

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

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA GEBELİKLE
İLİŞKİLİ PLAZMA PROTEİN-A (PAPP-A) SEVİYESİ
İLE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. Merve ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Mesut ÖKTEM

Ankara

2015

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Anıl ONAN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Mesut ÖKTEM'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim sürecime katkısı olan diğer tüm saygıdeğer hocalarıma ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden emeğini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen sevgili annem Şekibe ÖZTÜRK ve sevgili babam Hamdi ÖZTÜRK'e minnettarlığımı borç bilirim. Desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili kardeşlerime, en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Merve ÖZTÜRK

ANKARA 2015

ÖZET

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
GEBELİKLE İLİŞKİLİ PLAZMA PROTEİN-A (PAPP-A) SEVİYESİ İLE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

Polikistik Over Sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınlarda sık görülen multifaktoriyel ve sistemik bir sendromdur ve bu hastaların kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir. İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF) aksının bir elemanı olan PAPP-A ateroskleroz, akut koroner sendrom, veya diyabet gibi kardiyak hastalıklarda, rol oynayan bir biyomarkerdir. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda serum PAPP-A düzeyi ile kardiyovasküler hastalık riskinin öngörüsünü incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmamız, PKOS tanısı konulmuş, 18-45 yaş arası 64 hasta (PKOS) ve 66 sağlıklı kontrol grubu, toplam 130 hasta üzerinden prospektif olarak yürütüldü. PKOS tanılı 64 hasta ve vücut kitle indeksi uyumlu 66 hastadan oluşan kontrol grubu vücut kitle indeksine göre 2 şer gruba ayrıldı. ($VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olarak). Herbir grubun hormonal, metabolik profilleri ve PAPP-A seviyeleri incelendi. $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup içerisinde kontrol grubuna göre PKOS grubunun medyan PAPP-A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (1,8 (1,1-3,0) ng/ml vs 2,1 (1,1-3,0) ng/ml **p=0.018**). Yine PKOS grubu içerisinde $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grubun medyan PAPP-A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (2,1 (1,1-4,1) ng/ml vs 1,5 (0,7-3,3) ng/ml **p=0,002**). Genel olarak Kontrol ve PKOS grupları arasında medyan PAPP-A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (1,7 (0,8-3,1)ng/ml vs 1,8 (0,7-4,1) ng/ml) **p=0,328**). PAPP-A seviyeleri, vücut kitle indeksi ($r=-0,265$ ve $p=0,002$), yaş ($r=-0,189$ and $p=0,031$) ve trigliserid seviyeleri ($r=-0,300$ ve $p<0,001$) ile negatif korele saptandı.

Plak yırtılmasının akut koroner sendromun erken fazında PAPP-A salınmasına yol açtığı inanılması, PAPP-A'yı AKS tanısında çok erken bir marker olarak düşündürmektedir. PAPP-A, genç $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS'lu hastalarda AKS tayininde klinik bir indikatör olarak kullanılabilir. Çalışmamız PKOS'lu hastalarda PAPP-A seviyesini araştıran literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: ateroskleroz, polikistik over sendromu, PAPP-A

ABSTRACT

CARDIOVASCULAR DISEASE RISK PREDICTION IN PATIENT WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WITH USE OF PREGNANCY ASSOCIATED PROTEIN-A (PAPP-A) LEVELS

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is multifactorial and systemic disease and very common in reproductive age women. Patients with PCOS have high risk for metabolic syndrome and cardiovascular disease. PAPP-A, a member of IGF axis, plays a role in atherosclerosis, acute coronary syndrome and other cardiac disease like diabetes mellitus. The aim of this study is to evaluate serum concentrations of PAPP-A in relationship with cardiovascular disease risk prediction in patients with PCOS.

This study consisted 64 patients with PCOS and 66 patient in control group, totally 130 patient between 18-45 aged. Study was designed prospectively. 64 patients with PCOS and 66 body mass index matched controls were divided into two groups, based on BMI: BMI < 27 kg/m² and BMI ≥ 27 kg/m². Hormonal and metabolic profile as well as PAPP-A levels evaluated in each group. In BMI < 27 kg/m² group, PAPP-A levels was significantly higher in women with PCOS group compared to age-matched control group (1,8 (1,1-3,0) ng/ml versus 2,1 (1,1-3,0) ng/ml **p=0.018**). Also in PCOS group PAPP-A levels was higher in women whose BMI < 27 kg/m² than BMI ≥ 27 kg/m² (2,1 (1,1-4,1) ng/ml versus 1,5 (0,7-3,3) ng/ml **p=0,002**). But there was no significant elevation of serum PAPP-A levels in women with entire PCOS compared to controls group (1,7 (0,8-3,1) ng/ml vs 1,8 (0,7-4,1) ng/ml **p=0,328**) PAPP-A levels correlated significantly negatively with BMI (r=-0,265 ve p=0,002), age (r=-0,189 and p=0,031) and triglyceride levels (r=-0,300 ve p<0,001).

As it is believed that PAPP-A was released in early phase of plaque rupture in coronary syndrome (CS), PAPP-A is considered as an early marker of diagnose of acute CS. Furthermore, PAPP-A levels can be used as a clinic indicator in young patients with PCOS whose BMI < 27 kg/m² to predict cardiovascular disease risk. This study has importance as it is the first study in the literature that evaluated PAPP-A levels in women with PCOS.

Key words: atherosclerosis, polycystic ovary syndrome, PAPP-A

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tarihçe	5
2.2. Patofizyoloji.....	5
2.2.1. Gonadotropin Sekresyonu ve Fonksiyonu	6
2.2.2. İnsülin Sekresyonu ve Fonksiyonu	8
2.2.3. Kilo ve Enerji Regülasyonu	12
2.2.4. Androjen Sentezi Ve Fonksiyonu	14
2.2.5.Genetik Düşünceler.....	15
2.3. Tanı	15
2.4. Hiperandrojenemi ve Klinik Hiperandrojenizm	16
2.5 Ovulatuvar ve Menstrual Disfonksiyon	17
2.6. Polikistik Overler	17
2.7. Anormal Gonadotropin Sekresyonu	18
2.8. İnsülin Rezistansı	18
2.9. Kardiovasküler Hastalıklar	20
2.10. Metabolik Sendrom.....	21
2.11. PKOS ve PAPP-A.....	22
3.1.Biyokimyasal Ve Hormonal Ölçümler	25
3.2. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
HDL	: High Density Lipoprotein
PAPP-A	: Pregnancy Associated Protein-A
IGF	: Insulin Like Growth Factor
IGFBP	: İnsülin Like Growth Factor Binding Protein
DHEA	: Dehidroepiandrostenodion
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenodion-sülfat
17-0HP	: 17-alfa hidroksiprogesteron
LH	: Luteinizan Hormon
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	: Godanotropin Serbestleştirici Hormon
SHBG	: Seks Hormon Bağlayan Globulin
PI-3K	: Fosfotidil-Inositol 3 Kinaz
MAPK	: Mitojen-Aktivite Protein Kinaz
TNF-alfa	: Tumor Nekrozis Faktör -alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
NIH	: National Institutes of Health
AES	: Androgen Excess Society
DM	: Diabetes Mellitus
PAI-1	: Plazminojen Aktivator İnhibitör-1
tPA	: Temel Doku Plazminojen Aktivatör
AKS	: Akut Koroner Sendrom
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri

IR : Insülin Direnci

HOMA-IR : Homeostatik Model Assessment Indeks

MI : Myokard Infarktüsü

ŞEKİLLER

Şekil 1. PKOS'ta insulin rezistansı patogenezi.....	9
Şekil 2. PKOS'ta insulin rezistansı	11
Şekil 3. Unstabil angina ve MI da patofizyolojik proses.....	23
Şekil 4. Kontrol ve PKOS grupları arasında medyan PAPP-A düzeyleri.....	29
Şekil 5. PKOS grubu içerisinde $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grubun medyan PAPP-A düzeyi.....	39
Şekil 6. Tüm olgular içerisinde kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.....	40
Şekil 7. $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan olgular içerisinde kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.....	41
Şekil 8. $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan olgularda kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.....	42

TABLÖLAR

Tablo 1. Kontrol ve PKOS gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	30
Tablo 2. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	32
Tablo 3. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların laboratuvar ölçümleri.....	34
Tablo 4. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların laboratuvar ölçümleri – devamı.....	36
Tablo 5. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların lipid profilleri.....	37
Tablo 6. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların PAPP-A düzeyleri.....	39
Tablo 7. Kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonuçları.....	43
Tablo 8. Tüm olgular içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	44
Tablo 9. PAPP-A ölçümleri üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi.....	45
Tablo 10. PAPP-A ölçümleri üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi.....	46
Tablo 11. Kontrol ve PKOS grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	47

Tablo 12. Beden kitle indeksi grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	49
Tablo 13. VKİ <27 kg/m ² olan olgularda kontrol ve PKOS grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	50
Tablo 14. VKİ ≥27 kg/m ² olan olgularda kontrol ve PKOS grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	51

1.GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS); günümüzde genç üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen ve sosyal yaşamı ileri derecede etkileyebilen, daha ayrıntılı irdelendiğinde tüm vücudu etkileyen multifaktoriyel ve sistemik bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle adet düzensizliği, tüylenme artışı, akne, infertilite, obezite şeklinde klinik semptomları vardır, aynı zamanda kardiyovasküler ve endokrin sistemi etkileyen uzun dönem kötü sonuçları olabilir.

Üreme çağındaki genç bireylerin yaklaşık %4-12'sini etkiler (1). Belirti ve bulgular, kişilerde zamanla değişebildiği gibi bireyler arasında da farklılıklar gösterebilir.

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (2). İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir. Aradan geçen 70 yılda PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur (3). Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir.

Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (4):

1. Oligo-anovülasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler.

Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır.

PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında olduklarını düşündürmektedir (5).

Genetik yatkınlık, gonadotropin salgı ve over steroid sentez bozukluğu, insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi, hiperandrojenemi patogeneizde önemli rol oynamaktadır (6). PKOS'lu hastaların %40-50 si obezdir. Obez ve obez olmayan hastalarda glukoz artmış yanıt gözlenmektedir ve yapılan testlerde %25-60'ında insülin direnci saptanmıştır (7).

Obez ve polikistik overli kadınlarda genellikle dislipidemi mevcuttur. PKOS'lu hastaların %70 sinde en az bir anormal lipid seviyesi görülür (8). Metabolik sendromda bulunan anormal lipid düzeylerinin (yüksek trigliserid ve düşük HDL) PKOS'lu obez hastalarda da izlenmektedir (9). Metabolik sendromun son evresi olan

hipertansiyon PKOS'ta yaygın değildir. Retrospektif çalışmalarda PKOS tanısıyla 20-30 sene tedavi edilmiş hastalarda hipertansiyon ve diabet prevalansında kontrol gruplarına göre artış izlenmiştir (10). Sonuç olarak, metabolik sendromun özelliklerinin çoğu PKOS ile örtüşmektedir.

PAPP-A çinko bağlayan bir metalloproteinazdır ve insanlardaki substratı insülin like growth factor binding protein (IGFBP)-4 ve 5'dir (11). IGF'lerin biyolojik aktivitesi 6 adet IGFBP tarafından düzenlenir. PAPP-A tarafından IGFBP-4 ve 5'in parçalanması IGF reseptörleri ile etkileşime giren serbest, biyoaktif IGF'lerin yükselmesine neden olur.

Gebelikle ilişkili plazma protein-a (PAPP-A), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) aksının bir üyesi olduğundan temel olarak IGF bağlayıcı protein (IGFBP)-4 e karşı bir proteaz gibi çalışır. IGFBP-4 bir inhibitör proteindir ve IGFs e bağlanarak, salınımını önler. PAPP-A, IGFBPs I ayırır, ve IGFs parçasını uygun reseptör aktivasyonu ve sinyal iletimi için serbestleştirir (12, 13). Yapılan çalışmalar IGFs-IGFBPs-PAPP-A aksının hem kardiyak hem de non-kardiyak koşullarda rol oynadığını göstermektedir (14, 15). IGF aksının bir elemanı olan PAPP-A ateroskleroz, akut koroner sendrom, veya diyabet gibi kardiyak hastalıklarda, yaşlanma, kanser ve son dönem böbrek hastalığı gibi non-kardiyak durumlarda da rol oynayan bir biyomarkerdir (16).

PAPP-A ileri düzey aterosklerozda da önemli bir rol oynamaktadır. Akut koroner sendromda instabil plaklardan salındığı düşünülerek akut koroner sendrom için bir biomarker olabileceği ileri sürülmüştür. Serum PAPP-A düzeyi sadece semptomatik periferik arter hastalıklarında yükselmekle kalmayıp, aynı zamanda karotid arter intima-media duvar kalınlığında da pozitif korelasyon göstermektedir

(17, 18). Karotid-intima duvar kalınlığı periferik vasküler hastalığın erken bir bulgusu olduğu için, PAPP-A sistemik aterosklerozda erken bir biyomarker olabilir.

PAPP-A aktivitesi ve serbest PAPP-A seviyelerini ölçen testlerin geliştirilmesi kardiovasküler hastalık patofizyolojisinde PAPP-A'nın gerçek rolünü incelemek için olanak sunabilir. Bu protein ve hastalık sürecindeki değişiklikleri daha iyi karakterize etmek için moleküler ve hücresele seviyede de çalışmalar gereklidir. PKOS'un uzun dönemdeki komplikasyonları ve metabolik sendrom ile olan ilgisi göz önüne alındığında PAPP-A düzeyleri ve PKOS arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. Çalışmamızın amacı PKOS tanısı alan hastalarda serum PAPP-A düzeyi ile kardiovasküler hastalık riskinin öngörüsünü incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Anovulasyon ile ilişkili semptom kompleksi ilk kez 1935 te Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tariflenmiştir. Amenoresi, hirsütizmi ve büyümüş polikistik overleri olan yedi hasta tanımlamışlardır. Bu hastaların hepsi bilateral overyan wedge rezeksiyon sonrası düzenli adet görmeye başlamış ve iki hastada gebelik elde edilmiştir.

Polikistik overlerin gelişme patofizyolojisi, jinekolog ve endokrinologlar için yıllardır tanımlanması zor bir konudur. Kronik anovulatuvar süreç yeterli süre persiste ederse karakteristik polikistik overler oluşur. Anovulatuvar kadınların %75'i belli bir dönemde multikistik veya polikistik overlere sahip olabilir (19, 20).

2.2. Patofizyoloji

Androjen ve estrogenlerin ortalama günlük üretimi PKOS'lu hastalarda artmış serum testosteron, androstenodion, dehidroepiandrostenodion (DHEA), dehidroepiandrostenodion-sülfat (DHEA-S), 17-alfa hidrokspirogesteron (17-OHP) ve estron düzeylerine bağlı olarak daha yüksek ölçülür.

PKOS'lu hastalardaki endokrin çevre bir çok sebepten kaynaklanabilen kronik anovulatuvar durumu yansıtır. PKOS'u, güncel perspektif, patofizyolojisinde çeşitli genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı kardiovasküler hastalıklar ve tip-2 diabetes mellitus'a benzer şekilde kompleks bir hastalık olarak değerlendirmektedir (21). Şaşırtıcı olmayarak, dikkatler gonadotropin sekresyon ve fonksiyonunu, insülin sekresyon ve fonksiyonunu, kilo ve enerji regülasyonunu ve androjen sentezi ve fonksiyonunu kapsayan genetik varyantlara odaklanmıştır.

2.2.1. Gonadotropin Sekresyonu ve Fonksiyonu

PKOS'lu hastalar normal siklik adet gören kadınlarla karşılaştırıldığında, artmış luteinizan hormon (LH), düşük-normal folikül stimüle edici hormone (FSH), ve artmış LH:FSH oranı gözlenir (22, 23). Serum LH hormon seviyesinin yüksekliği, LH puls frekansının ve daha az oranda amplitudünün artmasıyla karakterize anormal LH sekresyon dinamiklerinin sonucudur (24-27). FSH hormone seviyesindeki azalma Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) puls frekansında artma, kronik artmış LH konsantrasyonlarının negatif feedback etkisi (artmış androstenodionun periferik aromatzasyonundan derive olur) ve normal veya hafif artmış inhibin B seviyelerine (küçük foliküllerden derive olur) bağlıdır (28, 29).

Ovulatuvar kadınlarda LH puls frekansındaki normal siklik varyant PKOS'lu kadınlarda gözlenmez. Salınım sabittir ve yaklaşık olarak her saat başıdır. Salınım paterni, LH dan daha çok FSH yı arttıran hipotalamik GnRH puls frekansındaki artışa benzer (30-32). Akut ekzojen GnRH uyarısına da LH yanıtı da PKOSlu hastalarda artmıştır ve zayıf PKOS hastalarındaki artış obezlere göre daha fazladır, buna bağlı olarak obez PKOS'larda LH düzeyi azdır (22, 33).

Dopamin ve opioidler normalde hipotalamik GnRH nöronal aktivitesini inhibe ettiğinden, PKOSlu hastalarda gözlenen yüksek GnRH puls frekansı, azalmış dopaminerjik veya opioidderjik nöronal stimülasyona bağlı olabilir. Ancak, çalışmalarda dopamin agonist tedavisinin PKOS'lu hastalardaki gonadotropin sekresyon paternine farkedilebilir bir etkisi olmamıştır (34, 35).

Insülin seviyesini düşüren, ekzojen insülin infüzyonu ve tedavisinin PKOS'lu hastalarda LH düzeyine etkisi yoktur (36, 37). Ayrıca obez PKOS hastalarında, zayıf

hastalara göre insülin düzeyi daha yüksek olmasına rağmen, LH düzeyleri daha düşüktür (22, 33). Buna göre hiperinsülineminin LH salınımı üzerine direct etkisi yoktur.

PKOS'lu hastalarda GnRH puls jeneratörü, seks steroid inhibisyonuna daha az duyarlıdır. Estrojen ve progestin içeren kontraseptif veya fizyolojik dozlarda ekzojen estrojen ve progesterone tedavisi PKOS'lu hastalardaki LH frekansını yavaşlatır, fakat bu etki normal kadınlara göre daha hafiftir (38-40).

Andojenler, PKOS'lu hastalardaki anormal gonadotropin sekrsyon paternini direkt olarak etkiler. Rat, koyun, maymun ve kadınlar üzerinde yapılan çalışmalar, prenatal artmış androjen maruziyeti, GnRH puls jeneratör programını etkileyerek, artmış LH puls frekans ve salınımına predispozan olabilir (41-45)

Aşırı LH stimülasyonunu PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynadığının ilk kanıtı, GNRH antagonistleri ve uzun etkili GNRH agonistleri ile tedavinin etkilerini araştıran çalışmalardan gelmektedir. PKOSlu hastalarda GNRH antagonistleri ile tedavi akut doz bağımlı LH ve testosteron konsantrasyonlarında azalmaya neden olmaktadır (27) ve agonistlerle uzun süreli tedavi overyan androjenleri postmenapozal seviyelere kadar baskılayabilir (46, 47). Ancak, normal siklusları olan PKOS'lu hastalarda, normal over morfolojisi olan hastalarla karşılaştırıldığında, LH seviyeleri ve sekresyon dinamikleri farklı olmasa da, daha yüksek androjen ve insülin seviyeleri, düşük seks hormon bağlayan globulin (SHBG) konsantrasyonları saptanır (48). Bu gözlemlere göre aşırı LH salınımı ve uyarısı düzensiz foliküler gelişim ve anovulasyonun önemli bir nedeni olabilir ama bu durum polikistik overlerle veya PKOS'lardaki artmış ovaryen androjen uyarısı ile ilişkili değildir.

2.2.2. İnsülin Sekresyonu ve Fonksiyonu

PKOS patogeneğinde insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve insülin fonksiyonunun önemi ilk kez 1980 yılında, bazal insülin seviyesi, androstenodion, ve testosteron seviyeleri ve glukoz yüklemesi sonrası insülin ile testosteron seviyeleri arasındaki anlamlı ilişkilerin gösterilmesi ile öne sürülmüştür (49).

İnsülin rezistansı obez, daha sıklıkla da zayıf PKOS'ların yaygın özelliğidir, prevalansı %50-75 arasındadır (50-53). PKOS'lu kadınların %35 kadarında bozulmuş glukoz intoleransı mevcuttur ve %7-10 u tip 2 diabetes mellitus kriterlerini karşılamaktadır (54, 55).

İnsülin rezistansı endojen veya ekzojen uygulanmış insülinin, yağ, kas ve karaciğer üzerine etkisinin normalden az olması durumudur (56). Yağ dokusunda insülin rezistansı artmış trigliserid hidrolizi ve artmış serbest yağ asiti seviyelerine neden olur. Azalmış glikoz kullanımı ve artmış hepatik glukoneogenez artmış kan glukoz konsantrasyonu ve kompensatür hiperinsülinemi ile sonuçlanır. Artmış dolaşan insülin seviyesi, PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizme en az iki önemli yol ile neden olur:

- 1) Artmış ovaryen androjen sentez stimülasyonu
- 2) Hepatik SHBG inhibisyonu

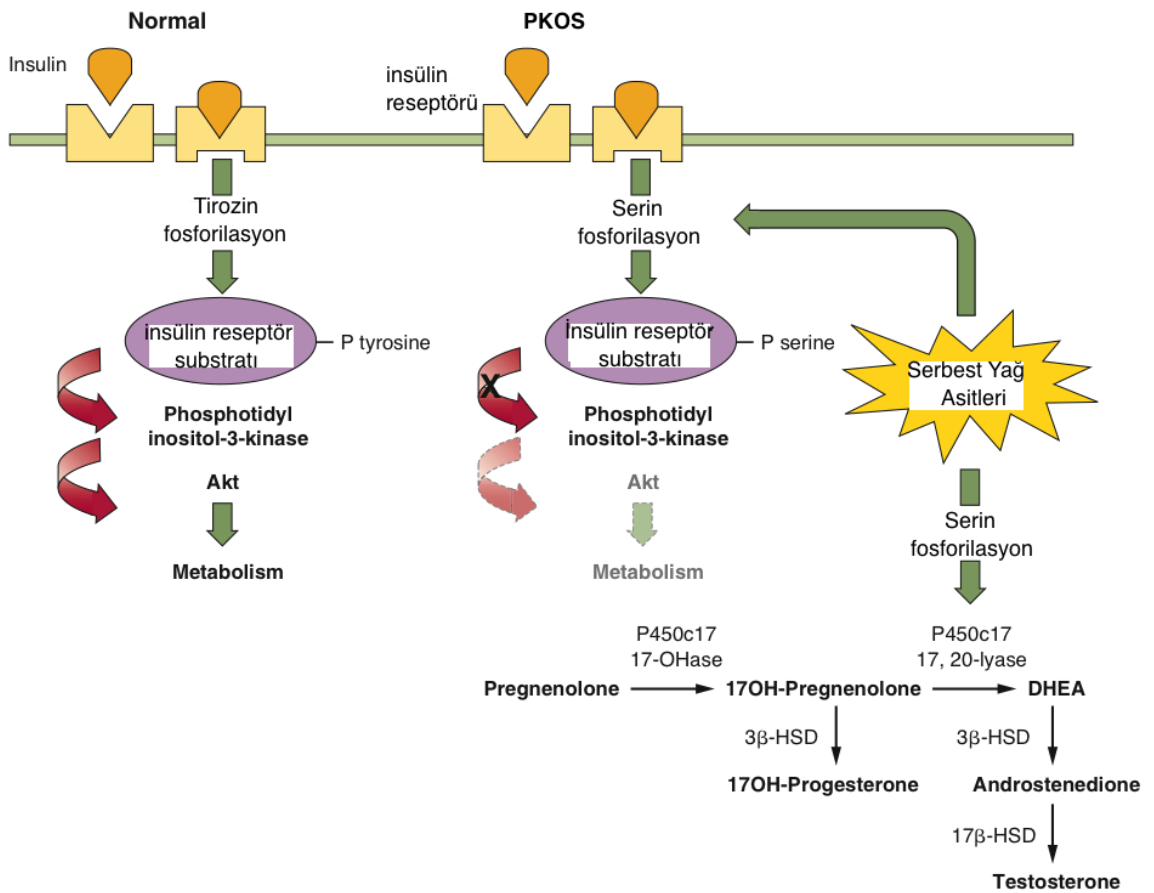
Çeşitli çalışmalar, insülin uyarısının in-vitro ovaryen teka hücrelerinde androjen üretimini stimüle ettiğini göstermiştir (57). PKOS'lu hastaların teka hücreleri insüline artmış sensitivite gösterir. İnsülinin fizyolojik seviyeleri, PKOS'lu hastaların teka hücrelerinden androjen sentezini arttırabilir. Çünkü insülin aynı

İnsülin, ovaryen stromadaki teka interstisyel hücrelerdeki insülin reseptörlerine etki ederek ovaryen androjen üretimini artırır (63, 64). Yüksek konsantrasyonlarda, insülin, yapı ve sinyal üretimi açısından benzer IGF-1 reseptörlerine de bağlanır (65).

PKOSlu hastalarda insülin rezistansına neyin yol açtığı net değildir. İnsülinin klasik etkisi kendi reseptörü aracılığı ve iki ayrı intraselüler yolak ile olur. Fosfotidilinositol 3 kinaz (PI-3K) yolağı insülinin metabolik efektlerini düzenler ve mitojen-aktivite preotein kinaz (MAPK) yolağı insülinin proliferatif etkilerini düzenler. Normalde insülin kendi reseptörüne bağlanarak, glikoz regulasyonu ve metabolizması sinyal üretiminde major rol oynayan konformasyonel değişiklikleri stimüle eden reseptör ve protein substratının tirozin fosforilasyonu sağlayarak, sırayla PI-3K ve Akt'a bağlanarak aktive eder (66, 67). Akt aktivasyonu glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) ü intraselüler kompartmandan plazma membranına translokasyonunu potansiyalize eder, glukoz alımı artar. PKOS'lu hastalardan elde edilen luteinize granuloza hücrelerinde, MAPK aracılı insülin aktivitesin mitojenik yolağında selektif artış ve insülin etkisinin PI-3K aracılı metabolik yolağında rezistans gözlenir (68). Bu ve benzer gözlemler, farklı sinyal yolları kullanılarak, insülin etkisi aynı anda nasıl selektif olarak inhibe edilebilir ve arttırılabilir gösterebilir (65, 68) ve insülin rezistans hastalarda, insülinin nasıl hiperandrojenizmi stimüle edeceğini açıklar.

Yapılan çalışmalara göre PKOS'lu kadınlarda, insülin rezistanı sinyal yolağındaki erken post-reseptör defekte bağlı olabilir (68-71). İnsülin reseptör sayı ve affinitesi, zayıf ve obez PKOS'lu hastalarda azalmamıştır (72, 73), ama insülin reseptörleri serin rezidülerinin fosforilasyonunda yarışmalı artış ve insülin-stimüle tirozin rezidüleri fosforilasyonunda azalma saptanır. İnsülin reseptör substratlarının

serin fosforilasyonu PI-3K ile bağlanmalarını engeller, böylece insülin sinyalini inhibe eder. Artmış serin fosforilasyonu, daha çok PKOS'larda görülen ve invivo insülin rezistansına neden olan intraselüler serbest yağ asiti metabolitleri ile indüklenebilir (70, 74). Dolaşımdaki yüksek seviyedeki serbest yağ asitleri kadınlardaki P450c17 serin fosforilasyonunu indükleyerek 17,20 liyas aktivitesi artırır ve androjen üretimini arttırabilir (75, 76).



Şekil 2. PKOS'ta insülin rezistansı

Hiperandrojenizm insülin sensitivitesini azaltsa da, etkisi rölatif olarak orta derecedir (62). İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi, hiperandrojenizmin sonucu değil, primer faktördür. GnRH agonistleri ile tedavi serum androstenodion ve testosteron seviyelerini normalize edebilir, ancak insülin rezistansına etkisi yoktur veya sınırlıdır (62, 77-79).

Çalışmalara göre, inositolfosfoglikan aracılı sinyal yolağında eksiklik veya disfonksiyon, PKOS'lu hastalarda insülin rezistansına katkıda bulunabilir (80-83). Sonuç olarak, obezite PKOS'lu hastaların yaygın bir özelliğidir, insülin rezistansı gelişimi katkıda bulunan önemli mekanizmalardan biridir.

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Ancak PKOS'lu kadınların %25-50 sinde dökümente edilebilen bir insülin rezistansı yoktur. Dahası, insülin rezistansı olan kadınlar arasında, PKOS prevalansı oldukça düşüktür (yaklaşık %15) (84).

2.2.3. Kilo ve Enerji Regülasyonu

PKOS geliştirme riski obezite arttıkça artar (84-86). Obezite, insülin rezistansı, hiperinsülinemi, ovulatuvar disfonksiyon, metabolik sendrom prevalansı, glukoz intoleransı, kardiovasküler hastalık risk faktörleri ve uyku apnesi riskinide artırır. (54, 55, 87, 88)

Obezite, insülin rezistansı ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı intra-abdominal obezite ile ilişkilidir, çünkü viseral yağ, subkutanöz yağdan metabolik olarak daha aktiftir, lipolize daha duyarlıdır, daha çok serbest yağ asidi salar, insülin rezistansa sebep olan, tumor nekrozis faktör (TNF), interlökin-6, leptin ve resistin gibi çeşitli sitokinler üretilir (89). Serbest yağ asitlerinin dokuda

birikimi, TNF-alfa ile serin fosforilasyonu arttırıp, insülin yolağını inhibe ederek lipotoksisite ve insülin rezistansına yol açar (90). Obeziteye bağlı insülin rezistansı, leptin rezistansını da indükler, ve adinopektin seviyelerini düşürür, yağ asiti oksidasyonunu azaltır ve lipotoksisiteye neden olur (89, 91). PKOS'lardaki obezite genellikle santral olarak dağılmıştır, subkutanaz yağlanmadan çok viseral yağlanma görülür (92-95). PKOS'lu zayıf kadınlarda, aynı vücut kitle indeksi (VKİ) olan hastalara göre artmış vücut yağ oranı daha yüksek bel/kalça çevresi oranı, daha fazla intra-abdominal, peritoneal, viseral yağ izlenir.

PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı, popülasyona göre farklılık gösterir (96), Birleşik Devletlerde erişkin kadınların %35'i, PKOSlu kadınların %60'ı obezdir (97, 98). PKOS'un farklı popülasyonlardaki prevalansı hemen hemen benzerdir (yaklaşık %7) (2, 99-101). Ek olarak PKOS prevalansı VKİ ne göre küçük değişiklikler gösterir: düşük kilolularda (VKİ< 18.5) %8.2, normal kilolu kadınlarda %9.8, aşırı kilolu kadınlarda (VKİ: 25-30) %9.9, obez kadınlarda (VKİ: 25-30) %9, VKİ: 35-40 arasında olanlarda %12.4 ve morbid obezlerde (VKİ>40) olanlarda %11.5 tir (86). Kombine edilirse, bu bilgilere göre obezite primer olarak genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili, yaygın görülen, PKOS özelliklerinden biridir. Obezite PKOS riskini orta derecede arttırır ve insülin rezistansı ve hiperinsülinemiyi agra ve ederek patofizyolojiye katkıda bulunur (102, 103).

Menstruel düzensizlik, disfonksiyonel kanama, hirsütizm ve infertilite obez PKOS hastalarda, zayıf PKOSlara göre daha sık(103-105), glukoz intoleransı ve diabet prevalansı da daha fazla saptanıyor (55, 106). Ayrıca obez hastalarda PKOS olsun olmasın, düşük, gestasyonel diabet, preeklampsi prevalansı daha yüksektir (107).

2.2.4. Androjen Sentezi Ve Fonksiyonu

Hiperandrojenizm PKOS'un anahtar özelliklerinden biridir, pirmer olarak overlerden daha az oranda da adrenal bezlerden aşırı androjen üretimi nedeniyle ortaya çıkar (108). PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androstenodionun yaklaşık %60'sı direkt olarak overlerden salınır, benzer şekilde dolaşımdaki testosteronun %60'sı da direkt olarak overlerden salınır, kalan kısmın çoğu androstenodionun periferel konversiyonundan derive olur (109).

PKOS'lu hastalarda artmış androjen üretimine yol açan mekanizma, artmış LH stimülasyonu, buna bağlı olarak anormal LH salınım dinamikleri ve artmış LH biyoaktivitesi, LH fonksiyonunu arttıran insülin rezistansına bağlı hiperinsülinemi gibi mekanizmaları içerir ve obezite durumu kötüleştirir. Başka bir görüşe göre, PKOS'lu hastalardaki artmış androjen sentezi, genişlemiş overyan stromadaki artmış teka hücre volümü ve LH sentezine artmış sensitivite ile ilişkilidir (110, 111), bu durum da teka ve intersitisyel hücrelerde aşırı LH reseptör ekspresyonuna bağlıdır (112).

Adrenal androjen üretimi (androstenodion, DHEA, DHEA-S) de PKOS'lu hastalarda artmıştır (113). Uzun süreli GnRH kullanımı sonrası bile androjen seviyesi normal kadınlara göre daha yüksek saptanır (50, 110, 114).

Adrenal androjenu yükselten mekanizmalar araştırılmıştır, ancak mekanizma belirsizdir. Anovülasyona bağlı kronik östrojen stimülasyonu, fetal adrenal kortekste olduğu gibi adrenal 3beta-HSD aktivitesi azaltabilir, ancak bu mekanizma için kanıtlar çelişkilidir (47, 115, 116).

2.2.5.Genetik Düşünceler

Ailesel hiperandrojenizm, anovulasyon, ve polikistik overler altta yatan genetik zemini ve nedeni düşündürmektedir. En azından bir grup hastada kalıtsal X geçişli PKOS formu tanımlanmıştır, ancak fenotip çeşitlilik göstermektedir (117). Geniş ailelerde yapılan çalışmalar, otozomal dominant geçişli ve erken gelişen erkek tipi saç dökülmesi ile karakterizedir (118, 119). PKOS'u olan hastaların kardeşlerinin %50'sinde total testosteron düzeyi yüksektir ve %35'inin de annesi etkilenmiştir. PKOS'lu hastaların birinci derece akrabalarında da kardiovasküler hastalık riskini arttıran dislipidemi gibi metabolik anormallikler görülür (120-122).

2.3. Tanı

Tanı; ilk olarak 1990 yılında NIH (National Institutes of Health) kriterleri (4), 2003 yılında Rotterdam kriterleri (2) ile yapılmış, en son 2006 yılında AES (Androgen Excess Society) (123) tarafından kriterler yeniden gözden geçirilerek aşağıdaki gibi tanımlanmıştır. **Polikistik over sendromu tanı kriterleri:**

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer nedenlerin ekartasyonu

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş kriterleri*

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir

2006 Androgen Excess Society tanı kriterleri*

1. Androjen salınımı (klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm)
2. Ovarian disfonksiyon (oligo-anovülasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)
3. Diğer androjen üreten veya ovulatuvar disfonksiyon yaratan durumların dışlanması

*AES tanı kriterlerinde PKOS tanısı için her üç kriterin de bulunması gerekmektedir.

2.4. Hiperandrojenemi ve Klinik Hiperandrojenizm

Hiperandrojeneminin biyokimyasal kanıtı artmış androjen konsantrasyonuna dayanır. Overlerden üretilen en önemli androjen testosterondur ve hiperandrojenemi tanısında temeldir. Androstenodion, DHEA, DHEA-S gibi diğer androjenlerde PKOS'lu hastalarda yükselebilir.

Hiperandrojenizmin klinik kanıtı, hirsütizm, akne ve androjenik alopesidir ve androjenlerinin pilosebace ünitesine etkisine bağlıdır.

Hirsütizm yüzdeki ve vücuttaki terminal kılların erkek tipi büyümesidir.

Hirşutizm androjen fazlalığının en kesin göstergesidir ve PKOS'un önemli bir özelliğidir.

Akne hiperandrojenizmin diğer manifestasyonudur. Hirşutizm gibi prevalansı etnisiteye göre değişir, PKOS'lu beyaz kadınlarda %12-14 oranında görülür (2, 97, 124). Androjenik alopesi, skalp saç kaybı, hiperandrojenizmin sonuçlarından olabilir, ve PKOS'un nadir görülen özelliklerinden biridir (21, 125-128), hastaların %5'inde saç dökülmesi gözlenir.

2.5 Ovulatuvar ve Menstrual Disfonksiyon

PKOS'lu hastaların çoğunda, yaklaşık %60-85 hastada, belirgin menstrual disfonksiyon mevcuttur (2, 21, 96). En sık görülen anomaliler oligomenore ve amenoredir.

Genellikle, anovulatuvar kadınlar nadiren düzenli menstruasyona sahiptir (129). Ancak anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda düzenli sikluslar daha sıktır (21, 130). Hiperandrojenizm kadınlardaki menstrual fonksiyonla ilgili çalışmalar, yaklaşık %15-40 hastanın ömenoreik olduğunu göstermiştir (131-133).

2.6. Polikistik Overler

Polikistik over ismini kronik anovulasyonlu hiperandrojenik kadınlarda sıklıkla gözlenen, genişlemiş polikistik overlerden almıştır (134). Polikistik overi olan, orta şiddette hiperandrojenemi ve insülin rezistansı olan asemptomatik hastalardaki gözlemler, overyan disfonksiyonun göstergesi olarak, polikistik overlerin Rotterdam kriterlerinden biri olmasını sağlamıştır (48, 135-137).

Polikistik overler tipik olarak artmış boyut ve stromal volum ve artmış küçük follüküller gösterir. Rotterdam kriteri olarak, sadece total folikül sayısı (12 den fazla

sayıda, 2-9mm çapında foliküller, her iki overde) alınır (138-140). Polikistik over prevalansı androjen fazlalığı olan kadınlarda daha yüksektir (>%80) (131, 141-147). Normal kadınların %8-25'i ve kontraseptif kullanan kadınların %14'ü, ultrasonografik polikistik over kriterlerini karşılamaktadır (139, 148-152).

2.7. Anormal Gonadotropin Sekresyonu

Anormal gonadotropin sekresyon paterni PKOS'un sık görülen karakteristiklerindedir. Artmış serum LH konsantrasyonu, düşük-normal FSH seviyeleri ve artmış LH:FSH oranı (>2:1) PKOS markerlarından biri olarak düşünülmektedir.

2.8. İnsülin Rezistansı

PKOS etyopatogenezi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat genetik yatkınlık, gonadotropin salgı ve over steroid sentez bozukluğu, insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi, hiperandrojenemi, enzimatik defektler patogenezi önemli rol oynamaktadır (6). Son yıllarda en çok suçlanan neden insülin direnci ve buna karşı ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemidir. PKOS olgularında insülin direnci varlığı ve bunun hiperandrojenizm ile ilişkisi net olarak gösterilmiştir (153, 154).

PKOS'lu vakaların yaklaşık %40-50'si obezdir. Obez veya obez olmayan PKOS olgularında glukoza artmış insülin yanıtı gözlemlenmiştir ve yapılan testlerde %25- 60'ında insülin direnci saptanmıştır (7, 155). Ayrıca normalden kilolu PKOS olgularında saptanan insülin direncinin, normal kilolu PKOS olgularına göre daha şiddetli olduğu saptanmıştır (156).

PKOS olgularında insülin direnci olasılığını gösteren bulgular ve belirtiler:

- 1.Obezite varlığı
- 2.Bel/kalça oranı'nın 0.85'in üzerinde olması
- 3.Subskapüler cilt kalınlığı'nın 50 mm'nin üzerinde olması
- 4.Akantozis nigrikans varlığı olması
- 5.Açlık insülin düzeyi 30 mU/L'nin üzerinde olması
- 6.Glukoz / insülin oranının 4,5'un altında olması olarak belirtilmektedir.

İnsan overleri kendine özgü insülin reseptörleri içermektedir (157). İnsülinin çeşitli çalışmalarda granüloza ve teka hücrelerinde steroid hormon sentezini uyardığı gösterilmiştir (157). İnsülinin over dokusunda teka hücre proliferasyonunu, luteinizan hormon aracılı androjen salınımını, P450c17 mRNA düzeyini arttırdığı, luteinizan hormon reseptör ve insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptör düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (158, 159).

İnsülin direnci ölçümünde standart olan öglisemik klemp tekniğinde, intravenöz dekstroz ve intravenöz insülin birlikte verilerek glukoz kullanım hızının glukoz verilme hızına eşitlendiği noktaya ulaşılır. İnsülinin arttırılması glukoz kullanım hızını ölçecektir, yani ne kadar çok insülin gerekliyse o kadar periferik direnç olduğu görülerek insülin duyarlılığı ölçülmüş olacaktır. Uygulama zorluğu nedeniyle bu test ancak bilimsel çalışmalarda diğer testleri doğrulayan altın standart test olarak kullanılmaktadır. Pratikte kullanılan ölçümlerden biri, açlık glukozunun açlık insülinine oranıdır. 4,5'in altındaki oranların insülin direncine işaret ettiği belirtilse de farklı topluluklarda bu sınır değerinde belirgin farklılıklar görülmüştür. Bozulmuş glukoz toleransını göstermede etkili diğer bir yöntem de 75 gram glukoz

ile 2 saatlik glukoz tolerans testidir.

Obezite PKOS'ta sıklıkla görülebilen bir bulgudur. VKI>25 olan kişi kilolu, VKI<30 olan kişiler ise obez olarak değerlendirilmektedir. Olguların %50'sinden fazlası obezdir. Android obezite şeklinde tanımlanan bu durumda yağ birikimi santraldir. Ayrıca artmış bel/kalça oranı insülin direncine işaret etmektedir (160).

Akantozis nigrikans; ense, aksilla, meme altı katlantısı, bel ve kasık gibi fleksiyon katlantı bölgelerinde görülebilen kalınlaşmış, gri-kahverengi kadifemsi cilt plakları ile karakterize cilt lezyonlarıdır. İnsülin direncinin bir işareti olarak düşünülmektedirler. PKOS olgularında görülme sıklığı % 2 olarak bildirilmiştir (161).

Total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri artmış, yüksek dansiteli lipoprotein ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır. En karakteristik lipid değişikliği HDL azalmasıdır (162).

2.9. Kardiovasküler Hastalıklar

Polikistik over sendromlu hastalarda hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiovasküler hastalıklar (KVH) açısından yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir

PKOS'lu hastalarda artmış kardiovasküler hastalık insidansı ile ilgili kesin kanıt bulunmasa da, risk faktörlerinin prevalansı belirgin artmıştır (163). İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi, c-reaktif protein, interlökin 6, lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar markerlarının artışı ile karakterize kronik düşük-derece inflamasyon ile ilişkilidir (164-170). Hiperinsülinemi, hipertansiyon ve artmış plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) üretimi, temel doku plazminojen aktivatör inhibitörü (tPA), ve ürokinaz ile ilişkilidir (171, 172).

2.10. Metabolik Sendrom

Metabolik sendromu oluşturan temel bileşenler, glukoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL) ve hipertansiyondur. Tüm bu bozukluklar kardiovasküler risk faktörleri olarak kanıtlanmışlardır.

Metabolik sendromun bu kadar çok bileşeni olması nedeniyle çeşitli kurumlar tarafından sınıflamalar oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001 dir. Bu sınıflamaya göre Metabolik sendrom tanı kriterleri;

Aşağıdakilerden en az üçü:

1. Abdominal Obesite (Bel Çevresi: erkek>102 cm, kadın>88 cm)
2. Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
3. Düşük HDL (erkek<40 mg/dl, kadın<50 mg/dl)
4. Hipertansiyon (KB $\geq 130/80$ mmHg)
5. Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl <126 mg/dl)

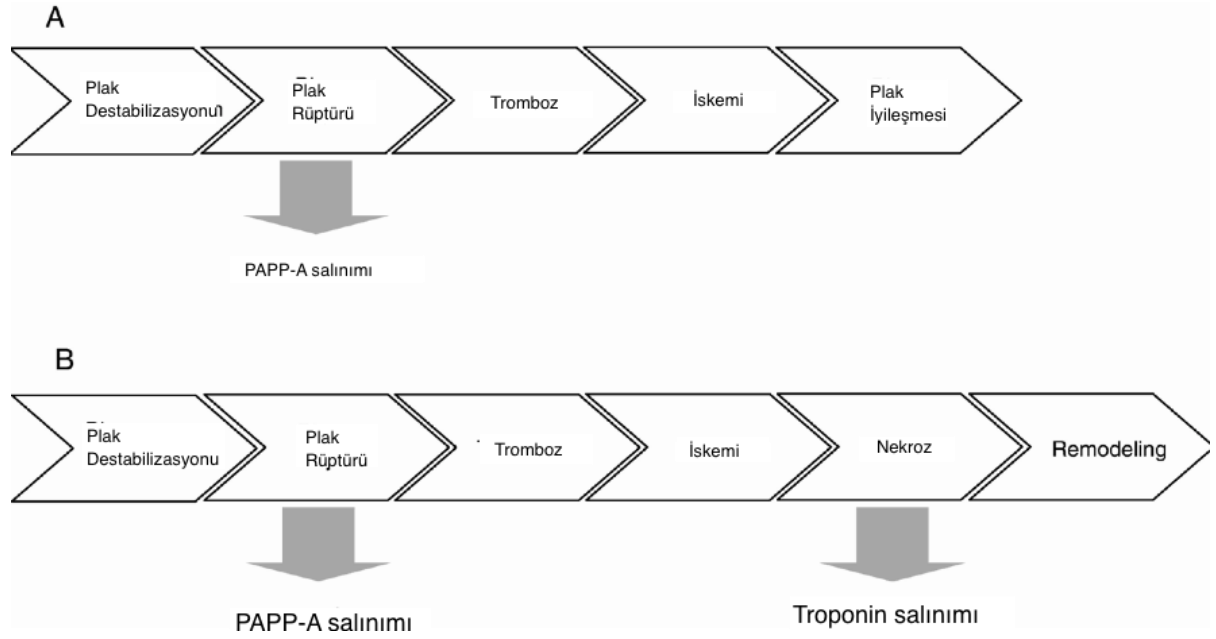
PKOS'lu hastaların çoğunda farklı derecelerde, HDL düşüklüğü ve total ve LDL kolesterolde artışla karakterize dislipidemi mevcuttur (173, 174). Çoğu hastada santral obezite vardır ve bazı hastalar kardiovasküler hastalıklığı predikte eden metabolik sendrom kriterlerini karşılamaktadır (175-178)

2.11. PKOS ve PAPP-A

PAPP-A çinko bağlayan bir metalloproteinazdır ve insanlardaki substratı insülin like growth factor binding protein (IGFBP)-4 ve 5'dir (11). IGF aksının bir elemanı olduğundan PAPP-A ateroskleroz, akut koroner sendrom, veya diyabet gibi kardiyak hastalıklarda, yaşlanma, kanser ve son dönem böbrek hastalığı gibi non-kardiyak durumlarda da rol oynayan bir biyomarkerdir. Ateroskleroz patofizyolojisinde PAPP-A'nın yeri netliğe kavuşmamakla birlikte verilere göre PAPP-A aterosklerotik plaklardan köken alabilir. Plak stabilizasyonunda vasküler hasar ve tamirine katkısı olabilir.

Yapılan çalışmalar, PAPP-A'nın aterogenezisin ileri inflamasyon aşamalarında rol oynayan bir mediator olduğu yönündedir. Plak rüptürü sürecinde, PAPP-A ekspresyon ve sekresyon kontrolündeki inhibisyon etkinin ortadan kalkması olasıdır.

PAPP-A üretimi ve sekresyonundan sorumlu aterosklerotik plaklar, vasküler endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücreleridir (179). PAPP-A konsantrasyonu, akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda stabil olmayan plaklardan salgılanması sonucu artar (179, 180). (Şekil 3A.B.)



Şekil 3A. Unstabil angina da patofizyolojik proses B. MI da patofizyolojik proses

Yüksek PAPP-A değerleri anjiyografik olarak saptanan komplike plaklarla ve ultrasonografi ile saptanan hiperekojen ve izoekojen aterosklerotik lezyonlarla ilişkilidir (180). Aynı zamanda akut koroner sendrom hastalarındaki yüksek PAPP-A değerleri ve kötü prognoz arasında korelasyon vardır (180, 181). Kronik stabil anginalı hastalarda bile yüksek PAPP-A değerleri önemli derecede, çok damar hastalığı ilişkilidir ve koroner arter hastalığı varlığını ve ciddi kardiyovasküler olay gelişimini önceden belirlemede kullanılabilir (182, 183).

Hiperandorejenemik PKOS'ta kardiyometabolik profil bozukluğu daha sık saptanmakla birlikte, non-hiperandrojenemik PKOS'larda da kardiyometabolik profil bozukluğu görülmektedir. Bu veriler PKOS'lu kadınlarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin taranması gerekliliği önerisini desteklemektedir. Tüm bu verilere göre PAPP-A, koroner hastalık yönünden riskli gruplarda, akut koroner sendromun tanısında sensitivitesi ve spesifitesi yükselen erken bir biyomarker olarak kullanılabilir.

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız, Ocak 2014- Ocak 2015 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvurmuş ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konulmuş, 18-45 yaş arası 64 hasta (PKOS) ve 66 sağlıklı kontrol grubu toplam 130 hasta üzerinden prospektif olarak yürütüldü. Çalışma Gazi Üniversitesi Etik kurulu tarafından onaylandı. Rotterdam kriterlerinden en az iki tanesi sağlayan hastalar PKOS olarak kabul edildi. Rotterdam kriterleri:

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. USG de polikistik over görünümü

Hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edilerek, anamnezleri (yaşları, menstruasyon düzenleri), fizik bulguları (bel-kalça çevresi ve boy-kilo ölçümleri), ultrasonografi bulguları kaydedildi. Bel çevresi umblikus hizasından, kalça çevresi ise kalçanın en geniş yerinden ölçülerek hastaların bel/kalça oranları hesaplandı. Vücut ağırlığı (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Akne, ciltte yağlanma, ses kalınlaşması, kilo artışı ve androjenik alopesi olan hastalar klinik hiperandrojenizm olarak kabul edildi. 5 MHz transabdominal veya 7 MHz transvajinal prob (Mindray) kullanılarak 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması polikistik over olarak tanımlandı.

Konjenital adrenal hiperplazi, virilizan tümör, Cushing sendromu gibi ek hastalıkları olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar vücut kitle indekslerine ($VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$) ve PKOS varlığına göre dört gruba ayrıldı.

1. PKOS var + VKİ <27 kg/m²
2. PKOS var + VKİ ≥27 kg/m²
3. Kontrol grubu + VKİ <27 kg/m²
4. Kontrol grubu + VKİ ≥27 kg/m²

3.1.Biyokimyasal Ve Hormonal Ölçümler

Tüm biyokimyasal tetkikler 12 saat açlık sonrasında yapıldı. Hastalardan 12 saat açlık sonrası Açlık kan şekeri (AKŞ), HDL, LDL, Total kolesterol, TG için kan örnekleri alındı.

Açlık insülin düzeyi: 13 mikroU üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilir.

Insülin Direnci (IR):

a. Açlık glukoz/ açlık insülin oranı: insülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi ortar.

Homeostatik model assessment indeks (HOMA-IR):

b. Bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak homeostaz model değerlendirmesi insülin rezistans indeksi (HOMA-IR) kullanılarak hesaplanır. HOMA indeksi; açlık serum insülin (uU/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / constant olarak hesaplanır.

Glukoz mg/dl olarak alınmışsa constant 405 olarak alınır. Biz çalışmamızda konstantı 405 olarak aldık. HOMA indeksinin değeri insülin direnci ile doğru orantılı olup, indeks ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. 3 ün üzeri artmış insülin rezistansını gösterir

Çalışmamızda insülin direnci hesaplanmasında HOMA-IR indeksi kullanıldı.

Çalışmaya katılan hastaların kan örnekleri 10cc lik biyokimya tüplerine alındı.

Rutin biyokimyasal incelemeler, açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL,

trigliserid spektrometrik yöntemle Beckman coulter AU 2700 otoanalizöründe çalışıldı. Foliküler fazda alınan FSH, LH, E2, serbest testosteron, DHEAS, TSH, 17OH-progesteron, prolaktin düzeyleri elektrokemilüminesan yöntemle ROCHE Cobas E601 otoanalizörde çalışıldı. PAPP-A düzey tespiti için alınan numuneler çalışılmak üzere Thermo scientific marka, Heraeus Megafuge 40R centrifuge model makinede 3800 RPM de 7 dk santrifüj edildi ve -80 derecede muhafaza edildi. Numuneler daha sonra Beckman-Coulter PAPP-A kiti ile Unicel DxI 800 immunassay system makinesi ile çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle, varyansların homojenliğiyle Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenlerse olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher's exact test kullanılarak değerlendirildi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A düzeylerinin belirleyici olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak incelendi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması durumunda duyarlılık ve

seçicilik düzeylerinin toplamının en fazla olduğu değer PAPP-A için en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Daha sonra en iyi kesim noktasında PAPP-A'ya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplandı.

PAPP-A düzeylerindeki değişimi tahmin etmede en fazla belirleyici olan etken(ler) Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle tespit edildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,20$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t istatistikleri hesaplandı. PAPP-A düzeyleri normal dağılıma yakın dağılım göstermediği için regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

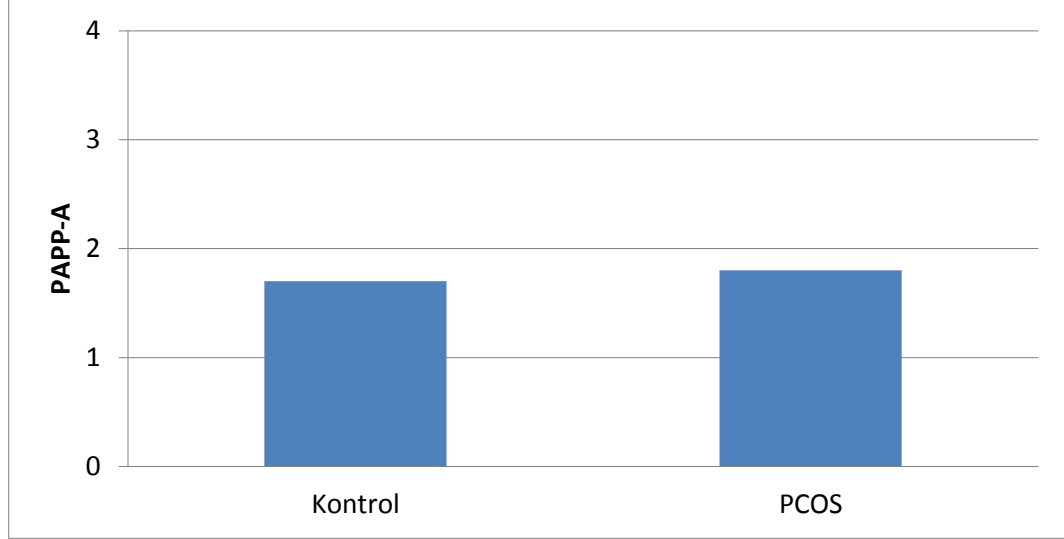
4. BULGULAR

Kontrol ve PKOS grupları arasında yaş ortalamaları, beden kitle indeksi ve bel kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,249$; $p=0,386$ ve $p=0,106$). Kontrol grubuna göre PKOS grubunda oligomenore, USG'de PCO görünümü ve hirsütizm görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Gruplar arasında açlık kan şekeri, insülin ve Homa-ir yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p=0,825$; $p=0,055$ ve $p=0,087$) AKŞ/insülin oranı kontrol grubuna göre PKOS grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,046$).

Kontrol grubuna göre PKOS grubunda medyan FSH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p=0,005$), medyan serbest testosteron, DHEAS ve 17-OHP düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,026$). Gruplar arasında medyan LH, E2, TSH ve PRL açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında lipid profilleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Kontrol ve PKOS grupları arasında medyan PAPP-A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,328$) (Şekil 4).



Şekil 4. Kontrol ve PKOS grupları arasında medyan PAPP-A düzeyleri

Tablo 1. Kontrol ve PKOS gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=68)	PKOS (n=62)	p-değeri
Yaş	26,1±3,0	25,3±4,9	0,249†
BKİ	27,6±6,0	26,6±6,2	0,386†
Bel Kalça Oranı(BKO)	0,83±0,07	0,81±0,11	0,106†
Oligomenore	4 (%5,9)	45 (%72,6)	<0,001‡
USG'de PCO	8 (%11,8)	60 (%96,8)	<0,001‡
Hirşutizm	10 (%14,7)	53 (%85,5)	<0,001‡
AKŞ	89,0±10,0	89,4±10,1	0,825†
İnsülin	10,3 (2,9-35,0)	12,4 (3,3-54,0)	0,055¶
AKŞ/İnsülin	8,7 (2,3-27,6)	7,5 (2,0-24,8)	0,046¶
HOMA-IR	2,4 (0,6-7,1)	2,7 (0,7-15,3)	0,087¶
FSH	6,0 (0,4-38,0)	5,0 (0,7-9,1)	0,005¶
LH	6,7 (0,4-60,0)	6,6 (1,0-28,4)	0,532¶
E2	50,0 (5,0-622,0)	42,5 (8,0-358,0)	0,348¶
Serbest testostosterone	1,3 (0,4-3,9)	2,1 (0,3-5,0)	<0,001¶
DHEAS	152 (68-435)	232 (119-516)	<0,001¶
TSH	2,0 (0,01-6,0)	2,1 (1,0-5,5)	0,245¶
17-OHP	1,1 (0,2-5,7)	1,7 (0,2-8,8)	0,026¶
PRL	13,0 (4,0-39,0)	12,5 (4,7-51,0)	0,886¶
Total kolesterol	176,5±33,8	182,2±38,0	0,366†
LDL	107,0±27,2	106,5±27,9	0,923†
HDL	51,5 (28,0-81,0)	53,0 (35,0-132,0)	0,118¶
Trigliserid	89,0 (51,0-452,0)	113,5 (41,0-344,0)	0,189¶
PAPP-A	1,7 (0,8-3,1)	1,8 (0,7-4,1)	0,328¶

† Student's t testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi, ¶ Mann Whitney U testi.

VKİ<27 kg/m² olan grup içerisinde kontrol ve PKOS grupları arasında yaş ortalamaları, beden kitle indeksi ve bel kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,284; p=0,125 ve p=0,111). Kontrol grubuna göre PKOS grubunda oligomenore, USG'de PCO görünümü ve hirsütizm görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

VKİ≥27 kg/m² olan grup içerisinde de kontrol ve PKOS grupları arasında yaş ortalamaları, beden kitle indeksi ve bel kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,625; p=0,670 ve p=0,468). Kontrol grubuna göre PKOS grubunda oligomenore, USG'de PCO görünümü ve hirsütizm görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Kontrol grubu içerisinde VKİ<27 kg/m² olan grup ile VKİ≥27 kg/m² olan grup arasında yaş ortalamaları, oligomenore, USG'de PCO görünümü ve hirsütizm görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (p>0,025), VKİ≥27 kg/m² olan gruba göre VKİ<27 kg/m² olan grubun beden kitle indeksi ve bel kalça oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,011 ve p<0,001).

PCOS grubu içerisinde de VKİ<27 kg/m² olan grup ile VKİ≥27 kg/m² olan grup arasında yaş ortalamaları, oligomenore, USG'de PCO görünümü ve hirsütizm görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (p>0,025), VKİ≥27 kg/m²

olan gruba göre VKİ<27 kg/m² olan grubun beden kitle indeksi ve bel kalça oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Tablo 2. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	<i>Kontrol</i>	<i>PKOS</i>	p-değeri †
Yaş			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	25,6±3,4	24,4±5,0	0,284 ^a
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	26,7±2,6	26,2±4,7	0,625 ^a
p-değeri ‡	0,139 ^a	0,163 ^a	
Oligomenore			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	3 (%8,8)	21 (%65,6)	<0,001 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	1 (%2,9)	24 (%80,0)	<0,001 ^b
p-değeri ‡	0,614 ^c	0,205 ^b	
USG'de PCO			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	7 (%20,6)	32 (%100,0)	<0,001 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	1 (%2,9)	28 (%93,3)	<0,001 ^b
p-değeri ‡	0,054 ^c	0,230 ^c	
Hirsütizm			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	7 (%20,6)	25 (%78,1)	<0,001 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	3 (%8,8)	28 (%93,3)	<0,001 ^b
p-değeri ‡	0,171 ^b	0,149 ^c	

† Beden kitle indeksleri sabit tutulduğunda kontrol ve PKOS grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak

anlamli kabul edildi, † Kontrol ve PKOS gruplari içerisinde beden kitle indeksleri arasında yapilan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamli kabul edildi, a: Student's t testi, b: Pearson'un Ki-Kare testi, c: Fisher's exact testi.

$VKI \geq 27$ kg/m² olan grup içerisinde kontrol ve PKOS gruplari arasında açlık kan şekeri, insülin, FSH, LH ve E2 yönünden istatistiksel olarak anlamli farklılık görülmezken ($p > 0,025$),) AKş/insülin oranı kontrol grubuna göre PKOS grubunda istatistiksel anlamli olarak daha düşüktü ($p = 0,024$).

PKOS grubu içerisinde ise $VKI < 27$ kg/m² olan grup ile $VKI \geq 27$ kg/m² olan grup arasında açlık kan şekeri, insülin, FSH, LH ve E2 yönünden istatistiksel olarak anlamli farklılık görülmezken ($p > 0,025$), $VKI < 27$ kg/m² olan gruba göre $VKI \geq 27$ kg/m² olan grupta AKş/insülin oranı istatistiksel anlamli olarak daha düşüktü ($p = 0,019$).

Tablo 3. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	<i>Kontrol</i>	<i>PKOS</i>	p-değeri †
AKŞ			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	86,3±7,4	88,8±8,6	0,225 ^a
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	91,7±11,5	90,1±11,5	0,579 ^a
p-değeri ‡	0,026 ^a	0,610 ^a	
İnsülin			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	9,2 (4,1-18,0)	11,5 (3,3-24,0)	0,449 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	11,5 (2,9-35,0)	13,3 (6,8-54,0)	0,077 ^b
p-değeri ‡	0,098 ^b	0,041 ^b	
AKŞ/İnsülin			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	9,5 (4,2-21,9)	8,2 (3,9-24,8)	0,635 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	8,4 (2,3-27,6)	6,8 (2,0-13,0)	0,024^b
p-değeri ‡	0,246 ^b	0,019^b	
FSH			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	6,0 (0,4-30,0)	5,0 (0,7-7,7)	0,057 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	6,1 (1,6-38,0)	5,0 (1,3-9,1)	0,032 ^b
p-değeri ‡	0,500 ^b	0,789 ^b	
LH			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	6,2 (0,4-22,0)	6,6 (1,4-28,4)	0,281 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	7,3 (1,3-60,0)	7,3 (1,0-24,0)	0,979 ^b
p-değeri ‡	0,222 ^b	0,871 ^b	
E2			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	40,0 (5,0-480,0)	50,5 (8,0-358,0)	0,663 ^b
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	58,0 (5,0-622,0)	41,0 (20,0-120,0)	0,043 ^b

p-değeri ‡ 0,124^b 0,592^b

† Beden kitle indeksleri sabit tutulduğunda kontrol ve PKOS grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Kontrol ve PKOS grupları içerisinde beden kitle indeksleri arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Student's t testi, b: Mann Whitney U testi.

VKİ < 27 kg/m² olan grup içerisinde kontrol grubuna göre PKOS grubunda medyan serbest testosteron ve DHEAS düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) iken gruplar arasında medyan TSH, 17-OHP, PRL ve HOMA-IR açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,025$).

VKİ ≥ 27 kg/m² olan grup içerisinde kontrol grubuna göre PKOS grubunda medyan serbest testosteron ve DHEAS düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) iken gruplar arasında medyan TSH, 17-OHP, PRL ve HOMA-IR açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,025$).

Kontrol grubu içerisinde VKİ < 27 kg/m² olan grup ile VKİ ≥ 27 kg/m² olan grup arasında medyan serbest testosteron, DHEAS, 17-OHP, PRL ve HOMA-IR yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p > 0,025$), VKİ < 27 kg/m² olan gruba göre VKİ ≥ 27 kg/m² olan grupta TSH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,019$).

Tablo 4. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların laboratuvar ölçümleri - devamı

Değişkenler	<i>Kontrol</i>	<i>PKOS</i>	p-değeri †
Serbest testosteron			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	1,3 (0,4-3,9)	2,1 (1,0-3,1)	<0,001
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	1,2 (0,7-3,0)	2,2 (0,3-5,0)	<0,001
p-değeri ‡	0,699	0,544	
DHEAS			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	142,5 (75,0-320,0)	212,5 (119,0-490,0)	<0,001
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	164,5 (68,0-435,0)	234,0 (137,0-516,0)	<0,001
p-değeri ‡	0,598	0,304	
TSH			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	2,3 (0,05-6,0)	2,1 (1,0-3,7)	0,763
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	1,7 (0,01-3,7)	2,0 (1,2-5,5)	0,071
p-değeri ‡	0,019	0,597	
17-OHP			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	1,0 (0,2-5,7)	1,8 (0,9-8,7)	0,030
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	1,2 (0,3-4,7)	1,3 (0,2-8,8)	0,547
p-değeri ‡	0,833	0,049	
PRL			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	14,0 (7,0-34,0)	16,0 (4,7-36,8)	0,969
<i>VKI</i> ≥27 kg/m ²	11,6 (4,0-39,0)	12,0 (6,0-51,0)	0,829
p-değeri ‡	0,033	0,155	
HOMA-IR			
<i>VKI</i> <27 kg/m ²	2,0 (0,9-4,0)	2,5 (0,7-5,6)	0,317

$VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$	2,6 (0,6-7,1)	2,8 (1,4-15,3)	0,236
p-değeri ‡	0,039	0,066	

† Beden kitle indeksleri sabit tutulduğunda kontrol ve PKOS grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Kontrol ve PKOS grupları içerisinde beden kitle indeksleri arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubu içerisinde $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup ile $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup arasında trigliserid hariç lipid profilleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p > 0,025$), $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grupta trigliserid düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,010$).

PKOS grubu içerisinde de $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup ile $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup arasında trigliserid hariç lipid profilleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p > 0,025$), $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grupta trigliserid düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,018$).

Tablo 5. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların lipid profilleri

Değişkenler	Kontrol	PKOS	p-değeri †
Total kolesterol			
$VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$	167,7±36,7	182,6±33,8	0,092 ^a
$VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$	185,3±28,5	181,8±42,6	0,700 ^a
p-değeri ‡	0,031 ^a	0,935 ^a	
LDL			

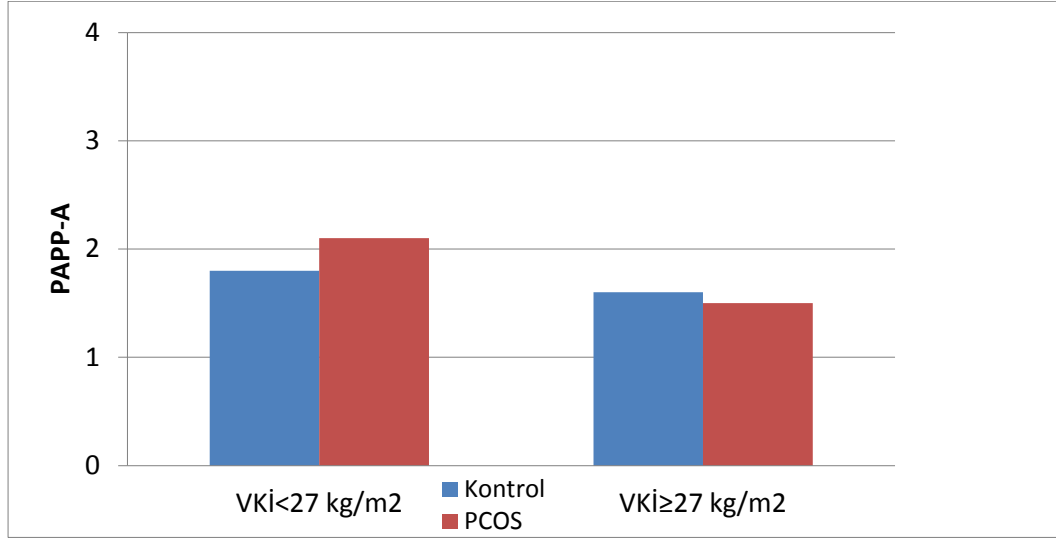
$VKI < 27 \text{ kg/m}^2$	105,2±26,1	107,0±26,1	0,788 ^a
$VKI \geq 27 \text{ kg/m}^2$	108,8±28,6	106,1±30,0	0,715 ^a
p-değeri ‡	0,594 ^a	0,904 ^a	
HDL			
$VKI < 27 \text{ kg/m}^2$	52,0 (34,0-75,0)	55 (38,0-100,0)	0,123 ^b
$VKI \geq 27 \text{ kg/m}^2$	51,0 (28,0-81,0)	49,0 (35,0-132,0)	0,411 ^b
p-değeri ‡	0,360 ^b	0,056 ^b	
Trigliserid			
$VKI < 27 \text{ kg/m}^2$	85,5 (52,0-258,0)	93,5 (41,0-245,0)	0,484 ^b
$VKI \geq 27 \text{ kg/m}^2$	100,5 (51,0-452,0)	122,0 (47,0-344,0)	0,279 ^b
p-değeri ‡	0,010^b	0,018^b	

† Beden kitle indeksleri sabit tutulduğunda kontrol ve PKOS grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Kontrol ve PKOS grupları içerisinde beden kitle indeksleri arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Student's t testi, b: Mann Whitney U testi.

$VKI < 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup içerisinde kontrol grubuna göre PKOS grubunun medyan PAPP-A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekken ($p=0,018$), $VKI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup içerisinde kontrol ve PKOS grupları arasında medyan PAPP-A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,325$) (Şekil 2).

Kontrol grubu içerisinde $VKI < 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup ile $VKI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grup arasında medyan PAPP-A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p=0,424$), PKOS grubu içerisinde $VKI < 27 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre $VKI \geq 27$

kg/m² olan grubun medyan PAPP-A düzeyi istatistiksel anlamli olarak daha düşüktü (p=0,002) (Şekil 5).



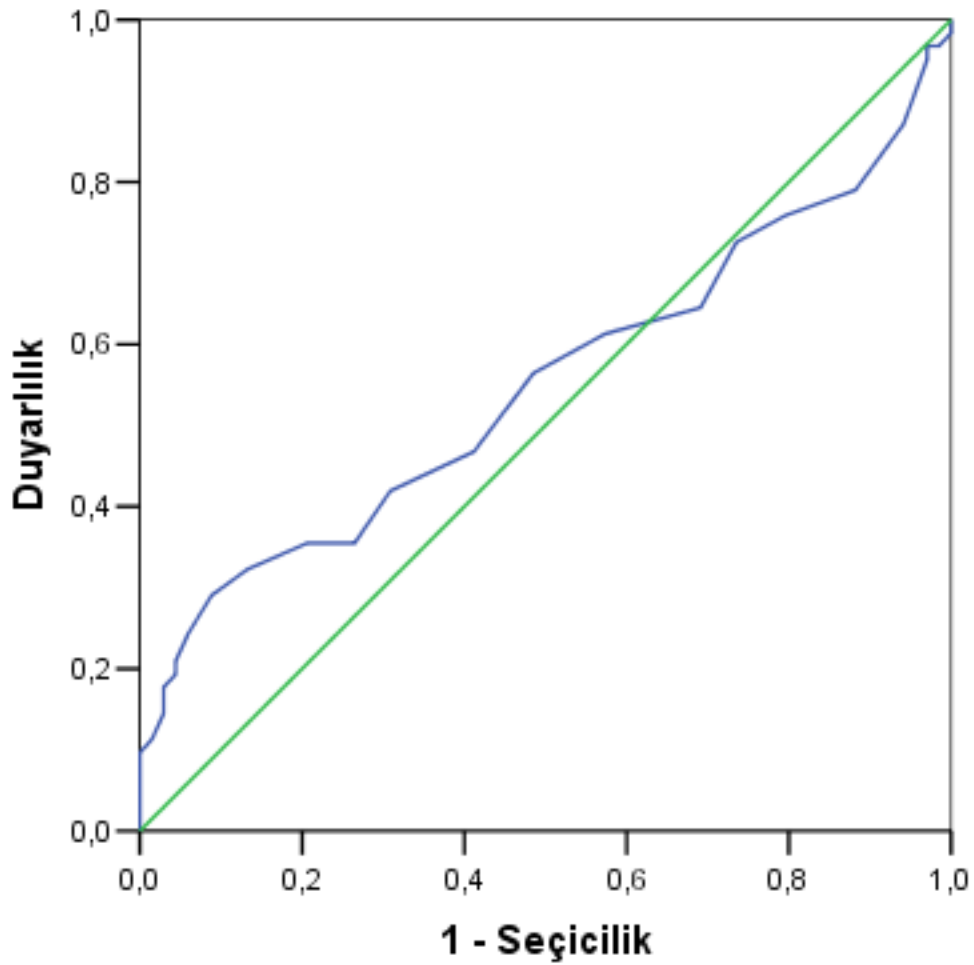
Şekil 5. PKOS grubu içerisinde VKİ < 27 kg/m² olan gruba göre VKİ ≥ 27 kg/m² olan grubun medyan PAPP-A düzeyi istatistiksel anlamli olarak daha düşüktü (p=0,002)

Tablo 6. Gruplara ve beden kitle indeksine göre olguların PAPP-A düzeyleri

	Kontrol	PKOS	p-değeri †
VKİ < 27 kg/m²	1,8 (1,1-3,0)	2,1 (1,1-4,1)	0,018
VKİ ≥ 27 kg/m²	1,6 (0,8-3,1)	1,5 (0,7-3,3)	0,325
p-değeri ‡	0,424	0,002	

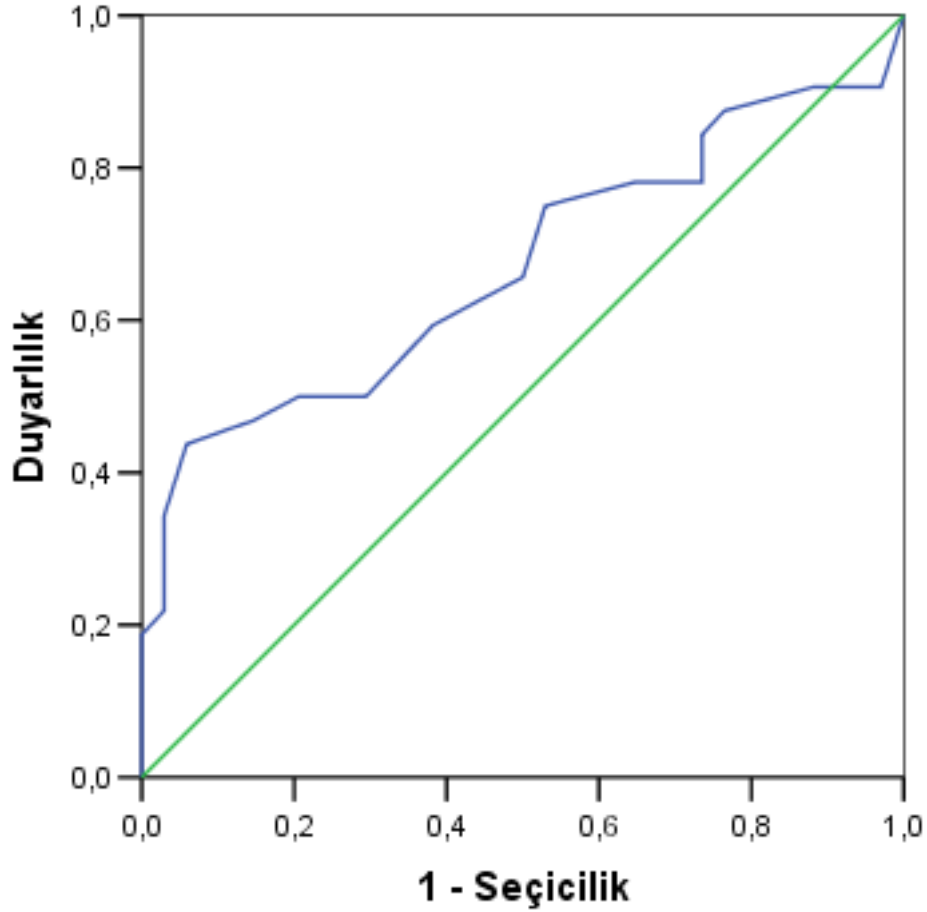
† Beden kitle indeksleri sabit tutulduğunda kontrol ve PKOS grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamli kabul edildi, ‡ Kontrol ve PKOS grupları içerisinde beden kitle indeksleri arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamli kabul edildi.

Tüm olgular içerisinde kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemsiz bulundu (EAKA=0,550; %95 Güven Aralığı: 0,447-0,652 ve p=0,329) (Şekil 5). Başka bir ifadeyle kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerinin istatistiksel olarak önemli bir belirteç olmadığı tespit edildi.



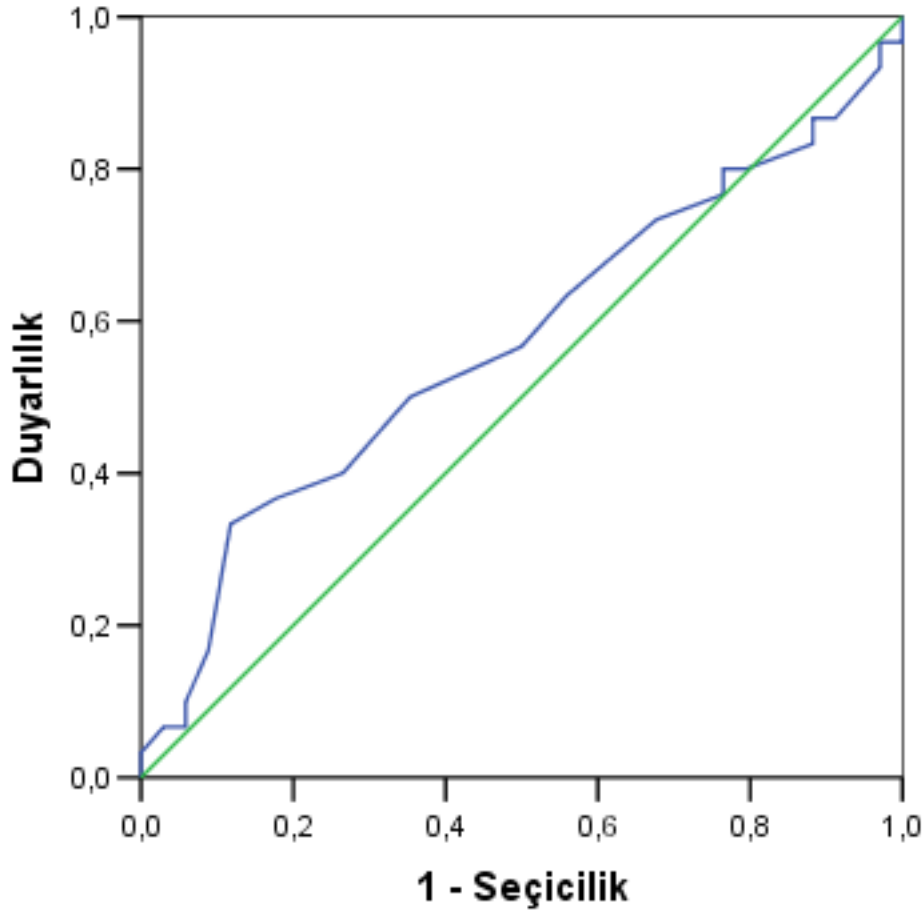
Şekil 6. Tüm olgular içerisinde kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemsiz bulundu (EAKA=0,550; %95 Güven Aralığı: 0,447-0,652 ve p=0,329)

VKİ<27 kg/m² olan olgular içerisinde kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (EAKA=0,670; %95 Güven Aralığı: 0,535-0,804 ve p=0,018) (Şekil 6). Kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A düzeylerine ilişkin en iyi kesim noktası 2.4 ng/ml olup PAPP-Anın bu noktadaki duyarlılığı %43,8 olarak seçiciliği %94,1 olarak pozitif ve negatif tahmini değerleri ise sırasıyla; %87,5 ve %64,0 biçiminde saptandı.



Şekil 7. VKİ<27 kg/m² olan olgular içerisinde kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (EAKA=0,670; %95 Güven Aralığı: 0,535-0,804 ve p=0,018)

VKİ \geq 27 kg/m² olan olgularda kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemsiz bulundu (EAKA=0,572; %95 Güven Aralığı: 0,427-0,716 ve p=0,326) (Şekil 7). Başka bir ifadeyle grupları ayırt etmede PAPP-A'nın istatistiksel olarak önemli bir belirteç olmadığı tespit edildi.



Şekil 8. VKİ \geq 27 kg/m² olan olgularda kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemsiz bulundu (EAKA=0,572; %95 Güven Aralığı: 0,427-0,716 ve p=0,326)

Tablo 7. Kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonuçları

Göstergeler	Tüm olgular	VKİ<27 kg/m ²	VKİ≥27 kg/m ²
EAKA	0,550	0,670	0,572
%95 Güven Aralığı	0,447-0,652	0,535-0,804	0,427-0,716
p-değeri	0,329	0,018	0,326
En iyi kesim noktası	-	>2.4	-
Duyarlılık	-	%43,8	-
Seçicilik	-	%94,1	-
Pozitif tahmini değer	-	%87,5	-
Negatif tahmini değer	-	%64,0	-

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

Tüm olgular içerisinde yaş ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,189$ ve $p=0,031$). Tüm olgular içerisinde VKİ ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,265$ ve $p=0,002$). Tüm olgular içerisinde trigliserid ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,300$ ve $p<0,001$). Diğer klinik ölçümlerle PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 8. Tüm olgular içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Yaş	-0,189	0,031
BKİ	-0,265	0,002
AKŞ	0,012	0,890
İnsülin	-0,152	0,084
AKŞ/İnsülin	0,165	0,060
HOMA-IR	-0,137	0,119
Serbest testosteron	0,114	0,195
DHEAS	-0,003	0,969
Total kolesterol	0,028	0,754
LDL	0,076	0,389
HDL	0,162	0,066
Trigliserid	-0,300	<0,001

† Spearman'ın korelasyon testi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda PAPP-A ölçümleri üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,20$ olarak saptanan yaş, AKŞ/insülin, serbest testosteron, HDL, trigliserid ve HOMA-ir ölçümlerine göre düzeltme yapıldığında PKOS ve $BKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olmanın PAPP-A üzerinde etkili olup olmadığı incelendi. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi sonucunda diğer olası risk faktörlerine

göre düzeltme yapıldığında $BKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olmanın bağımsız bir risk faktörü olduğu $BKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre $BKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan grupta PAPP-A ölçümlerinin istatistiksel anlamlı olarak azalmaya devam ettiği görüldü ($B = -0,132$; %95 Güven Aralığı: $-0,254 - -0,009$ ve $p = 0,036$).

Tablo 9. PAPP-A ölçümleri üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t-istatistiği	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
PKOS	0,034	-0,095	0,162	0,517	0,606
Yaş	-0,008	-0,022	0,007	-1,033	0,304
$BKİ \geq 27$	-0,132	-0,254	-0,009	-2,123	0,036
AKŞ/İnsülin	0,007	-0,008	0,023	0,935	0,351
Serbest testosteron	0,014	-0,062	0,091	0,376	0,707
HDL	0,003	-0,002	0,007	1,188	0,237
Trigliserid	-0,001	-0,002	0,000	-1,267	0,208
HOMA-IR	0,016	-0,027	0,059	0,746	0,457

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda PAPP-A ölçümleri üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,20$ olarak saptanan yaş, AKŞ/insülin, serbest

testosteron, HDL, trigliserid ve HOMA-ir ölçümlerine göre düzeltme yapıldığında PKOS ve VKİ düzeylerinin PAPP-A üzerinde etkili olup olmadığı incelendi. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi sonucunda olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri incelendiğinde PAPP-A düzeylerindeki değişimi tahmin etmede hiç bir etkenin istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 10. PAPP-A ölçümleri üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t-istatistiği	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
PKOS	0,024	-0,106	0,155	0,370	0,712
BKİ	-0,010	-0,020	0,001	-1,789	0,076
Yaş	-0,007	-0,022	0,008	-0,955	0,341
AKŞ/İnsülin	0,007	-0,009	0,023	0,902	0,369
Serbest testosteron	0,014	-0,062	0,091	0,370	0,712
HDL	0,003	-0,002	0,007	1,142	0,256
Trigliserid	-0,001	-0,002	0,000	-1,437	0,153
HOMA-IR	0,020	-0,023	0,064	0,924	0,357

Kontrol grubu içerisinde serbest testosteron ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,289$ ve $p=0,017$). Diğer klinik ölçümlerle PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

PKOS grubu içerisinde VKİ ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,418$ ve $p<0,001$). Trigliserid ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,415$ ve $p<0,001$). Diğer klinik ölçümlerle PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

Tablo 11. Kontrol ve PKOS grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Kontrol		PKOS	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>
Yaş	-0,171	0,164	-0,194	0,131
BKİ	-0,067	0,589	-0,418	<0,001
AKŞ	0,014	0,911	0,013	0,923
İnsülin	-0,078	0,526	-0,220	0,086
AKŞ/İnsülin	0,097	0,433	0,248	0,052
HOMA-IR	-0,076	0,539	-0,190	0,140
Serbest				
testosteron	0,289	0,017	-0,079	0,543
DHEAS	-0,059	0,630	0,029	0,826
Total kolesterol	0,099	0,423	-0,033	0,798
LDL	0,141	0,253	0,011	0,931
HDL	0,117	0,342	0,189	0,142
Trigliserid	-0,164	0,181	-0,415	<0,001

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VKİ < 27 kg/m² olan olgular içerisinde trigliserid ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r = -0,304$ ve $p = 0,013$). Diğer klinik ölçümlerle PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,025$).

VKİ ≥ 27 kg/m² olan olgular içerisinde ise LDL ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r = 0,309$ ve $p = 0,013$). Diğer klinik ölçümlerle PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,025$).

Tablo 12. Beden kitle indeksi grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	VKİ<27 kg/m ²		VKİ≥27 kg/m ²	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>
Yaş	-0,182	0,143	-0,077	0,544
BKİ	-0,138	0,268	-0,009	0,941
AKŞ	0,086	0,494	0,008	0,947
İnsülin	-0,155	0,214	-0,030	0,812
AKŞ/İnsülin	0,196	0,116	0,014	0,911
HOMA-IR	-0,143	0,252	-0,012	0,924
Serbest				
testosteron	0,202	0,103	0,056	0,659
DHEAS	0,057	0,650	0,002	0,986
Total kolesterol	0,021	0,864	0,193	0,126
LDL	-0,067	0,590	0,309	0,013
HDL	0,027	0,831	0,222	0,078
Trigliserid	-0,304	0,013	-0,148	0,242

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VKİ<27 kg/m² olan kontrol grubu içerisinde demografik ve klinik ölçümlerle PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p>0,0125).

VKİ<27 kg/m² olan PKOS grubu içerisinde ise trigliserid ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı (r=-0,496 ve p=0,004). Diğer demografik ve klinik ölçümlerle PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p>0,0125).

Tablo 13. VKİ <27 kg/m² olan olgularda kontrol ve PKOS grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Kontrol		PKOS	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri †</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri †</i>
Yaş	-0,165	0,351	-0,114	0,535
BKİ	0,166	0,348	-0,341	0,056
AKŞ	0,163	0,356	-0,046	0,802
İnsülin	-0,138	0,437	-0,229	0,208
AKŞ/İnsülin	0,170	0,335	0,265	0,143
HOMA-IR	-0,126	0,477	-0,232	0,201
Serbest				
testosteron	0,218	0,214	-0,063	0,732
DHEAS	-0,214	0,224	-0,011	0,951
Total kolesterol	0,172	0,330	-0,163	0,374
LDL	-0,005	0,977	-0,212	0,243
HDL	-0,154	0,384	0,103	0,576
Trigliserid	-0,091	0,608	-0,496	0,004

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 14. VKİ ≥ 27 kg/m² olan olgularda kontrol ve PKOS grupları içerisinde PAPP-A düzeyleriyle demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Kontrol		PKOS	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>
Yaş	-0,015	0,933	-0,074	0,698
BKİ	-0,052	0,771	0,062	0,745
AKŞ	-0,132	0,458	0,150	0,430
İnsülin	0,063	0,725	-0,046	0,811
AKŞ/İnsülin	-0,086	0,628	0,034	0,860
HOMA-IR	0,033	0,851	-0,010	0,960
Serbest				
testosteron	0,374	0,030	0,001	0,997
DHEAS	0,062	0,728	0,226	0,231
Total kolesterol	0,259	0,139	0,112	0,557
LDL	0,321	0,064	0,272	0,146
HDL	0,271	0,121	0,242	0,197
Trigliserid	-0,145	0,413	-0,117	0,537

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

PKOS'lu hastalarda artmış kardiovasküler hastalık insidansı ile ilgili kesin kanıt bulunmasa da, risk faktörlerinin prevalansı belirgin artmıştır. Yüksek PAPP-A değerleri anjiyografik olarak saptanan komplike plaklarla ve ultrasonografi ile saptanan hiperekojen ve izoekojen aterosklerotik lezyonlarla ilişkilidir (180). Aynı zamanda akut koroner sendrom hastalarındaki yüksek PAPP-A değerleri ve kötü prognoz arasında korelasyon olması, kardiovasküler hastalık risk tayininde PKOS'lu hastalarda PAPP-A'nın bir biyokimyasal marker olarak kullanılmasını düşündürmektedir. Literatürde PKOS ve koroner arter hastalığı ile ilişkili markerlarla ilgili çok sayıda çalışma vardır. Bu markerlardan biri olan PAPP-A'nın akut koroner sendrom tanısı ve prognozundaki klinik değerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, PKOS'lu hastalarda PAPP-A düzeyini tayin eden bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda, PKOS tanılı hastalar ile kontrol grubunda ki hastaların PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak alt gruplar incelendiğinde VKİ<27 kg/m² olan grup içerisinde PKOS grubunda ve PKOS grubu içerisinde VKİ<27 kg/m² olan grupta PAPP-A düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanması çalışmamızın en önemli sonuçlarından biridir. Bu bulgulara dayanarak obez olmayan PKOS'lu hastalarda PAPP-A düzeylerinin kardiovasküler riskle korele olabilir. Tüm gruplarda PAPP-A düzeylerinin yaş, VKİ, ve trigliserid oranları ile ters ilişkili olarak saptanması, PAPP-A'nın genç ve trigliserid düzeyleri düşük olan özellikli hasta gruplarında risk tahmininde daha faydalı olabileceğini göstermektedir.

Literatürdeki verilere göre Bonaca ve arkadaşlarının, non-ST-segment elevasyonlu hastalarda PAPP-A'nın risk değerlendirme markeri olarak yerini belirlemek için yaptığı bir çalışmada, PAPP-A yüksekliğinin, non-ST-segment elevasyonlu akut koroner hastalığı olan hastalarda, rekürren kardiovasküler olay riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve PAPP-A'nın akut koroner sendromlu hastalarda, prognostik marker olmaya aday olduğu saptanmıştır (184).

Bayes-Genis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PAPP-A düzeyleri akut myokard infarktüsü (MI) geçiren ve unstabil anjina pektorisli hastalarda, stabil angina pektorisli hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

PAPP-A ve kardiovasküler risk ilişkisinin belirlenmesinde literatürde PAPP-A'ya ait farklı sınır değerler (cut-off) mevcuttur

Bonaca ve arkadaşları çalışmalarında, PAPP-A ve kardivasküler ölüm ilişkili sınır PAPP-A değer 6.0 μ IU/ml olarak almışlardır(184). PAPP-A değeri >6.0 μ IU/ml olan hasta grubunda, kardivasküler ölüm ve kalp krizi riskinde artış görülmüştür ($P < 0,0001$). Bayes-Genis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (179) akut koroner sendrom tanısında PAPP-A cut-off değeri 10 mIU/L olarak alınmış ve akut koroner sendromlu hastalarda PAPP-A sensitivitesi %89,2 spesifitesi %81,3 olarak saptanmıştır. Lund ve arkadaşlarının çalışmasında (185) PAPP-A cut-off değeri 2,9 mIU/L, Laterza ve ark. çalışmasında (186) ise bu değer 0,22 mIU/L olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda ise $VKİ < 27$ kg/m^2 olan grupta Kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A düzeylerine ilişkin en iyi kesim noktası 2.4 ng/ml ve PAPP-A'nın bu noktadaki duyarlılığı (sensitivite) %43,8 olarak seçiciliği (spesifisite) %94,1

olarak pozitif ve negatif tahmini değerleri ise sırasıyla; %87,5 ve %64,0 olarak saptandı. Literatürdeki PAPP-A seviyelerinin çalışmadan çalışmaya yüksek derecede değişkenlik gösterdiği dikkat çekmektedir. Aynı sonuç PAPP-A ve akut koroner sendrom tanı ve prognozunda klinik olarak anlamlı olduğu tespit edilen cut-off değerler için de geçerlidir. Bu değişkenlikler, örnekleme zamanına, PAPP-A lm tekniğine ve çalışmaların metodolojisine bağlı olabilir. Literatürde Akut koroner sendrom tanı ve prognoz tahmininde PAPP-A değerleri için yüksek spesifisite ve sensitivite saptanmıştır. Çalışmamızda da zayıf sensitiviteye rağmen yüksek spesifite ile PKOS’lu hastalarda kardiovasküler hastalık risk tayininde PAPP-A seviyelerinin klinik bir marker olarak kullanılabilineceği sonucuna varılabilir.

14 prospektif çalışmanın dahil edildiği, toplam 12,830 kişinin ve 1813 vakayı içeren 2012 yılında yayınlanan bir metaanalizde, yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabet, sigara, kardiovasküler hastalık öyküsü, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, troponin ve inflamasyon markerları gibi kardiovasküler risk faktörleri veya indikatörleri incelenmiştir. Yüksek PAPP-A düzeyleri tüm mortalite nedenleri için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (187).

Bonaca ve arkadaşları (184) da, PAPP-A düzeylerini, VKİ ve trigliserid düzeyleri ile ters orantılı saptamıştır.

Çalışmamızda da tüm olgular içerisinde yaş, VKİ, trigliserid düzeyleri ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı. PKOS grubu içerisinde ise VKİ ve trigliserid düzeyleri ile PAPP-A arasında aynı ilişki saptandı. Bu verilerle göre PKOS’lu hastalarda, yaş, VKİ ve trigliserid düzeyleri, PAPP-A düzeylerindeki değişimde etkilidir.

Daan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hiperandrojenik PKOS'larda, hiperandrojenemisi olmayıp, ovulatuvar disfonksiyonu ve polikistik ovaryen morfolojisi olan hastalara göre, daha bozuk kardiyometabolik profil, daha yüksek VKİ, daha büyük bel çevresi, daha yüksek kan basıncı, açlık insülin ve LDL düzeyi saptanmıştır (188). Yine aynı çalışmada hiperandrojenik PKOS'larda, artmış kardiyovasküler risk ile en çok ilişkili parametreler aşırı kilo ve obezite, artmış LDL düzeyi, geniş bel çevresi olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda ise PKOS' lu hastalarda AKŞ/İnsülin oranı ve FSH düzeyi kontrol grubuna göre düşük, serbest testostosterone, DHEAS, 17-OH-P düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Metabolik parametreler açısından gruplar arasında açlık kan şekeri, insülin ve Homa-ir yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, AKŞ/insülin oranı kontrol grubuna göre PKOS grubunda daha düşüktü.

Literatürde PKOS'lu hastalarda hastalığın patogenezinde rol oynayabilecek ve prognozun belirlenmesi amacıyla kullanılacak biyomarkerlarla ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Öktem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plazma soluble CD40 ligand ve homositein düzeyinin PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (189). CD40 ligand, PAPP-A gibi bir koroner arter hastalığı markerıdır ve ateroskleroz başlangıç ve progresyon sürecinde rol oynamaktadır. Buna bağlı olarak PKOS'lu hastalarda CD40-L, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom prognozunda marker olarak kullanılabilineceği ne sürülmüştür.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PKOS'lu hastaların hormonal ve metabolik profilleri ile metastin düzeyleri karşılaştırılmış ve androjenik profile spesifik bir marker olan metastin seviyesi PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (190). Çalışmaya göre metastin düzeyinin androjenik profili baskın olan PKOS'lu hastaları öngörmede etkili olabileceği düşünülmüştür.

PKOS'lu hastalarda metabolik disfonksiyon ile korele olabilece markerleri inceleyen çalışmalardan bir tanesi de Kort ve ark. yaptığı çalışmadır. Çalışmada bir adipokin olan chemerin, PKOS'lu hastalarda adiposite ve insulin rezistansı ile ilişkili saptanmış ve PKOS'lu hastalarda metabolik disfonksiyonun önemli bir fizyolojik modülatörü olabileceği öne sürülmüştür (191)

Çalışmamız, PAPP-A düzeylerinin $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanması, ek olarak PKOS grubu içerisinde de $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan grupta da yüksek saptanması PAPP-A ve zayıf PKOS tanılı hastalar açısından önemlidir. Bugün PAPP-A'nın kardiyovasküler hastalık prognozundaki rolünün incelenmesi halen devam etmekteyken, PKOS ve PAPP-A seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

PAPP-A'nın instabil koroner arter plak markeri olduğu varsayılmaktadır ve bir yıl içerisinde kardiyovasküler ölüm veya MI ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza göre PAPP-A, metabolik sendrom ve kardiyovasküler olay riskinin arttığı PKOS'ta klinik bir indikatör olabilir. Plak yırtılmasının akut koroner sendromun erken fazında PAPP-A salınmasına yol açtığı inanılması, PAPP-A'yı AKS tanısında çok erken bir marker olarak düşündürmektedir. Kardiak troponin ve CD40-

L gibi biyomarkerlara benzer şekilde, riskli hastalarda prognostik bilgi verebilir. Çalışmamız PKOS'lu hastalarda PAPP-A düzeyini değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle oldukça önemlidir. Özellikle VKİ<27 kg/m² olan, genç PKOS'lu hasta grubu PAPP-A ile kardiovasküler risk incelemesinden fayda görebilir. Fakat PAPP-A'nın, PKOS'lu hastalarda kardiovasküler risk belirlemesi, terapötik yönetim ve takipteki yerini belirlemek için daha çok prospektif ve girişimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Polikistik Over Sendromu (PKOS); günümüzde genç üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen ve sosyal yaşamı ileri derecede etkileyebilen, daha ayrıntılı irdelendiğinde tüm vücudu etkileyen multifaktoriyel ve sistemik bir sendromdur
2. PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında olduklarını düşündürmektedir
3. Hiperandorejenemik PKOS'ta kardiyometabolik profil bozukluğu daha sık saptanmakla birlikte, non-hiperandrojenemik PKOS'larda da kardiyometabolik profil bozukluğu görülmektedir. Bu veriler PKOS'lu kadınlarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin taranması gerekliliği önerisini desteklemektedir
4. PAPP-A, IGF aksının bir üyesidir ve ileri düzey aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır. Akut koroner sendromda unstabil plaklardan salındığı düşünüldükçe akut koroner sendrom için bir biomarker olabileceği ileri sürülmüştür. Serum PAPP-A düzeyi sadece semptomatik periferik arter hastalıklarında yükselmekle kalmayıp, aynı zamanda karotid arter intima-media duvar kalınlığında da pozitif korelasyon göstermektedir

5. PKOS'un uzun dönemdeki komplikasyonları ve metabolik sendrom ile olan ilgisi göz önüne alındığında PAPP-A düzeyleri ve PKOS arasındaki ilişki dikkat çekmektedir
6. Çalışmamız PKOS'lu hastalarda PAPP-A seviyeleri ile kardiovasküler hastalık risk ilişkisini belirleyen literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemlidir.
7. Çalışmamızda Kontrol ve PKOS grupları arasında PAPP-A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak VKİ<27 kg/m² olan grup içerisinde kontrol grubuna göre PKOS grubunda ve PKOS grubu içerisinde de VKİ<27 kg/m² olan grupta PAPP-A düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
8. Tüm olgular içerisinde yaş, VKİ, trigliserid düzeyleri ile PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı. PKOS'lu hastalarda, yaş, VKİ ve trigliserid düzeyleri, PAPP-A düzeylerindeki değişimde etkili olduğu gözlemlendi.
9. Bu verilere kardiovasküler risk tayininde PAPP-A seviyeleri özellikle VKİ<27 kg/m² olan, genç PKOS'lu hasta grubunda faydalı olabilir.

10. PAPP-A'ya ait farklı sınır değerler (cut-off) mevcuttur ve seviyeleri örnekleme zamanına, PAPP-A ölçüm tekniğine ve çalışmaların metodolojisine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.
11. Çalışmamızda VKİ<27 kg/m² olan grupta Kontrol ve PKOS gruplarını ayırt etmede PAPP-A düzeylerine ilişkin en iyi kesim noktası 2.4 ng/ml ve %43,8 duyarlılığı (sensitivite), %94,1 seçiciliği (spesifisite) ile PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık risk tayininde PAPP-A düzeyi klinik bir marker olarak kullanılabilir.
12. PAPP-A aktivitesi ve serbest PAPP-A seviyelerini ölçen testlerin geliştirilmesi kardiyovasküler hastalık patofizyolojisinde PAPP-A'nın gerçek rolünü incelemek için olanak sunabilir. Bu protein ve hastalık sürecindeki değişiklikleri daha iyi karakterize etmek için moleküler ve hücresele seviyede de çalışmalar gereklidir. PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler risk belirlenmesi, terapötik yönetim ve takipteki yerini belirlemek için daha çok prospektif ve girişimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *The Journal of reproductive medicine*. 1999;44(10):870-4.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2745-9.
3. Zawadzki JK DA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston: Blackwell Scientific, 1995: 377-84.
4. group TREAsPcw. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). 2004.
5. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine reviews*. 2003;24(3):302-12.
6. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. Cause and effect. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1988;17(4):685-703.
7. Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin LJ, et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*. 1998;47(11):1806-8.
8. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*. 2001;111(8):607-13.
9. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical endocrinology*. 1994;41(4):463-71.
10. Edwards KL, Austin MA, Newman B, Mayer E, Krauss RM, Selby JV. Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1994;14(12):1940-5.
11. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 961999. p. 3149-53.
12. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2007;17(1):10-8.
13. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. *Circulation research*. 2000;86(2):125-30.
14. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloën A, Even PC, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*. 2003;421(6919):182-7.
15. Harrington SC, Simari RD, Conover CA. Genetic deletion of pregnancy-associated plasma protein-A is associated with resistance to atherosclerotic lesion

development in apolipoprotein E-deficient mice challenged with a high-fat diet. *Circulation research*. 2007;100(12):1696-702.

16. Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2012;23(5):242-9.

17. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: results from the Linz Peripheral Arterial Disease Study. *Clinical chemistry*. 2006;52(6):1096-103.

18. Aso Y, Okumura K, Wakabayashi S, Takebayashi K, Taki S, Inukai T. Elevated pregnancy-associated plasma protein-a in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5713-7.

19. S. F. Polycystic Ovary Syndrome — *NEJM*. 1995.

20. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1987;1(3):235-45.

21. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.

22. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(7):2248-56.

23. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1993;8 Suppl 2:123-8.

24. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;66(1):165-72.

25. Kazer RR, Kessel B, Yen SS. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;65(2):233-6.

26. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;74(5):1053-61.

27. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(7):2343-9.

28. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(5):1730-5.

29. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(7):1359-64.

30. Wildt L, Hausler A, Marshall G, Hutchison JS, Plant TM, Belchetz PE, et al. Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology*. 1981;109(2):376-85.
31. Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP, Badger TM, Crowley WF, Jr. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;64(6):1179-86.
32. Gross KM, Matsumoto AM, Bremner WJ. Differential control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;64(4):675-80.
33. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(11):3728-33.
34. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Beuscart R, et al. A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;63(1):119-24.
35. Murdoch AP, McClean KG, Watson MJ, Dunlop W, Kendall Taylor P. Treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome with bromocriptine. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1987;94(4):358-65.
36. Mehta RV, Patel KS, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Archer JS, et al. Luteinizing hormone secretion is not influenced by insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome despite improved insulin sensitivity during pioglitazone treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(4):2136-41.
37. Eagleson CA, Bellows AB, Hu K, Gingrich MB, Marshall JC. Obese patients with polycystic ovary syndrome: evidence that metformin does not restore sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by ovarian steroids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5158-62.
38. Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(12):4179-83.
39. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(2):582-90.
40. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC. Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(5):2810-5.
41. Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Abbott DH. Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6630-7.
42. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(5):1660-6.

43. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW. Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood. *Fertility and sterility*. 1997;67(1):155-63.
44. Robinson JE, Forsdike RA, Taylor JA. In utero exposure of female lambs to testosterone reduces the sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone neuronal network to inhibition by progesterone. *Endocrinology*. 1999;140(12):5797-805.
45. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Human reproduction update*. 2005;11(4):357-74.
46. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;56(5):897-903.
47. Steingold K, De Ziegler D, Cedars M, Meldrum DR, Lu JK, Judd HL, et al. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;65(4):773-8.
48. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr., Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(9):4343-50.
49. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1980;50(1):113-6.
50. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(6):1807-12.
51. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine reviews*. 1997;18(6):774-800.
52. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(8):2694-8.
53. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and sterility*. 2005;83(5):1454-60.
54. 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(1):141-6.
55. Legro RS, Kunselman 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(1):165-9.
56. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *The New England journal of medicine*. 1991;325(13):938-48.
57. Azziz R. *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts On Pathogenesis And Clinical Care* - Ghent University Library 2015. Available from: <http://lib.ugent.be/catalog/ebk01:1000000000409975>.
58. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and

extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2005;19(2):379-90.

59. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(1):302-9.

60. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(3):460-4.

61. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(1):83-9.

62. Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;64(5):960-3.

63. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(6):2001-5.

64. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(3 Suppl):73s-80s.

65. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(9):3110-6.

66. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;122(1-3):42-52.

67. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(4):1865-8.

68. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, Pollanen P, Sallinen K, Makinen M, et al. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2003;80(4):954-65.

69. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends in molecular medicine*. 2006;12(7):324-32.

70. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96(2):801-10.

71. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(9):4088-93.

72. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SS. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(5):1421-5.

73. Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlstrom K, Wahrenberg H. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(4):1147-53.
74. Tanti JF, Gual P, Gremeaux T, Gonzalez T, Barres R, Le Marchand-Brustel Y. Alteration in insulin action: role of IRS-1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Annales d'endocrinologie*. 2004;65(1):43-8.
75. Pandey AV, Miller WL. Regulation of 17,20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(14):13265-71.
76. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(23):10619-23.
77. Dale PO, Tanbo T, Djoseland O, Jervell J, Abyholm T. Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta endocrinologica*. 1992;126(2):132-6.
78. Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR. Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Lupron. *Fertility and sterility*. 1993;60(4):634-41.
79. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(3):952-60.
80. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2002;8(6):417-23.
81. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE, Jr., Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care*. 2006;29(2):300-5.
82. Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, Apridonidze T, Diamanti-Kandarakis E. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Human reproduction (Oxford, England)*. 232008. p. 1439-46.
83. Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE, Jr., Apridonidze T, Islam L, et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(10):1390-7.
84. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;184(3):289-96.
85. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of internal medicine*. 2006;166(19):2081-6.
86. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(1):162-8.

87. Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2006;86(6):1702-9.
88. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. 2006.
89. Carpentier AC. Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(2):97-107.
90. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science (New York, NY)*. 1996;271(5249):665-8.
91. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine reviews*. 1999;20(4):535-82.
92. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(9):2113-21.
93. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2003;79(6):1358-64.
94. Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clinical endocrinology*. 2001;55(4):439-46.
95. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1989;21(7):391-7.
96. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1):2-6.
97. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):453-62.
98. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama*. 2010;303(3):235-41.
99. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2434-8.
100. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(11):4006-11.
101. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical endocrinology*. 1999;51(6):779-86.

102. Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1):22-4.
103. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(7):883-96.
104. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(10):1148-59.
105. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Women's health (London, England)*. 2009;5(5):529-40; quiz 41-2.
106. Plymate SR, Fariss BL, Bassett ML, Matej L. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1981;52(6):1246-8.
107. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;5(3):137-43.
108. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology*. 2005;62(6):644-9.
109. Cedars MI, Steingold KA, de Ziegler D, Lapolt PS, Chang RJ, Judd HL. Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction. *Fertility and sterility*. 1992;57(3):495-500.
110. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 1989;320(9):559-65.
111. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(12):5925-33.
112. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1318-23.
113. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(7):2317-23.
114. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1997;47(1):93-9.
115. Rosenfield RL, Fang VS. The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teen-agers. *The Journal of pediatrics*. 1974;85(6):830-7.
116. Anderson DC, Yen SS. Effects of estrogens on adrenal 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1976;43(3):561-70.

117. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1988;17(4):771-83.
118. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 1996;66(6):942-7.
119. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clinical endocrinology*. 1988;29(6):593-605.
120. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(5):2031-6.
121. Kaushal R, Parchure N, Bano G, Kaski JC, Nussey SS. Insulin resistance and endothelial dysfunction in the brothers of Indian subcontinent Asian women with polycystic ovaries. *Clinical endocrinology*. 2004;60(3):322-8.
122. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1275-83.
123. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(11):4237-45.
124. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clinical endocrinology*. 2002;57(3):343-50.
125. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clinical endocrinology*. 1989;30(4):459-70.
126. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2003;149(5):439-42.
127. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1988;19(5 Pt 1):831-6.
128. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *The British journal of dermatology*. 1977;97(3):247-54.
129. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(2):317-8.
130. Petsos P, Mamtora H, Ratcliffe WA, Anderson DC. Inadequate luteal phase usually indicates ovulatory dysfunction: observations from serial hormone and ultrasound monitoring of 115 cycles. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1987;1(1):37-45.
131. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertility and sterility*. 2005;83(6):1717-23.

132. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertility and sterility*. 1999;71(2):319-22.
133. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and sterility*. 1998;70(2):274-8.
134. Stein IF LM. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.: *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-91.; 1935. Available from: <http://www.joplink.net/prev/200201/ref/01-02.html>.
135. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1995;10(9):2258-61.
136. Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L, et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(3):995-1000.
137. Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, et al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(5):905-9.
138. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology*. 1992;183(2):421-3.
139. van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 1997;67(3):452-8.
140. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2003;18(3):598-603.
141. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):355-9.
142. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1996;10(5):319-26.
143. Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP, Haidar MA, da Motta EL, de Lima GR. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 1996;114(4):1222-5.
144. Alborzi S, Khodae R, Parsanejad ME. Ovarian size and response to laparoscopic ovarian electro-cauterization in polycystic ovarian disease. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2001;74(3):269-74.
145. Amer SA, Li TC, Bygrave C, Sprigg A, Saravelos H, Cooke ID. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2002;17(6):1616-22.
146. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2005;37(7):438-44.

147. Legro J. Rethinking the world : great power strategies and international order. Ithaca, N.Y.: Cornell University Press; 2005. xii, 253 p. p.
148. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(2):137-41.
149. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet*. 1988;1(8590):870-2.
150. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clinical endocrinology*. 1992;37(2):127-34.
151. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1994;34(1):67-72.
152. Lowe P, Kovacs G, Howlett D. Incidence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome amongst women in Melbourne, Australia. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2005;45(1):17-9.
153. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta -hydroxysteroid dehydrogenase. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(20):16767-71.
154. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-74.
155. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(7):2057-62.
156. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*. 2003;24(5):633-67.
157. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985;61(4):728-34.
158. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2003;80(2):252-4.
159. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(5):415-22.
160. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *The American journal of medicine*. 1995;98(1a):27s-32s.
161. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1995;10(8):2107-11.
162. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1992;37(2):119-25.
163. Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(8):3696-701.

164. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2453-5.
165. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(10):4649-54.
166. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(5):2160-5.
167. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanova L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(1):2-5.
168. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5592-6.
169. Gonzalez F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. Hyperglycemia alters tumor necrosis factor-alpha release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(9):5336-42.
170. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5454-61.
171. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1996;45(5):623-9.
172. Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoproteins, and fatty acids. *Coronary artery disease*. 1996;7(11):813-7.
173. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985;61(5):946-51.
174. Lakhani K, Prelevic GM, Seifalian AM, Atiomo WU, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome, diabetes and cardiovascular disease: risks and risk factors. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;24(6):613-21.
175. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2007;50(1):205-25.
176. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1992;71(8):599-604.
177. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary

- syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1357-63.
178. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1995;15(7):821-6.
179. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, Jr., et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2001;345(14):1022-9.
180. Lund J, Qin Q-P, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki L-M, Porela P, et al. Circulating Pregnancy-Associated Plasma Protein A Predicts Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome but No Troponin I Elevation. 2003.
181. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2):229-37.
182. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, Overgaard MT, et al. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *European heart journal*. 2005;26(20):2093-8.
183. Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Overgaard MT, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *European heart journal*. 2006;27(14):1678-84.
184. Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, Chamberlin JS, et al. Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 60. United States: 2012 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc; 2012. p. 332-8.
185. Lund J, Qin QP, Ilva T, Nikus K, Eskola M, Porela P, et al. Pregnancy-associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Annals of medicine*. 2006;38(3):221-8.
186. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, Sokoll LJ, Green GB. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta*. 348. Netherlands2004. p. 163-9.
187. Li Y, Zhou C, Zhou X, Song L, Hui R. PAPP-A in cardiac and non-cardiac conditions. *Clin Chim Acta*. 2013;417:67-72.
188. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eijkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertility and sterility*. 2014;102(5):1444-51 e3.
189. Oktem M, Ozcimen EE, Uckuyu A, Esinler I, Pamuk B, Bayraktar N, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma soluble CD40 ligand, a marker of coronary artery disease. *Fertility and sterility*. 91. United States2009. p. 2545-50.
190. Yilmaz SA, Kerimoglu OS, Pekin AT, Incesu F, Dogan NU, Celik C, et al. Metastatin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;180:56-60.
191. Kort DH, Kostolias A, Sullivan C, Lobo RA. Chemerin as a marker of body fat and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological*

endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2015;31(2):152-5.

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**


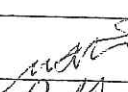
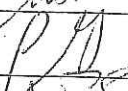
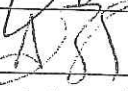
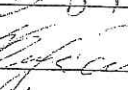
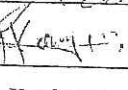
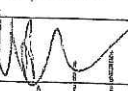
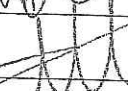
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran infertil polistik over sendromu olan hastalarda PAPP-A (gebeliğe ilişkin plazma protein-A) seviyeleri ile kardiovasküler riskin belirlenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mesut ÖKTEM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. /G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.01.2014	0.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	27.01.2014	0.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 70	Toplantı tarihi: 10.02.2014
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırmanın dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına G.Ü.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p>	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:					Prof.Dr.Canan ULUOĞLU				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Cemal GÜVERCİN BAŞKAN YARD:	Tıp Etiği	Y.mah. Prof.Dr. Yunus Müftü AÇS/AP Merk.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sercan AKSOY ÜYE	İç Hastalıkları AD.	H.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Merve ÖZTÜRK
Baba Adı	Hamdi
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara 04/08/1985
Diploma Tarihi / Diploma No	21/03/2009 / 09-311-159
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp F
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kadın Hastalıkları ve Doğum
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI :

Polikistikover Sendromlu Hastalarda Gebelikle ilişkili
Plazma Proten-A (PAPP-A) seviyesi ile Kardiyovasküler Hastalık Risk
Belirlenmesi

JÜRİ KARARI :

Yukarıda ismi geçen tez çalışması jüri üyürlüğü ile vatanlık
tezi olarak kabul edilmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. A. DONAN

ÜYE

Prof. Dr. Mesut ÖKTEM

ÜYE

Doç. Dr. Gürkan BOZDAĞ