanabileceği veya ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir (57). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

1.5.3. İntraovaryan Faktörler: Polikistik over sendromundaki ovulatuvar disfonksiyondan sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Overdeki enzimatik veya hormonal mekanizmalardaki defektlerden olabileceği öne sürülmüştür. Histolojik incelemelerde overde; yüzey alanı, ortalama hacim ve atrezik folikül sayısının artmış olduğu izlenir. Benzer yaş grubundaki PKOS' lu ve normal olguların overleri karşılaştırıldığında PKOS' ta tunika albuginea kalınlığı %50, kortikal stroma kalınlığı 5 kat ve over hilus hücre sayısı 4 kat artmıştır. İntraovaryan faktörler hipotezine göre bu tabloya sebep olan durum overlerdeki değişikliklerdir.

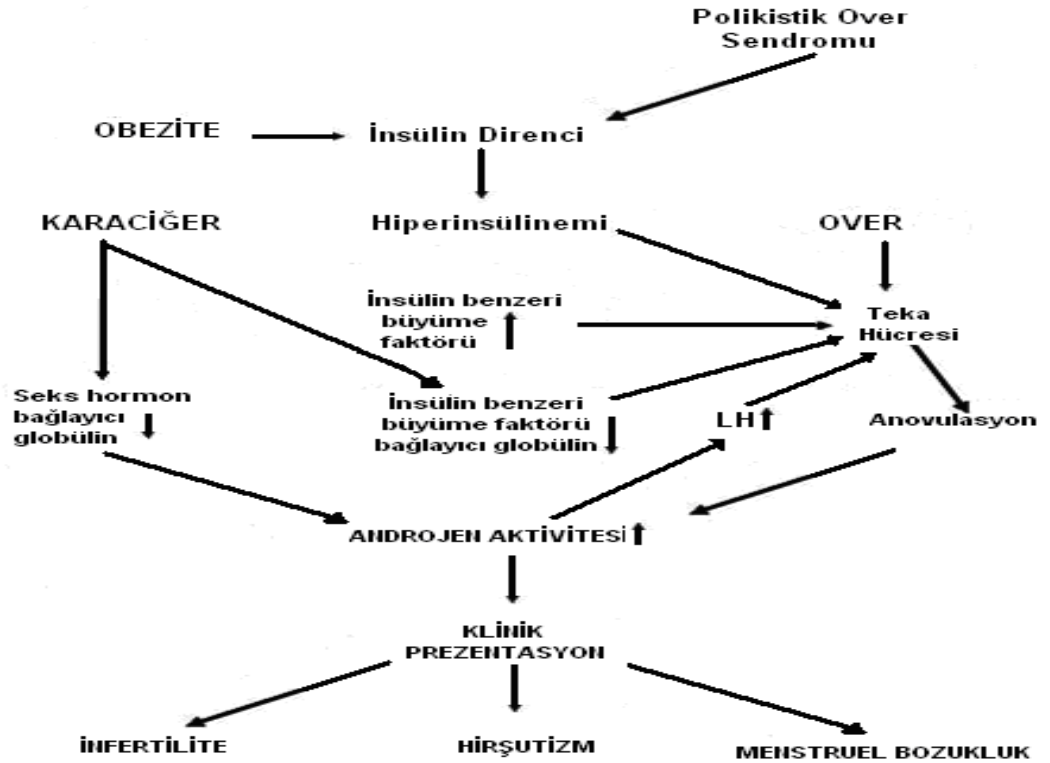
Normal over fizyolojisinde teka hücreleri testosteron ve androstenedion sentez etmekte ve bunlar granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiole dönüşmektedir. Androjenlerin fizyolojik seviyelerinden daha yüksek değerlerinde ise aromataz yerine 5-alfa redüktaz yoluna kaymaktadır. Serbest östradiol (E2) ve androstenedionun periferik dönüşümünden östron (E3) oluşur. Oluşan negatif feedback etki ile FSH düzeyinde azalma gözlenir. PKOS' lu hastalarda ise oluşan aşırı östron FSH' ı tam baskılayamadığı için yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılır ve foliküllerde maturasyon tamamlanamadığı için ovulasyon gerçekleşmemektedir. Foliküller birkaç ay over dokusunda varlıklarını idame ettirirler. Bu foliküller atreziye uğrarken, farklı folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Ovaryan stromal doku artar ve stromal dokudaki artış LH uyarısını ve böylelikle de androstenedion ile testosteron sentezini artırır (58).

1.5.4. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi: İnsüline normalde cevap veren hedef organlarda insülin sinyal yolunda yetersizlik olması ve bu nedenle de biyolojik cevabın oluşması için daha fazla insülin ihtiyacı duyulması insülin direnci olarak tanımlanmıştır. Pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin, karaciğer dokusunda glukoneogenezi inhibe edip karaciğerden glukoz salınımını

baskılamaktadır. Ayrıca kandaki glukozun, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda glikojen olarak depolanmasını sağlamaktadır.

İnsülin duyarlılığının azaldığı hastalarda glukoneogenez artıp, kan glukoz seviyesinde yükselme olacaktır. Ayrıca yağ dokusunda artan trigliseritlerin hidrolizi nedeniyle kandaki serbest yağ asidi miktarı da artacaktır. PKOS patogenezinde periferik insülin direnci ve bu duruma sekonder oluşan hiperinsülinemi önemlidir. Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) sentezinde değişiklik yaparak anormal lokal steroidogeneze de yol açmaktadır. LH'yı ve overin stromal hücrelerine direkt etkiyle kanda serbest androjen seviyelerini arttırıp, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmaya yol açmaktadır.

İnsülin direnci PKOS' lu hastaların yaklaşık %50-75' inde bulunup, vücut kitle indeksi (VKİ) bu oran ile doğru orantılı olacak şekilde artmaktadır. Artan insülin direnci artmış DM riski ve lipid anormallikleri başta olmak üzere birtakım olumsuz klinik sonuçlarla da ilişkilidir (53,59-62).



Şekil 2: İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin PKOS' taki Rolü (63)

1.5.5. Obezite: Birçok PKOS olgusunda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı olmaktadır. PKOS' lu hastalarda, bel/ kalça oranı (WHR) arttığı, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ birikiminin olduğu android tipte obezite izlenmektedir. Biriken bu yağ dokusu, insüline karşı daha duyarsız olduğu için hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Ayrıca hipertansiyon (HT), olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı da söz konusu olmaktadır. Katekolaminlere karşı daha duyarlı olmasından dolayı metabolik olarak daha aktiftir. Androjen seviyelerindeki artış, seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (44,64-65).

Obez olmayan PKOS' lulara serum growth hormon (GH) ve LH düzeyi, obez olan olgulara göre daha yüksektir. Overdeki granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmaktadır ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olmaktadır (65).

1.5.6. Genetik Faktörler: Polikistik over sendromu, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan ailesel, kompleks bir hastalık olarak düşünülmektedir. Çalışmalarda (Givens 1988) hastaların bir kısmında X kromozomuna bağlı dominant geçiş gösteren çeşitli fenotipler tanımlanmıştır (66-67). Yapılan diğer çalışmalarda (Hague 1988) ise PKOS' un otozomal dominant geçiş gösterdiği ve erkeklerde de erken saç dökülmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda PKOS' lu hastaların anne, baba ve kız kardeşlerinde de artmış hipertrigliseridemi ve hiperinsülinemi gösterilmiştir (68-71).

Polikistik over sendromundan sorumlu genleri tespit etmek için yapılan genetik araştırmalarda steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilişkili olduğu bilinen, CYP21, P450 (CYP11) ve P450 (CYP17) enzimlerini kodlayan genlerin üzerinde durulmuştur. Çok kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte CYP11' in allelik varyantlarının PKOS' lulara aşırı androjen sentezinde ve hirsütizmde rolü olduğuna dair deliller vardır. Aksine CYP17 ve CYP21 genlerinin incelenmesi sonucu PKOS' taki rollerini destekleyecek bir

bulguya rastlanmamıştır. PKOS' un tek bir genin değil, birden fazla genin sorumlu olduğu poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (72-74).

1.6. Klinik Bulgular

Polikistik over sendromu klinik olarak peripubertal dönemde başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik tipte alopesi), obezite, insülin direnci ve infertilite bulguları ile karşımıza çıkmaktadır (33,36).

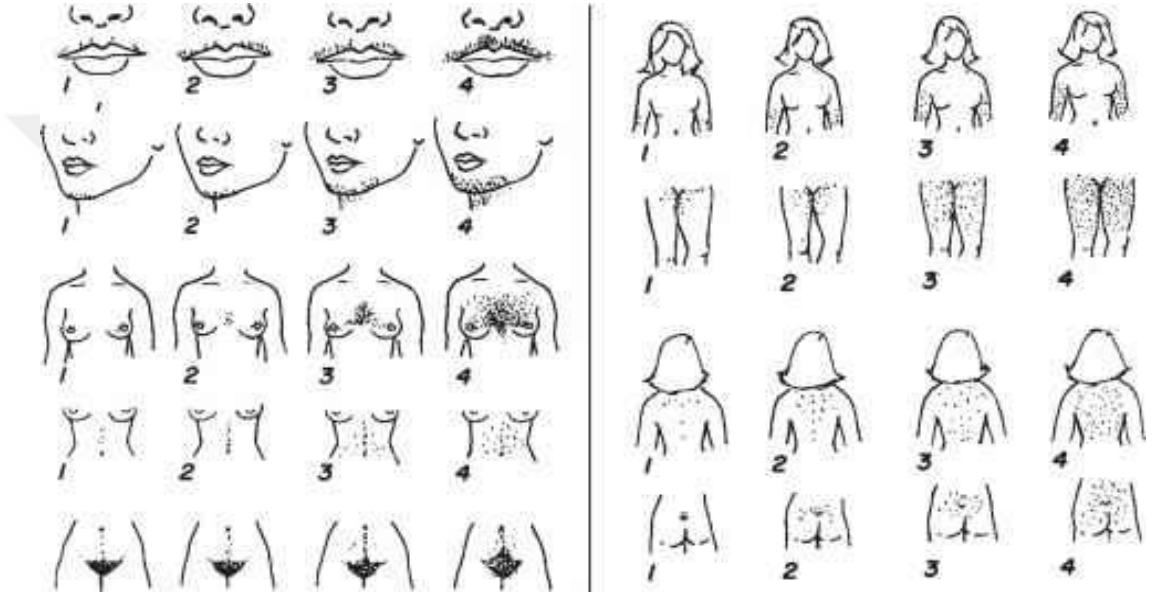
1.6.1. Menstrüel Düzensizlik: Kadınlarda düzenli bir menstrüel döngü olması, ovulasyondan sonra oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteronun varlığına bağlıdır. 21 ile 35 gün arası süren menstrüel döngüler normal olarak kabul edilmektedir. PKOS' lu olgularda reproduktif çağda en sık semptom adet düzensizliğidir. Kadınların yaklaşık %60-85' inde belirgin menstrüel bozukluk görülmektedir.

Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık olarak %50' sinde oligomenore ve %25' inde amenore saptanırken; polimenore, %2 gibi çok düşük oranlarda izlenmektedir. Kronik anovulasyona bağlı progesteron ile karşılanamayan östrojen miktarının artması sonucu endometriyumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışı olur ve buna bağlı düzensiz uterin kanamalar görülebilir. PKOS' lu hastalarda genellikle puberte ile başlayan siklulardaki düzensizlik reproduktif çağın bazı dönemlerinde düzenli olarak izlenebilmektedir (75-78).

1.6.2. Hiperandrojenemi: Hiperandrojenizm, PKOS' lu hastaların kliniğinde en sık hirsütizm olmak üzere akne, sebore, androjenik alopesi veya hidroadenitis süpürativa şeklinde izlenebilir. Tanı için hastada hiperandrojenizme ait klinik ve biyokimyasal bulgulardan birinin varlığı yeterli olmaktadır (44).

1.6.2.1. Hirsütizm: Polikistik over sendromlu kadınlarda en belirgin ve görsel klinik bulgudur. Aşırı miktarda terminal kıl folikülünün erkek tipte dağılımı görülür ve sıklıkla yüz bölgesinde üst dudak ve çenede, areola etrafı, midsternum, alt abdomende linea alba hattı boyunca ve uyluk iç yanlarda tüylenme izlenir. PKOS tanısı almış hastaların %70' inde hirsütizm izlenir.

Klinikte hirsütizm, sıklıkla Modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilmektedir. Bu metot ile vücut 9 bölgeye ayrılmakta (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) ve her bölge kıl dağılımı açısından 0-4 arasında skorlandırılarak, 6-8' in üzerindeki değerlerde hirsütizm tanısı konulmaktadır. Hirsütizmin derecesi ve dağılım yerleri herhangi bir hastalık için spesifik değildir. Ek olarak, etnik ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her PKOS' lu hastada hirsütizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (79-83).



Şekil 3: Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi

1.6.2.2. Akne: Hiperandrojenizmin PKOS' lulara gözlenen diğer bir bulgusu aknedir. Kıl folikülünün inflamatuvar bir bozukluğu olan akne, PKOS' lu kadınların %12-14' ünde görülmektedir (84).

Androjenlerden özellikle de serbest testosteron seviyelerinin artması yağ bezlerinde hücre bölünmesini ve yağ yapımını tetiklemektedir. İnflamasyonun eklenmesiyle de akne oluşumuna sebep olduğu belirtilse de androjen-akne arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Çünkü peripubertal evredeki erkek çocuklarda ilerleyen dönemlerde androjen seviyelerinin artmasına bağlı olarak akneler kaybolur. Ayrıca kimi olgularda da yüksek androjen seviyelerine rağmen akne görülmemesi dikkat çekicidir (79,85).

1.6.2.3. Androjenik alopesi: Alopesi PKOS' ta nadiren karşımıza çıkmaktadır. Hastaların %5' inden daha azında izlenmektedir. PKOS' lu kadınlarda görülen androjenik alopeside parietal veya frontovertikal bölgelerde saç dökülmesi izlenir ancak frontal saç çizgisi korunmaktadır (86).

1.6.2.4. Akantozis nigrikans: Hiperandrojenemik kadınlarda %1-3 oranında bulunan akantozis nigrikans ense, meme altı, vulva, aksilla gibi deri kıvrımlarının olduğu yerlerde görülen kabarık kahverengi lezyonlarıdır. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artış veya melanosit depolanması izlenmez. Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına akantozis nigrikans eşlik ederse HAIR-AN sendromu olarak adlandırılır (85,87-88).

1.6.3. İnfertilite: Folikülogenezis ve folikül matürasyonundaki sorunlar nedeniyle PKOS' lu hastaların yaklaşık yarısında kronik anovulasyon nedeniyle infertilite sorunları yaşanmaktadır. Kilo veren obez hastalarda hipotalamo-hipofiz-over aksındaki düzelmeye bağlı menstrüasyonlar düzeliş spontan gebelikler oluşabilir. Ayrıca ovulasyon indüksiyonuna yanıt artmaktadır (89-90).

1.6.4. Obezite: Android tipte obezitenin farklı çalışmalarda %30-50 civarında izlendiği PKOS' lu hastalarda WHR 0.85' ten fazladır. Obezitenin üç mekanizma üzerinden etki ederek ovulasyonu engellediği düşünülmektedir. Zayıflama ile bu değişiklikler düzelebilmektedir (91-94).

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artma ve buna bağlı overdeki lokal androjen seviyelerinde düşme
2. SHBG düzeylerinde azalma ve buna bağlı serbest östradiol ile testosteron düzeylerinde artma
3. İnsülin düzeyindeki artış nedeniyle overin stroma dokusunda androjen yapımının uyarılması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezite tanısının konulması ve sınıflandırma yapılabilmesi için VKİ değerinin kullanılmasını önermektedir. Tabloda obezitenin değerlendirilmesi gösterilmiştir (95).

Tablo1: WHO' nun Obezite Sınıflandırması

Vücut Kitle İndeksi	Kg/m ²
Normalin altı	<18.50
Aşırı zayıflık	<16.00
Orta zayıflık	16.00- 16.99
Hafif zayıflık	17.00- 18.49
Normal	18.50 – 24.99
Kilolu	≥25.00
Pre-obez	25.00 – 29.99
Obez	≥30.00
Sınıf I obezite	30.00- 34.99
Sınıf II obezite	35.00- 39.99
Sınıf III obezite	≥40

1.7. Uzun Dönem Sonuçlar

1.7.1. Glukoz intoleransı ve tip 2 DM: Polikistik over sendromunda kronik süreçte en önemli sonuçlardan biri, artan Tip 2 DM riskidir. İleri yaş, VKİ, birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü, artmış bel çevresi, artmış WHR diyabet gelişimi için risk faktörleri arasında sayılabilir (96). Yapılan klinik çalışmalarda obez PKOS' lu hastalarda %31 civarında bozulmuş glukoz toleransı, %7,5 civarında ise Tip 2 DM saptanmıştır. Obez olmayan PKOS' lu hastalarda ise glukoz tolerans bozukluğu %10, Tip 2 DM %1,5 olarak saptanmıştır. PKOS' ta tanı almamış diyabet sıklığının ise %10 civarında olduğu gösterilmiştir (96-97).

Prediyabetojenik bir süreç olması nedeniyle PKOS' lu hastaların erken dönemde taranıp tanı konulması ve yaşam şekli değişiklikleriyle süreç yavaşlatılabilir. Bu sebeple de PKOS tanısı almış tüm hastalara oral glukoz tolerans testi ile diyabet taraması önerilmektedir (82,96).

1.7.2. Dislipidemi: Polikistik over sendromlu hastalarda hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle yaklaşık %70' inde lipid düzeylerinin sınırda yüksek olduğu bulunmuştur. Lipid profilindeki anormallikler, total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve serum trigliserit (TG) seviyesinde yükseklik; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde ise azalma ile karakterizedir. Bu hastalarda koroner damarlarda plak gelişmesi riski artmıştır (98).

1.7.3. Kardiyovasküler hastalık: Yüksek androjen düzeyleri, insülin direnci, dislipidemi riskindeki artış nedeniyle PKOS' lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Karotis arter doppleri ve karotid arter intima media kalınlıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada PKOS grubunda kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan ilişkisi bulunan intimal kalınlık artışının belirgin bir şekilde fazla bulunmuştur (99).

1.7.4. Hipertansiyon: İnsülin rezistansı, hiperandrojenemi, obezite ve artmış sempatik sinir sistem aktivitesi, PKOS' ta HT gelişmesinin altta yatan sebepleridir. Bazı çalışmalarda her hastada olmamak kaydıyla azalmış vasküler kompliyans ve endotelial disfonksiyon tespit edilmiştir (33,100). Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, karakteristik hiperandrojenemi bulguları olan genç PKOS' lu hastalarda artmış sistolik ve diyastolik kan basıncının yaş, insülin direnci, obezite veya dislipidemiden bağımsız olduğu düşünülmüştür. Serum serbest androjen indeksi, total testosteron ve SHBG düzeyleri ile hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (101).

1.7.5. Jinekolojik maligniteler: Polikistik over sendromu ile endometriyal karsinom arasında ilişki olduğu düşüncesi ilk olarak 1949' da ortaya çıkmıştır. Endometriyal adenokarsinom, 40 yaşın altındaki kadınlarda %25' lik bir insidanda izlenen morbid bir durumdur. Kronik anovulasyona bağlı progesteron ile karşılanmamış östrojene maruziyet, obezite ve hiperinsülinemi, endometriyal hiperplazi ile endometriyal adenokarsinom riskini arttırabilmektedir (102). Fakat PKOS' lu kadınlarda endometriyal kanser sıklığının veya endometriyal kansere bağlı mortalitenin artışı gösterilememiştir (33,102). Bu sebeple de oligo-amenore sebebiyle kliniğe başvuran hastalarda endometriyal hiperplazi gelişimini engellemek

için; suni sikluslarla çekilme kanaması sağlanmalı ve en azından üç ayda bir endometriyum dökülmelidir. Siklik hormon tedavisini kabul etmeyen hastalarda ise; menstrüel öyküye göre her 6-12 ayda bir endometriyal kalınlık ve morfoloji değerlendirilmesi için USG yapılmalıdır. Endometriyal kalınlığın 10 mm' nin üzerinde ölçülmesi durumunda; progesteron ile endometriyal dökülme sağlanmalı, kanama olmaması durumunda USG tekrarı ile endometriyal biyopsi yapılmalıdır (103-104).

Obezite, hiperandrojenizm ve infertilite gibi PKOS ile ilişkili özellikler meme kanseri patogeneğinde yer alsa da meme kanseri ve PKOS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda artmış bir risk ortaya konulamamıştır (105).

İnfertil kadınlarda over kanseri risk artışının, ovulasyon indüksiyonuna bağlı olduğu düşüncesi yerini zamanla, nulliparite, erken menarş, geç menopoz durumlarının riski arttırdığı görüşüne bırakmıştır. Ovulasyon indüksiyonunun riski arttırdığı görüşü henüz ispatlanamamıştır. PKOS ve over kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda çalışma vardır ve olanlar çelişkili sonuçlar içerdiğinden henüz netlik kazanamamıştır (106).

1.8. Ayırıcı Tanı

Menstrüel düzensizlikler ve hirsütizm neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları ile hiperandrojenizm neden olan hastalıklar, PKOS tanısı konulmadan önce ayırıcı tanı olarak ekarte edilmelidir. Yine androjenler, progestagen ajanlar, steroidler gibi birtakım ilaçların kullanımı sonucu hiperandrojenizm veya hiperandrojenemik değişiklikler meydana gelebilir.

Hızla yayılan hirsütizm ve virilizan bulgular durumunda androjen salgılayan tümörler akla gelmelidir. Akne ve ses kalınlaşması olabilir. Bazı hastalarda, ovaryan tümörü düşündürecek pelvik veya abdominal kitle palpe edilebilir. Testosteronun >200 ng/dL, DHEAS' nin >7,000 ng/mL üzerinde olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazinin ekartasyonu, 17-OH progesteron düzeyinin erken foliküler fazda <3 ng/mL olması ile yapılıdır. Bu değerler üzerindeki olgularda ise ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OH

progesteron seviyesinin >10 ng/mL olması ile 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını konulur.

Cushing Sendromu' nun klinik görünümü, artan ACTH üretimi nedeniyle adrenal bezlerden salınan aşırı kortizol sonucu oluşur. Primer olarak adrenal tümörler tarafından salgılansa da çoğu vakada ACTH' nin aşırı üretimi hipofizer tümör kaynaklıdır. PKOS kliniğine benzeyen obezite, hirsütizm, akne ve menstrüel düzensizlik bulgularının yanı sıra ay benzeri yüz, bufalo hörgücü, hipertansiyon, abdominal stria ve osteoporoz gibi ek bulgularda izlenir. Cushing sendromunu düşünülen klinik bulgular durumunda, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Normal değeri, 100 mikrogramdan düşüktür.

Prolaktin düzeyi ile ilgili bozuklukların ve tiroid hastalıklarının da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. %30' a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği izlenebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler izlense de çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptomlar tanı koymaya yardımcı olur (107).

Tablo 2: PKOS' un Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Klinik Durumlar

Androjen salgılayan tümörler	Primer ovaryan yetmezlik
Ekzojen androjen alımı	Hipertekozis
Cushing Sendromu	Tiroid patolojileri
Non klasik konjenital adrenal hiperplazi	Primer hipotalamik amenore
Akromegali	Hiperprolaktinemi durumları

1.9. Laboratuvar

GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH' ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeyleri nedeniyle LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmıştır. LH' nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilir.

LH; overdeki teka hücrelerinden androjen sentezini uyarıp SHBG azalmasına ve androjenlerin serbest formlarının artmasına sebep olur. Total ve serbest testosteron serum düzeyleri artar. Kadınlardaki testosteron düzeyi erkeklerden çok düşük olup 20 ila 75 ng/dL arasındadır. Androstenedion düzeyleri de genellikle artış

gösterir ve over kaynaklıdır. Dehidroepiandrosteron ve DHEAS adrenal kökenli olup bazı olgularda yükselebilir, periferik dokularda testosteron ve dehidrotosterona dönüşür. Androjenler periferik dokularda östron formuna dönüşür. Serum LH/FSH oranı hastaların yaklaşık %75' inde yüksek olarak izlenir. Hastaların yaklaşık olarak %20-30' unda östrojen artışına bağlı gelişen hiperprolaktinemi mevcuttur (108).

Tablo 3: PKOS' ta Biyokimyasal Bulgular (109)

Androjen Düzeyleri	Artar
LH Düzeyi	Artar
Serum LH/FSH Düzeyi	>2
Açlık İnsülin Düzeyi	Artar
Açlık Glukoz/İnsülin	Artar
Östradiol ve Östron Düzeyi	Artar
SHBG	Azalır
Lipid Profili	Kolesterol, LDL, TG artar; HDL azalır
Alanin aminotransferaz (ALT)	Artar
Prolaktin	%20-30 oranında artar
Ürik Asit, Fibrinojen	Artar
C-reaktif protein (CRP)	Artar

İnsülin direncinin PKOS' ta erken dönemde saptanması büyük önem taşımaktadır. Günümüzde insülin direncinin tanısı için çeşitli ölçüm metotları kullanılmaktadır.

Bu yöntemler:

- Sık örneklemeyle yapılan intravenöz glukoz tolerans testi
- Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
- İnsülin tolerans testi
- Açlık insülin düzeyleri

- Oral glukoz tolerans testi + insülin düzeyleri ve eğri altındaki alanın hesaplanması
- Açlık glukoz ve insülin düzeyleriyle yapılan hesaplamalar
- Glukoz / insülin oranı; Homeostasis Model Assessment of İnsülin Resistance (HOMA-IR)
- Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI)

HECT, altın standart olarak kabul edilmekle beraber yapılışındaki zorluklar nedeniyle pratikte kullanım kazanmamıştır ve sadece bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılırken eş zamanlı öteki koldan glukoz infüze edilir ve sık aralıklarla plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit düzeyde tutulmaya çalışılır. İnsülin direnç derecesi test esnasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır; yani doku tarafından alınan glukoz ne kadar azsa, o hastada insülin direnç derecesi o kadar yüksektir (110-111). PKOS' lu hastalarda insülin direnci yüksek riskli kişilerde araştırılmalıdır.

Homeostasis Model Assessment of İnsülin Resistance (HOMA-IR) indeksi hazırlık gerektirmeyen, kolay ve ucuz olan günlük klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılan bir insülin direnci ölçüm yöntemidir. Açlık insülin düzeyi ($\mu\text{U}/\text{mL}$) X, açlık glukoz (mg/dL) /405 formülüyle hesaplanabilir. İnsülin direncini gösteren sınır değer değişik popülasyon çalışmalarında 2,1-3,8 arasında değişmektedir. HOMA indeksi insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır (112-114).

Sık örneklemeyle yapılan intravenöz glukoz tolerans testinde, glukoz infüzyonu yapıp 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakıldığından kullanışlı değildir.

İnsülin tolerans testinde, kısa etkili insülin intravenöz bolus olarak yapıp plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonraki ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılmaktadır.

Açlık insülin düzeylerinin bakıldığı testlerde, farklı etnik kökenlilere göre değişiklik göstermekle beraber, açlık insülin değeri $13 \mu\text{U}$ ' nin üzerinde olması uyarıcı olup $24 \mu\text{U}$ ' nin üzerinde olan vakalar, insüline dirençli olarak kabul edilmektedir (115).

2009 yılında ACOG tarafından yayınlanan klinik rehberde PKOS' ta ayırıcı tanı ve takip için izlenecek algoritmayı belirleyen bir rehber hazırlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: ACOG 2009 PKOS Klinik Rehberi Değerlendirme Önerileri

Fizik muayene
<ul style="list-style-type: none">▪ Kan basıncı▪ VKİ (ağırlık (kg)/ boy² (m²)) 25-30: kilolu >30 obez▪ Bel çevresi (vücut yağ dağılımını belirlemek için) >88 cm: anormal▪ Hiperandrojenizm ve insülin direnci bulgularının varlığı (Akne, Hirsütizm, Androjenik alopesi, Akantozis Nigrikans)
Laboratuvar
<ul style="list-style-type: none">▪ Biyokimyasal hiperandrojenemi (Total testosteron ve SHBG veya serbest testosteron)▪ Hiperandrojenizme yol açan diğer sebeplerin dışlanması Tiroid disfonksiyonu için: Tiroid stimulan hormon (TSH) Hiperprolaktinemi için: Prolaktin Konjenital adrenal hiperplazi için: 17-OH progesteron Cushing ve akromegali için tarama▪ Metabolik değerlendirme (75 gr 2. saat OGTT, açlık glukozu)▪ Açlık lipid ve lipoprotein seviyelerinin değerlendirilmesi▪ Polikistik over görünümü (En az bir overde, 2-9 mm çapında 12 folikül ve/ veya artmış over volümü $\geq 10 \text{ cm}^3$)▪ Endometriyal Değerlendirme
Opsiyonel tetkikler
<ul style="list-style-type: none">▪ Amenorenin nedeninin belirlenmesi için gonadotropin testleri▪ İnsülin direnci ve hiperandrojenizm bulguları taşıyan veya ovulasyon indüksiyonu planlanan genç hastalarda açlık insülin seviyeleri▪ Geç başlangıçlı PKOS bulguları veya Cushing sendromu bulguları mevcut ise düşük doz deksametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımı

1.10. Tedavi

Polikistik over sendromunu patofizyolojisi net olarak anlaşılamadığından verilen tedavi genellikle semptom ve yakınmaya yöneliktir. Bu sebeple tedavideki amaçlarımız; yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı, hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, insülin direncini önleme, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması, endometriyumun korunması, dislipidemi, HT, aterosklerotik kalp hastalığı tedavisi şeklinde sıralanabilir.

1.10.1. Yaşam tarzı değişikliği: Hastalarda yaşam tarzı değişikliği, düzenli egzersiz ile vücut ağırlığının %5' inden fazlasının kaybı, SHBG seviyesini yükseltir. İnsülin düzeylerinin düşmesi ve insülin direncinin azalmasıyla beraber dolaşımdaki androjen düzeylerinde, ovulasyonda ve fertilitede düzelmeye meydana gelir (116-117).

1.10.2. Hiperandrojenizm tedavisi: Hiperandrojenik hasta grubunun tedavisinde oral kontraseptifler, siproteron asetat, spironolaktan, finasterid ve GnRH agonistlerinin kullanılması etkili olabilir. Günümüzdeki ilk tedavi seçeneği östrojen-progesteron kombinasyonu içeren oral kontraseptif (OKS) ilaçlardır. Östrojen LH düzeyini baskılayarak overden androjen üretimini durdurur. SHBG düzeyi artar ve buna bağlı kandaki serbest testosteron düzeyi azalır. Progestanlar ise derideki 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonunu sağlar.

Kadınlarda 30-35 µg ethinil estradiol (EE) folikülogenezi baskılamak amacıyla genellikle yeterli olmaktadır. Birçok düşük doz OKS' ler 35 µg EE ve 0,1-3 mg arasında sentetik progesteron içermektedir. Ancak tedavide anti-androjenik progestinleri (norgestimate ve drospirenone gibi) içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. 6 ay sonunda olumlu sonuçlar izlenmeye başlar (42,118-119).

Siproteron asetat 5-alfa redüktaz enziminin potent bir inhibitörüdür ve testosteron ile DHEAS' ın kompetitif inhibisyonla reseptöre bağlanmasını engeller. LH supresyonu sağlayarak gonadotropin sekresyonunu baskılar. Hirsutizmdeki belirgin iyileşme tedaviye başlandıktan sonraki 3. ayda izlenir. Uzun dönem siproteron asetat kullanımı, hiperandrojenizmde en iyi tedavi yöntemidir. Düşük doz siproteron asetat (10 gün boyunca 12,5 mg) ile beraber çok düşük dozda EE (ilk 1

hafta 0,01 micg, 2. hafta 0,02 micg, 3. hafta 0,01 micg) kullanılması, yüksek doz siproteron asetat kullanımı gibi hirsütizmi düzeltebilir. Tedavi bırakıldıktan sonra nüks izlenebilir (42). Aşırı miktarda oluşan kılların tedavisi için farmakolojik olmayan yöntemlerden tüy dökücüler, kremler ve lazer kullanılabilir (120). Spironolakton anti-minerolokortikoid bir ajan olup, 5- α redüktaz aktivitesini ve androjen reseptörünü inhibe eder ve yüksek dozlarda (100-200mg/gün) antiandrojenik etkinlik göstermektedir. OKS ile beraber veya OKS kullanımının kontrendike olduğu olgularda tedavide kullanılabilir (121-122).

1.10.3. Menstrüel disfonksiyon ve infertilite tedavisi: Kronik anovulasyon nedeniyle progesteron ile karşılanmayan östrojene bağlı endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri gelişme riski nedeniyle en az 3 ayda bir endometriyal dökülme sağlanmalıdır. Siklik progesteron ya da kombine OKS' ler kullanarak menstrüasyon oluşturulmalıdır (103-104).

Gebelik isteyen infertil kadınlara ovulasyon indüksiyonu yapılır. Klomifen sitrat bu hastalarda indüksiyonda seçilecek ilk ajandır. Bu ajanla %80 olguda ovulasyon, %40 olguda ise gebelik sağlanır. Klomifen sitrat rezistansı varsa gonadotropinler kullanılabilir. Gonadotropinler ile de %90 ovulasyon ve %15-20 gebelik elde edilmektedir. Cerrahi ovulasyon indüksiyon yönteminden olan ovaryan drilling, bazı hasta gruplarında başarı sağlamaktadır (123).

1.10.4. İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar: İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar biguanidler (metformin) ve thiazolidinedionlar (pioglitazon ve rosiglitazon) periferik insülin duyarlılığını arttırıp dolaşımdaki insülin seviyesini azaltırlar. İnsülin sekresyonunu arttırmazlar ve nadiren hipoglisemiye yol açarlar (124).

Biguanid grubundaki metformin 3-6 ay kullanıldığında, hastaların yarısında ovulasyon sağlamaktadır. Glukoneogenezi ve hepatik glukoz çıkışını azaltarak insülin düzeylerini düşürür ve teka hücrelerinde androjen yapımını azaltır. Bu mekanizma ile de androjen üretiminde azalmayı sağlar. Yapılan bir çalışmada metformin kullanan PKOS' lu kadınların yaklaşık üçte birinde menstrüel fonksiyonları düzelmiştir. Yine aynı hastalarda insülin düzeylerinde azalma saptanmış ve serbest testosteron düzeyleri azalma gösterilmiştir. Ayrıca klomifen sitrata dirençli PKOS hastalarında spontan ovulasyon sağladığını gösteren çalışmalar

mevcuttur. Metformin kullanımında başlıca yan etkiler GİS semptomlardır. Bu şikâyetleri engellemek için tedaviye düşük dozlardan başlanmalıdır (500 mg/g) ve yavaş yavaş tam doza çıkılmalıdır (2x850 mg/gün). Laktik asidoza neden olabileceğinden dolayı böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, ciddi pulmoner hastalıkları olan hastalarda ve alkoliklerde kullanımı kontrendikedir (125-128).

Thiazolidinedionlar (TZD) çekirdek steroid süper ailesinden peroksizom proliferatör aktive reseptöre bağlanır ve periferik dokularda insülinin etkisini arttırmaları. Bu ajanların etki mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bu grup ilaçların PKOS' ta hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (129).

2. ÜROKORTİNLER

Ürokortinler, hipotalamik CRF ailesine ait 40 aminoasitten oluşan bir peptittir. İlk olarak 1995 yılında keşfedilmiş ve mRNA' sı beyin, kalp, gastrointestinal kanal, dalak ve timusu kapsayan periferik organlarda belirlenmiştir (130).

Bu peptitler endokrin, otonomik ve strese karşı davranışsal yanıtın yanı sıra periferik (kardiyovasküler, gastrointestinal ve bağışıklık) aktiviteleri modüle etmek için etkilerini, CRF tip 1 reseptörü (CRFR1) ve CRF tip 2 reseptörü (CRFR2) olmak üzere iki tane G-protein bağlı reseptör aracılığıyla yapmaktadır (9,131). Tip 1 reseptörler daha çok hipofiz ve beyinde bulunup tek bir fonksiyonel forma sahipken; tip 2 reseptörler kalbide içeren periferik dokularda olup alfa, beta ve gama olmak üzere 3 izoforma sahiptir (16, 132). Tip 1 reseptörler ACTH stimüle ederek anksiyeteye neden olurken, tip 2 reseptör anksiyetede azalma, iştahta baskılanma, vazodilatasyon, miyokardda pozitif inotropi yapar (133). CRFR1, CRF ve ürokortini benzer bir afinite ile bağlar; CRFR2, ürokortini CRF' den 40 kat daha yüksek bir afinite ile bağlamaktadır (11,17,134).

Kortikotropin serbestleştirici faktör, enerji dengesinde de rol oynayan hipotalamik katabolik nöropeptittir. Sempatik sinir sisteminin etkinliğini artırarak termogenezisi, enerji harcanmasını ve lipolizi uyarır. CRF, biyosentezinin

öncelikli olduğu yer olan paraventriküler nükleusa (PVN) uygulandığında beslenmeyi güçlü bir şekilde baskılamaktadır. UCN ise CRF' den daha güçlü şekilde beslenmeyi baskılamaktadır. İştahsızlık ve kilo kaybına neden olan birçok sitokinin (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , interferon γ) de CRF salınımını uyardığı bildirilmiştir. Hipotalamik-hipofizer-adrenal bez aksının uyarılması nedeniyle CRF' nin anti-obeziter tedavideki kullanımını sınırlı gibi görülmektedir (135).

Ürokortinin yapısı ürotensin-1 (%63) ve CRF (%45) ile yüksek sekans benzerliği göstermektedir. İsmi ilk kısmı (üro), ürotensin-1 ile son kısmı (kortin) CRF ile olan ilişkisini yansıtmaktadır (15). İnsanda UCN1 moleküler klonlama yönteminden sonra tanımlanmıştır (11). Farelerde UCN1 mRNA' sı çoğunlukla hem beyin hem de kalpte bulunurken, CRF mRNA' sı ise çoğunlukla beyinde bulunmaktadır (136). İnsana ait dokularda ise UCN1 beyinde (edinger westpal nükleusunda, lateral süperior olivede supraoptik nükleusta lateral hipotalamik alanda ve beyin sapı ile spinal kordun kaudal kısmında motor nöron nükleusunda) plasentada, GİS' te, sinoviyal dokuda, lenfositlerde, adipoz dokuda, endotel hücrelerinde, immünolojik dokularda ve kalpte bulunmuştur. UCN2, kalpte ve sinir sisteminde, özellikle hipotalamus, beyin sapında ve spinal kordda stres ile ilişkili hücre gruplarında salınmaktadır (10). UCN3 ise, beyinde, GİS' te, pankreas, deri gibi dokularda eksprese edildiği gibi akciğer, karaciğer, dalak, iskelet kası gibi dokularda ve idrar ile plazmada da dağılmış olarak bulunmuştur (137). UCN1 etkisini hem CRFR1 hem CRFR2 üzerinden gösterir iken, UCN2 (stresscopin-related peptide, SRP) ve UCN3 (stresscopin, SCP) peptidleri CRFR2 için spesifik agonisttir (15,19-22,133).

Kortikotropin serbestleştirici faktör ailesi nöropeptidleri (CRF ve UCN1,2 ve 3) ve bunların reseptörleri (CRFR1 ve CRFR2), nöroendokrin stres cevabının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır ve beyindeki reseptörleri belirgin lokalizasyon gösterir. Sprague-Dawley sıçanında, endojen bir CRFR2 agonisti olan UCN1' in, glukoz algılamada anahtar rolü olan ventromedial hipotalamusa (VMH) direk in vivo uygulanması, yaklaşık %55-60 civarında CRFR1 agonisti olan CRF' yi baskımlarken, hipoglisemiye karşı yaklaşık %50-70 civarında sempatoadrenal kontraregülatuar cevabı (CRR) yükseltir. Ventromedial hipotalamusun, kandaki glukoz değişikliklerine tepki veren nöronlar içerdiği ve akut hipoglisemi bulgularına

karşılık CRR' nin oluşmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. CRFR1 aracılığıyla etki eden CRF' nin uyarıcı bir etkiye sahip olduğu, buna karşılık CRFR2 aracılığıyla etki eden UCN' lerin stres yanıtı üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (138).

Ürokortin-2 ve reseptörü CRFR2' nin yüksek oranda eksprese edildiği iskelet kası, periferik insülin direncinin gelişiminde önemli bir bölgedir. UCN2' nin fizyolojik rolünü belirlemek için yapılan çalışmalarda, UCN2 peptidini bulandırmayan farelerin artmış insülin duyarlılığı sergilediği ve yağ ile indüklenen insülin direncine karşı korunmuş olduğu ortaya koyulmuştur. Bu çalışma, UCN2' nin, iskelet kasında glukoz alımında lokal negatif düzenleyici olarak işlev gördüğünü ve UCN2 / CRFR2 yolunun bastırılmasının tip 2 diyabet gibi insüline dirençli durumlarda fayda sağlama ihtimalinin olabileceğini öngörmüştür (139).

Ürokortin-3' ün pankreas β - hücrelerinden eksprese edildiğini gösteren bir in vivo çalışmada, UCN3 enjeksiyonu alan sıçanlarda plazma glukagon seviyelerindeki artışı takiben plazma glukoz seviyelerinde belirgin yükselme olduğu gösterilmiştir. Bu enjeksiyonlar aynı zamanda plazma insülin düzeylerinde de bir artışa neden olur. Tüm veriler birlikte ele alındığında CRFR2 yoluyla etki eden pankreatik UCN3' ün, glukagon ve insülin sekresyonunun lokal olarak düzenlenmesinde rol aldığını düşünülmüştür (140).

Yine bir başka çalışmada UCN3' ün izole edildiği farelerde, yüksek yağlı diyetle indüklenen hiperinsülinemi, hiperglisemi, glukoz intoleransı, hepatik steatoz ve hipertrigliseridemi iyi korunduğu ve daha iyi glukoz toleransı sağladığı izlenmiştir. Sonuç olarak ta, pankreastaki glukozla uyarılan insülin sekresyonunun düzenlenmesinde UCN3' ün rolü olduğu, UCN3 ekspresyonunun yok edilmesinin hem in vitro hem de in vivo yüksek glukoz konsantrasyonlarına yanıt olarak insülin sekresyonunu düşürdüğü ve aşırı insülin sekresyonunu sınırlandırmanın kronik dönemde glukoz homeostazının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesinde faydalı olabileceği bulunmuştur (141).

Üreme çağındaki kadınlar arasında en sık rastlanan endokrinolojik bozukluk olan PKOS ile ilgili olgularda yapılan çalışmalarda UCN2 ve UCN3 düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu peptidlerin parakrin ve

otokrin yollarla PKOS patofizyolojisi üzerinde etkili olduğu düşünölmüştür. Etyopatogenezi halen net olarak belirlenemeyen polikistik over sendromunun UCN2 ve UCN3 ile ilişkisi bulunmuş fakat UCN1 ile ilişkisi araştırılmamıştır ve literatürde başka birçok patolojide UCN1 araştırılmasına rağmen PKOS ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (4,30).

Bu çalışma; PKOS' lu kadınlarda plazma UCN1 seviyelerinin diğer ürokortinlerde olduğu gibi kontrol grubu kadınlara göre değişiklik gösterip göstermediğini ve bu peptidin gonadotropinler, androjenler, insülin, insülin rezistansı ve lipid profili arasında ilişkisi olup olmadığını ortaya çıkarmak için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniğine Şubat 2017 ve Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran, yaşları 18 ile 40 arasında değişen, toplam 73 jinekoloji hastası (37 PKOS' lu hasta ve 36 kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. PKOS tanısı, Rotterdam 2003 kriterlerine göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru >8 veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) ve USG' de polikistik over görüntüsü (2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü > 10 mL) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu (41). Kontrol grubu ise sağlıklı, düzenli menstrüel siklusları olan ve hirsütizmi olmayan kadınlardan oluşturuldu. Hormonal veya insülin duyarlılığını arttırıcı ilaç kullanan hastalar, sigara içenler, emziren kadınlar, diğer hiperandrojenemi yapan hastalıkları olan olgular (hipotiroidizm, Cushing sendromu, non klasik adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi) ve çalışmaya katılmak veya devam etmek istemeyen kişiler, her iki grup için de çalışmaya dahil edilmedi.

Etik kurul tarafından 01.02.2017 tarihli ve 2011-KAEK-25 2017/03-02 karar numarası ile onaylanan çalışmamız prospektif ve tek merkezli olarak yapıldı. Ayrıntılı anamnezlerde demografik bilgileri alınan tüm olgulardan takiben boy-kilo ölçümleri yapılarak, vücut ağırlığı (kg)/boy (m²) formülünden vücut kitle indeksi VKİ hesaplandı.

Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da kalça etrafındaki en geniş çevre ölçülerek WHR (bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)) hesaplandı. WHR için üst sınır 0,85 olarak alındı.

Çalışmaya alınan PKOS' lu ve normal kadınlar VKİ: 25 kg/m² sınır olacak şekilde obez (VKİ >25kg/m²) ve obez olmayan (VKİ <25 kg/m²) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Hirsütizm puanlamasında Modifiye Ferriman-Gallwey skalası kullanıldı (81). Bu sisteme göre vücut 9 bölgeye ayrılmakta ve her bölge kıl dağılımı açısından 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında skorlandırılarak, 8' in üzerindeki değerler hirsütizm tanısı için sınır değer olarak kabul edilmiştir.

Menstrüel siklus günü belirlenmesinde, anamneze dayalı menstrüel siklus uzunluğu esas alındı.

Ultrasonografik olarak overler değerlendirilirken Voluson P6 marka USG cihazı kullanıldı ve tüm USG' ler aynı kişi tarafından yapıldı. Polikistik over morfolojisi için kriter olarak büyümüş over dokusunda 12 adedin üzerinde 2- 9 mm folikül görünümünün tespit edilmesi kabul edildi (41). Ultrasonografik ve tüm laboratuvar parametrelerini içeren venöz kan örneklerinin değerlendirmesi menstrüasyonun 3-5. günleri arasında yapıldı. Virgin hastalarda transabdominal olarak, diğer hastalarda ise litotomi pozisyonunda transvajinal olarak USG değerlendirilmesi yapıldı.

Laboratuvar değerlendirmesi açısından AKŞ, açlık insülin, FSH, LH, prolaktin, total testosteron, serbest testosteron, hsCRP, trigliserit, LDL, HDL, total kolesterol, TSH ve UCN1 değerlerine bakılan hastalarımızdan, menstrüasyonun 3-5. günleri arasında ön koldan venöz kan 8 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında alındı.

Açlık kan şekeri, TG, insülin, HDL, LDL, TK düzeyleri Olympus AU2700 analizör ve Beckman Coulter marka kitlerle ölçüldü. CRP düzeyi, Siemens BNII Nefelometre cihazı ile değerlendirildi. Serum FSH, LH, E2, total testosteron ve TSH düzeyleri de kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) yöntemi ve Siemens Advia Centaur XP (Almanya) cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

Ürokortin-1 düzeyi ölçümleri için alınan kanlar 5000/ dk. devirde 5 dakika santrifüj edilip serumları -80°C' de çalışılana kadar saklandı. Plazma UCN 1 düzey analizi, Mikroplate Washer Rt 2600 Yıkama Cihazı ve Rayto Mikroplate Reader Rt 2100c Okuma Cihazı ile Human Urocortin-1 kiti kullanılarak "sandwich enzyem-linked immunosorbent assay (ELISA)" (Makrosel Laboratuvarı-İstanbul) yöntemi ile ölçüldü (Hangzhou, China; Number: Hu-158 Catalog No. CK-E52367).

İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mg/dL) / 405] formülü kullanıldı (112-114).

Verilerin istatistiksel analizlerinde IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS 23,0) paket programı kullanıldı. Grupların normal dağılımını test etmek amacıyla Kolmogorov Smirnov Testi kullanıldı Gruplar arası karşılaştırma için normal dağılım gösteren parametrelerde independent samples-t test, normal

dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U Testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Pearson Korelasyon Testi ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. PKOS hastalığında ürokortin-1 için cut-off değeri belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya alınan 73 hasta PKOS ve kontrol grubuna ayrılmıştır. Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı konuldu. Grupların olgulara göre dağılımı Tablo 5’ te gösterilmiştir. 37 olgu PKOS’ lu iken 36 olgu kontrol grubu idi.

Tablo 5: Grupların Olgulara Göre Dağılımı

Gruplar	Olgu Sayısı	%
Kontrol	36	49,3
PKOS	37	50,7
Toplam	73	100

Kontrol ve PKOS gruplarının demografik özellikleri incelenerek Tablo 6’ da gösterilmiştir. Gruplar yaş ve boy açısından benzerken, PKOS grubunda kilo ($70,16\pm 15,15$ ve $62,58\pm 9,27$), VKİ ($27,05\pm 6,01$ ve $23,42\pm 3,36$), bel çevresi ($90,43\pm 17,91$ ve $80,22\pm 9,96$), kalça çevresi ($103,38\pm 9,97$ ve $98,06\pm 7,12$), bel-kalça oranı ($0,87\pm 0,14$ ve $0,82\pm 0,06$), menstrüasyon süresi ($63,97\pm 30,91$ ve $30,31\pm 2,01$) ve FGS ($10,78\pm 2,90$ ve $4,67\pm 1,31$) açısından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6: PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PKOS (ort \pm SD) (N=37)	Kontrol (ort \pm SD) (N=36)	p değeri
Yaş (yıl)	25,32 \pm 5,02	27,33 \pm 4,67	0,081
Boy (cm)	161,54 \pm 6,57	163,56 \pm 4,93	0,142
Kilo (kg)	70,16 \pm 15,15	62,58 \pm 9,27	0,012
VKİ (kg/m ²)	27,05 \pm 6,01	23,42 \pm 3,36	0,002
Kalça (cm)	103,38 \pm 9,97	98,06 \pm 7,12	0,011
Bel (cm)	90,43 \pm 17,91	80,22 \pm 9,96	0,004
WHR	0,87 \pm 0,14	0,82 \pm 0,06	0,028
Menstrüasyon süresi (gün)	63,97 \pm 30,91	30,31 \pm 2,01	<0,001
FGS	10,78 \pm 2,90	4,67 \pm 1,31	<0,001

Gruplar biyokimyasal değerler açısından karşılaştırıldığında glukoz (93,08±12,87 ve 85,83±9,87), insülin (20,35±19,33 ve 9,56±5,26), HOMA-IR (4,74±4,43 ve 2,06±1,19), serbest testosteron (2,89±1,78 ve 2,17±0,96), CRP düzeyi (5,16±3,41 ve 3,21±0,70), total kolesterol (189,54±35,09 ve 168,08±29,82), trigliserit (128,81±92,48 ve 84,11±64,92), LH (11,32±8,87 ve 5,26±2,92) ve UCN1 düzeyleri (59,95±46,93 ve 37,02±31) açısından PKOS' lu kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken; total testosteron (48,21±19,33 ve 42,68±18,41), LDL (106,76±29,20 ve 97,69±23,41) ve HDL düzeyi (57,11±10,78 ve 53,30±10,81) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7: PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelere Göre Karşılaştırılması

	PKOS (ort±SD) (N=37)	Kontrol (ort±SD) (N=36)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	93,08±12,87	85,83±9,87	0,009
İnsülin (U/L)	20,35±19,33	9,56±5,26	0,002
HOMA-IR	4,74±4,43	2,06±1,19	0,001
S. Testosteron (ng/dL)	2,89±1,78	2,17±0,96	0,035
T. Testosteron (ng/dL)	48,21±19,33	42,68±18,41	0,216
CRP (mg/dL)	5,16±3,41	3,21±0,70	0,001
LDL (mg/dL)	106,76±29,20	97,69±23,41	0,149
HDL (mg/dL)	57,11±10,78	53,30±10,81	0,137
T. Kolesterol (mg/dL)	189,54±35,09	168,08±29,82	0,006
Trigliserit (mg/dL)	128,81±92,48	84,11±64,92	0,02
FSH (mIU/mL)	6,89±6,44	5,52±2,22	0,229
LH (mIU/mL)	11,32±8,87	5,26±2,92	<0,001
Prolaktin (ng/mL)	12,13±13,13	12,81±7,48	0,788
TSH (uIU/mL)	2,21±1,31	2,09±1,40	0,704
Ürokortin-1 (pg/mL)	59,95±46,93	37,02±31	0,016

Grupların UCN1 ve diğer parametrelerin korelasyon analizinde, PKOS' lu grupta, insülin düzeyi ve WHR ile UCN1 arasında pozitif korelasyon izlenirken (sırası ile r=0,334; p=0,043 ve r=0,335; p=0,043), kontrol grubunda UCN1 ve parametreler arasında korelasyon izlenmedi.

Tablo 8: PKOS ve Kontrol Grubunda UCN1 ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon

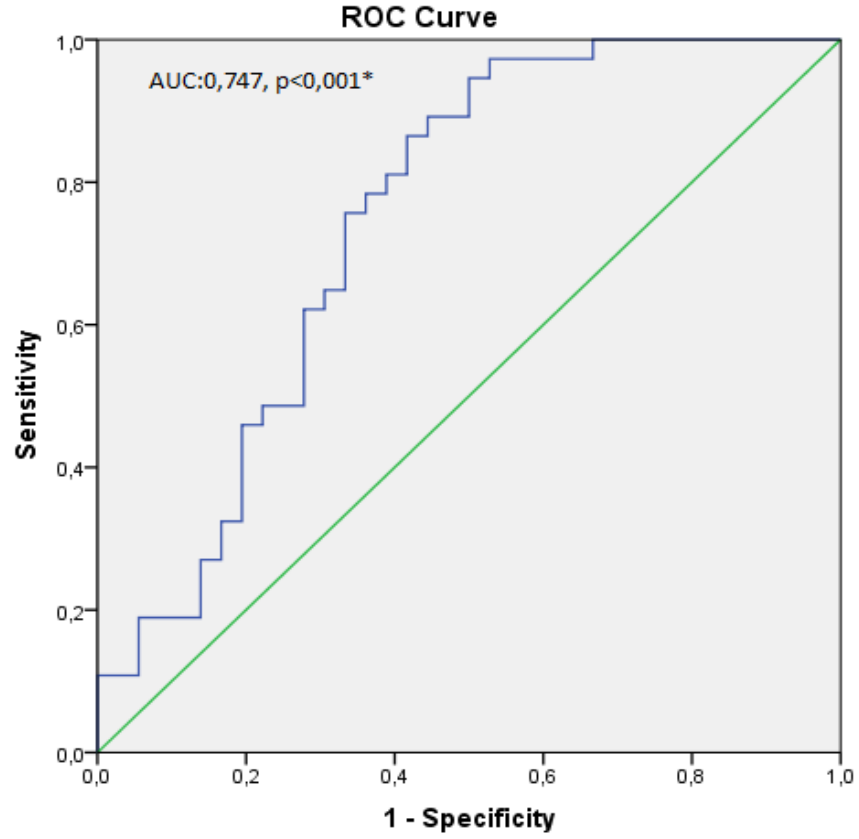
	ÜROKORTİN-1			
	PKOS		KONTROL	
	r	p value	r	p value
Yaş (yıl)	-0,072	0,674	-0,076	0,661
Glukoz (mg/dL)	-0,048	0,78	0,052	0,762
İnsülin (U/L)	0,334	0,043	0,078	0,652
HOMA-IR	0,32	0,053	0,087	0,616
S. Testosteron (ng/dL)	0,034	0,84	-0,043	0,804
T. Testosteron (ng/dL)	-0,269	0,107	-0,17	0,322
CRP (mg/dL)	0,299	0,073	-0,03	0,862
LDL (mg/dL)	-0,02	0,906	0,213	0,213
HDL (mg/dL)	0,138	0,415	0,269	0,112
T. Kolesterol (mg/dL)	0,16	0,343	0,214	0,21
Trigliserit (mg/dL)	0,252	0,132	-0,121	0,481
LH (mIU/mL)	-0,174	0,303	-0,052	0,764
TSH (uIU/mL)	0,092	0,589	-0,001	0,996
VKİ	0,13	0,443	-0,078	0,651
WHR	0,335	0,043	0,033	0,848

Polikistik over sendromu grubundaki hastalar, obez olmayan ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) olacak şekilde iki gruba ayrılarak biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı (Tablo 9). İnsülin, UCN1, HOMA-IR, serbest testosteron, total testosteron, CRP, LDL, FSH, LH ve TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; glukoz ($p=0,032$), HDL ($p=0,044$), total kolesterol ($p=0,035$), trigliserit ($p=0,003$) ve prolaktin düzeyleri ($p=0,028$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 9: Obez ve Obez Olmayan PKOS Hastalarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

	VKİ <25 (N=14)	VKİ ≥25 (N=23)	p değeri
Ürokortin-1 (pg/mL)	53,04±42,15	64,17±50,05	0,474
Glukoz (mg/dL)	87,79±9,35	96,30±13,81	0,032
İnsülin (U/L)	14,34±9,13	24,02±22,91	0,081
HOMA-IR	3,19±2,21	5,67±5,17	0,05
S. Testosteron (ng/dL)	2,54±1,69	3,11±1,84	0,357
T. Testosteron (ng/dL)	53,11±20,60	45,22±18,34	0,234
CRP (mg/dL)	3,96±3,12	5,90±3,44	0,087
LDL (mg/dL)	97±22,32	112,70±31,67	0,087
HDL (mg/dL)	61,64±8,65	54,35±11,18	0,044
T. Kolesterol (mg/dL)	175,21±26,29	198,26±37,36	0,035
Trigliserit (mg/dL)	81,43±35,35	157,65±104,68	0,003
FSH (mIU/mL)	5,80±2,67	7,56±7,90	0,336
LH (mIU/mL)	12,25±11,90	10,76±6,65	0,627
Prolaktin (ng/mL)	18,15±20,02	8,47±2,89	0,028
TSH (uIU/mL)	2,03±1,22	2,32±1,37	0,501

Polikistik over sendromunu tanısını tahmin etmede cut-off değeri belirlemek amacıyla UCN1 ölçümünün tanısal doğruluğu ROC eğrisi ile Şekil 4' te gösterilmiştir. ROC eğrisi altındaki alan UCN 1 için 0.747 (%95 CI 0. 631-0.863, p<0.001) idi (Tablo 10). PKOS tahmini için UCN1'in cut-off değeri ≥34,38 pg/mL (duyarlılık %75 ve özgüllük %67) bulundu.



Şekil 4: Ürokortin-1 ROC Eğrisi

ROC eğrisi altındaki alanın tahmini ve %95 güven aralığında gösterilmiştir. UCN1' in PKOS tanısı için cut-off değeri $\geq 34,38$ pg / mL (duyarlılık %75 ve özgüllük %67) idi. AUC: Eğri altındaki alan, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi (*).

Tablo 10: Ürokortin-1 İçin Eğrinin Altındaki Alan

Area Under Curve	p value	Asymptotic 95% ConfidenceInterval	
		LowerBound	UpperBound
0,747	<0,001	0,631	0,863

Yapılan çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizinde değişkenler UCN1, HOMA-IR, insülin ve CRP alındı. Lojistik regresyon analizinin sonuçları Tablo 11' de gösterilmiştir. Düzenlenmiş modelin genel anlamlılığı $p < 0,001$ olmakla birlikte parametrelere tek tek bakıldığında modelde sadece CRP düzeyi anlamlı çıkmıştır.

Modelde CRP' nin PKOS' u tahmin etmede odds oranı 1,7 idi ve bu model kullanıldığında %78 oranında hastaya PKOS tanısı koymada başarılı olabileceği saptandı.

Tablo 11: Denklemdaki Değişkenler

	B	Wald	p	Odds oranı	95% C.I.forOdds	95% C.I.forOdds
					Lower	Upper
UCN1	0,013	1,997	0,158	1,013	1,031	1,031
HOMA-IR	0,788	0,862	0,353	2,200	11,621	11,621
INSULIN	-0,045	0,050	0,823	0,956	1,420	1,420
CRP	0,569	4,446	0,035	1,766	2,998	2,998

TARTIŞMA

Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan PKOS, kronik anovulasyon, insülin rezistansı ve hiperandrojenizm ile karakterize kompleks metabolik bir hastalık olarak kabul edilir. Obezite sıklıkla bel-kalça oranının arttığı santral obezite tipindedir ve bu bölgedeki yağ miktarında artışın, PKOS hastalarında insülin direncine yol açabileceği bilinmektedir.

Temur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 79 kadın serum ürokortin-2 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu olguların 38 tanesi PKOS tanısı almış kadınlardan oluşurken 41 tanesi sağlıklı kadınlardan seçilmiştir. Bu iki grup yaş, VKİ, açlık kan şekeri, insülin, serbest testosteron, CRP, UCN2 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu grup olgularda insülin rezistansı, HOMA-IR formülü ile hesaplanmıştır. PKOS' lu hastalarda UCN2 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (142,93±59,48 karşı 98,56±65,01 pg/ml, p=0,002). AKŞ, insülin, CRP ve HOMA-IR düzeyleri PKOS' lu kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca PKOS' lu hastalarda UCN2 ve serbest testosteron düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. PKOS' lu hastalar için odds oranı 2,31 olarak hesaplanmıştır. Çoklu doğrusal regresyon analizinde, HOMA-IR, hsCRP ve serbest testosteronun bağımsız olarak UCN2 seviyelerini tahmin ettiği gösterilmiştir (p<0,05). UCN2 seviyeleri PKOS olgularında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş, parakrin ve otokrin yollarla PKOS patofizyolojisi üzerinde etkili olduğu düşünülmüştür (4).

Temur ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 107 kadın serum ürokortin-3 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu olguların 52 tanesi PKOS tanısı alan kadınlardan oluşturulurken 55 tanesi sağlıklı kadınlardan oluşturulmuştur. Hastaların AKŞ, insülin, CRP, UCN3 ve serbest testosteron düzeyleri karşılaştırılmıştır. İnsülin rezistansı, HOMA-IR formülü ile hesaplanmıştır. UCN3 düzeyleri PKOS' lu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (54.49 ± 5.77 karşı 51.28 ± 5.86 pmol/L, p=0.005). İnsülin, CRP ve HOMA-IR düzeyleri PKOS' lu kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. UCN3 ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0.391, p=0.004). ROC analiz eğrileri altındaki alan UCN3 seviyeleri için 0.732 (%95 CI 0.634-0.830, p <0.001) saptanmıştır. PKOS tespiti için ürokortin-3 optimal cut-off değeri ≥51.46

pmol / L olarak saptanmıştır (duyarlılık %75 ve özgüllük %68). PKOS ve UCN3 seviyeleri arasında potansiyel bir bağlantı olduğu ve artmış UCN3 seviyelerinin inflamasyonla ilişkisi olduğu düşünülmüştür (30).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en güçlü vazokonstriktör proteinlerinden biri olan ve yapısal olarak ürokortin ile %63 oranında benzerlik gösteren ürotensin-2'nin insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülüp 47 PKOS' lu ve 42 sağlıklı kadın karşılaştırılmıştır. Serum açlık glikozu, insülin, ürotensin-2, serbest testosteron ve CRP düzeyleri incelenmiştir. İnsülin direncini hesaplamak için HOMA-IR formülü; insülin duyarlılığı için ise QUICKI-IS formülü kullanılmıştır. Gruplar arasında yaş ve VKİ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Serum ürotensin-2, CRP, insülin seviyeleri ve HOMA-IR değerleri, PKOS' lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Ürotensin-2 ve HOMA-IR arasında orta derecede güçlü ve pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.44$, $p: 0.001$). Ürotensin-2 ve QUICKI-IS arasında ise orta derecede güçlü ve negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.44$, $p: 0.001$). Ayrıca, ürotensin-2 ile CRP arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0.51$, $p: 0.001$). Tüm bu veriler çerçevesinde ürotensin-2' nin PKOS' lu hastalarda yaygın olarak gözlenen insülin direnci ve artmış kardiyovasküler risk patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (142).

Florio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometriomaları diğer benign over kistleriyle ayırt etmede ürokortinin rolü araştırılmıştır. Bu amaçla da endometrioması olan 40 kadın ile benign, nonendometriyotik over kistleri olan 40 kadın karşılaştırılmıştır. UCN ölçümünün tanısal doğruluğu ROC eğrisi ile değerlendirilmiş ve standart marker olan CA 125 ile karşılaştırılmıştır. Plazma UCN düzeyleri kontrol grubuna göre endometriomalı kadınlarda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<.001$). Yüksek plazma ürokortin düzeyleri endometrioma olgularının %88' inde özgüllüğü %90 iken, CA 125' te ise aynı özgüllüğe sahip olguların yalnızca %65' inde saptanmıştır. Sonuç olarak plazma UCN düzeyi, endometriomalı kadınlarda artar ve diğer benign over kistlerine kıyasla endometriomun ayırıcı tanısında yararlı olabileceği düşünülmektedir (143).

Günümüzde ürokortinlerle ilgili az sayıda klinik çalışma varken, literatürde etyopatogenezi hala belirsizliğini koruyan PKOS ile ilgili, UCN1 düzeyinin

araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. İnsanda ilk kez moleküler klonlama tekniğinden sonra tanımlanan UCN1' in, Tip 1 reseptörler ACTH stimüle ederek anksiyeteye neden olurken, tip 2 reseptör anksiyetede azalma, iştahta baskılanma, vazodilatasyon, miyokarda pozitif inotropi yaptığı bulunmuştur (11,133).

Kortikotropin serbestleştirici faktör reseptör 2 üzerinden etkisini gösteren UCN2 ve UCN3 ile ilgili PKOS' lu hastalarda yapılan çalışmalarda araştırılan bu peptidlerin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Biz bu çalışmada hem CRFR1 hem de CRFR2 üzerinden etki gösteren ve katabolik bir nöropeptit olan UCN1' in, PKOS patofizyolojisiyle ilişkili olan insülin direnci mekanizmasıyla olan ilişkisini inceledik. Her iki grup karşılaştırıldığında demografik özelliklerden yaş ve boy parametreleri benzer idi. Kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, menstrüasyon süresi ve FGS, PKOS' lu grup lehine yüksek bulduk.

Biyokimyasal değerler incelendiğinde, insülin rezistansı ile ilişkili parametreler olan glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri, lipid profilinden total kolesterol ve trigliserit düzeyleri, hormon profilinden serbest testosteron ve LH düzeyi, bir akut faz reaktanı olan CRP düzeyi ve katabolik nöropeptit olan UCN1 düzeyini PKOS' lu kadınlarda daha yüksek düzeyde bulduk. Total testosteron, LDL ve HDL düzeyleri ise gruplar arası farklılık göstermiyordu. Bu çalışmada ilk kez PKOS' lu hastalarda kontrol grubuna göre dolaşımdaki UCN1 düzeylerinin artmış olduğunu tespit edildi. Bu artış, aynı reseptör ailesi üyelerinden olan UCN2 ve UCN3 çalışmalarında da gösterildiği şekilde, UCN1' in de benzer parakrin ve otokrin etkilerinden kaynaklanabilir. Çalışmamızda PKOS grubu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek VKİ ve artmış WHR ile insülin direncine sahip bulundu ve bu da PKOS' lu hastalarda hiperandrojenizme ve ovulasyon bozukluklarına neden olabilmektedir (30,144)

Polikistik over sendromlu grupta yapılan, UCN1 ile diğer parametrelerin korelasyon analizinde insülin düzeyi ve WHR ile UCN1 arasında pozitif korelasyon izlenirken (sırası ile $r=0,334$; $p=0,043$ ve $r=0,335$; $p=0,043$), kontrol grubunda UCN1 ve parametreler arasında korelasyon izlenmedi. PKOS' lu grupta UCN1 ile HOMA-IR arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Android tipte obezitenin izlendiği bu sendromda HOMA-IR, UCN1 ve diğer parametreler arasında istatistiksel bir

anlamlılık sağlanabilmesi için gruptaki olgu sayılarının arttırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Polikistik over sendromlu gruptaki olgular, VKİ' e göre obez olmayan (VKİ <25 kg/m²) ve obez (VKİ ≥25kg/m²) olacak şekilde iki gruba ayrılarak biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında insülin, UCN1, HOMA-IR, serbest testosteron, total testosteron, CRP, LDL, FSH, LH ve TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; glukoz (p=0,032), HDL (p=0,044), total kolesterol (p=0,035), trigliserit (p=0,003) ve prolaktin düzeyleri (p=0,028) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arası diğer parametrelerin anlamlı çıkmamasının, küçük çalışma popülasyonu olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Polikistik over sendromu riskini tahmin etmede UCN1 ölçümünün tanısal doğruluğu ROC eğrisi ile değerlendirilmiştir ve PKOS tahmini için UCN1' in cut-off değeri ≥34,38 pg/mL (duyarlılık %75 ve özgüllük %67) olarak bulundu.

Yapılan birçok çalışmada PKOS' lu hastalarda CRP düzeylerinin yüksek bulunması PKOS patogenezinde inflamasyonun da rol oynayabileceği konusunda şüphe uyandırmaktadır. Temur ve arkadaşlarının PKOS' lu hastalarda UCN2 ve UCN3 düzeyleriyle ilgili yaptığı iki ayrı çalışmada serum CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. Yine bir başka çalışmada Yılmaz ve arkadaşları PKOS' lu hasta grubunda serum CRP düzeylerini yüksek bulmuştur (4,30,142). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da CRP düzeyleri PKOS' lu hasta grubu lehine artmış bulundu. Ayrıca çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizinde oluşturduğumuz modelde CRP, tek başına PKOS' a sahip olma riskini arttırmaktaydı. Çalışmamızda CRP ile PKOS arasında ilişki bulunması diğer çalışmalara da paralel olmakla birlikte, PKOS patofizyolojisinde inflamasyonun etkili olduğu tezini kuvvetlendirmektedir. Bu durumun daha da net aydınlatılması ve PKOS tedavisine katkı sağlayabilmesi için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

Polikistik over sendromu; üreme çağında bulunan kadınlarda sık görülen, oligo-anovulasyon, androjen fazlalığı semptomları ve çok sayıda ovaryan kistlerle ilişkili metabolik bir hastalık olup patofizyolojisi hala belirsizliğini korumaktadır. Uzun vadeli sağlık problemleri ile ilişkisi olduğu bilinen PKOS' ta insülin direncinin patogenezdaki en etkin rolü oynadığı düşünülmektedir. Hipotalamik kortikotropin serbestleştirici faktör ailesi üyesi olan ürokortinlerden UCN1, etkisini CRFR1 ve CRFR2 üzerinden gösterir. Otoregülasyon ve parakrin düzenlemede önemli bir rol oynar. Tip 1 reseptörler ile ACTH' yı stimüle ederek anksiyeteye neden olurken, tip 2 reseptör ile anksiyetede azalma, iştahta baskılanma, vazodilatasyon, miyokarda pozitif inotropi yaptığı bulunmuştur.

Biz bu çalışmada katabolik bir nöropeptit olan UCN1' in, PKOS patofizyolojisiyle ilişkili olan insülin direnci mekanizmasıyla olan ilişkisini inceledik. Yaş ve boy parametreleri benzer olan gruplarda, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, menstrüasyon süresi ve FGS' yi, PKOS' lu grup lehine yüksek bulduk.

Biyokimyasal değerleri incelediğimizde, glukoz, insülin, HOMA-IR değerleri, total kolesterol, trigliserit, serbest testosteron, LH, CRP ve UCN1 düzeyini PKOS' lu kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde bulduk.

Polikistik over sendromlu grupta, UCN1 ile diğer parametrelerin korelasyon analizinde insülin düzeyi ve WHR ile UCN1 arasında pozitif korelasyon izlendi. Kontrol grubunda UCN1 ve parametreler arasında korelasyon izlenmedi.

Polikistik over sendromu riskinin tahmini için yapılan ROC eğrisinde UCN1' in cut-off değerini $\geq 34,38$ pg/mL (duyarlılık %75 ve özgüllük %67) olarak bulduk.

Yapılan çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizinde sadece CRP düzeyi anlamlı çıkararak, PKOS' a sahip olma riski ile ilişkili bulundu. Odds oranı 1,7 idi ve bu model %78 oranında hastaya PKOS tanısı koymada başarılı olabileceği öngörüldü.

Biz çalışmamızda, PKOS' lu hastalarda serum UCN1 ve HOMA-IR düzeylerini yüksek bulduk ancak UCN1 ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki

saptamadık. Çalışmanın sınırlı sayıda olgu ile yapılması nedeniyle bu konu ile ilgili olarak daha fazla hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halverson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. İkinci basım: Williams Jinekoloji: Polikistik Over Sendromu ve Hiperandrojenizm, 2015; 17:460-481.
2. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29: 181-191.
3. Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;10.1210:2004-0628
4. Temur M, Yılmaz Ö, Aksun S, Calan M, Özün Özbay P, Kumbasar S, Sever E. The relationship of urocortin-2 with insulin resistance patients having PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Feb;33(2): 124-127.doi: 10.1080/09513590.2016.1240772. Epub 2016 Nov 12.
5. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1017-23.
6. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:295-308.
7. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med.* 110(5): 386-399, 1989.
8. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990; 213–220.
9. Lewis K, Li C, Perrin MH, et al. Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:7570–5.
10. Reyes TM, Lewis K, Perrin MH, et al. Urocortin II: a member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:2843–8.
11. Donaldson CJ, Sutton SW, Perrin MH, et al. Cloning and characterization of human urocortin. *Endocrinology* 1996; 137:2167–70.
12. Jean E, Rivier and Catherine L, Rivier. Corticotropin-releasing factor peptide antagonists: design, characterization and potential clinical relevance *Front Neuroendocrinol.* 2014 Apr; 35(2): 161–170.
13. Tracy L. Bale, Masahiko Hoshijima, Yusu Gu, Nancy Dalton, Keith R. Anderson, Kuo-Fen Lee, Jean Rivier, Kenneth R. Chien, Wylie W. Vale, Kirk L. Peterson. The cardiovascular physiologic actions of urocortin II: Acute effects in murine heart failure *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Mar 9; 101(10): 3697–3702.
14. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 1981 Sep 18;213(4514):1394-7.

15. Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin M. H, Lewis K, Sutton S. Chan R, Turnbull A. V, Lovejoy D, Rivier C, *et al.* (1995) Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 378, 287-292.
16. Lovenberg TW, Liaw CW, Grigoriadis DE *et al.* Cloning and characterization of a functionally distinct corticotropin-releasing factor receptor subtype from rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:836–40.
17. Hsu S. Y. & Hsueh A. J. (2001) Human stresscopin and stresscopin-related peptide are selective ligands for the type 2 corticotropin-releasing hormone receptor *Nat. Med.* 7, 605-611
18. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Venihaki M, Chatzaki E, Minas V, Gravanis A, Margioris AN. The corticotropin-releasing factor (CRF) family of peptides as local modulators of adrenal function. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Jul;64(13):1638-55.
19. Bamberger CM, Wald M, Bamberger AM, Ergun S, Beil FU, Schulte HM. Human lymphocytes produce urocortin, but not corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:708–711.
20. Kimura Y, Takahashi K, Totsune K, *et al.* Expression of urocortin and corticotropin-releasing factor receptor subtypes in the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:340–346.
21. Honjo T, Inoue N, Shiraki R, *et al.* Endothelial urocortin has potent antioxidative properties and is upregulated by inflammatory cytokines and pitavastatin. *J Vasc Res* 2006; 43:131–138.
22. Seres J, Bornstein SR, Seres P, *et al.* Corticotropin-releasing hormone system in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 965–970.
23. Takahashi K, Totsune K, Sone M, *et al.* Regional distribution of urocortin like immunoreactivity and expression of urocortin mRNA in the human brain. *Peptides* 1998; 19:643–647.
24. F. Petraglia, P. Florio, R. Gallo, *et al.* “Human placenta and fetal membranes express human urocortin mRNA and peptide,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 81, no. 10, pp. 3807–3810, 1996.
25. P. Florio, W. Vale, and F. Petraglia. “Urocortins in human reproduction” *Peptides*, vol. 25, no. 10, pp. 1751–1757, 2004.
26. Abdullah Karaer, Ebru Celik, Onder Celik, Omer Yavuz Simsek, Ibrahim Halil Ozerol, Ercan Yilmaz, Ilgin Turkcuoglu and Senem Arda Duz. Amniotic fluid urocortin-1 concentrations for the prediction of preterm delivery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol.39, No.7:1236–1241, July 2013
27. Onder Celik, Ebru Celik, Ercan Yilmaz, Nilüfer Celik, Ilgin Turkcuoglu, Mustafa Ulas, Banu Kumbak, Erdal Aktan, Ibrahim Ozerol. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonists, on follicular fluid stem cell factor and serum urocortin 1 levels on the day of oocyte retrieval. *Archives of Gynecology and Obstetrics* December 2013, Volume 288, Issue 6, pp 1417–1422

28. L.J. Muglia, N.A. Jenkins, D.J. Gilbert, N.G. Copeland, J.A. Majzoub Expression of the mouse corticotropin-releasing hormone gene in vivo and targeted inactivation in embryonic stem cells *J Clin Invest*, 93 (1994), pp. 2066-2072
29. Kageyama K, Kimura R, Suga S, Ogawa Y, Suda T, Wakui M. Modulation of Ca²⁺ influx by corticotropin-releasing factor (CRF) family of peptides via CRF receptors in rat pancreatic beta-cells. *Peptides*. 2006 Jul;27(7):1814-9. Epub 2006 Feb 28.
30. Temur M, Yilmaz Ö, Aksun S, Özün Özbay P, Calan M, Küme T, Karakulak M, Korkmaz HA. Increased circulating urocortin-3 levels is associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(3):218-22.
31. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2012 Oct;33(5):812-41. Epub 2012 Jul 24.
32. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO: The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2745-9.
33. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–1236.
34. Speroff L. Anovulation and Polycystic ovary. Speroff L Fritz M.A. (editors). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. Philadelphia Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:465-491.
35. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ* 1998; 317: 329-332.
36. Speroff L, Fritz M. A: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Chapter 12. Anovulation and The Polycystic Ovary. 2011
37. Koivunen RM, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS, Martikainen HK. Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2001; 16: 46-51.
38. McArthur J W, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial cell and follicle stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18: 1202-1215.
39. Carmina E, Lobo RA. PCOS: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin Endocrinol Metabol*. 1999;84(6): 1897-9
40. Berek JS. *Berek and Novak's Gynecology*. 14th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1076-1094.
41. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004;81 (1).
42. Baysal B. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. *Adolesan sağlığı 2. Sempozyum Dizisi*. 63; 99-107, 2008

43. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4237-45. Epub 2006 Aug 29.
44. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456-88.
45. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505–522.
46. Bart C, J. M. Fauser, Basil C, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility.* 2012; Vol. 97, No:1.
47. Franks S. Polycystic ovary syndrome a changing perspective. *Clinical Endocrinology.* 1989; 31:87-120.
48. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-28.
49. 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* 1976; 57:1320-9.
50. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 177-207.
51. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, et al. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 12280-12284.
52. Gillig-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
53. Carmina, E., et al., Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(6): p. 1807-12.
54. Barnes, R.B., et al., Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1989. 320(9): p. 559-65.
55. Ehrmann, D.A., et al., Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*, 1992. 327(3): p. 157-62.
56. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
57. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
58. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27:877-902.
59. DeUgarte, C.M., A.A. Bartolucci, and R. Azziz, Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*, 2005. 83(5): p. 1454-60.

60. Dunaif, A., Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*, 1997. 18(6): p. 774-800.
61. Nestler J.E., Jakubowicz D.J.: Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4075-4079.
62. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1998; 69:236-41.
63. Yıldırım HA, Memişoğulları R. Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar. *Konuralp Tıp Dergisi*, 3(1):42-48, 2011.
64. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N, Androgen-estrogenmetabolism in women with upper body versus lower body obesity, *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70:473
65. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Surv*. 54(6): 403-413, 1999.
66. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7.
67. Givens, J.R., Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1988. 17(4): p. 771-83.
68. Govind, A., M.S. Obhrai, and R.N. Clayton, Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(1): p. 38-43.
69. Carey, A.H., et al., Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993. 38(6): p. 653-8.
70. Hague, W.M., et al., Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988. 29(6): p. 593-605.
71. Vilchiz, V.H., R.E. Norman, and S.C. Chang, L-histidine methyl ester dihydrochloride. *Acta Crystallogr C*, 1996. 52 (Pt 3): p. 696-8.
72. Gharani N., Waterworth D.M., Batty S., et al: Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6:397-402.
73. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, et al. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 1996; 81: 4174.
74. Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 13: 1315-1317.
75. Carmina, E., et al., Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(1): p. 2-6.

76. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction*, 10:2107-2111, 1995.
77. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18:671–683.
78. Azziz, R., et al., Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(2): p. 453-62.
79. Bracero N, and Zacur HA, Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemi, *Obtetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1:77-81, 2001.
80. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR, The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 41:202-206, 2001.
81. R Aswini and Sabeena Jayapalan, Modified Ferriman–Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome, *Int J Trichology*. 2017 Jan-Mar; 9(1): 7–13. doi: 10.4103/ijt.ijt_93_16
82. Bulent O. Yildiz, Sheila Bolour, Keslie Woods, April Moore, and Ricardo Azziz· Visually scoring hirsutism, *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb; 16(1): 51–64. Published online 2009 Jun 30. doi: 10.1093/humupd/dmp024
83. Ferriman, D. and J.D. Gallwey, Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961. 21: p. 1440-7.
84. Wijeyaratne, C.N., et al., Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 57(3): p. 343-50.
85. Bilgin O. Polikistik Over Sendromu ve Hirşutismus, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu Yayın Bürosu, İzmir*, 139s, 2004.
86. Futterweit, W., et al., The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 1988. 19(5 Pt 1): p. 831-6.
87. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *ScientificWorldJournal*. 2006 Jan 24; 6:116-21. Review
88. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 453–62, 2004.
89. Kaya H, Desdicioğlu R. Polikistik Over Sendromu. Nedim Çicek edt. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitapevi*, 124:1495-1510, 2006.
90. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women With infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720-3.
91. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 1577-1588.

92. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.*, 57: 304-310, 1983.
93. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *BJOG*, 100: 1082-89, 1993.
94. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New Engl. J Med.* 1992; 327:1350.
95. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 2004; 157-163.
96. 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.*, 1999; 84:165-169.
97. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999, 22:141-6.
98. Wild R.A., Painter P.C., Coulson P.B., et al: Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:946-951.
99. Guzick D.S., Talbott E.O., Sutton-Tyrrell K., et al: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1224-1229. discussion 1229-1232
100. Dunaif A, Kandarakis DE. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7: 267-71.
101. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension.* 2007; 49: 1442-1447.
102. K Jayakrishnan, R Anupama, Aby Koshy, and R Raju. Endometrial carcinoma in a young subfertile woman with polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2010 Jan-Apr; 3(1): 38-41. doi: 10.4103/0974-1208.63122
103. Coulam JB. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1983; 61:403
104. Chamlian D, Taylor L. Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet. Gynecol.* 1970; 36: 659-666.
105. Gammon MD Polycystic ovaries and the risk of breast cancer *Am J Epidemiol.* 1991; 134:818
106. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol* 1979;129: 291-300

107. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7:602-605.
108. Robinson S, Rodin DA, Deacon A. Which hormone tests for diagnosis of PCOS? *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:232-238
109. Vignesh JP, Mohan V. Polycystic ovary syndrome: A component of metabolic syndrome? *J Postgrad Med* 2007; 53:128-34.
110. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med*. 346; 393-403, 2002.
111. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:5457-64.
112. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*. 7; 527-534, 2002.
113. Bakiner O, Gökçel A, Güvener N. İnsülin direnci tanı yöntemleri. *Diabet Bilimi*. 6; 238-244, 2006.
114. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a nondiabetic population. *Med Clin*. 117; 530-533, 2001
115. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucosetolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22:1462-70.
116. Norman J. The role of lifestyle modification in PCOS. *Trends in Endocrinol and Metabol* 2002; 13:251-257
117. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:812-19.
118. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1105-20.
119. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006; 12:169-78.
120. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K, (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:1577-1588
121. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:587-94.
122. Moghetti P. Comparison of Spironolactone, Flutamide and Finasterid efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:89-94
123. Hamilton -Fairly D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Low dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. *Hum Reprod* 1991; 6: 1095-1099

124. Shobokshi A. Correction of the insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS by combined Rosiglitazone and Clomiphene Citrate therapy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003;10:99-104
125. Castello L. A systematic review of the reproductive system effects of Metformin in patients with PCOS. *Fertil and Steril* 2003;79;1-13
126. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-46.
127. Baillargeon JP: Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6:1012–22.
128. Shobokshi A. Correction of the insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS by combined Rosiglitazone and Clomiphene Citrate therapy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003;10:99-104
129. Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, Mead R, Watts GF, Stuckey BG: Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome, *Mol Hum Reprod* 2007, 13:237-241.
130. Atalay B. ve Keskin E.: Son Yıllarda Belirlenen Bazı Endojen Peptidler ve Fizyolojik Etkileri-I. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2011::1 (1): 1- 9
131. K. Takahashi, K. Totsune, O. Murakami, and S. Shibahara, “Urocortins as cardiovascular peptides,” *Peptides*, vol. 25, pp. 1723–1731, 2004.
132. Kishimoto T, Pearse RV, Lin CR, Rosenfeld MG. A sauvagine/ corticotropin-releasing factor receptor expressed in heart and skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:1108–1112.
133. Skelton KH, Owens MJ, Nemeroff CB. The neurobiology of urocortin. *Regul Pept* 2000; 93:85–92.
134. H. Tu, A. J. Kastin, and W. Pan, “Corticotropin-releasing hormone receptor (CRHR)1 and CRHR2 are both trafficking and signaling receptors for urocortin,” *Molecular Endocrinology*, vol. 21, no. 3, pp. 700–711, 2007.
135. Hülya GÜLTEKİN, Serkan ŞAHİN, Nurten BUDAK. Beslenme Davranışı: Farmakolojik Hedef Moleküller Feeding Behaviour: Pharmacological Target Molecules. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal of Health Sciences)* 13(1) 77-87, 2004
136. Baigent SM, Lowry PJ. mRNA expression profiles for corticotrophin releasing factor (CRF), urocortin, CRF receptors and CRF binding protein in peripheral rat tissues. *J Mol Endocrinol* 2000; 25:43–52.
137. Takahashi K, Totsune K, Murakami O, et al. Expression of urocortin III/stresscopin in human heart and kidney. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1897–1903.
138. McCrimmon RJ, Song Z, Cheng H, McNay EC, Weikart-Yeckel C, Fan X, Routh VH, Sherwin RS. Corticotrophin-releasing factor receptors within the ventromedial hypothalamus regulate hypoglycemia-induced hormonal counterregulation. *J Clin Invest.* 2006 Jun;116(6):1723-30.
139. Chen A, Brar B, Choi CS, Rousso D, Vaughan J, Kuperman Y, Kim SN, Donaldson C, Smith SM, Jamieson P, Li C, Nagy TR, Shulman GI, Lee KF, Vale W. Urocortin 2 modulates glucose

utilization and insulin sensitivity in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 31;103(44):16580-5. Epub 2006 Oct 18.

140. Li C, Chen P, Vaughan J, Blount A, Chen A, Jamieson PM, Rivier J, Smith MS, Vale W. Urocortin III is expressed in pancreatic beta-cells and stimulates insulin and glucagon secretion. *Endocrinology*. 2003 Jul;144(7):3216-24.

141. Chien Li, Peilin Chen, Joan Vaughan, Kuo-Fen Lee, and Wylie Vale Urocortin 3 regulates glucose-stimulated insulin secretion and energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Mar 6; 104(10): 4206–4211.

142. Yilmaz Ö, Calan O, Kume T, Calan M. The relationship of urotensin II with insulin resistance and hs-CRP in patients having PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Nov;29(11):970-3. doi: 10.3109/09513590.2013.824962. Epub 2013 Aug 27.

143. Florio P, Reis FM, Torres PB, Calonaci F, Toti P, Bocchi C, Linton EA, Petraglia F. Plasma urocortin levels in the diagnosis of ovarian endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):594-600.

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

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Mehtap YILDIZBAKAN

Doğum yeri ve tarihi: Osmangazi / 06.09.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: drmehtapzilan@gmail.com / 05324078303

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi
(2014-Halen)

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Bursa Milli Piyango Anadolu Lisesi (2003-2007)

Bursa Nilüfer Süleyman Cura İlköğretim Okulu (1995-2003)

III- Mesleki Deneyimi

Diyarbakır Hani İlçe Devlet Hastanesi (2013-2014)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ABD (2014-2014)

Mardin Midyat Toplum Sağlığı Merkezi (2014-2014)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi
(2014-Halen)

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Posterler:

1. Cem Akaltun, Engin Korkmazer, **Mehtap Zilan**, Merve Seyfi, Tayfur Çift, Emin Üstünyurt. Transverse vaginal septum with successful pregnancy outcome. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016; 17(Suppl 1): S125–S269.

2. **Mehtap Zilan**, Engin Korkmazer, Merve Seyfi, Muzaffer Temur, Tayfur Çift, Emin Üstünyurt. Postpartum retroperitoneal pelvic hematoma. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016; 17(Suppl 1): S125–S269.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Katıldığı Kongre ve Kurslar:

1. 1. Onkoloji Günleri- Bursa, 2016.
2. 25. Avrupa Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi & 15. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi- Antalya, 2017.
3. 9. TJOD Asistan Okulu- Diyarbakır, 2017.
4. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas SAUM Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Laparoskopik Cerrahi Sempozyumu- Bursa, 2017.
5. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi- İstanbul, 2018
6. 12. TJOD Asistan Okulu- Bursa, 2018

EKLER

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Ürokortin-1 Düzeyi ve İnsülin Rezistansı ile İlişkisi

Ad Soyad:

TC:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Vücut Kitle İndeksi:

Kalça Çevresi:

Bel Çevresi:

Sigara:

Menstrüel Döngü:

FGS:

Over Cerrahisi:

İlaç:

Kronik Hastalık:

LABORATUVAR:

Hb:

FSH:

Serum Glukoz:

LH:

İnsülin:

E2:

HOMA-IR:

Prolaktin:

Serbest Testosteron:

TSH:

Total Testosteron:

Ürokortin-1:

hs CRP:

Total Kolesterol:

LDL:

HDL:

Trigliserid:

USG: