



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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA WISP1  
(Wnt1 inducible signaling pathway protein1)  
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. SERKAN KARAYİĞİT**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. ÖZER ÖZTEKİN**

**DENİZLİ – 2016**



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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA WISP1  
(Wnt1 inducible signaling pathway protein1)  
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DOÇ.DR. ÖZER ÖZTEKİN**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. ÖZER ÖZTEKİN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 29.12.2015 tarih ve 22 sayılı kurul toplantısında görüşülmüş 2016TIPF00006 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2016**

## ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Özer Öztekin danışmanlığında Dr. Serkan Karayığit tarafından yapılan “**Polikistik Over Sendrom’lu Hastalarda WISP1 Düzeylerinin İncelenmesi**” başlıklı tez çalışması 30.05.2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof.Dr. İ. Veysel FENKÇİ

PAÜ Eğt. Uyg. ve Ars. Hast.  
Prof. Dr. İ. Veysel FENKÇİ  
Kadın Hast. ve Doğum A.D.  
Diploma No: 93011077  
Tescil No: 66951

ÜYE: Prof.Dr. Mehmet YILMAZER

Prof. Dr. Mehmet YILMAZER  
Kadın Hast. ve Doğum A.B.D.

ÜYE: Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN Hast.  
PAÜTF Eğt. Uyg. ve Ars.  
Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN  
Kadın Hast. ve Doğum A.D.  
Dip. No: 93092121 Tescil No: 66807

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

13../06/2016

Prof.Dr. Ilgaz AKDOĞAN  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada, eğitimim boyunca desteğini aldığım, karar vermekte zorlandığım her aşamada yanımda olan değerli hocam Doç.Dr. Özer ÖZTEKİN'e

Pamukkale Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, beni her zaman destekleyen ve mesleğimi bana sevdiiren bölüm hocalarımız sayın Prof.Dr. Erkan ALATAŞ'a, Prof.Dr. Babür KALELİ'ye, Prof.Dr. İ. Veysel FENKCI'ye, Doç.Dr. Aysun KARABULUT'a, Doç.Dr. Ömer Tolga GÜLER'e

Doç. Dr. Ömer DEMİRTAŞ 'a Doç. Dr. Serap Aynur SİMAVLI'ya; Bölümde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım Dr. İlyas TURAN'a, Dr. Ozan ÇETİNAY'a, , Dr. Onur TÜRKMEN'e Dr. Habibe Radiye ERTÜR'e ve Dr. Gizem ONUŞ'a Dr.Nilhan ÖZTÜRK'e, Dr.Esra POTA'ya, Dr. Rıfat ŞENER'e

Tezimi maddi olarak destekleyen Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na;

Çalışmamda kullandığım kan numunelerini veren tüm hastalarımıza, kan numunelerinin alınmasında yardımcı olan ve kan numunelerinin tahlillerini yapan tüm arkadaşlarıma;

Değerli, fedakâr eşim Yrd. Doç.Dr. Duygu KARAYİĞİT'e ve bu hayatta en değerli hediye olan, yaşamımıza kattığı o güzellikler için canım kızımız Öykü KARAYİĞİT'e,

Her zaman yanımda hissettiğim, varlığıyla bana güç veren annem Güleser KARAYİĞİT'e, babam Mustafa KARAYİĞİT'e, kardeşelerim Serdar KARAYİĞİT ve Dr.Serhat KARAYİĞİT'e, Değerli hocalarıma, doktor arkadaşlarıma, katkıları olan herkese teşekkür ederim .

Dr. Serkan KARAYİĞİT  
DENİZLİ, 2016

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

No:

TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY .....	xi
GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	4
2.1.1. Tanım .....	4
2.1.2. Tarihçe .....	4
2.1.3. Tanı Kriterleri.....	5
2.1.4. PKOS FENOTİPLERİ .....	9
2.2. KLİNİK VE LABORATUVAR.....	9
2.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN ETYOPATOGENEZİ.....	13
2.3.1. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi .....	13
2.3.2. Hipotalamo- Hipofizer Disfonksiyon.....	16
2.3.3. Genetik .....	17
2.3.4. Steroidogenez Değişiklikleri.....	18
2.3.5. İntraoveryan Faktörler .....	18
2.4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ.....	19
2.4.1. Obezite .....	19
2.4.2. Metabolik Sendrom .....	20
2.4.3. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus.....	21
2.4.4. Kardiyovasküler Hastalık .....	22
2.4.5. Dislipidemi .....	22
2.4.6. Maligniteler .....	23
2.5. AYIRICI TANI .....	24
2.5.1. Overyan Hipertekozis.....	24

2.5.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi .....	25
2.5.3. Cushing Sendromu .....	25
2.5.4. Androjen Üreten Tümörler.....	26
2.6. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA TEDAVİ .....	26
2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	26
2.6.2. Ovulasyon İndüksiyonu.....	27
2.6.4. Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. OLGU SEÇİMİ .....	34
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	34
3.3.ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER .....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1.GENEL ÖZELLİKLER.....	36
4.2.RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	38
4.3.KORELASYON ANALİZİ .....	42
TARTIŞMA .....	44
SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b>17-OHP</b>	: 17 Hidroksiprogesteron
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AES</b>	: Androgenexcesssociety
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ASRM</b>	: American society for reproductive medicine
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glikoz toleransı
<b>BMI</b>	: Body massindex (Beden kitle indeksi)
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>cAMP</b>	: Siklik AMP
<b>DHEAS</b>	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
<b>DM</b>	: Diabetesmellitus
<b>ESHRE</b>	:European society for human reproduction and embryology
<b>FAI</b>	: Serbest Androjen İndeksi
<b>FZD</b>	: Frizzled proteinini kodlayan gen bölgesi
<b>FSH</b>	: Folikül stimüle edici hormon
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HOMAIR</b>	: Homeostatik model değerlendirme
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
<b>KAH</b>	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
<b>KVH</b>	: Kardiyo vasküler hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>mFG</b>	: Modifiye Ferriman-Gallwey
<b>Mets</b>	: Metabolik Sendrom
<b>ml</b>	: Mililitre

<b>mg</b>	: Miligram
<b>NIH</b>	: National institute of health
<b>NICHD</b>	: National Institute of Child Health and Human Development
<b>OGTT</b>	: Oral glikoz tolerans testi
<b>OHSS</b>	: Overyan hiperstimülasyon sendromu
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PKO</b>	: Polikistik over
<b>Pg</b>	: Pikogram
<b>PPAR</b>	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
<b>SHBG</b>	: Seks hormon bağlayıcı globulin
<b>SPSS</b>	: Statistical package for the social science
<b>USG</b>	: Ultrason
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TK</b>	: Total Kolesterol
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>TZD</b>	: Thiazolidinedionlar
<b>WISP1</b>	: Wnt1 inducible signaling pathway protein 1
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 1. Polikistik Over Sendromu (18).....	4
Şekil 2. 4 Esas Özellik +/- Açısından Olası Tüm Fenotipler(2) .....	9
Şekil 3.Modifiye Ferriman-Gallweyskorlaması (32).....	11
Şekil 4.Polikistik overlerin ultrasonografik ve resim olarak görüntüsü, sağda normal over izlemekte (37) .....	12
Şekil 5 Prenatal testosteron fazlalığı ile gelişimsel programlama .....	17
Şekil 6. Laporoskopik Drilling(124).....	29
Şekil 7 WISP 1 protein gurubu gen dağılımı .....	32
Şekil 8 Hirsutizm İle WISP1 Hasta Gurubu- Kontrol Gurubu Karşılaştırma Grafisi.....	37
Şekil 9 Hasta ve Kontrol Gurubu HOMAR ile WISP1 Proteini saçılım Grafiği.....	39
Şekil 10 Hasta ve Kontrol Gurubu TG İle WISP1 Proteini Saçılım Grafiği .....	39
Şekil 11Hasta ve Kontrol Gurubu FAI İle WISP1 Proteini Saçılım Grafiği .....	40
Şekil 12Hasta ve Kontrol Gurubu LH/FSH ile WISP1 Proteini Saçılım Grafiği ....	40
Şekil 13Hasta ve Kontrol Gurubu E2 ile WISP1 Proteini Saçılım Grafiği .....	41

## TABLolar DİZİNİ

**Sayfa No:**

<b>Tablo 1.</b> PKOS tamı Kriterleri.....	8
<b>Tablo 2.</b> Polikistik Over Sendromu'nda Belirti ve Bulgular (31) .....	10
<b>Tablo 3</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri.....	36
<b>Tablo 4</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri.....	38
<b>Tablo 5</b> Hormonal Çalışmaların Kolerasyon Tablosu.....	42
<b>Tablo 6</b> Parametrelerin Kolerasyon Dağılımları .....	43

## ÖZET

### **Polikistik Over Sendromlu Hastalarda WISP 1 ( Wnt1 inducible signaling pathway protein 1) Düzeylerinin İncelenmesi**

Dr. Serkan KARAYİĞİT

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda anovülasyon, hirsutizm ve infertilitenin en önemli nedenlerinden birisidir. PKOS'un patofizyolojisi, birçok klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince açık değildir. PKOS; birçok yolağın bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda, PKOS patogenezinde rolü olabileceğini öngördüğümüz bir wnt sinyal yolağı üyesi olan WISP1'in PKOSlu ve normal kadınlardaki serum düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran 35 PKOS'lu ve 35 normal kadını çalışmaya dahil ettik.

Çalışma sonucunda WISP1 düzeyleri' nin PKOS'lu hasta grubu için serum seviyeleri  $89,92 \pm 4,13$  pg/ml iken kontrol grubunda bu değerler  $56,04 \pm 3,02$  pg/ml olarak tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). PKOS 'lu hastalarda serum WISP1 düzeylerinin hiperinsülinemiden bağımsız olduğunu ancak hiperandrojenizm ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit ettik .

Literatür verileri eşliğinde kendi verilerimizi değerlendirdiğimizde WISP1 'in hiperandrojenizme sekonder olarak artan bir serum proteini olabileceğini değerlendirmekteyiz. Gelecekte yapılacak çalışmalar sonucunda WISP1 'in, PKOS' lu hastalarda hiperandrojenizm düzeyinin objektif olarak belirlenmesinde kullanılabilecek bir serum belirteci olabileceğini düşünmekteyiz.

#### **Anahtar Kelimeler:**

Polikistik Over Sendromu, WISP1, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi

## SUMMARY

### **SERUM WISP1 (Wnt1 inducible signaling pathway protein1) LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

**Serkan KARAYİĞİT, MD**

Polycystic Ovary Syndrome is one of the most important reasons of anovulation, hirsutism and infertility in women. Despite various clinical, laboratory and experimental data the pathophysiology of PCOS is still unclear. PCOS may be considered as a multifactorial disease resulting from dysfunctions of several metabolic and endocrinologic pathways.

In our study, we aimed to investigate the serum levels of WISP1 which is a member of wnt signaling pathway, in patients with PCOS and normal women. 35 PCOS patients and 35 healthy women who admitted to gynecology polyclinics of our hospital are included in this study.

At the end of our study, mean serum levels of WISP1 in patients and control group was found to be  $89,92 \pm 4,13$  pg/ml and  $56,04 \pm 3,02$  pg/ml, respectively ( $p < 0,05$ ). We found that serum levels of WISP1 was independent of hyperinsulinemia but correlated significantly with hyperandrogenemia.

Considering our results in the light of previous literature data, we conclude that WISP1 might be a serum protein which increases secondarily to hyperandrogenemia. We extrapolate that future studies may indicate WISP1 as a serum marker which can be used for the objective determination of hyperandrogenism.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, WISP1, hyperandrogenism, hyperinsulinemia

## GİRİŞ

Polikistikover sendromu (PKOS); üreme çağıdaki kadınlarda hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize oldukça sık görülen bir endokrinolojik hastalıktır(1). PKOS'nun pataofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda görülmeprevalansı %6- 7dir (2).

Fonksiyonel bozukluğun primer olarak over kaynaklı olduğu düşünülmektedir Patogenezle ilişkili, birçok teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler; hipotalamus hipofiz over aksının normal işleyişinin bozulması, over içi büyüme faktörlerinde değişiklikler ve insüлиндirenci şeklinde sıralanabilir. Birinci derece akrabalarda PKOS prevalansı yüksek gözlenmektedir Polikistik over sendromlu kadınların, annelerinde % 24, kız kardeşlerinde %32 oranında PKOS görülür. Bu durum genetik etmenlerinde PKOS oluşumda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak yinede PKOS patofizyolojisinde net olarak açıklanamamış bazı noktalar vardır.

PKOS; anovulasyon ve buna bağlı gelişen infertilite, amenore, oligomenore, menstrüel düzensizlikler, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsütizm akne sebore gibi birini, bir kaçını veya tümünü içeren kliniklerde karşımıza çıkabilir. Uzun dönem komplikasyonları ise; Endometriyal hiperplazi, endometrium kanseri, dislipidemi, koroner arter hastalığı ve olası meme kanseri gelişme riskidir.

PKOS, hiperinsülinemi ve buna bağlı gelişen tip 2 diyabet gelişme riskine katkıda bulunmaktadır. Hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri konusunda birçok çalışma yürütülmektedir (3,4).

PKOS kadın kaynaklı önemli bir infertilite nedeni olduğu gibi, erken gebelik kaybı, gestasyonel diyabet gelişmesi, gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişmesi, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskindedede artışa yol açmaktadır(5).

Obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik PKOS'lu kadınlarda sık rastlanan bir bulgu olup zemininde ailesel yatkınlık, düşük fizik aktivite ve yanlış beslenme ile hiperinsülinemi oluşumunda rol alabilir (6). Obezite; hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperürisemi, olumsuz lipid

ve lipoprotein profilleri (düşük HDL, yüksek trigliserid), steatohepatit, kardiyovasküler hastalık oluşturma risklerini de artırır (7,8).

PKOS'un patofizyolojisi, birçok klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince açık değildir. PKOS; birçok yolağın bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilebilir.

PKOS patofizyolojisindeki teorilerden en çok üstünde durulan, ilerde gelişecek komplikasyonlar açısından önemli yer tutan insülin direncidir. PKOS patofizyolojisinde aydınlatılmamış bazı noktalar olsada yapılan moleküler ve klinik çalışmalar sayesinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. PKOS'un patofizyolojisinde alta yatan ana sebebin insülin direnci olduğu ön görülebilir; ancak bu insülin direncinin neden ortaya çıktığı açık değildir. Her PKOS'luda insülin direncinin gösterilememesi patofizyolojiyi açıklamakta yetersizliğe neden olmaktadır. PKOS prevalansı oldukça yüksek iken, Bu teoriyegöre insülin direnci prevalansının uyumlu olarak yüksek olması beklenirdi. Tartışmalar ekonomik nedenler gözetilerek, bütün olguların mı, yoksa belirli bir fenotipe sahip olan olguların mı taranması gerektiği yönündedir. Ayrıca bir başka tartışma konusunda, PKOS'ta koruyucu bir tedavi uygulanmasının, rutin klinik programa girip, girmemesi yönündedir.

PKOS patofizyolojisinde, hiperinsülinizm ve insülin direnci bu kadar kritik bir öneme sahipken, insülin direnci sadece %30-60'ında saptanabilmektedir. Ayrıca insülin direnci ve hiperinsülinemi olan her olguda PKOS olmamaktadır. PKOS'lu olguların hepsinde insülin direnci ve hiperinsülinizmin gösterilememesi, PKOS da var olan insülin direncinin saptanamaması veya oluşumundaki tetekken olmaması şeklinde yorumlanabilir. Teorik olarak bu durumda, hem insülin direncine neden olan, hemde kompensatuar hiperinsülinizmi engelleyen nedenlerle açıklanabilir. Aynı neden, insülinin hem sentez aşamasında hem de etki aşamasında rol alıyor olabilir. PKOS'lu kadınlarda uzun dönemde insülin direncinin pankreas tarafından kompanse edilip edilememesine göre değişen artmış bir diyabet gelişim riskinin bulunduğu ileri sürülmüştür. Başlangıçta kompenzasyon etkin iken zaman içerisinde şiddetli periferik insülin direncine ve artan hepatik glikoz üretimine ikincil olarak  $\beta$ -hücre fonksiyonlarında bozulma meydana geldiği iddia edilmiştir. Birçok hastada

pankreasın beta hücreleri sonunda bu tempoya cevap verememekte, insülin düzeylerindeki azalma önce glikoz toleransında bozulmaya yol açmakta, daha sonra tip 2 insüline bağımlı olmayan diyabet gelişmektedir (9). PKOS'lu hastalarda özellikle görülen abdominal obezitenin insülin direnci ile olan ilişkisi bugün yaygın olarak kabul gören bir bilgidir (10,11).

Yakın zamanda yapılan bilimsel çalışmalar WISP 1'in adipogenez ve obezitedeki düşük dereceli enflamasyonla ilişkili olduğuna dikkat çekmektedir(12). Viseral ve subkutan yağ dokularındaki WISP 1 ekspresyonunun insülin direnci ve enflamasyonla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (13). Bulgular WISP 1 'in obezitede, hem enflamasyon hem de insülin direncinin ortaya çıkmasında rol aldığını ve obezitenin tedavisinde yeni bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir (14).

Ancak PKOS'unun patofizyolojisinde önemli bir yer tutan obezite ve insülin direnci ile WISP 1 arasında bir ilişkinin olup olmadığına dair literatürde henüz hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada PKOS'nun patofizyolojisinde etkin rol alabileceğini düşündüğümüz WISP 1'in PKOS'lu olgulardaki serum düzeylerinin kontrol grubu olan sağlıklı kadınlara göre anlamlı bir farklılığının olup olmadığı ve bunların insülin direnci ile arasındaki korelasyonu incelemeyi hedefledik. Altta yatan olası mekanizmaların araştırılması PKOS patofizyolojisinin anlaşılmasına ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

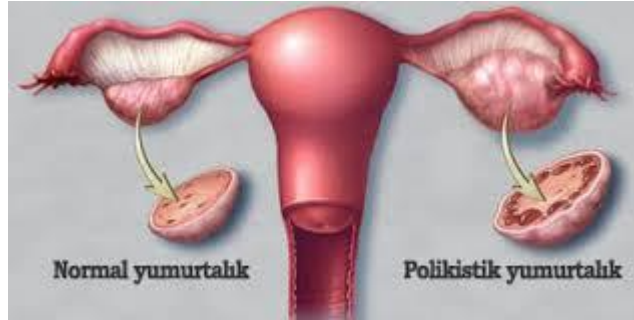
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım

Polikistik over sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınlarda hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize en sık endokrinolojik hastalıktır (15). Bu yaştaki kadınlarda %4-8 oranında görülür (16-17).

Reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, endometrial karsinom, hiperlipidemi, KVH, tip 2 DM gibi gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hastalıklara da zemin hazırlayan, santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstra glandüler dokular arasındaki endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen karmaşık komponentleri olan bir hastalıktır (18).



Şekil 1. Polikistik Over Sendromu (18)

#### 2.1.2. Tarihçe

İlk defa 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Polikistik overleri olan 7 kadına çift taraflı overyan kama rezeksiyonu yapılmış ve ovuluar sikluslarının geri döndüğü gözlemlenmiştir. Tedavide uygun bir yöntem olabileceğini yayınlamışlardır (19).

Tarihçedeki bu ilk tanımlamadan dolayı etkilenmiş kadınların tanımlanmasında literatürde Stein-Leventhal Sendromu terimi kullanılmıştır. Stein ve Leventhal 4'ü obez olmak üzere çalışmaya aldıkları 7 polikistik overli olguya, kama şeklinde



rezeksiyonu yaparak her overin yarısı ile 3/4'üne yakını çıkararak inceleme sonucunda; overlerin normalden 2-4 kat büyük olduğunu, overyan korteksin kalın bir tunika ile hipertrofiye olduğunu ve rezeksiyon sonrası 7 hastanın hepsinin adet düzenlerini tekrar kazandığını, bu hastalardan ikisinin gebe kaldığını rapor edilmiştir (19).

Stein ve Leventhal kalınlaşmış olan overyantunikanın, gelişmekte olan foliküllerin over yüzeyine ulaşmasını engellediğini düşündüler. PKOS'lu kadınlarda idrar LH seviyelerinin artmış olduğunu, 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester tarafından ilk defa ortaya koyuldu (20).

1971 yılında radyoimmunoassay tekniğinin kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme geldi. Polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu, 1981 yılında Swanson ve ark. tarafından gösterildi. 1985 yılında ise Adams ve ark. polikistikoverlerin ultrasonografik varlığının tanı kriteri olabileceğini açıkladılar. Artık Stein-Leventhalsendromu terminolojisi PKOS ile yer değiştirmiştir (19).

### ***2.1.3. Tanı Kriterleri***

#### ***2.1.3.1. 1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri***

PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesi pek çok araştırmacının ilgi odağı olmuştur. Bunlardan biri "**National Institutes of Health, (NIH)**" 1990 kriterleridir (21).

"National Institutes of Health" (NIH) 1990 kriterleri:

- 1) Hiperandrojenizm ve/ veya hiperandrojenemi
- 2) Oligo veya anovulasyon
- 3) İlgili hastalıkların uzaklaştırılması hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumlar."

Yukarıda belirtilen “National Institutes of Health, (NIH)” kriterleri daha sonra modifiye edilmiş ve aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir(22). Bu kriterlere göre polikistik over görünümü olabilir ama tanı kriteri değildir.

### **Modifiye NIH ve “National Institute of Child Health and Human**

#### **Development” (NICHD) 1990 kriterleri (23):**

1) Androjen fazlalığı. Klinik (örneğin hirsutizm) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (örneğin yüksek total veya serbest testosteron düzeyleri)

2) Over disfonksiyonu (Oligoanovulasyon ve/ veya polikistik over morfolojisi)

3) Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuvar hastalıkların tanıdan uzaklaştırılması

(21 Hidroksilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi hastalıklar dâhil olmak üzere, fakat bunların dışındaki diğer akla gelen nedenler de tanıdan uzaklaştırılmalıdır).

Polikistik over sendromu tanısı için, ayrıca “European Society for Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) ve “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) tarafından Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür (24).

#### ***2.1.3.2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri***

Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların olmadığı kanıtlandıktan sonra aşağıdaki kriterlerden ikisi olması tanı koydurur.

1) Oligo veya anovulasyon,

2) Hiperandrojenizmin klinik ve/ veya biyokimyasal bulguları,

3) Polikistik overler.

### **Rotterdam kriterleri iki PKOS fenotipi tanımlamaktadır:**

- 1) Polikistik overler ile birlikte androjen fazlalığının klinik ve/ veya laboratuvar bulguları mevcut, fakat ovulatuvar disfonksiyon yok
- 2) Polikistik overler ve ovulatuvar disfonksiyonu mevcut, fakat hiperandrojenizm bulguları yok.

### **Lobo ve arkadaşlarına göre üç tip PKOS mevcuttur:**

- 1) Hiperandrojenizm ile birlikte kronik anovulasyon,
- 2) Polikistik overler ile birlikte androjen fazlalığının klinik ve/ veya laboratuvar bulguları, fakat ovulatuvar disfonksiyon yok ve ovulatuvar sikluslar var
- 3) Polikistik overler ve kronik anovulasyon mevcut, fakat hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm yok (yani androjen fazlalığı bulguları yok) (25).

Polikistik over sendromu tanısı için “Androgen Excess Study, AES”de daha çok androjen fazlalığının çeşitli yönleri üzerinde durularak kriterler ileri sürülmüştür (26). Balen ve Michelmore (23), ultrasonografide izole polikistik over bulguları gösteren fakat PKOS’un diğer klinik veya biyokimyasal özelliklerini göstermeyen ve anovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemili hastalardan farklı bir grubu tanımlamışlardır.

### **2.1.3.3. 2006 AES Tanı Kriterleri**

“Androgen Excess Study, AES” kriterleri, 2006 (27)

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/ veya hiperandrojenizm ve
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo- anovulasyon ve/veya polikistik overler ve
- 3) Diğer androjen aşırılığı veya benzeri hastalıkların uzaklaştırılması (21 hidroksilaz tipi non- klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi

insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi uzaklaştırılmalıdır.)

PKOS tanı kriterleri aşağıdaki Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.PKOS tanı Kriterleri**

<b>1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri</b>
Aşağıdaki kriterlerin hepsini içerir
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik anovulasyon</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</li></ul>
<b>2003 ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri</b>
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2’sinin olması
<ul style="list-style-type: none"><li>• Oligo-anovulasyon</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Polikistikoverler</li></ul>
<b>2006 AES Tanı Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Over disfonksiyonu (oligo- anovulasyon ve/veya polikistikoverler)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</li></ul>

## 2.1.4. PKOS FENOTİPLERİ

Yukarıda detaylıca tarif edilen yeni üç tanı kriteri ise beraberinde ek problemler getirmiştir. Örneğin hiperandrojenizmi ve hirsutizmi olan ama adetleri düzenli olan hastalar PKOS kapsamına alınmalı mıdır? Bunun yanında ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olan ancak hirsutizm taşımayan kadınlarda tanı ne olmalıdır? Dolayısıyla üç tanı kriteriyle ortaya çıkan toplam 9 fenotip ve bu fenotiplerden 4'ünün (oligomenore+hirsutizm +PKO, oligomenore+hirsutizm,hirsutizm +PKO ve oligomenore+PKO) her birinin PKOS için varsaydığımız uzun dönem risk faktörlerini taşıyıp, taşımadığı bu hastaların hepsine benzer medikal yaklaşımlarda bulunup bulunulmayacağı bugün için net değildir (23). Dört esas özellik incelendiğinde 16 fenotip ortaya çıkmaktadır. Şekil 2. de gösterilmiştir. Dolayısıyla, PKOS tanı kriterleri bakımından halen istenen ve arzu edilen seviyeye gelebilmek için daha ileri çalışmalara ve gözlemlere ihtiyaç vardır.

**4 Esas Özellik +/- Açısından Olası Tüm Fenotipler**

Features	Potential Phenotypes															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hyperandrogenemia	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Hirsutism	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulation	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-
Polycystic ovaries	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-
NIH 1990 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rotterdam 2003 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AE-PCOS 2006 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Acio. AE-PCOS Society report on PCOS phenotypes. Fertil Steril 2006

Klasik PKOS      Ovulatuvar PKOS      Non-HA Anovulatuvar PKOS

**İki yeni PKOS fenotipi : 1. Hiperandrojenik ovulatuvar PCO'lu kadınlar  
2. Non-hiperandrojenik anovulatuvar PCO'lu kadınlar**

Şekil 2. 4 Esas Özellik +/- Açısından Olası Tüm Fenotipler(2)

## 2.2. KLİNİK VE LABORATUVAR

PKOS'lu hastalar perimenarşial döneminde başlar. Prematüre pubarş adrenal androjenlerin erken üretilmesi ve salınması sonucunda gerçekleşir ve PKOS'un öncü bulgusu olabilir (28). Erken perimenarşial dönemde fizyolojik anovulasyonu PKOS'a

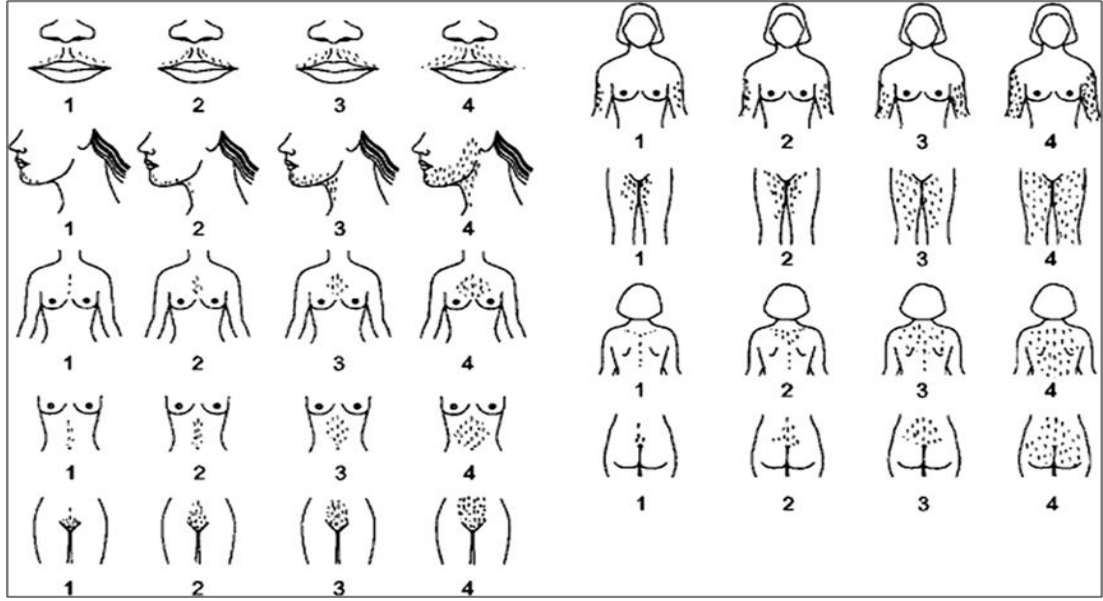
bağlı anovulasyondan ayırmak zor olabilir çünkü menarştan sonraki ilk iki yıl anovulasyon çok sık görülür (29).

Menstrüel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) şeklinde karşımıza çıkabilir. Ayrıca reproduktif hatyatta infertilite ile karşımıza çıkabilmektedir (31). PKOS’da belirti ve bulgular ile bunların görülme sıklıkları Tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 2.**Polikistik Over Sendromu’nda Belirti ve Bulgular (31)

<b>PKOS Belirti ve Bulguları</b>	<b>Sıklığı</b>
Hirsutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterin kanama	%30
Normal menstrüel pattern	%22

Fizik muayenede nadiren de olsa virilizasyon bulguları ve akantozis nigrikans görülebilir. PKOS’lu hastaların %20 si kadarında adet düzenleri normaldir (31). Hirsutizm PKOS’lu hastalarda en sık rastlanan hiperandrojenizm bulgusudur ve en çok modifiye Ferriman Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir. mFG metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 1-4 arasında skorlandırılır. Toplam mFG skoru  $\geq 8$  puan olduğunda hirsutizm olarak değerlendirilir (32).

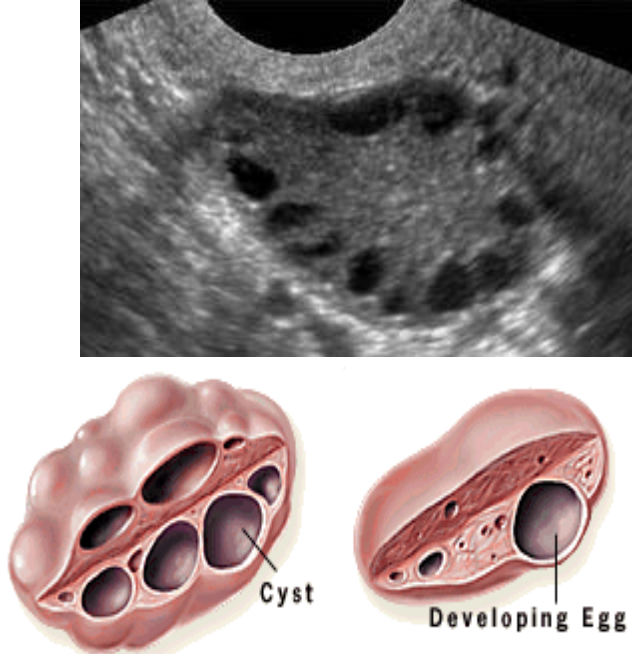


**Şekil 3.** Modifiye Ferriman-Gallweyskorlaması (32)

Hiperandrogenizme bağlı; akne, yağlı cilt ve androjenik tip alopesi karşımıza çıkabilir ancak tanı için zorunlu değildir. Etnik köken, genetik alt yapıya bağlı olarak her hastada hirsutizm karşımıza çıkmayabilir. (33). PKOS’da obezite görülme sıklığı %40-60 aralığındadır. (31).

PKOS’da obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite şeklindedir. Bu obezite şekli metabolik riskleri beraberinde getirmektedir (34). Normal kiloya sahip PKOS hastaları sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, sağlıklı gruba göre bel/kalça oranları artmış olarak bulunmuştur (35).

Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volumü (>10 ml) bulunması polikistik over olarak tanımlanır ve bu bulguların tek overde olması yeterlidir (36). Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Ultrasonografik polikistik over görünümü sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda gözlenebilir (37).



**Şekil 4.** Polikistik overlerin ultrasonografik ve resim olarak görüntüsü, sağda normal over izlemekte (37)

PKOS' un benzer kliniğe yol açan nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bazı ilaçlar da hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir (androjenler, steroidler, antiepileptikler, progesteron ajanlar gibi). Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir, testosteron düzeyinin  $>200$  ng/dl ve DHEAS düzeyinin  $>7000$  ng/dl olması adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir (30,35).

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, % 90-95 vakada 17-OHP düzeyinin erken folliküler fazda  $<2$  ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile ölçülen 17-OHP düzeyinin  $>10$  ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur, Cushing sendromu düşündüren klinik bulgular varlığında, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da % 30 oranında hafif-orta düzeyde prolaktin



yüksekliği gözlenebilir, ayrıca tiroid hastalıklarında da menstrüel düzensizlikler gözlenebilir (30,36).

## **2.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN ETYOPATOGENEZİ**

### ***2.3.1. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi***

İnsülin direnci verilen belirli bir insülin miktarına karşın alınan normal glikoz cevabının azalmasıdır. Başka bir ifade ile glikozun insülin tarafından hücre içine alınımının azalmasıdır. Normal koşullarda insülin tarafından karaciğerde glikoneogenez baskılanır. Kas ve yağ dokusunda glikoz hücre içine alınır. Sonuç olarak kan şekeri düşer. İnsülin etkisine direnç gelişmesi halinde, karaciğerden glikoz salınımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glikoz geçişi azalmaktadır. Kan şekeri regülasyonu için pankreastan insülin salgısı artar ve insülin değerleri normalin üstüne çıkar (38).

Hiperinsülinizm ve akantozis nigrikans birlikteliği, hiperinsülinemi şiddeti ile korelasyon göstermektedir. İnsülin direnci tip2 diyabete yatkınlığı arttırır. Hiperinsülinemi ayrıca, overyan hiperandrojenizmde arttırmaktadır (38). Benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara kıyasla PKOS'lu, obez olsun veya olmasın, kadınlar karşılaştırıldığında; insülin direnci ve hiperinsülineminin PKOS'lu kadınlarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir (39).

PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi sık rastlanan bir bulgu olmakla birlikte, obez olan PKOS'lu kadınlar obez olmayan PKOS'lu kadınlar ile karşılaştırıldıklarında; obez olanlarda insülin düzeylerinin daha yüksek, LH, SHBG, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı -1(IGFBP-1) düzeyleri daha düşük bulunmuştur (40).

Obez olan PKOS'lu kadınların ise %75'inde obez olmayan PKOS'lu kadınların %30'u, hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (41). PKOS'lu ama obez olmayan kadınlarda yapılan bir başaka çalışmada; PKOS'lu kadınların benzer kilodaki normal kadınlara kıyasla serum insülin seviyeleri daha yüksek ve insülin direnci yüksek olduğu rapor edilmiştir (41,42).

Tip 2 DM'li hastalarda olduğu gibi PKOS'lu hastalarda, pankreas  $\beta$  hücrelerinde sekretuar bir bozukluk mevcuttur (43). PKOS'lu kadınlarda  $\beta$  hücre disfonksiyonu kompensatuvar aşamadaykende saptanabilir (44).

İnsülin direnci gelişmesi ile başlangıçta kompensatuvar olan aşama sırası ile hiperinsülinemi, pankreas  $\beta$  hücre hiperplazisi ve en sonunda pankreas  $\beta$  hücrelerinin bu tempoya yanıt verememesi, hücre kaybı sonucu gelişen insülin düzeylerindeki azalma ilk başta glikoz tolerans bozukluğuna, bir sonraki adımda tip 2 DM gelişimine yol açmaktadır (44). Unutmamak gerekirk, her PKOS hastasında insülin direnci olmayabilir. İnsülin direncinin tespiti PKOS'lu hastalarda tanı kriteri değildir (15, 36, 45). PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı ile insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanabilir ancak kalıcı olduğu düşünülen  $\beta$  hücre defekti devam eder (46). Obez PKOS'lu hastalarda insülinin etkilerine overlerdeki sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim aktivitesinin artışının da aracılık ettiği gözlenmiştir (42).

Yüksek insülin seviyeleri kan basıncı ile doğrudan ilişkilidir ve yükselmiş insülin düzeyleri PKOS'lu kadınlarda; hipertansiyon ve koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır (47). Hiperinsülinemi lipid profilinde olumsuz etkiler; HDL kolesterol düzeylerinde azalmaya, TG seviyelerinde yükselmeye neden olarak koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır (49). Hiperinsülinemi PKOS'da görülen androjen üretimindeki artışada neden olmaktadır. PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (40,49).

Overlerde insülin ve etkilerine aracılık eden insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri vardır (50). İnsülin; hem kendi reseptörlerini hemde IGF-1 reseptörlerini uyarabilir ve bu yolla steroidogenezi, aromataz enzim aktivitesini ve overdeki gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-1 seviyesinin yükselmesi LH reseptörlerinin sayıca artırır ve böylece LH'nun etkinliği artar. İnsülin, İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) sentezini etkiler. IGFBP-1, IGF-1'i bağlanarak etkisini azaltmaktadır. Hiperinsülinemi IGFBP-1 sentezini azaltmaktadır. IGF-1'in LH teka hücrelerindeki etkisi gibi sinerjistik etki gösterir. İkisinde etkisi overyan sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim aktivitesi artırma yönündedir. Bu etki ile birlikte overyan androjen üretimi artmaktadır (15, 42, 51). IGF-1insülinin

anabolizan etkilerine aracılık eder. Endometrial proliferasyon ve ilerleyen aşamalarda endometrium kanserine yol açtığı da öne sürülmüştür (52).

Hiperinsülinemi karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder ve sex hormonlarının serbest formunu artırarak etkinliklerini artırır (53). Yapılan çalışmalarda insülin ve IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiğini göstermiştir (53,54). SHBG'nin azalması östrojen ve androjenin serbest formlarını artırarak biyolojik etkinliklerini arttırmaktadır.

PKOS'lu hastaların yarısında insülin direnci için olası mekanizmanın; insülin reseptörlerinin aşırı serin fosforilasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsülin reseptörlerinin ekstresek bir faktörle serin fosforilasyonu, insülinin reseptör aracılı etkisini engeller (40,55). Serin fosforilasyonunun etkilediği, sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim sisteminin hem adrenallerde hem de overlerde androjen biyosentezinde kilit rol oynamaktadır. Serin fosforilasyonundaki nedeni tam bilinmeyen bir defekt, PKOS'lu kadınların bir kısmında insülin direncinden ve hiperandrojenemiden sorumludur (42, 50, 55). İnsülin direncinin gösterilmesi için rutin kullanımda en çok; açlık insülin düzey tayini, açlık glikoz/ insülin oranı, OGTT ve HOMA kullanılmaktadır.

### ***2.3.1.1. Bazal İnsülin Düzey Tayini***

Bazı çalışmalarda 15 IU/ml, bazı çalışmalarda ise 8 IU/ml üzeri olduğunda insülin direnci için anlamlı olarak kabul edilmiştir (48,56).

### ***2.3.1.2. Açlık Glikoz/İnsülin Oranı***

Pek çok çalışmada 4,5' un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından % 95 sensitivite ve % 84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Ancak yinede obez olmayan hastalarda kanıtlanmamıştır (48,56).

### ***2.3.1.3. Oral Glikoz Tolerans Testi ve Homeostatik Model Değerlendirme***

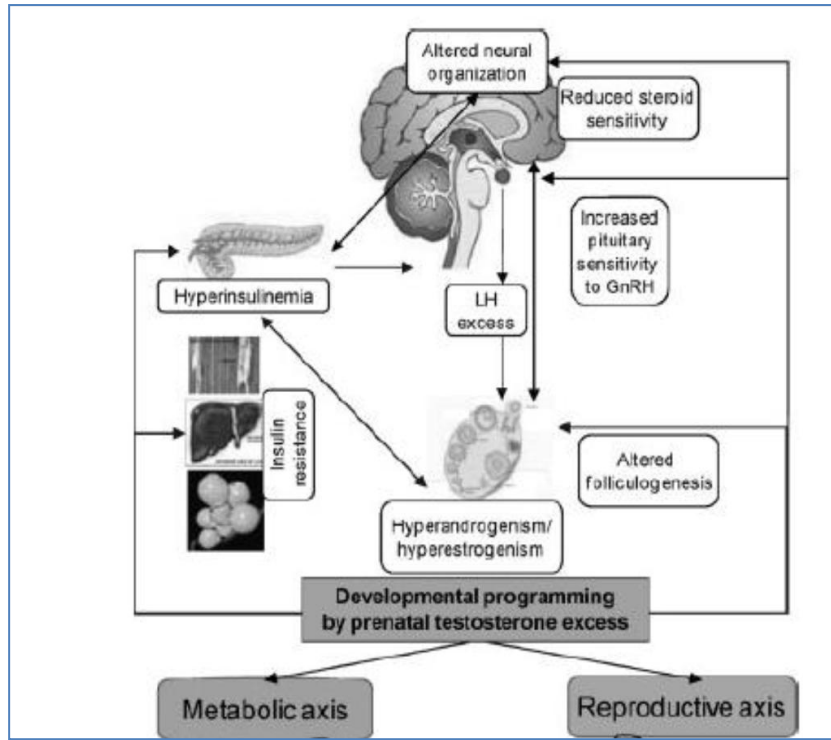
OGTT; karbonhidrat metabolizmasını değerlendiren,  $\beta$  hücre fonksiyonları ve insülin duyarlılığı hakkında bilgi veren, yaygın kullanılan bir testtir. HOMA skoru; açlık plazma insülin ve glikoz değerleri kullanılarak  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin

direnci hakkında bilgi veren uygulanabilirliği yüksek bir testtir (57). HOMA skoru; (açlık serum insülin (IU/ml) x açlık plazma glikozu (mmol/l)/22,5) formülü ile hesaplanmaktadır.

HOMA skorunun bazı yayınlarda 2,5, bazı yayınlarda ise 2,8'in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu değer normal bireylerde 2'nin altındadır. Yapılan çalışmalar sonucunda HOMA skorunun, insülin direncini göstermede açlık glikoz/ insülin oranından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (56,57).

### ***2.3.2. Hipotalamo- Hipofizer Disfonksiyon***

PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. Normal bireylerde gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overlerdeki teka hücrelerini uyarırken, FSH ise granuloza hücrelerini uyarmaktadır. Teka hücrelerinden LH etkisiyle androjen sentezi, özellikle androstenedionsentezi gerçekleşmektedir. Granuloza hücreleri ise andro stenodionun östrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'da negatif feedbackdeki bozulma ile LH; FSH'ya göre daha yüksek miktarda salgılanmaktadır. Yüksek LH etkisi ile teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Androstenedion ise periferal dokularda testosterona dönüşmektedir (42,58). PKOS'lu hastalarda LH salgılanmasının amplitüdü ve frekansı artmış olarak izlenmektedir (59). LH'nın diüurnal ritmi bozulmuştur. Fizyolojik olarak en yüksek LH seviyeleri gece beklenirken, PKOS'lu kadınlarda öğleden sonra olmaktadır (60). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla artırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (61).



**Şekil 5** Prenatal testesteron fazlalığı ile gelişimsel programlama

### 2.3.3. Genetik

PKOS, çok sayıda farklı gen ile çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olan bir bozukluk gibi görünmektedir. Literatürde genellikle ailesel yığılım, erkek fenotip, ikiz çalışmaları ve çevresel faktörler üzerinde durulduğu görülmektedir (62,63).

Yapılan birçok çalışmada PKOS'un ailesel bir hastalık olduğunu ve hastalığın değişik yollarla kalıtıldığını göstermiştir, fakat hastalığın genetik temeli net olarak anlaşılammış ve halen tartışma konusudur (64). Hastalığın kliniğinin heterojen olması, kalıtımşeklinin saptanamamasına yol açtığı düşünülmektedir. Steroid metabolizmasından sorumlu genler, insülin sekresyon ve faaliyetlerini etkileyen genler, obezite ile ilgili genler, üreme ile ilgili genler, gibi birçok aday gen veya genler PKOS'un etiolojisinde çalışılmıştır (63). PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmuştur ayrıca bu kadınların baba ve erkek kardeşlerinde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir. PKOS'lu hastaların birinci derece akrabaları ile yaş ve BMI eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grupları ile kıyaslandığında, insülin direnci ve değişik derecelerde homeostaz bozukluklarının görülme riski daha yüksek olarak

tespit edilmiştir (64,65). İnsülin direncinin genetik geçişte önemli olduğu saptanmıştır (66). PKOS'lu kadınlar ve ikiz kardeşleri kıyaslanmış olan bir çalışmada; açlık insülin düzeyleri ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (67). Bu güne kadar yapılmış olan tüm çalışmalar PKOS'un kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (68).

#### ***2.3.4. Steroidogenez Değişiklikleri***

PKOS'de over/ adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'li hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17(OH) Progesteron saptanması bu hücrelerde de novo, steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (69).

Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (70). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS'li hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS ve Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir (71). Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH a yanıtından kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS'de DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (72). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

#### ***2.3.5. İntraoveryan Faktörler***

Androjenlerin düşük kontrasyonları ovaryen aromataz etkisi ile estrona dönüşürken, yüksek konsantrasyonlarda enzim kapasitesinin aşılması ile periferal 5 $\alpha$

redüktaz yoluna kayar. östradiol ve androstenedionun periferik dönüşümle östrona döner. Östron negatif feed back etkisiyle FSH'nın düzeyi düşer (50,51).

FSH'nın tam baskılanmadığı için, follikül gelişimi devam eder. Yüksek androjen yükü nedeni ile foliküller gelişim aşamalarını tam olarak tamamlayamazlar. Küçük folliküller yaklaşık, 2-8 mm çapındadır ve birkaç ay kalabilirler. Folliküllerin bir kısmı ise atreziye uğrar ve overyan stromal dokuyu arttırır. Artmış stromal doku ve artmış LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini arttırır. Yüksek androjen seviyeleri normal folliküler gelişmeyi önlerken, prematür follikül atrezisini de indükler (50,51).

## **2.4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ**

### **2.4.1. Obezite**

Aşırı kilo ve obezite değerlendirmesi için vücut kitle indeksi (BMI) hesaplaması kullanılır (73). BMI, yetişkinlerde fazla kilolu ve obez bireyleri sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan bir parametredir, vücut ağırlığının (kilogram cinsinden) boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle ( $\text{kg/m}^2$ ) elde edilir (74).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre;  $25 \leq \text{BMI} < 30$  olan bireyler fazla kilolu,  $\text{BMI} \geq 30$  obez olarak kabul edilmiştir (75). PKOS'lu hastaların yaklaşık % 40-60'ı obezdır (30).

Obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etkenmi, hastalığın bir sonucumu olduğu hala tartışma konusudur. PKOS' lu kadınlarda obezite; ülkeler ve etnik gruplar arasında değişen bir prevalansa sahiptir. Avrupa'da bulunan PKOS'lu kadınların, Amerika'da bulunan kadınlara kıyasla daha düşük vücut ağırlığına sahip oldukları gözlenmiştir (76).

Genellikle, obez olan PKOS'lu kadınlarda yağ dokusunun merkezi dağılımlı olduğu görülürken, normal kilodaki PKOS'lu kadınlarda bile merkezi omentum ve visseral bölgede yağ birikimi gözlenmektedir (34, 77). Yağ dokusu metabolik olarak

aktiftir ve katekolaminlere karşı duyarlıdır ama yinede beraberinde; hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, DM, dislipidemi ve androjen yapım defektine neden olur (78).

Kardiyovasküler hastalıklarda HDL-2 düzeyi ile, bel/kalça oranı olduğu ters orantılı olduğu belirlenmiştir. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS'lu hastalar vücut ağırlığı yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandıklarında bel/kalça oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (35).

#### **2.4.2. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite, insülin direnci, kompensatuvar hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz metabolizması, dislipidemi, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon gibi metabolik anormalliklerden oluşan, üreme dönemindeki her beş kadından yaklaşık birini etkileyen bir bozukluktur (79).

Metabolik sendromun fiziksel ve biyokimyasal bulguları; yüksek kan basıncı ( $\geq 130/85$  mmHg), yüksek açlık kan şekeri ( $\geq 100$  mg/dL), azalmış HDL-kolesterol düzeyi ( $\leq 50$  mg/dL) ve yüksek trigliserid düzeyidir ( $\geq 150$  mg/dL) (80). MetS'un tip 2 diyabet, felç, subklinik ve klinik kalp-damar hastalıklarının artışı ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (80,81). Bu sendrom insülin aktivitesi (insülin direnci) ve/veya insülin salgılanması (pankreas beta-hücresi disfonksiyon) kusurları ile ilişkili olarak ortaya çıkmakta, bu da diğer metabolik anormalliklere sebebiyet vermektedir (80,81).

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom görülme olasılığı, PKOS'lu olmayan benzer yaş grubundaki kadınlara göre 4 kat daha fazladır (80). PKOS'lu kadınlarda MetS'in prevalansı değerlendirilen popülasyona bağlı olarak %1,6-43 arasında değişkenlik göstermektedir (80, 82, 83). Bel çevresinin 88 cm'den büyük olmasının fiziksel muayenede MetS'in en iyi göstergelerinden biri olduğu düşünülmektedir (83).

PKOS'lu ve metabolik sendromlu kadınlarda PKOS'lu fakat metabolik sendromu olmayan kadınlara göre daha yüksek serbest testosteron düzeyleri, daha düşük SHBG düzeyleri belirlenmiştir (82). PKOS'lu obez kadınlarda aterojenik lipid



profili izlenmektedir; en sık rastlanan anormallikler düşük HDL, yüksek LDL ve trigliserit düzeyleridir (82,83).

Dislipidemi, PKOS'ta insülin direnci ve aşırı androjen gibi çevresel faktörler aracılığıyla da ortaya çıktığından multifaktöriyel özellik göstermektedir (84). Adet görmeyen ve hiperandrojenizm bulgusu olmayan 31 kadından oluşan bir kontrol grubu ile yapılan çalışmada; PKOS grubunda dislipidemi görülme sıklığının kontrol grubundan iki kat fazla olduğu görülmüştür, bu da kardiyovasküler komplikasyon geliştirme riskini arttırmaktadır (84).

#### ***2.4.3. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus***

PKOS'li hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. Yaş, BMI, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarında diyabet öyküsü PKOS'de diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (85). Günümüzde genel popülasyonda DM ve BGT için en önemli risk faktörü insülin direnci olarak kabul edilmektedir (48,86).

PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (39). PKOS insülin direnci ilişkisi nedeniyle, DM ve BGT'nin PKOS'lu hastalarda daha fazla sıklıkta olduğu öngörülmektedir ve bazı çalışmalar PKOS'lu hastalarda BGT ve DM prevalansının %40 civarında olduğunu bildirmektedir (87).

PKOS'lu kadınlarda gözlenen insülin aktivitesindeki postreseptör defekt ve insülin sekresyon defekti DM gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (44,88). Tüm bu nedenlerle PKOS; tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte olup, tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir (88). Açlık glikoz düzeyi tip 2 DM için zayıf bir belirleyici olduğundan PKOS tanısı alan hastalarda OGTT yapılması daha uygundur ve glikoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2. saat glikoz ile uyarılmış glikoz düzeyleri, açlık glikoz düzeylerinden daha değerlidir (89).

#### **2.4.4. Kardiyovasküler Hastalık**

Hiperandrojenizm, insulin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve androjenik obezite nedeniyle PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (90). Yüksek androjen düzeyleri aort elastik özelliklerinde bozulma ile sonuçlanabilir (91). Arteriyel sertlik, arteriyel genişleme kaybı ile sonuçlanır. Aort sertliğinin doğrudan kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu, uzun zamandır bilinmektedir (92).

PKOS'da mevcut olan hiperandrojenemi, aortun elastik özelliklerinin kaybına neden olabilir. Hiperkolesterolemi, metabolik sendrom ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri, azalmış aortik kompliyansa yol açan endotel yaralanmasına neden olabilir ve metabolik sendrom ve hiperkolesterolemi tedavisi ile aort sertliğinde azalma olduğu gözlenmiştir (92-93).

Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların, total kolesterol, LDL ve trigliserid değerlerinin kontrol grubundaki kadınlardan belirgin olarak yüksek olduğu saptanmış. PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalığı yatkınlık olup olmadığını göstermek amacı ile PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubunda karotis arter doppleri ile intima media kalınlıkları karşılaştırılmış (94). Kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olan İntimal kalınlık artışı PKOS grubunda belirgin olarak daha fazla saptanmış. Ek olarak PKOS grubunda iki kat daha sık aterosklerotik plak belirlenmiştir. PKOS'lu kadınlarda, aynı yaş ve BMI'ye sahip kontrol gruplarına kıyasla daha fazla subklinik vasküler hastalık gözlenmektedir (95).

Benzer iki çalışmada; koroner arter kalsifikasyonu ölçülmüştür (subklinik aterosklerozun erken belirteçidir). PKOS'lu kadınlar ve aynı BMI'li ve aynı yaştaki kontrol grupları ile karşılaştırılmış, koroner arter kalsifikasyon prevalansı PKOS'lu grupta daha yüksek bulunmuştur (96).

#### **2.4.5. Dislipidemi**

Dislipidemi kandaki lipid düzeylerinin beklenen değerlerde olmaması durumudur, PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülen bir metabolik anormalliktir (97). TG ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol düşük olarak izlenmektedir (98).

Lipid anormallikleri PKOS'lu hastaların % 65-81'ini etkilerken; yüksek lipid düzeyi artan insülin direnci ile birlikte seyretmektedir (99). Conway ve ark.'nın yaptığı çalışmalara göre, PKOS'da, HDL 2 düşüklüğü gözlenen en karakteristik lipid değişimidir (100). Yapılan birçok çalışmada, PKOS'lu kadınların yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeylerinin oluşturduğu lipid profiline sahip oldukları görülmüştür (105).

PKOS'ta büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümünü arttıran hepatik lipaz aktivitesindeki artmıştır. Dolayısı ile HDL seviyeleri düşmekte LDL seviyeleri artmaktadır (102). Serbest yağ asitlerindeki artış, oksidatif stres artışı, okside LDL kolesterol artışı, HDL kolesteroldeki düşme, proinflamatuvar adipokinleri tümör nekrotizan faktör (TNF), leptin gibi artışına yol açarak endotel fonksiyonlarını bozmaktadır (102).

#### ***2.4.6. Maligniteler***

PKOS'lu hastalarda; kronik anovulasyon, uzun süreli karşılanmamış östrojenin etkisi, endometrial hiperplaziye neden olmaktadır ve ilerleyen dönemde endometrium kanserine yol açma riski mevcuttur. Ayrıca obezitenin ve hiperinsülineminin de SHBG düzeylerini düşürerek dolayısıyla biyoaktif serbest östradiol düzeylerini yükselterek buna katkısı olmaktadır (103).

Bir çalışmada endometriyal kanser riskinin PKOS'lu kadınlarda dört kat arttığı saptanmıştır (104). İlk olarak 1947 yılında endometrium kanseri gelişiminde, endometriumun karşılanmamış östrojene maruz kalmasının, rol oynayabileceği düşüncesi ortaya konulmuştur. İlerleyen yıllarda uzun süreli östrojen maruziyetinin; erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve infertilitenin etkileri değerlendirilmiştir. Sonraki çalışmalar anovulasyon üzerine yoğunlaşmış ve anovulasyonun önemli bir nedeni olan PKOS'un endometrium kanseri ile ilişkili olabileceği yönündeki çalışmaların sayısı artmıştır (105,106).

Obezite ve anovulasyon durumlarında (örneğin PKOS), tümoral gelişim aşamasında IGF-1 ve TNF gibi mediyatörlerin konsantrasyonlarının yüksek seyrettiği (hem over stromal hücreleri, hem de yağ dokusunda), bununda tümör

gelişimini başlattığı öne sürülmüştür (104). Ancak halen PKOS'da endometrial kansere bağlı mortalitenin veya endometrial kanser sıklığının artmış olduğu net olarak gösterilememiştir (105).

WISP 1' in hücre canlılığı ve proliferasyonunu etkilediği düşünülmektedir (8).Meme kanseri ve WISP 1' in tümoral oluşum ve gelişim aşamalarında etkili olabileceği konusunda ki çalışmalar çok yenidir ve geçmişinde PKOS 'u olan endometrium kanserli hastalarda WISP 1' in etkin olabileceği düşüncesi ayrı bir çalışma konusu olabilir.

## **2.5. AYIRICI TANI**

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar; androjensalgılayantümörler, ekzojen androjen alımı, Cushing Sendromu, nonklasik konjenital adrenalhiperplazi, akromegali, primer hipotalami kamenore, primer overyan yetmezlik, tiroid patolojileri, hiperprolaktinemi durumları, hipertekozis şeklinde sıralanabilir. En sık karıştırılan hastalıklardan bazıları aşağıda alt başlıklarla açıklanmıştır.

### **2.5.1. Overyan Hipertekozis**

Luteinize teka hücre adacıkları mevcut olduğu; overin stroması boyunca yayılmış nadir görülen bir proliferatif durumdur. Yaygın teka hücre tutulumu veya hafif düzeyde tutulum olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede yoğun, irileşmiş over görünümüne neden olan yaygın ve yoğun fibroblast büyümesi görülür. İlginç olarak hipertekotik değişimin derecesi hastalığın şiddeti ile orantılı değildir (106). Hipertekoziste serum LH seviyelerinin genellikle normal sınırlarda olması, hipertekotik dokunun gonadotropin stimülasyonuna karşı aşırı duyarlı olabileceğini gösterir. Ciddi hiperandrojenemiye bağlı olarak bu kadınlarda şiddetli hirsütizm ya da kliteromegali, ses kalınlaşması, erkek tipi vücut yapısı, temporal kellik gibi virilizm bulguları görülür. GnRH analogu verilmesiyle androjen yapımının dramatik olarak azaldığının görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif kullanımı gibi uzun süreli ovaryan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle artmış insülin düzeyleri nedeniyle belirgin insülin direnci görülür. Ayrıca bu hastalar genelde obezdirler.

### ***2.5.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi***

Otozomal resesif kalıtımla geçer. Konjenital Adrenal Hiperplazinin, 21–hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu, PKOS’u en çok benzerlik gösteren fomudur. 21–hidroksilaz eksikliğinde 17-alfa hidroksiprogesteron birikir, menstruel siklusun foliküler fazındaki değerlere göre çok fazla yüksektir. 17-alfa hidroksiprogesteron bir androjen prekürsörüdür. 21–hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu; androstenedion, testosteron gibi hormonlarının artışına ve hiperandrojenizme yol açmaktadır. Klinik görünüm tamamen PKOS ‘u taklit eder. Familial eğilim ve kısa boy yanı sıra şiddetli hirsutizm, kliteromegali gibi belirtiler bu enzimin eksikliğini düşündürmelidir. Kısa boy nedeni bilinmemektedir.

USG olarak overleri PKOS’dan ayırt etmek mümkün değildir. Overyan kapsül genellikle sıkı ve kalındır. KAH yapan diğer bir enzim eksikliği 11-beta hidroksilazdır. Bu enzim eksikliği 17 hidroksiprogesteron ve 11-deoksikortizol düzeylerinde artışa neden olarak hafif düzeyde hirsutizme yol açar. Hipertansiyonun varlığı bu hastalığı 21–hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formundan ayırt eder.

### ***2.5.3. Cushing Sendromu***

Sürrenal korteksten glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjenler olmak üzere üç grup steroid hormon salgılanır. Glukokortikoid zona fasciculata’dan salgılanan kortizoldür. Bunun fazlalığında Cushing sendromu denilen bir klinik tablo gelişir. Başlıca belirtileri ay dede yüzü, erkek tipi saç dökülmesi, akne, yağlı deri ve hirsutizm, santral obezite, osteoporoz, erguvani strialar, proksimal kas zayıflığı, ince deri, amenore, ekstremitelerde incelik, hipertansiyon tırnak mantarı sayılabilir. Ayrıca bazen ciltte bir takım ekimozlar ve çürükler sapatlanabilir. Hafif vakalarda bu bulguların hepsi görülmeyebilir. Dışarıdan verilen kortizol türevi (deksametazon) ile süpresyona dayalı bir testle tanı konulabilir.

Artmış ACTH üretimi benzer tabloyu yapabilir ve çoğu pitüiter neoplazilerden kaynaklanmaktadır. Sirkülasyondaki androjen düzeyleri yüksektir. KAH hiperplaziden farklı olarak over morfolojisi genellikle normaldir.

#### ***2.5.4. Androjen Üreten Tümörler***

Overlerden veya adrenal bezden kaynaklı androjen üreten tümörler karşımıza çıkabilir. PKOS' a bağlı hiperandrojenizmde klinik tablo zaman içinde ortaya çıkarken, androjen üreten tümörlerde bu tablo oldukça hızlı ortaya çıkar. Aylarla belirtilen sürelerde şiddetli hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegaliyle virilizasyonu ortaya çıkarabilir. Ses kalınlaşması ve aknede tabloya eşlik edebilir. Yinede tümöral oluşumun erken aşamalarında PKOS'la karıştırılabilir. Eş zamanlı kortizol ve progesteron salgısıyla birlikte olabilir ve menstrüasyon düzensizliklerinden amenoreye kadar değişebilen bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Hızlı bir şekilde ortaya çıkan fizik muayene bulguları ve semptomlarda androjen üreten neoplaziler mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca fizik muayenede abdominal veya pelvik kitle palpe edilebilir.

### **2.6. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA TEDAVİ**

PKOS'da patofizyoloji net olmadığı için tedavi semptomlara yöneliktir. Hastalığın uzun dönem risklerinden korunmak için yaşam tarzı değişikliği önemlidir. Amaçlanan tedavi menstrasyon döngüsünün normale getirilmesi, hiperandrojenizmin düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir. PKOS ve sıkı ilişkili olduğu insülin direncini ortadan kaldırmaya yönelik insülin duyarlılaştırıcı ilaçlarda tedavide kullanılmaktadır (107).

#### ***2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri***

PKOS'lu hastalarda bilinen en etkin tedavi zayıflamadır ayrıca obezite tedaviye dirençten sorumlu tutulmaktadır (108). Hasta ağırlığının %5 kadarının kaybettiğinde hem hiperinsülinemi hemde hiperandrojenizm azalmaktadır. Ayrıca kilo kaybı SHBG seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Düzenli egzersizde insülin direncinde azalmaya yol açmaktadır (109). Kilo kaybı ile birlikte menstrüel sikluslar düzelmekte ve ovulasyonun gerçekleşmesi ile gebe kalma şansı artmaktadır (110,111).

### **2.6.2. Ovulasyon İndüksiyonu**

Kilo kaybının ovulatuvar sürece olan katkısından dolayı PKOS'lu ve gebelik istemi olan kadınlar öncelikli olarak zayıflamalıdır.

#### **2.6.2.1. Klomifen Sitrat**

Klomifen sitrat (WHO grup II anovulatuvar kadınlarda), ovulasyon indüksiyonu için tedavide ilk basamak olarak kullanılan ve oral selektif östrojen reseptör modülatörü olan bir ajandır. Etki mekanizması östrojenin ön hipofiz üzerindeki negatif geri bildirim etkisini azaltarak, gonadotropin salınımının artırması şeklindedir. Artan gonadotropinlere bağlı olarak da foliküler seçim ve stimülasyon artmaktadır (112). Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda ovulasyon oranının %80-85 olduğu ancak gebelik oranının %40 olduğu bildirilmektedir (113,114).

Ovulasyon oranının yüksek olup, gebelik oranının düşük olması, klomifen sitratın endometrium ve servikal mukus üzerine olan negatif etkilerine bağlanmaktadır. Klomifen sitrat tedavisi sonrası follikül gelişimi olmayan, ovulasyon veya gebelik gerçekleşmeyen hastalarda klomifen sitrat başarısızlığından bahsedilir. Klomifen sitrat rezistansı ise, PKOS'lu kadınların yaklaşık %25'ini etkileyen önemli bir klinik problem olup genel olarak 100-150 mg klomifen sitrat dozu ile 6 ovulasyon siklusu sonrası gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (115). Aşırı gonadotropin salınımına bağlı olarak, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunda %4-8 arasında bir çoğul gebelik oranı olduğu da bilinmektedir (116,117). Bu yan etkileri dışında sıcak basması, baş ağrıları, duygu durum değişiklikleri, geçici görme bozuklukları ve çok nadir olarak da ovaryan hiperstimülasyon (OHSS) gibi yan etkileri de mevcuttur.

#### **2.6.2.2. İnsülin Duyarlaştırıcı Ajanlar**

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ile bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılmasının rasyonelini oluşturur (118,119). Bu grupta en sık kullanılan ajan metformindir. Bir biguanid analogu olan metformin etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi

inhibe ederek gösterir. Ayrıca, kas ve yağ dokusunda insülin aracılı glukoz alımını arttırır.

PKOS tedavisinde metformin kullanımı ile androjen düzeylerinde azalma, spontan ovulasyon hızında, artma ve klomifene artmış yanıt klinik çalışmalarla gösterilmiştir (118). Metforminin overde steroidogenez üzerinde insülin bağımsız etkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (120). Metformin, klomifen sitrat ile beraber kullanıldığında ovulasyon ve gebelik oranlarında artış sağlamakta, ancak gonadotropinlerle beraber kullanıldığında ovulasyon yanıtı açısından etkili olmamaktadır (121). Thiazolidinedionlar (TZD), "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR-Gama)'ya bağlanarak insülin duyarlılığında artış sağlar. Bu ajanların moleküler etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Grubun ilk temsilcisi olan troglitazon karaciğer yetmezliğine neden olduğu için piyasadan kaldırılmıştır. Halen kullanımda olan rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış küçük ölçekli çalışmalar, bu ajanların PKOS'de hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (118).

#### ***2.6.2.3. Aromataz İnhibitörleri***

Selektif aromataz inhibitörleri hipotalamohipofizer akstan östrojen üretimini engellemekte ve böylece GnRH ve FSH düzeylerini arttırmaktadır. Anastrozol ve letrozol ovulasyon indükleyici ajanlar olarak bu grubun iki üyesidir (122).

#### ***2.6.2.4. Gonadotropinler***

Klomifen sitrat tedavisine yanıt alınmadığında diğer bir tedavi seçeneği gonadotropinlerdir, önemli yan etkileri; çoklu gebelik riski ve overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS)dur (123).

#### ***2.6.2.5. Laparoskopik Overyan Diatermi***

Elektrokoter kullanılarak uygulanan bu yöntemde ilk kural her bir delik için 4 saniye süresince 40 watt enerji uygulanmasıdır. Ayrıca her bir over için 2-4 mm derinliğinde 4-10 arasında delik açılmalıdır. 4 delikten az olması gebelik oranlarını azaltırken 10 delikten fazlası over hasarına neden olabilir (124).





**Şekil 6.** Laporoskopik Drilling(124)

#### ***2.6.2.6. İn Vitro Fertilizasyon Teknikleri***

İlaç tedavisinde başarı sağlanamamış PKOS'lu hastalarda tercih edilebilirler (125).

#### ***2.6.4. Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi***

##### ***2.6.4.1. Hiperandrojenizm Tedavisi***

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar overyan steroidogenezisin baskılanması, hedef organdaki androjenik etkilerin giderilmesi ve hiperinsülineminin azaltılması şeklindedir. Tedavi sonuçlarının en erken altı ay sonunda ortaya çıkabileceğinin hastaya anlatılması önemlidir. Ayrıca, başarılı tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik ya da kozmetik yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır. Androjen baskılayıcı tedavide oral kontraseptif ajanlar (OKS), uzun etkili GnRH analogları ve insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar kullanılabilir.

Oral kontraseptif ajan kullanımında androjenik etkisi olmayan progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Hirşutizm tedavisinde OKS kullanımı etkili bir seçenektir. Tedaviye cevap hirşutizmin şiddeti ile yakından ilişkilidir. OKS'ler overyan steroidogenezisin baskılanmasının yanı sıra SHBG düzeylerinde de artış sağlarlar. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabının alınmasını kolaylaştırır. Bu ilaç grubunda androjen reseptör blokerleri

(spironolakton, siproteron asetat ve flutamit) ve 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır (132, 133, 134).

#### **2.6.4.2. Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi**

OKS'ler menstrüel siklusu düzenlerler, endometriyum üzerinde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, ideal tedavi şemasında düşük maliyetli, invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınmazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır. Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtız hastalarda ikinci basamak tedavide ekzojen gonadotropinler kullanılabilir. (129). Over diyatermisi gibi cerrahi ovülasyon indüksiyon metodları, PKOS'ta küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarıyla kullanılmıştır. Bu yöntemlerin postoperatif yapışıklık gelişimi gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle sadece klomifene dirençli ve gonadotropin tedavisi almak istemeyen seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.

#### **c)- Epilasyon**

Elektrolizis ve lazer kullanılan iki yöntemdir lazer tedavisi maliyetlidir ama hızlı sonuç verir (130).

#### **d)- Topikal tedavi**

Bir ornitin dekarboksilaz inhibitörü olan Eflornitin hidroklorid, yüz bölgesindeki hirsutizmin tedavisinde kullanılır, lazer tedavisi ile birlikte kullanılabilir, etkisi 6-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (131).

#### **2.6.4.2. Akne Tedavisi**

OKS ve antiandrojenler akne tedavisinde kullanılan ajanlardır (132).

### **2.6.4.3. Alopesi Tedavisi**

Siproteran asetat ve finasteridin alopesi üzerine olumlu sonuçlarından bahseden sınırlı sayıda çalışma vardır(133).

### **Wnt1 İnducible Signaling Pathway Protein1 (WISP1)**

WISP1 proteini kromozom 8 q24.1–q24.3 üzerinde olup 5 ekzon ve 4 intron içerir. Ekstrasellüler matriks içerisine salgılanan bir matrisellüler proteindir. WISP 1 diğer ekstrasellüler matriks proteinleri gibi birçok hücrel cevabı etkiler. Bunlar arasında diferansiasyon, proliferasyon ve migrasyon sayılabilir. Ancak hücrenin yapısal devamlılığı için gerekli değildir. İlk olarak WISP 1 murin homoloğu olarak keşfedilmiş olup, düşük ve yüksek metastaz kapasitesine sahip hücrelerde farklı şekillerde ifade edildiği tespit edilmiştir (134,135).

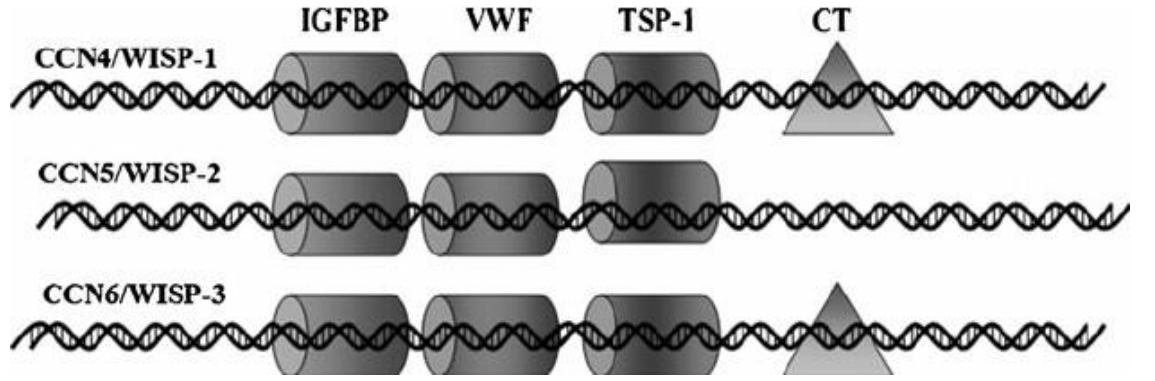
İnsan WISP1 'i 1998 yılında insan meme epitel hücrelerindeki C57 MG hücrelerinde saptanmış olup bir WNT-1-induced gen olduğu gösterilmiştir (136).WISP1' in hücre canlılığı ve proliferasyonunu etkilediği düşünülmektedir. Örneğin WISP1 hem invitro hemde invivo ortamlarda rat fibroblastları üzerinde mitojenik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (137).Diğer taraftan WNT sistem yolağı IGF-1 tarafından indüklenerek farklı sitemlerde hüce proliferasyonunu bazen sitümile bazende inhibe etmektedir (138, 139, 140).

IGF-1 normal olarak hepatositler ve pankreastan salgılanır. IGF-IR üzerinden etki ederek embriyonik ve postnatal gelişim ve majör organ sisitemlerinin maturasyonunda rol oynar. Mitojenik bir peptit olarak, endokrin otokrin parkrin fonksiyonları vardır. Pankreatik islet hücrelerinde, yüksek glukoz varlığında IGF -1 hücre proliferasyonunu uyarır, insülin sekresyonunu inhibe eder ve hücre apoptozunu engeller (1-2).

İnvivo olarak IGF -1 verilmesi fas bağımlı otoimmün  $\beta$  hücresi harabiyetini engeller ve diabet gelişimini geciktirir. IGF -1 verilen hayvanlar verilmeyenlere oranla daha yüksek oranlarda intakt islet hücresi ve daha yüksek toplam  $\beta$  hücresine sahiptir. Transgenik MT-IGF fareler streptozototsin ile indüklenen diabete dirençli olup daha düşük hiperglisemi ve mortalite oranlarına sahiptir (141).

IGF-1 in protein sentezini regüle ettiği bilinmekle birlikte, hücre ömrü, fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI3K) bağımlı proliferasyon ve MAP Kinaz üzerindeki ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir. WISP1 ve CCN hücre adezyonu; ekstrasellüler matriks yeniden yapılanması, iskelet sistemi gelişimi, kondrogenez, angiogenez, yara iyileşmesi, proliferasyon ve neoplazide önemi olan 6 proteinden oluşan bir gen ailesidir. Bu ailenin bir başka üyesi olan CCN/2 CTGF' in erken dönem pankreatik islet hücre gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (142,143,144).

CCN/WISP proteinleri genel olarak dört fonksiyonel bölge içerir bunlar; IGF-BP bağlanma bölgesi, vonwillebrand faktör C, trombospondin tip1, karboksi terminali (dimerizasyon ve reseptör bağlanmasında görevli)dir ( 142, 143, 145).



Şekil 7 WISP 1 protein gurubu gen dağılımı

Matrisellüler proteinler olarak, ekstrasellüler matriks ve hücre yüzey reseptörleri için bağlanma noktaları içerirler biyolojik aktivitelerinin çoğunun hücre adezyon reseptörleri (örn.  $\alpha$  2 $\beta$ 1,  $\alpha$  2 $\beta$ 5 integrinler) heparin sülfat proteoglikanları üzerinden gerçekleştiriler.

CCN2/CTGF' nin pankreatik islet hücre fonksiyonlarının regüle ettikleri açık olarak gösterilmiştir (146, 147, 148, 149). CCN2 pankreatik duktuslarda yeni islet hücre oluşumunu, immatür beta hücre gelişimi ve vasküler gelişmeyi arttırmaktadır. İlet morfogenez fonksiyonu büyük oranda CCN2 tarafından düzenlenmektedir. Pankreotektomi sonrasında islet hücre rejenarasyonu sırasında WISP1 ekspresyonunda olmaktadır. WNT sinyal yolağının üyelerinin islet hücre fonksiyonu üzerindeki

etkilerinin, glikokortikoidler, östrogen ve progesteron, EGF, phorbol 12-myristate 13-acetate and phorbol esterleri ve IGF-1 tarafından regüle edildiği düşünölmektedir (150,151,152,153,154,155).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGU SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, ), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan (kronik oligo/ anovulasyon, klinik/ biyokimyasal hiperandrojenizm, transvajinal ultrasonografik olarak overlerinde  $\geq 12$  subkapsüler folikül) , üreme çağındaki (18-38 yaşkadınlar çalışma grubunu oluşturmuştur.Çalışmaya dahil edilmeyenler Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroit disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, insülin salgılanmasını ve fonksiyonunu, seks hormonları ve lipit profilini etkileyen veya değiştiren ilaç kullananlar, alkol ve sigara kullanıcılarıdır.

Çalışmaya dahil edilen diğer sağlıklı grup , düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren menses), üreme çağındaki (18-38 yaş) kadın olgular kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Bu amaçla 35 PKOS'lu ve 35 normal kadın seçilmiştir.

Parametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirme yapılan bir çalışma amaçlanmıştır. Bu nedenle “power analiz” yöntemi ile çalışılan parametrelerde normal Gaussian dağılım elde etmek yeterli olacak en az olgu sayısı hesaplanmıştır.

#### 3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Tüm olgulardan, ya progesteron ile indüklenmiş siklusların yada spontan menslerinin 3-5. günlerinde, 12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden serum dehydroepiandrosterone sülfat (DHEAS), seks hormon-bağlayıcı globülin (SHBG), folikül-stimüle edici hormon (FSH), luteinize hormon (LH), total testosteron açlık glikoz (AKŞ), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), insülin, düzeyleri çalışılmıştır. Friedewald formülü ile Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) seviyeleri hesaplanmıştır. Non-HDL seviyeleri için şu formül kullanılmıştır: Non-HDL = Total kolesterol –

HDL. Serbest androjen indeksi (FAI) [FAI = 100 X total testosteron (in nmol/L) / SHBG (in nmol/L)] formülü ile hesaplanmıştır.

HOMA-IR skoru (İnsülin direncinin saptanmasında “homeostasis model assessment) [açlık insülin konsantrasyonu (mIU/L) x glikoz (mmol/L)/22.5] formülü kullanılmıştır.

### **3.3.ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

Hasta ve kontrol grubu bel ve kalça çevresi ölçümleri serum örneklerinin alındığı gün, yapılarak, bel- kalça oranı ve beden kitle indeksi (BMI) (kg/m<sup>2</sup>) hesaplanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1.GENEL ÖZELLİKLER

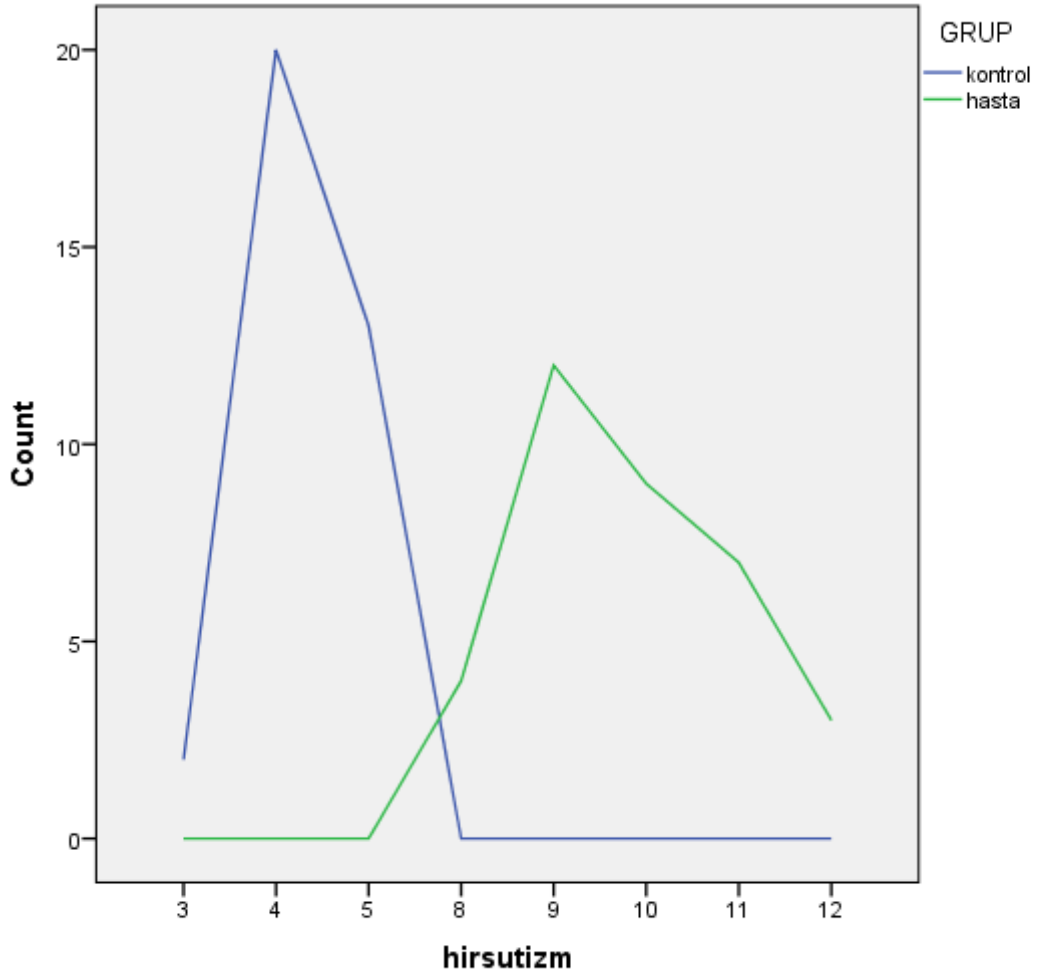
**Tablo 3** Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri

<b>Parametreler</b>	<b>Hasta Grubu (n = 35) <math>\bar{X} \pm SE</math></b>	<b>Kontrol Grubu (n = 35) <math>\bar{X} \pm SE</math></b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	22,06±0,68	24,20±0,82	0,051
<b>Kilo (kg)</b>	59,48±1,71	59,22±1,64	0,914
<b>Hirsutizm</b>	9,80±0,20	4,31±0,98	0,001*
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,28±0,67	22,38±0,54	0,907
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	78,82±1,82	78,05±1,86	0,768
<b>Kalça Çevresi (cm)</b>	98,77±1,63	96,40±1,55	0,297
<b>Boy(m)</b>	1,63±0,01	1,62±0,01	0,544
<b>Bel/Kalça</b>	0,78±0,02	0,81±0,01	0,594

\* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

PKOS tanılı hasta grubu ve kontrol grubu skorlamasında hirsutizm anlamlı yüksek bulunmuştur. PKOS tanılı hasta ve kontrol grubu arasında yaş, kilo, BMI, bel çevresi, Bel/ Kalça, boy, kalça çevresi oranları açısından anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır.





**Şekil 8** Hirsutizm İle WISP1 Hasta Gurubu- Kontrol Gurubu Karşılaştırma Grafisi

Şekil 8 de hirsutizm WISP1 bağlantısı incelenmiştir.( $P=0,001$ ) WISP1 proteini hirsutizm seviyesinde 5 değerinden sonra artmaktadır. Hastalarda risksiz bölge 0-5 arasında, risk içeren bölge 5-8 arasında, riskli bölge 8-12 arasındadır.

**4.2.RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

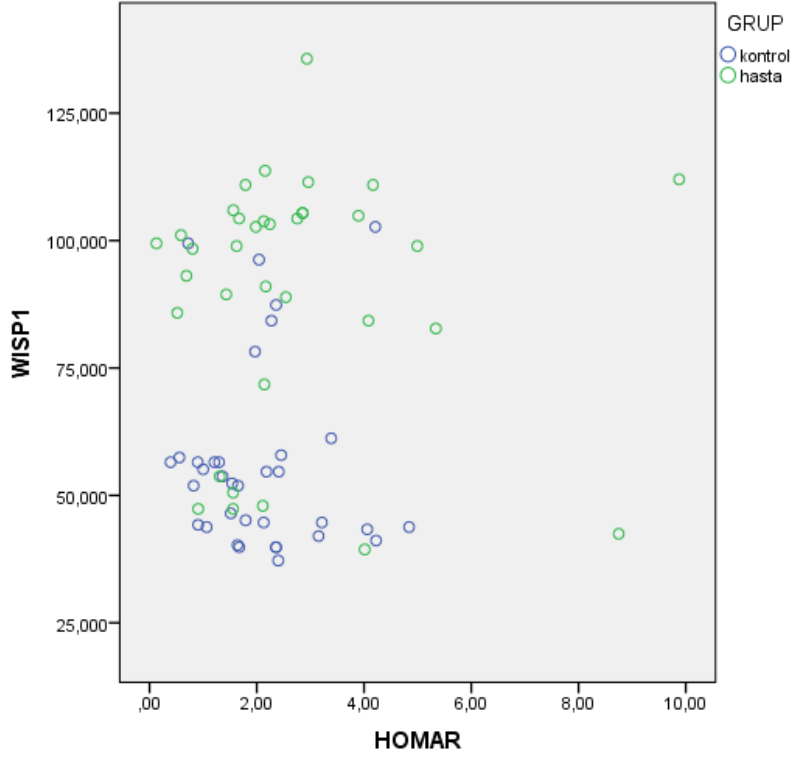
Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri tablo 4'te gösterildi.

**Tablo 4** Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri

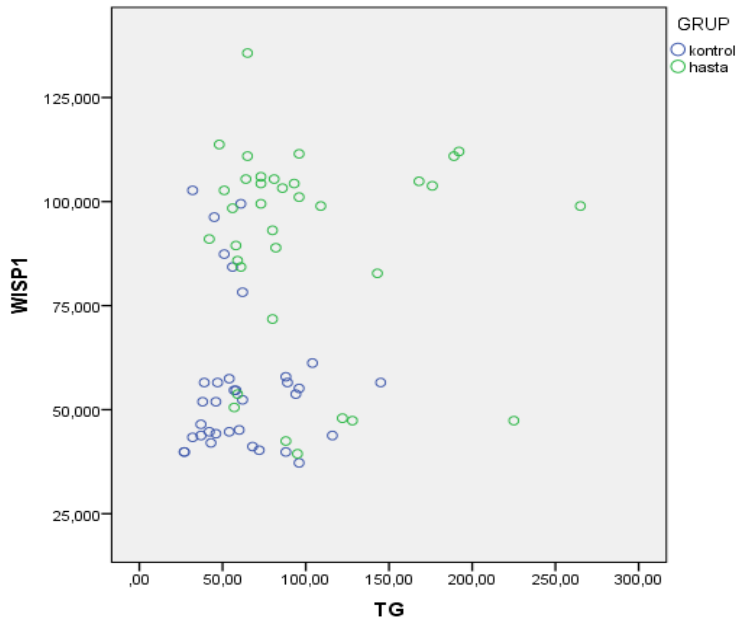
<b>Parametreler</b>	<b>Hasta Grubu (n = 35) <math>\bar{x} \pm SE</math></b>	<b>Kontrol Grubu (n = 35) <math>\bar{x} \pm SE</math></b>	<b>P</b>
<b>WISP 1 (pg/ml)</b>	89,92±4,13	56,04±3,02	0,000*
<b>AKŞ (mg/dL)</b>	88,02±1,86	88,28±1,67	0,710
<b>İnsülin (mIU/ml)</b>	11,77±1,40	9,35±0,83	0,086
<b>HOMA-IR</b>	2,65±0,35	2,05±0,18	0,048*
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	171,77±3,99	150,48±4,00	0,617
<b>HDL-Kolesterol (mg/dL)</b>	57,71±2,59	59,34±2,20	0,374
<b>LDL-Kolesterol (mg/dL)</b>	95,34±4,19	79,08±3,34	0,327
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	99,94±9,14	61,97±4,60	0,004*
<b>T. Testosteron (ng/ml)</b>	0,34±0,02	0,26±0,02	0,757
<b>SHBG (nmol/L)</b>	28,95±3,68	35,07±2,98	0,974
<b>DHEAS</b>	266,94±18,15	240,59±14,62	0,353
<b>FAI</b>	6,51±1,04	3,64 ±0,52	0,013*
<b>FSH (mIU/mL)</b>	5,84±0,21	6,44±0,32	0,148
<b>LH (mIU/mL)</b>	10,47±0,78	5,50±0,26	0,001*
<b>LH/FSH</b>	1,83±0,13	0,89±0,04	0,001*
<b>E2 (ng/mL serum)</b>	39,72 ± 4,19	36,04± 2,62	0,024*

\* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

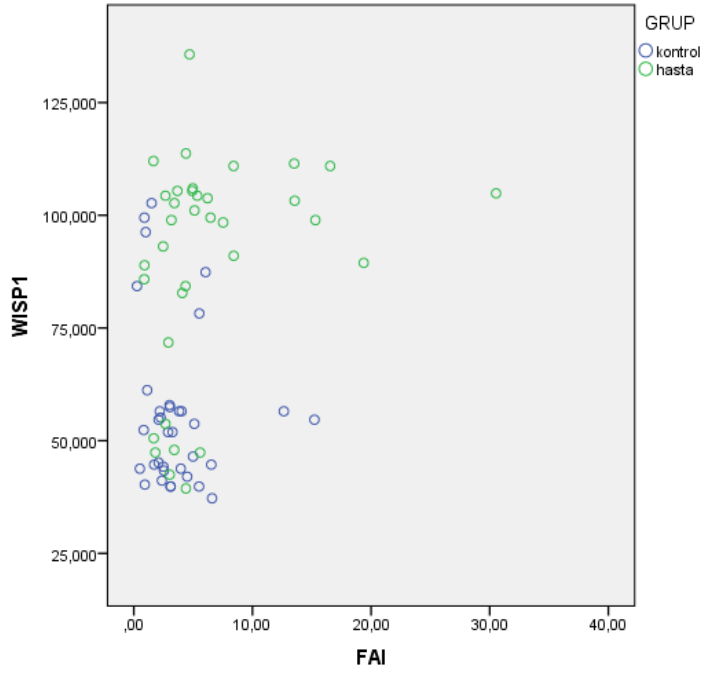
WISP1 tanıli hasta grubunda E2, HOMA-IR, Trigliserit, FAI, LH ve LH/FSH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.



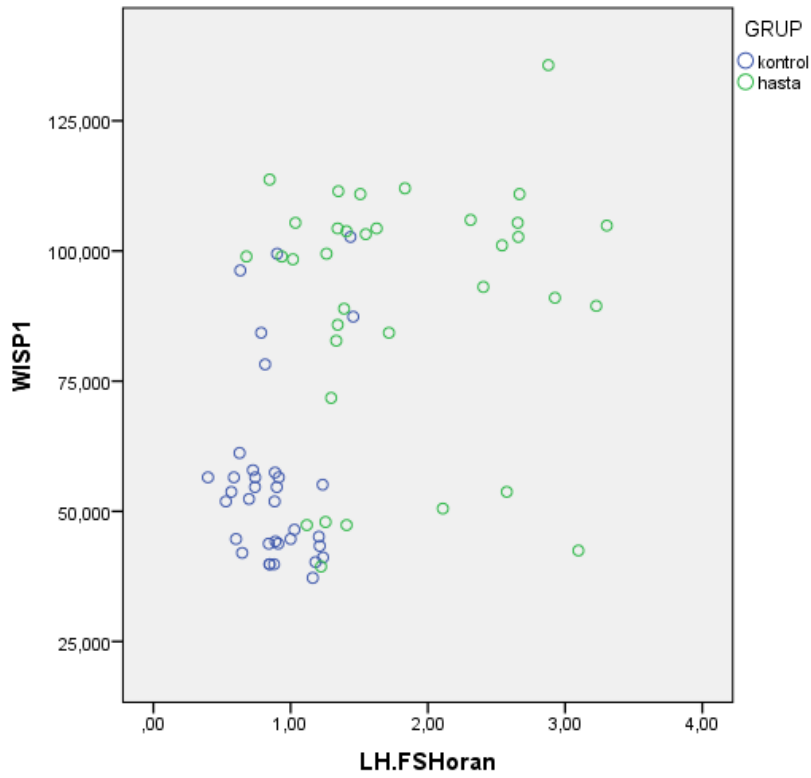
Şekil 9 Hasta ve Kontrol Gurubu HOMAR ile WISP1 Proteini saçılım Grafiği



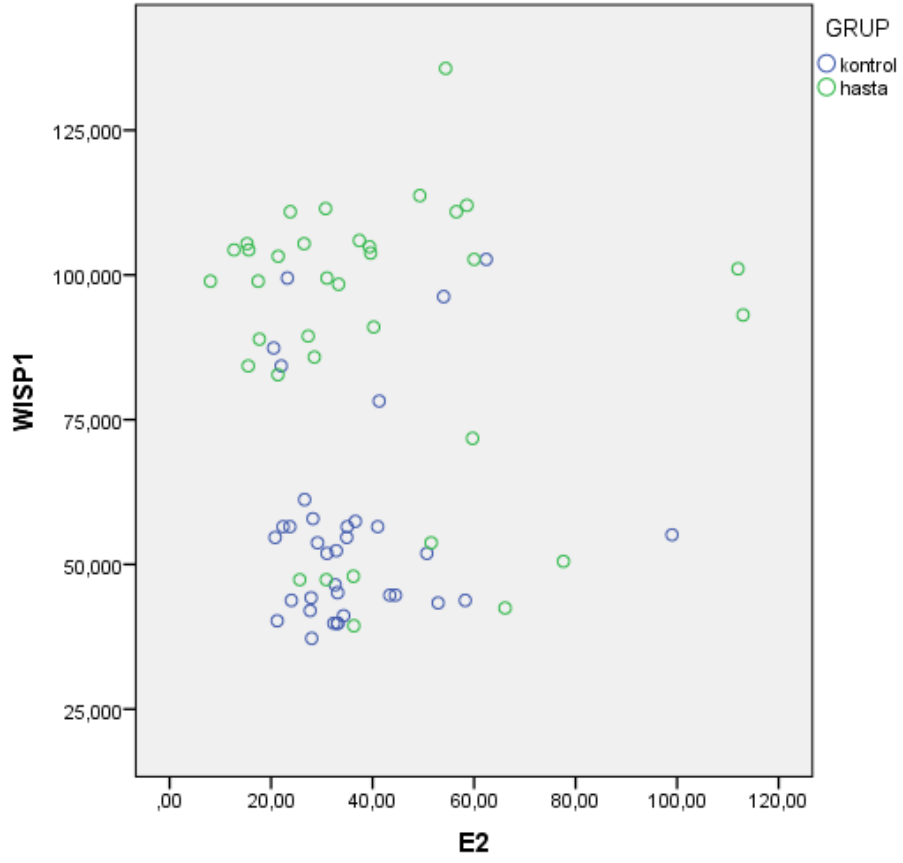
Şekil 10 Hasta ve Kontrol Gurubu TG İle WISP1 Proteini Saçılım Grafiği



**Şekil 11**Hasta ve Kontrol Gurubu FAI İle WISP1 Proteini Saçılım Grafiği



**Şekil 12**Hasta ve Kontrol Gurubu LH/FSH ile WISP1 Proteini Saçılım Grafiği



Şekil 13 Hasta ve Kontrol Gurubu E2 ile WISP1 Proteini Saçılım Grafiği

### 4.3.KORELASYON ANALİZİ

**Tablo 5** Hormonal Çalışmaların Kolerasyon Tablosu

		LDL	HDL	TG	FSH	LH	WISP1
LDL	Pearson Correlation	1	-,226	,272*	-,042	,071	,139
	Sig. (2-tailed)		,060	,023	,728	,557	,251
	N	70	70	70	70	70	70
HDL	Pearson Correlation	-,226	1	-,480**	-,061	,119	,099
	Sig. (2-tailed)	,060		,000	,613	,327	,414
	N	70	70	70	70	70	70
TG	Pearson Correlation	,272*	-,480**	1	,108	,101	,212
	Sig. (2-tailed)	,023	,000		,372	,407	,078
	N	70	70	70	70	70	70
FSH	Pearson Correlation	-,042	-,061	,108	1	,086	-,160
	Sig. (2-tailed)	,728	,613	,372		,478	,185
	N	70	70	70	70	70	70
LH	Pearson Correlation	,071	,119	,101	,086	1	,373**
	Sig. (2-tailed)	,557	,327	,407	,478		,001
	N	70	70	70	70	70	70
WISP1	Pearson Correlation	,139	,099	,212	-,160	,373**	1
	Sig. (2-tailed)	,251	,414	,078	,185	,001	
	N	70	70	70	70	70	70

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

TG LDL incelemesi(p=0,023), TG-HDL incelemesi (p=0,000), TG-LDL incelemesi (p=0,023), WISP1- LH incelemesi (p=0,001) olarak yüksek derecede anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 6** Parametrelerin Kolerasyon Dağılımları

		Insulin	DHEAS	SHBG	Ttestost	E2	FAI	HOMAR	WISP1
Insulin	Pearson Correlation	1	,147	-,092	,044	-,066	,102	,989**	,095
	Sig. (2-tailed)		,226	,449	,717	,587	,401	,000	,435
	N	70	70	70	70	70	70	70	70
DHEAS	Pearson Correlation	,147	1	-,128	,615**	-,131	,491**	,150	,213
	Sig. (2-tailed)	,226		,292	,000	,278	,000	,215	,077
	N	70	70	70	70	70	70	70	70
SHBG	Pearson Correlation	-,092	-,128	1	-,043	,076	-,545**	-,094	-,081
	Sig. (2-tailed)	,449	,292		,722	,529	,000	,438	,506
	N	70	70	70	70	70	70	70	70
Ttestost	Pearson Correlation	,044	,615**	-,043	1	-,045	,557**	,033	,313**
	Sig. (2-tailed)	,717	,000	,722		,709	,000	,788	,008
	N	70	70	70	70	70	70	70	70
E2	Pearson Correlation	-,066	-,131	,076	-,045	1	-,190	-,045	,034
	Sig. (2-tailed)	,587	,278	,529	,709		,115	,714	,779
	N	70	70	70	70	70	70	70	70
FAI	Pearson Correlation	,102	,491**	-,545**	,557**	-,190	1	,103	,309**
	Sig. (2-tailed)	,401	,000	,000	,000	,115		,397	,009
	N	70	70	70	70	70	70	70	70
HOMAR	Pearson Correlation	,989**	,150	-,094	,033	-,045	,103	1	,095
	Sig. (2-tailed)	,000	,215	,438	,788	,714	,397		,435
	N	70	70	70	70	70	70	70	70
WISP1	Pearson Correlation	,095	,213	-,081	,313**	,034	,309**	,095	1
	Sig. (2-tailed)	,435	,077	,506	,008	,779	,009	,435	
	N	70	70	70	70	70	70	70	70

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## TARTIŞMA

Polikistikover sendromu üreme çağıdaki kadınlarda hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve insülin direnci ile birlikte görülen bir endokrinolojik hastalıktır(1). PKOS'nun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

PKOS'na yol açan bozukluğun primer olarak over kaynaklı olduğu düşünülmektedir. PKOS patogenezi açıklamaya dönük birçok teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler; hipotalamus hipofiz over aksının normal işleyişinin bozulması, over içi büyüme faktörlerinde değişiklikler ve insülin direnci vb. şeklinde sıralanabilir. Birinci derece akrabalarda PKOS prevalansının yüksek gözlenmesi genetik faktörlerin de PKOS oluşumunda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak yine de PKOS patofizyolojisinde net olarak açıklanamamış bazı noktalar vardır. Teoriler gözönünde bulundurulduğunda, hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin ya primer olarak başlayıp birinin diğerine yol açtığı ya da her ikisinin birlikte başladığı şeklinde açıklamalar dikkat çekmektedir.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynamasına karşın; PKOS'lu olguların %25-50 sinde insülin direnci gösterilememiştir. İnsülin direnci olan olgular arasında da PKOS hepsinde görülmemektedir (%15). Bu nedenlerle de insülin direnci ve hiperinsülineminin her PKOS'lu kadında primer neden yada patojenik bir faktör olmadığı kabul edilir.

Diğer yandan, PKOS'nda hiperandrojenizm sebebi olarak genişlemiş over stromasındaki Teka hücrelerinin volümlerinin büyümesi ve bu hücrelerin LH stimülasyonuna karşı artmış sensitiviteyi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca Teka ve stromal hücrelerdeki LH reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun da bu olgulardaki hiperandrojenizmde yeri olabilir. Anormal LH sekresyonuna bağlı dinamiklerin değişimi sonucu artmış LH stimülasyonları da over dokusu üzerinde androgen sentezini etkileyecektir.



Çalışmamızda PKOS'lu hastaların serumlarında WISP1 düzeylerini araştırdık. İnsan WISP 1 'i 1998 yılında insan meme epitel hücrelerindeki C57 MG hücrelerinde saptanmış olup bir WNT-1-induced gen olduğu gösterilmiştir (136).

Wnt sinyal yolu hücre siklusunun düzenlenmesinde, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve adezyonunda, tümör oluşumunda, sinaps oluşumu, adipogenez ve anjiogenez gibi önemli biyolojik olaylarda rol alır. Hem embriyonik hem erişkin dönemde hücre polaritesinin sağlanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücre adezyonu gibi süreçlerde de rol oynar. Wnt sinyal yolağı, kök hücrenin kendini yenilemesinde anahtar faktördür. Bu sinyal yolunda görev alan çeşitli biyomoleküllerde meydana gelen değişikliklerin başta kolorektal ve servikal kanserler olmak üzere çeşitli ciddi hastalıkların oluşumunda rol oynar.

Bugüne kadar insanda tanımlanmış olan 19 adet Wnt geni bulunmaktadır. Bu genler evrimsel açıdan oldukça korunmuştur. Wnt sinyal yolunun üç alt tipi vardır: Wnt sinyal yolu, hücre polaritesinin sağlanmasında rol oynayan sinyal yolu ve Wnt/Kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) sinyal yolu. Bu yollardan birincisi embriyonik dönemde hücre iskeletinin düzenlenmesinde ve dolayısıyla hücre polaritesinin sağlanmasında rol alır. İkinci yol kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) metabolizmasında rol alan biyomolekülleri uyararak hücre içindeki Ca<sup>2+</sup> miktarını arttıran sinyal yoludur. Bu iki yol birlikte tanımlanarak “standart olmayan (non-canonical pathway)” veya “β-katenin bağımsız sinyal yolu” olarak da adlandırılmaktadır. Üçüncü sinyal yolu ise “Wnt/β-katenin sinyal yoludur (136,137)

Ekstraselüler matrikste difüzyon ile hedef hücre zarına ulaşan Wnt proteini hedef hücre zarında yer alan Fz ve LRP5/6 isimli reseptörlerine bağlanır. Wnt proteininin reseptörlerine bağlanması ile oluşan “Wnt-Fz-LRP5/6” üçlü kompleksi sinyal yolunun başlaması için oluşmuş olan asıl yapıdır (137).

Wnt geninin anormal ekspresyonu ve mutant Wnt proteinlerinin muhtemel etkileri ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda WNT-1, WNT-3A ve WNT-16 genlerinin güçlü onkogenik etkiye sahip olduğu, WNT-5A ve WNT-7A genlerinin ise tümör baskılayıcı özellikleri gösterilmiştir. WNT4 geninde meydana gelen mutasyonların over ve meme kanserlerinin yanı

sıra polikistik böbrek hastalıklarında rolü olduğu ifade edilmektedir. WNT1 ve WNT2 genlerinde meydana gelen mutasyonlar meme adenokarsinomu, melanoma, mezotelioma, sarkoma ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır (147).

WNT sinyal yolağının başlatılmasında görev alan reseptörlerden ilk olarak “Frizzled proteini” tanımlanmıştır. Bu proteini kodlayan FRIZZLED (FZ, FZD) geni 1996 yılında Drosophila ile yapılan epidermal hücre polaritesi çalışmaları sırasında saptanmıştır. Hücre zarı reseptör proteinleri Frz proteinin wnt proteinin bağlanmasıyla sitoplazmadaki biyomoleküllerle ilişki kurar. Bu yüzden, bu bölge Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunun başlamasında ve sinyalin hücre zarından sitoplazmaya iletilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Fz reseptörünün CRD bölgesinde meydana gelen mutasyonlar Wnt proteininin bu bölgeye bağlanmasını engellemektedir. Buna bağlı olarak da aktifleşmesi gerektiği durumda Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolu inaktif halde kalmaktadır. LRP düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ailesinin bir üyesidir ve Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunun diğer bir reseptörü olan Fz reseptörü gibi hücre zarına yerleşmiştir. LRP reseptörü hem metabolizmanın düzenlenmesinde görev alırken hem de Wnt ve Fz ile birlikte sinyalin başlaması için gerekli olan üçlü kompleksin içinde yer alır. LRP5/6 reseptörünün sinyal yolundaki asıl görevi Wnt proteininin Fz reseptörüne tutunması sonucu oluşan ikili komplekse gidip bağlanarak üçlü bir kompleks oluşturması ve bu şekilde “Wnt-Fz” ikilisinin ko-reseptörü olarak davranmasıdır. Yapılan biyokimyasal ve genetik çalışmalarda LRP5/6 reseptöründe meydana gelen fonksiyon bozukluklarının diyabet, kalıtsal göz bozuklukları, meme kanseri ve Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalığın oluşum mekanizmasında görev aldığı gösterilmiştir. Pankreatik beta hücreleri içinde Wnt sinyal uyarır, bu yüzden, GLP-1 ve Wnt sinyal arasında pozitif bir geri besleme artan proliferasyonu ile sonuçlanabilir ve pankreatik hücrelerin apoptozu bastırılmış olabilir (136,137,147).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu biyokimyasal özellikler açısından karşılaştırıldığında; AKŞ, açlık insülin düzeyi, total kolesterol, HDL, LDL, total testosteron , SHBG, DHEAS VE FSH seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi.( $p>0,05$ ) Diğer tarftan ön görülebileceği

gibi HOMA-IR indeksi, FAI, serum LH düzeyi ; serum E2 düzeyi ve LH/FSH oranları hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır( $p<0,05$ ). Çalışmamızda ayrıca serum TG düzeylerinin de hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu( $p<0,05$ ). Bu ilişkiler şekil 8- 12’te gösterilmiştir.

Çalışmamızda araştırdığımız asıl parametre olan serum WISP1 düzeyleri’ nin PKOS’lu hasta grubu için serum seviyeleri  $89,92\pm 4,13$  pg/ml iken kontrol grubunda bu değerler  $56,04\pm 3,02$ pg/ml olarak tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ), Tablo 2. İlginç olarak başlangıçta ön gördüğümüzün aksine serum WISP1 düzeylerinin AKŞ, insülin yada HOMAIR indeksi ile ilişkili olmadığı tespit edildi. Beklenmedik şekilde serum WISP1 düzeyleri, LH, serum total testesteron ve FAI ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Serum WISP1 düzeyleri ile serum E2, HOMAIR, insülin, DHEAS pozitif korelasyon gösterirken SHBG negatif korelasyon göstermekle birlikte bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildir( $p>0,05$ ).

PKOS’ la ilgili olarak öne sürülmüş olan ve yukarıda özetlenmiş olan teoriler göz önüne alındığında, hiperandrojenizmle hiperinsülineminin hangisini olaya öncülük ettiği ya da ikisinin birliktemi başladığı konusu net olarak ortaya konulabilmiş değildir. Bizim bulgularımız göz önüne alındığında WISP1 değerlerinin testesteron seviyeleri ve FAI ile gösterdiği pozitif korelasyon bu hastalarda primer patofizyolojik sürecin bir parçasını yoksa hiperandrojenizme sekonder olarak gelişen bir durumu olup olmadığı sonucuna ulaşmak mümkün görünmemektedir.

Literatür incelendiğinde androjen seviyeleri ve Wnt sinyal yolağı ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birisi olan Schweizer ve ark. ‘nın çalışmasında androjen reseptörlerinin aşırı ekspresyonun Wnt sinyal yolağını uyardığı gösterilmiştir(156). Diğer taraftan bir başka çalışmada over kanseri, bening over neoplazileri normal over dokusunu karşılaştırılmış ve normal over dokularında %9,1 oranında immunohistokimyasal olarak Wnt pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca bu grupta, WNT sinyal yolağının başlatılmasında görev alan reseptörlerden biri olan “Frizzled proteini” kodlayan FZD geni de normal olguların % 54.5 ‘inde pozitif olarak bulunmuştur (157).

Tüm bu veriler ışığında Wnt sinyal yolağının normal kadınların bir kısmında aktif olduğu ve bu aktivasyonun artışına paralel olarakta WISP1 gibi Wnt sinyal yolağı ürünlerini serum seviyelerinde yükselbileceğini düşünmek mantıklı görülmektedir. Bu kapsamda WISP1 'i PKOS patogenezinin primer aşamalarından ziyade hiperandrojenizme sekonder olarak artan bir serum proteini olarak değerlendirmekteyiz. Bu nedenle WISP1 'in gelecekte, PKOS' lu hastalarda hiperandrojenizm düzeyinin objektif olarak belirlenmesinde kullanılabilir bir belirteç olabileceğini düşünülmektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre WISP1 düzeylerinin hiperinsülinemi ile ilişkili olmadığını gördük. Bu durum çalışma ve kontrol gruplarımızın nispeten düşük BMI seviyelerine sahip olması ile ilişkili olabileceği gibi PKOS' a eşlik eden hiperinsülineminin Wnt-WISP1 yolağından bağımsız olarak da ortaya çıkabileceğini gösteriyor olabilir.

Sonuç olarak PKOS 'lu hastalarda serum WISP1 düzeylerinin hiperinsülinemiden bağımsız olduğunu ancak hiperandrojenizm ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Wnt yolağının karmaşıklığı düşünüldüğünde bu sistemin PKOS patogenezindeki yerinin belirlenmesi açısından daha kapsamlı olarak yapılacak ileri düzey moleküler çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. literatürde ilk olması açısından da bizim çalışmamızın bu anlamda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Çalışmamızda, PKOS patogenezinde rolü olabileceğini öngördüğümüz bir WNT sinyal yolağı üyesi olan WISP1 'in PKOS'lu ve normal kadınlardaki serum düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Jinekoloji Polikliniğine başvuran 35 PKOS 'lu 35 normal (18-38 yaş aralığında) hastayı çalışmamıza dâhil ettik.

WISP1 ile serum lipid profili ve insülin direnci, HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hasta grubunun genç yaşta oluşu, BMI düşük olması nedeni ile böyle bir ilişki kurulamamış olabilir.

İlginç olarak; PKOS' lu hastalarda LH, FAI, Testesteron gibi androjen veya androjen ilişkili hormonlar ile WISP1 arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Bu sonuç bize WISP1 ve androjen yükü arasındaki anlamlı ilişkinin ilerde PKOS da WISP1' in yüksek androjen yükü açısından önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18: 774-800.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an on selected Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 2745-9.
3. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary. 465-491.
4. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 53-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF).
5. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best practice and Research clinical endocrinology and metabolism*. 2006; 281-292.
6. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991;12:3-13.
7. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:473-479.
8. Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, et al. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults. *New Engl J Med* 1990;25;322:229- 234.
9. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, Culler MD, Mynatt RL, Butler AA. Insulin resistance and Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 1394-1402.

10. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database SystRev*. 2011; 7: CD007506.
11. Villa J, Pratley RE. A diposetissuedysfunction in polycysticovarysyndrome. *CurrDiabRep*. 2011; 11: 179-84.
12. Murahovschi V, Pivovarova O, Ilkavets I et al. WISP1 Is a Novel Adipokine Linked to Inflammation in Obesity. *Diabetes*. 2015 Mar;64(3):856-66. doi: 10.2337/db14-0444.
13. Chowdhury S, Wang X, Srikant CB et al. IGF-I stimulates CCN5/WISP2 gene expression in pancreatic  $\beta$ -cells, which promotes cell proliferation and survival against streptozotocin. *Endocrinology*. 2014 May;155(5):1629-42.
14. Maiese K. WISP1: Clinical insights for a proliferative and restorative member of the CCN family. *Curr Neurovasc Res*. 2014;11(4):378-89.
15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisman dimplications for path ogenesis. *EndocrRev* 1997;18:774-800.
16. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of thepolycysticovarysyndrome in unselectedblackandwhitewomen of the South eastern United States: a prospectivestudy. *J ClinEndocrinolMetab* 1998;83:3078- 3082.
17. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of thepolycysticovarysyndrome in theGreekisland of Lesbos: hormonal andmetabolicprofile. *J ClinEndocrinolMetab* 1999;84:4006-4011.
18. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2004; 16(6):481–486.
19. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.

20. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(11):1202-15.
21. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovarian syndrome. Towards a rational approach. Blackwell Scientific 1992;377-84.
22. Van Der Meer M, Hompes PG, De Boer JA. Cohort size rather than folliclestimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovarysyndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:423-26.
23. Van Der Meer M, Hompes PG, De Boer JA. Cohort size rather than folliclestimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovarysyndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:423-26.
24. Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised. 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycysticovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19- 25.
25. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499-07.
26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
27. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.
28. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 101-4. (Abstract) / (Full Text)/ (PDF).
29. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 667-72.(Abstract) / (PDF).



30. Pişkinkaya S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi. 2005;36:168-74.
31. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:397-408.
32. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.
33. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41:202-6.
34. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl.* 1988;723:121-34.
35. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res.* 1993;39:179-87.
36. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
37. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet.* 1988;1:870-2.
38. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993;329:1988-92.
39. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992;41:1257-66.

40. Insler V, Shoham Z, Barash A, et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Hum Reprod* 1993;8:379.
41. Acien P, Quereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999;72:32-40.
42. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway G.S. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:1-17.
43. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3299-306.
44. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:942-7.
45. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2004;8:649-56.
46. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2586-93.
47. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334:374-81.
48. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:715-22.

49. Taylor A.E. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:877-902.
50. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1991;55:1057-61.
51. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68:209-17.
52. Cataldo NA, Giudice LC. Follicular fluid insulin-like growth factor binding protein profiles in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:695-7.
53. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-9.
54. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:460-4.
55. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
56. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril.* 2003;80:133-42.
57. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005;115:500-3.

58. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 12. Anovulation and the Polycystic Ovary. 465-91.
59. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-64.
60. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:119-25.
61. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropinreleasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-4.
62. Menke MN, Strauss JF 3rd. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Aug;19(4):355- 359.
63. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005 Apr;26(2):251-82.
64. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insülin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2031-6.
65. Unlühizarci K, Ozocak M, Tanriverdi F, Atmaca H, Keleştimur F. Investigation of hypothalamo-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the firstdegree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;87:1377-82.

66. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1311-3.
67. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11:111-7.
68. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update.* 2001;7:3-7.
69. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
70. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
71. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
72. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.
73. Wilkes S, Murdoch A. Obesity and female fertility: a primary care perspective. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2009, 35(3):181-5.
74. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012, 7(12):e51446.
75. De Franca Neto AH, Rogatto S, Amorim MM, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM. Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010, 26(10):701-711.

76. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
77. Fica S, Albu A, Constantin M, Dobri GA. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *J Med Life.* 2008, 1(4):415-22.
78. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:403-13.
79. Dantas WS, Gualano B, Rocha MP, Barcellos CR, dos Reis Vieira Yance V, Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *ScientificWorldJournal.* 2013, 5;2013:178364.
80. Shannon M, Wang Y. Polycystic Ovary Syndrome: A Common But Often Unrecognized Condition. *J Midwifery Womens Health.* 2012, 57:221–230.
81. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010, 8(5):375-9
82. Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012, 3(1):27-47.
83. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012, 97(1):28-38.e25.
84. Dantas WS, Gualano B, Rocha MP, Barcellos CR, dos Reis Vieira Yance V, Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *ScientificWorldJournal.* 2013, 5;2013:178364

85. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-9.
86. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
87. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84:165–169
88. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep.* 2002;2:71-6.
89. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:99-109.
90. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-12.
91. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism*. 2012;61:193-201.
92. Iannuzzi A, Rubba P, Pauciullo P, et al. Stiffness of the aortic wall in hypercholesterolemic children. *Metabolism*. 1999;48:55-9.
93. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res.* 2006;29:673-8.

94. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1224-1229.discussion 1229-1232.
95. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril*. 1990;54:255-9.
96. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2562-8.
97. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013, 56(3):137-142.
98. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252:283-94.
99. Tfayli H, Arslanian S. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008, 1135:85-94.
100. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:447-53.
101. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810-2.
102. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010, 21:2303-2308.
103. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810-2.



104. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*. 2001;7:522-5.
105. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev*. 1990;11:443-53.
106. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, et al. Familial hyperandrogenism: Comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 117:976-982,1973.
107. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:1295-305.
108. Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73:407-12.
109. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:251-7.
110. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9:359-72.
111. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:137-55.
112. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2688e2697.
113. Clark JH, Markaverich BM. The agonist-antagonist properties of clomiphene. *Pharmacol Ther* 1981;15:467-519.
114. Hammod MG, Halme JK, Talbert LM. Factors effecting pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196–202.

115. Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60:44- 53.
116. MacDougall MJ, Tan SL, Hall V, et al. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 1994;61:1052-1057.
117. Asch RH, Greenblatt RB. Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent. *J Reprod Med* 1976;17:175-180.
118. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13:1295-305.
119. Yildiz BO, Chang W, Azziz R. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Minerva Ginecol* 2003; 55:425-39.
120. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76:517-24.
121. Yarali H, Yildiz BO, Demirel A, et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002; 17:289-94.
122. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;92:849-52.
123. Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:353-60.
124. R Homburg. *Laparoscopic Ovarian Drilling. Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation*, 2nd edition, Springer 2014;XI:1-2.

125. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25-35.
126. Azziz R. Use of combination estrogen-progestin contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. *UpToDate. Clinical Reference Library*; 2012. Accessed Dec 2, 2010. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>.
127. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16:36-42.
128. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod*. 2007;22:317-22.
129. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al: Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:8573-8578.
130. Haedersdal M, Wulf HC Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Jan;20(1):9-20.
131. Malhotra B, Noveck R, Behr D, Palmisano M. Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13,9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:972-8.
132. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception*. 2006;73:23-9.
133. Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. *N Engl J Med*. 2007;357:1620-30.
134. Chen CC, Lau LF. Functions and mechanisms of action ofCCNmatricellular proteins. *Int. J. Biochem. Cel. Biol*. 2009; 41, 771–783.

135. Hashimoto Y. et al. Expression of the Elm1 gene, a novel gene of the CCN (connective tissue growth factor, Cyr61/Cef10, and neuroblastoma overexpressed gene) family, suppresses In vivo tumor growth and metastasis of K-1735 murine melanoma cells. *J. Exp. Med.* 1998; 187, 289–296.
136. Pennica D. et al. WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 1998; 95, 14717–14722.
137. Xu L, Corcoran RB, Welsh JW, Pennica D, Levine AJ. WISP-1 is a Wnt-1- and beta-catenin-responsive oncogene. *Genes Dev.* 2000; 14, 585–595.
138. Dhar K, Banerjee S, Dhar G, Sengupta K, Banerjee SK. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) induces WISP-2/CCN5 via multiple molecular cross-talks and is essential for mitogenic switch by IGF-1 axis in estrogen receptor-positive breast tumor cells. *Cancer Res.* 2007; 67:1520–1526.
139. Delmolino LM, Stearns NA, Castellot JJ. COP-1, a member of the CCN family, is a heparin-induced growth arrest specific gene in vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 2001;188:45–55.
140. Fritah A, Saucier C, De Wever O, et al. Role of WISP-2/CCN5 in the maintenance of a differentiated and noninvasive phenotype in human breast cancer cells. *Mol Cell Biol.* 2008;28:1114–1123.
141. Ohneda K, Ulshen MH, Fuller CR, D'Ercole AJ, Lund PK. Enhanced growth of small bowel in transgenic mice expressing human insulinlike growth factor I. *Gastroenterology.* 1997;112:444–454.
142. Holbourn KP, Malfois M, Acharya KR. First structural glimpse of CCN3 and CCN5 multifunctional signaling regulators elucidated by small angle X-ray scattering. *J Biol Chem.* 2011;286:22243–22249.

143. Brigstock DR, Goldschmeding R, Katsube KI, et al. Proposal for a unified CCN nomenclature. *Mol Pathol*. 2003;56:127–128.
144. Holbourn KP, Acharya KR, Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships. *Trends Biochem Sci*. 2008;33: 461–473.
145. Rachfal AW, Brigstock DR. Structural and functional properties of CCN proteins. *Vitam Horm*. 2005;70:69–103.
146. Charrier A, Brigstock DR. Regulation of pancreatic function by connective tissue growth factor (CTGF, CCN2). *Cytokine GrowthFactor Rev*. 2013;24:59–68.
147. HenleyKD, Gooding KA, EconomidesAN, GannonM. Inactivation of the dual Bmp/Wnt inhibitor Sostdc1 enhances pancreatic islet function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303:E752–E761.
148. GuneyMA, Petersen CP, Boustani A, et al. Connective tissue growth factor acts within both endothelial cells and  $\beta$  cells to promote proliferation of developing  $\beta$  cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108: 15242–15247.
149. Crawford LA, Guney MA, Oh YA, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) inactivation leads to defects in islet cell lineage allocation and  $\beta$ -cell proliferation during embryogenesis. *Mol Endocrinol*. 2009;23:324–336.
150. Dhar K, Banerjee S, Dhar G, Sengupta K, Banerjee SK. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) induces WISP-2/CCN5 via multiple molecular cross-talks and is essential for mitogenic switch by IGF-1 axis in estrogen receptor-positive breast tumor cells. *Cancer Res*. 2007;67:1520–1526.
151. Ferrand N, Stragier E, Redeuilh G, Sabbah M. Glucocorticoids induce CCN5/WISP-2 expression and attenuate invasion in oestrogen receptor-negative human breast cancer cells. *Biochem J*. 2012;447:71–79.
152. Banerjee S, Saxena N, Sengupta K, Tawfik O, Mayo MS, Banerjee SK. WISP-2 gene in human breast cancer: estrogen and progesterone inducible

- expression and regulation of tumor cell proliferation. *Neoplasia*. 2003;5:63–73.
153. Fritah A, Redeuilh G, Sabbah M. Molecular cloning and characterization of the human WISP-2/CCN5 gene promoter reveal its upregulation by oestrogens. *J Endocrinol*. 2006;191:613–624.
  154. Banerjee S, Sengupta K, Saxena NK, Dhar K, Banerjee SK. Epidermal growth factor induces WISP-2/CCN5 expression in estrogenreceptor-\_-positive breast tumor cells through multiple molecular cross-talks. *Mol Cancer Res*. 2005;3:151–162.
  155. Sengupta K, Banerjee S, Dhar K, et al. WISP-2/CCN5 is involved as a novel signaling intermediate in phorbol ester-protein kinase C\_-mediated breast tumor cell proliferation. *Biochemistry*. 2006;45: 10698–10709
  156. Schweizer L, Rizzo CA, Spires TE, et al. The androgen receptor can signal through Wnt/beta-Catenin in prostate cancer cells as an adaptation mechanism to castration levels of androgens. *BMC Cell Biol*. 2008 Jan 24;9:4. doi: 10.1186/1471-2121-9-4.
  157. Badiglian Filho L1, Oshima CT, De Oliveira Lima F, et al. Canonical and noncanonical Wnt pathway: a comparison among normal ovary, benign ovarian tumor and ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2009 Feb;21(2):313-20.