

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA
PANCREATIC DERIVED FACTOR (PANDER veya FAM3B) VE
MALONDİALDEHİT (MDA) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÜMİT ÇABUŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET BABÜR KALELİ**

DENİZLİ – 2013

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA
PANCREATIC DERIVED FACTOR (PANDER veya FAM3B) VE
MALONDİALDEHİT (MDA) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÜMİT ÇABUŞ

**DANIŞMAN
PROF.DR.MEHMET BABÜR KALELİ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 03.10.2012 tarih ve 2012TPF038 proje no lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2013

Prof. Dr. Mehmet Babür KALELİ danışmanlığında Dr. Ümit ÇABUŞ tarafından yapılan “Polikistik Over Sendrom’lu Hastalarda Pankreatic Derived Factor ve Malondialdehit Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışması 06.05.2013 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.M.Babür KALELİ

ÜYE: Doç. Dr. Nazan Başak YILDIRIM

ÜYE: Yrd.Doç.Dr.Özer ÖZTEKİN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

07/05/2013
Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

ÖNSOZ

Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteklerini gördüğüm, eğitimim süresince yol gösteren, gelecekteki meslek hayatımda bana yardımcı olacak deneyimleri kazanmamda büyük emekleri olan değerli hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beraber çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve personel arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde yanımda olup, bana her konuda destek olan babam, Celal ÇABUŞ'a, annem S a t i Ç A B U Ş 'a, kardeşim Begüm ÇABUŞ'a, sevgili eşim Nilgün ÇABUŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ümit ÇABUŞ

Denizli - 2013

İÇİNDEKİLER:

Önsöz	III
İçindekiler.....	IV
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	VI
Özet.....	VIII
Summary.....	IX
Şekil Dizini.....	X
Tablolar Dizini.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. PKOS'un Patofizyolojisi.....	8
2.1.2.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon.....	9
2.1.2.2. İntraovaryen faktörler.....	9
2.1.2.3. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi.....	10
2.1.2.4. Abartılı adrenarş.....	15
2.1.2.5. Genetik faktörler.....	15
2.1.2.6. Obezite.....	15
2.1.2.7. Anormal granuloza hücreleri.....	16
2.1.2.8. Enzimatik defektler.....	16
2.1.3 Prevalans.....	16
2.1.4. PKOS Patolojisi.....	17
2.1.5. PKOS'un Klinik Değerlendirilmesi.....	18
2.1.5.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterler	20
2.1.5.2. Klinik hiperandrojenizm.....	21
2.1.5.3. Biyokimyasal hiperandrojenizm.....	23
2.1.5.4. Menstrüel düzensizlik.....	24
2.1.5.5. İnsülin rezistansı.....	25
2.1.5.5.1 İnsülin Rezistansı ve İnsülin Sensitivitesinin değerlendirilmesi.....	27

2.1.6. PKOS'ta uzun dönem sağlık riskleri	30
2.1.6.1. Glukoz intoleransı ve tip 2 diabet.....	30
2.1.6.2. Kardiyovasküler hastalık.....	30
2.1.6.3. Kanser.....	30
2.1.7. PKOS ta Gebelik Komplikasyonlar.....	31
2.1.8. PKOS ta Ayırıcı Tanı.....	31
3.PANCREATIC DERIVED FACTOR (PANDER veya FAMB3).....	32
4.MALONDİALDEHİT (MDA).....	32
5. MATERYAL-METOD.....	33
5.1. Olgu Seçimi	33
5.2. Biyokimyasal Parametreler.....	34
5.3. Antropometrik Ölçümler.....	34
5.4. İstatistiksel Analizler.....	35
6. BULGULAR.....	35
6.1.Genel Özellikler.....	35
6.2.Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	37
6.3. Korelasyonlar ve Regresyon Analizi.....	38
7.TARTIŞMA.....	40
8.SONUÇ.....	43
9.KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR:

17OH P: 17 Hidroksi Progesteron

AKŞ: Açlık Kan şekeri

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

A: Androstenodion

AT III: Antitrombin III

BMI: Body Mass İndex - Vücut kütle indeksi

DHEA: Dehidroepiandosteron

DHEAS: Dehidroepiandosteron Sülfat

E₂ : Östradiol

E₁: Östron

EGF: Epidermal Growth Faktör

FG: Ferimann Galloway Skoru

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GH: Growt Hormon – Büyüme Hormonu

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

GDF-9: Growth Diferansiyasyon Faktör-9

HDL: High Density Lipoprotein - Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA: Human Lökosit Antijen

HOMA-IR : Homeostasis model assesment

IUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği

IGF-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi
İKH: İskemik Kalp Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Low Density Lipoprotein - Düşük dansiteli lipoprotein
LH: Luteinleştirici Hormon
MDA: Malondialdehit
MTHFR: Metilen Tetrafolat Redüktaz
NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
ODGF: Oocyte Derived Growth Faktör
PANDER: Pancreatic Derived Factor
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKO: Polikistik Over
PKOS: Polikistik Over Sendromu
PSA: Prostat spesifik antijen
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
T: Testosteron
TG: Trigliserid
TGF- beta: Transforming Growth Faktör-beta
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
USG: Ultrasonografi
VLDL: Very Low Density Lipoprotein - Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHR: Waist-hip ratio - Bel/ kalça oranı

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda PANDER ve MDA Düzeylerinin İncelenmesi

Dr. Ümit ÇABUŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) insülin direnci, dislipidemi, sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi metabolik bozukluklarla birliktelik gösterir. Polikistik over sendromlu hastalarda gelişebilen DM etiyojisine yönelik oksidatif stresin ve pankreas hücrelerinde meydana gelebilecek hasarlanmanın rolünü araştırdık. Pankreas hücrelerindeki yıkımı belirlemek için Pancreatic Derived Factor (PANDER veya FAM3B) ve oksidatif stres parametresi olarak ta malondialdehit (MDA) kullanıldı. Yaş aralığı 18-38 olan 27 PKOS'lu hasta çalışma grubu olarak, 24 sağlıklı kadın ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Demografik verileri, antropometrik ölçümleri, hormonal ve metabolik profilleri, serum PANDER ve MDA düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında serum MDA ve PANDER değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. PKOS'lu grupta açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı HOMA-IR düzeyleri ile FAI ($r = 0,50$ $p = 0,0001$), HOMA-IR düzeyleri ile BMI ($r = 0,55$ $p = 0,0001$) ve HOMA-IR düzeyleri ile TG ($r = 0,35$ $p = 0,013$) arasında pozitif ilişki saptandı. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak artmış FAI ve serum total testosteron düzeyleri ile azalmış olan SHBG düzeyleri tespit edildi. Yaptığımız çalışmada Polikistik Over Sendromlu hastalarda gelişen DM un etiyojisinde oksidatif stres etkisi ve insülin sekresyonu yapan hücrelerde hasarlanma olmadığı ortaya konmuştur. Daha doğru bir yorum için uzun süreli, randomize ve kontrollü klinik çalışmaların yanı sıra moleküler araştırmalara da ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, PKOS, Pander, Malondialdehit

SUMMARY

The evaluation of serum PANDER and MDA levels in women with Polycystic Ovarian Syndrome

Dr. Ümit ÇABUŞ

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with metabolic derangements including insulin resistance, dyslipidemia, systemic inflammation and endothelial dysfunction. In this study we investigated the role of oxidative stress and pancreatic cell damage as possible factors in development of DM in PCOS. Pancreatic Derived Factor (PANDER) and Malondialdehyde (MDA) were used as markers of pancreatic cell damage and oxidative stress, respectively. 27 patients with PCOS and 24 healthy women as control group ages of whom ranging between 18-38 were included in the study. Demographic data, antropometric measurements, hormonal and metabolic status, serum MDA and PANDER levels were evaluated. Serum MDA and PANDER levels did not differ significantly between the study and control groups. Significantly higher serum fasting glucose, insulin levels and HOMA-IR values were observed in women with PCOS in our study. Positive correlations were observed between HOMA-IR and FAI, BMI ,TG levels ($r = 0,50$ $p = 0,0001$, $r = 0,55$ $p = 0,0001$, $r = 0,35$ $p = 0,013$, respectively). The patients with PCOS had considerably higher FAI and serum total testosterone levels than healthy subjects, while significantly lower serum SHBG concentrations were determined. Our study demonstrated that oxidative stress and pancreatic cell damage has no role in the etiology of DM in PCOS. However, in terms of PANDER activity, randomized, case-controlled, long-term studies are needed in PCOS, especially in molecular basis.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, PCOS, PANDER, malondialdehyde

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Teka Hücresinde Androjen Sentezi Basamakları.....	12
Şekil 2: İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin PKOS taki Rolü_.....	14
Şekil 3: Modifiye Ferriman Gallwey Hırşutizm Skalası.....	22

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : PKOS Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 2: PKOS lu Olguların Değerlendirilmesi.....	26
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri.....	36
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri	37
Tablo 5 : HOMA-IR Parametresinin Bağımlı Değişken Olarak Değerlendirildiği Multiple Regresyon Analizi	39

1.AMAÇ VE GİRİŞ:

Polikistik over sendromu (PKOS), etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir sendromdur.PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda görülme prevalansındaki yükseklik nedeniyle (% 6-7) (1) , jinekologların ve endokrinologların ilgisini çekmektedir.Bu sendromun, primer bir ovaryan fonksiyonel bozukluk olduğu kabul edilmiş ve bu hastalık tablosunu oluşturan neden veya nedenler konusunda, birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür.Bu teoriler: hipotalamus – hipofiz – over aksının normal ilişki ve işleyişinin bozulması, over içi büyüme faktörlerinde değişiklik ve bozukluklar ve insülin direnci şeklinde sıralanabilir.Aynı zamanda aynı aile bireylerinde PKOS prevalansının yüksek olması genetik nedenleri de düşündürmektedir; ama sayılan bu nedenlerin PKOS oluşumuna nasıl yol açtığı henüz bilinmemektedir.

Polikistik over sendromu;anovulasyon, amenore, oligomenore, menstrüel düzensizlikler, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsutizm gibi birçok klinik bulgusu olan bir sağlık problemidir. Daha ciddi uzun dönemli riskleri ise, infertilite, endometriyal hiperplazi,endometrium kanseri, dislipidemi, koroner arter hastalığı ve olası meme kanseri gelişme riskidir. Günümüzde, bu hastalıkta hiperinsülineminin rolü ve hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin kardiyovasküler hastalıklar ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişimi riskine olan katkısı üzerinde durulmakta ve bu konuda çeşitli çalışmalar yürütülmektedir.(2)

PKOS infertiliteye neden olduğu gibi, PKOS'lu kadınların gebelikleri sırasında erken gebelik kaybı, gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinde de artış mevcuttur (3). PKOS'un patofizyolojisi, çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS; birkaç sistemin bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalık olarak düşünülebilir.

PKOS patofizyolojisindeki teorilerden günümüzde en gözde olanı insülin direncidir. Bu konuda yapılan moleküler ve klinik çalışmalar sayesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir; ancak halen aydınlatılmamış bazı noktalar bulunmaktadır. PKOS'un patofizyolojinde altta yatan ana sebebin insülin direnci olduğu kabul edilebilir; ancak bu insülin direncinin nedeni bilinmemektedir. İnsülin direncinin her olguda gösterilememesi de PKOS patofizyolojisini aydınlatmada, yetersizliğe yol açmaktadır. PKOS prevalansı oldukça yüksek olup, bu teoriye göre insülin direnci prevalansının da yüksek olması beklenmektedir. Bu konuda ekonomik nedenler gözetilerek, bütün olguların mı, yoksa belirli bir fenotipe sahip olan olguların mı taranması gerektiği tartışmalıdır. PKOS'ta koruyucu bir tedavi uygulanmasının, rutin klinik programa girmesi ise, diğer bir tartışma konusudur.

PKOS patogenezinde insülin direnci ve hiperinsülinizm bu kadar kritik bir role sahipken, insülin direnci PKOS'lu hastaların yalnızca %30-60'ında saptanabilmektedir. Tersine insülin direnci ve hiperinsülinemi olan her olguda PKOS olmamaktadır. PKOS'lu olguların hepsinde insülin direnci ve hiperinsülinizmin gösterilememesi, insülin direncinin PKOS oluşumundaki tek etken olmaması veya aslında var olan insülin direncinin saptanamaması olabilir. Bu durum, teorik olarak, hem insülin direncine neden olan, hem de kompensatuar hiperinsülinizm olmasını engelleyen bir neden veya 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 β -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.

Pankreatic-Derived Faktör (PANDER veya FAM3B), 235 amino asit içeren sitokin benzeri bir peptittir. PANDER yüksek oranda pankreasta daha az olarak prostat ve ince barsaktan eksprese olur. PANDER pankreastaki langerhans adacıklarında yer alan beta ve alfa hücrelerinin yıkım belirteci olarak kabul edilmektedir.

Tip 1 Diabetes mellitusta belirgin olarak pankreasta insülin üretimi yapan beta hücrelerinde yıkım olur. Neticesinde insülin eksikliği ve buna bağlı olarak da hiperglisemi gelişir. Polikistik over sendromlu hastalarda da pankreas adacıklarındaki alfa ve beta hücrelerinde yıkım oluşuyor olabilir. Bu yıkımı PANDER seviyelerindeki artış ile belirleyerek bu hastalarda meydana gelen insülin direnci mekanizmalarına ilave bir mekanizma gösterebiliriz.

Serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının önemli bir nedenidir, membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimine yol açar. Hücre membranı disfonksiyonu da, hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılır. Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur. Polikistik over sendromlu kadınlarda MDA (malondialdehit) seviyeleri, pankreasta oluşan oksidatif stres sonucu yıkımı gösteriyor olabilir.

Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda Pankreatic Derived Faktör (PANDER veya FAM3B) ve Malondialdehit (MDA)'nın PKOS'lu hastalarda görülen insülin rezistansı gelişiminde rol oynayabileceğini öngörmekteyiz.

Bu çalışmadaki amaç PKOS patogenezinde rol aldığı düşünülen insülin direnci ile serum Pankreatic Derived Faktör (PANDER veya FAM3B) ve Malondialdehit

(MDA) seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konulmasıdır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların bu hastalığın patogenezi açıklamada yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER :

2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU :

2.1.1 Tanım ve Tarihçe:

Polikistik Over Sendromu (PKOS), ilk olarak 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük, polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. (7,8) Stein ve Leventhal, kronik anovulasyonun %80 nedeni olarak gösterilen bu sendromlu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görmüşler ve bunun sonucunda hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu iddia etmişlerdi.

Mc Arthur, Ingersoll, Worcester 1958'de, bu tanımlanan hasta grubunda, ilk biyokimyasal bozukluk olarak idrar luteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu bulmuş; sonraki yıllarda, yüksek LH ve Testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlamıştır. (7,11,12)

Yen 1980'de, polikistik over görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu söylemiş ve serum LH ve folikül stimulan hormon (FSH) oranının, LH lehine bozulması, 1980'li yıllarda tanıda kullanılmaya başlanmıştır(11,12). Daha sonraki yıllarda, polikistik over sendromunun, metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir (2,9,10).

Periferik aromatisasyon sonucunda, Östron (E1) / Östradiol (E2) oranının, E1 lehine arttığı tespit edilmiş (7,11,12) ve bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmiştir(7,11). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) 1990 yılındaki PKOS konferansında, PKOS tanısı için

spesifik kriterler kabul edilmiştir.

Tablo 1. PKOS tanı kriterleri

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) Kriterleri[13]

Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir

- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Kronik anovülasyon
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

2003 ASRM/ESHRE Kriterleri [21,22]

Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması

- Oligo-veya anovülasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler

2006 Androgen Excess Society Kriterleri (AES) (23)

Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir:

- Hiperandrojenizm (Hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)
- Ovaryan disfonksiyon (Oligo-anovülasyon ve/veya polikistik overler)
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

ASRM/ESHRE: The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction an Embryology

NIH'nin PKOS tanısı için belirlediği kriterler önem sırasına göre (a) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, (b) kronik anovülasyon, (c) bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması, olarak sıralanmaktadır.(13) Bu tanıma

göre hastada polikistik over görünümü olabilir; fakat bu diagnostik bir kriter değildir. NIH kriterlerine göre üç fenotipten bahsedilir: (a) hirsutizm, hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon, (b) hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon (c) hirsutizm ve oligo-ovulasyon. NIH tanımlamasında ultrasonun yeri yoktur; çünkü o yıllarda ultrasonografi Kuzey Amerika'da yaygın kullanım alanına sahip değildi. (14) NIH kriterlerinde, her bir kriter, yeterince açık bir şekilde tanımlanmamıştır; ancak yine de, bu kriterleri daha sonra temel alan büyük çalışmalar sayesinde hastalığın gerçek prevalansı (15–16), insülin direnci (15, 17, 18) ile ilişkisi ve bu kadınlarda ileri yaşlarda Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) (19, 20) gelişme riski olduğu gibi bilgiler, elde edilebilmiştir.

1990 yılındaki NIH kriterleri, PKOS'un tanısı ve önemi konusunda atılmış ilk büyük adım olmuş ve bu tarihten sonra yapılan çok merkezli çalışmalar için bir başlangıç noktası oluşturmuştur. Bu tarihten sonra yapılan uluslararası kongrelerde, PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümle ortaya çıkabileceği görüşü hakim olmaya başlamıştır. (21) Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da, The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE), PCOS tanımını yeniden düzenlemiş ve genişletmiştir. Rotterdam'da alınan kararlara göre; PKOS'un primer olarak, overin disfonksiyonu olduğu ve hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinin bu sendromun kardinal özelliklerini oluşturduğu kabul edilmiştir. Bu toplantıda PKOS, primer olarak overin disfonksiyonu nedeniyle oluşan, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler: Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri ve ultrasonografide en azından bir overde polikistik over görünümü olması olarak belirtilmektedir (21, 22). PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS bir sendrom olarak kabul edilmiştir. İnsülin direnci ve yüksek LH seviyeleri bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS'un Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili

olduğu ayrıca belirtilmiştir (21). 2003 yılında PKOS tanımının genişletilmesi ile (a) ovulasyon bozukluğu olmadan, polikistik overler ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı (b) klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı olmadan, polikistik overler ile birlikte ovulatuvar bozukluk gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıkmıştır.

Klinik spektrumun genişlemesi sonucunda yapılan çalışmalar, klinik pratik ve uzun dönem hasta takibinde farklı yaklaşımları da beraberinde getirmiştir ve bu durum bazı klinisyenler tarafından, özellikle hasta populasyonundaki heterojenite nedeniyle dezavantajlı bulunmuştur.

2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanımının daha doğru bir şekilde yapılmasının gerektiği dşnlmş ve 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) kriterleri yayımlanmıştır (23). AES, literatürdeki PKOS konusunda uzman olan klinisyenlerin yayımlanmış bütün çalışmalarını derleyerek PKOS'un epidemiyolojisi ve fenotipik etkilerini araştırmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda, PKOS'un primer olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmıştır. Bu kriterlere göre 1990 yılı NIH fenotiplerine ek olarak bir fenotip (ovulasyon disfonksiyon olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklenmiş olup, bu hafif PKOS olarak adlandırılmıştır. Çünkü bu olgularda, tam PKOS karakterli olgulara göre uzun dönem reproduktif ve metabolik etkilerinin olmayabileceği vurgulanmıştır. Fakat bu olguları içeren uzun dönem çalışmaların olmadığı da ayrıca belirtilmiştir. Bunun yanında hiperandrojenizm olmadan polikistik overler ile ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınların metabolik açıdan morbidite riski olup olmadığı da açık değildir. Çünkü polikistik over görünümü PKOS'lu hastalarda insülin direncini predikte etmemektedir (24).

Üreme dönemindeki kadınlar morfolojik ve hormonal kriterler ile değerlendirildiğinde PKOS prevalansı % 6-8 arasındadır (1). USG' de yalnızca

polikistik over (PKO) görünümünün olması, klinik bulguların ve serum androjen seviyesinin normal olduğu durumlarda teşhis için yeterli değildir. PKO; Adams ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi USG ile stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümünü ifade etmektedir. (27) Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı ile ilgili bazı çalışmalarda bu oran %17-23 oranında bildirilmiştir. USG' de polikistik over görünümü androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Anovulatar kadınlarda PKO görülme sıklığı %75'tir (25,26). Düzenli adet gören kadınların ise % 25'inde ultrasonografik incelemelerinde PKO saptanabilmektedir. (11)

2.1.2. PKOS'un Patofizyolojisi

PKOS'un patofizyolojisi, eldeki pekçok klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince aydınlatılabilmiş değildir. PKOS birkaç sistemin hatalı işleyişinin etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak yorumlanmaktadır.

Bu sistemler;

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2- İntraovarian faktörler
- 3- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 4- Abartılmış adrenarş
- 5- Genetik faktörler
- 6- Obezite
- 7- Anormal granüloza hücreleri
- 8- Enzimatik defektler'dir.

2. 1. 2. 1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

PKOS olgularında, anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. LH seviyelerinde % 35 oranında artış görülür. Bu artış, hipotalamik bir defekt olarak, GnRH puls jeneratorünün maksimum hızla çalışmasına bağlıdır. LH puls frekansındaki artış, PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PKOS'da yüksek LH seviyeleri, teka hücrelerinden aşırı androjen sentezine neden olur ve sonuç olarak ovaryan androjenlerde artış meydana gelir.

Teka hücreleri tarafından çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezlenir. Bu androjenler, granuloza hücrelerinde, FSH etkisi ile aromatzasyon sonucu östron ve östradiole dönüştürülürler. Aşırı LH artışı, teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovuluar sikluslarda gözlemlenen kronik östradiol yüksekliği, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığına arttırarak LH' nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Olguların çoğunda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitudunun artması ile ilişkili olabilir (7,11,12,33).

2. 1. 2. 2. İntroovaryan faktörler

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojenlere dönüştürülür; yüksek konsantrasyonlarda ise aromatzasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest östradiol ve androstenedion' un, periferik dönüşümünden oluşan östron' un oluşturduğu negatif feed-back etki ile FSH düzeyinde düşme gözlenir. PKOS'lu hastalarda FSH'nin tam baskılanamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmaktadır, fakat foliküller tam maturasyon ve dolayısıyla ovulasyon safhasına ulaşamazlar. (7)

Folikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin, östrojen hakimiyetine dönüştürülememesi, oositlerde yeterli maturasyon olmasını engeller. Granulaza hücrelerinde bazal ve FSH ile stimule edilmiş aromataz aktivitesinin normal

olması fakat aromatisasyonunu olmaması, bu konuda çeşitli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. (11)

Foliküller 2-8 mm çapında kalıp, birkaç ay over dokusunda varlıklarını devam ettirirler. Bu foliküller atreziye uğrarken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi süreci, ovaryan stromal dokuyu artırır. Stromal dokudaki artış ise LH uyarısını ve dolayısıyla androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesinde artış, normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atreziyi indüklemektedir.(12)

Erken foliküler fazda, polikistik over sendromunda, küçük preantral ve antral folikül populasyonu artmıştır. Endokrin kontrol altında olmayan bu dönemde, otokrin ve parakrin faktörlerin rolü vardır. IGF-1, Aktivin, Epidermal Growth Faktör (EGF), Transforming Growth Faktör-beta (TGF- beta), Growth Diferansiyasyon Faktör-9 (GDF-9), Oocyte Derived Growth Faktör (ODGF) gibi pekçok faktörün bu fazı etkilediği düşünülmektedir. (11,12)

PKOS'ta, antral foliküler dönemdeki steroidogenez, normal populasyondaki kadınlarla benzerlik göstermekte olup, artmış aromataz aktivitesi ve progesteron üretimi vardır. (2) Bununla birlikte, anovuluar PKOS'lu kadınlarda, orta büyüklükteki antral foliküllerde, daha fazla östradiol üretimi vardır. Ovuluar olan polikistik overde ise normal üretim olur. (13)

Overlerdeki stromal dokunun cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon ile azaltılması, normal ovuluar siklusları geri döndürebilmektedir (7,11)

2. 1. 2. 3. İnsülin rezistansı ve Hiperinsülinemi

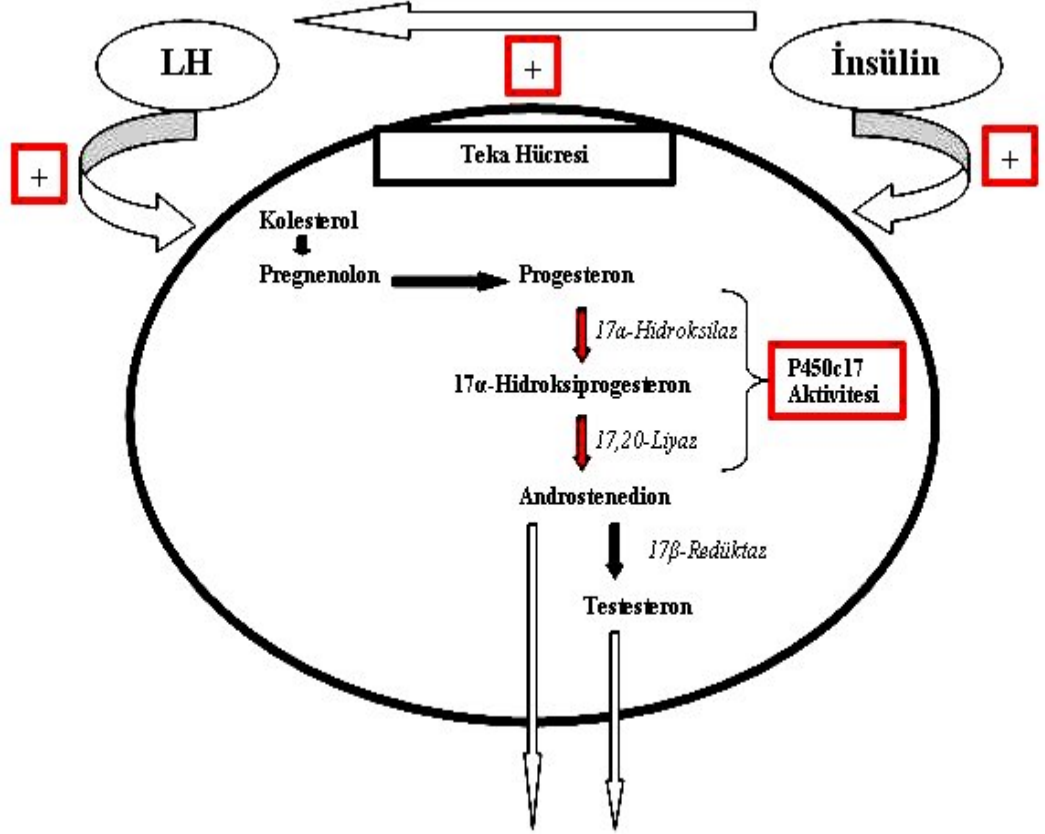
Obez PKOS'lu kadınların % 75' inde, non-obez PKOS' lu kadınların ise % 30'unda, hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanmaktadır. (34) İnsülin direncinin oluşum mekanizması, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör düzeyde defekt gelişmesi, reseptöre karşı antikor oluşumu veya insülin etkisine karşı inhibitörlerin varlığı ile açıklanmaktadır.(12)

PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda pankreatik beta hücre defektine ilave olarak, hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (11).

İnsülin reseptör fosforilasyon regülasyonundaki genetik anormalliklerin, insülin bağımlı olmayan serin fosforilasyonunda artmaya, insülin bağımlı tirozin fosforilasyonunda azalmaya, postreseptör sinyal iletiminde bozukluğa ve sonuçta insülin duyarlılığında azalmaya ve hiperinsülinizme yol açtığı belirtilmektedir. (36,37)

Ovulatuar veya anovulatuar PKOS'lu kadınların teka hücrelerinden P450c17 aktivite artışına sekonder olarak androjen sentezi artmıştır. P450c17, androjen sentezinde anahtar enzim rolü (hız kısıtlayıcı basamak) oynamaktadır. Ovaryen sitokrom P450c17' nin, hem 17 α -hidroksilaz hem de 17,20-liyaz aktivitesi vardır. PKOS'da, bu enzimin aktivite artışına sekonder olarak progesterondan 17 α -hidroksiprogesteron sentezi artmıştır. Bu enzimin regülasyonu serin fosforilasyon ile düzenlenmektedir. P450c17'nin serin hiperfosforilasyonu, enzimin 17,20-liyaz aktivitesinde artış oluşturmakta ve bu da aşırı androjen üretimine yol açmaktadır. (38,39) Serin fosforilasyonundaki aşırılık insülin reseptörünü de hedef almakta ve insülin-reseptör sinyalinde azalmaya yol açmaktadır. Bu bir genetik defekt olup, tek bir nedenden dolayı PKOS'ta hem insülin direncini hem de hiperandrojenizmi açıklayabilmektedir (38,40). Fakat fibroblastlar üzerinde yapılan bir çalışmada hiperfosforilasyona yol açan tek bir anormal kinaz saptanamamıştır. (41) Ek olarak PKOS'lu olgulardaki hiperinsülinizmin metformin ile düzeltilmesi, overyan sitokrom P450c17 aktivitesinde azalmaya yol açmakta ve androjen seviyelerinin azalmasını sağlamaktadır. (42)

Teka hücrelerindeki androjen sentezi şekil 1’de şematik olarak özetlenmiştir.



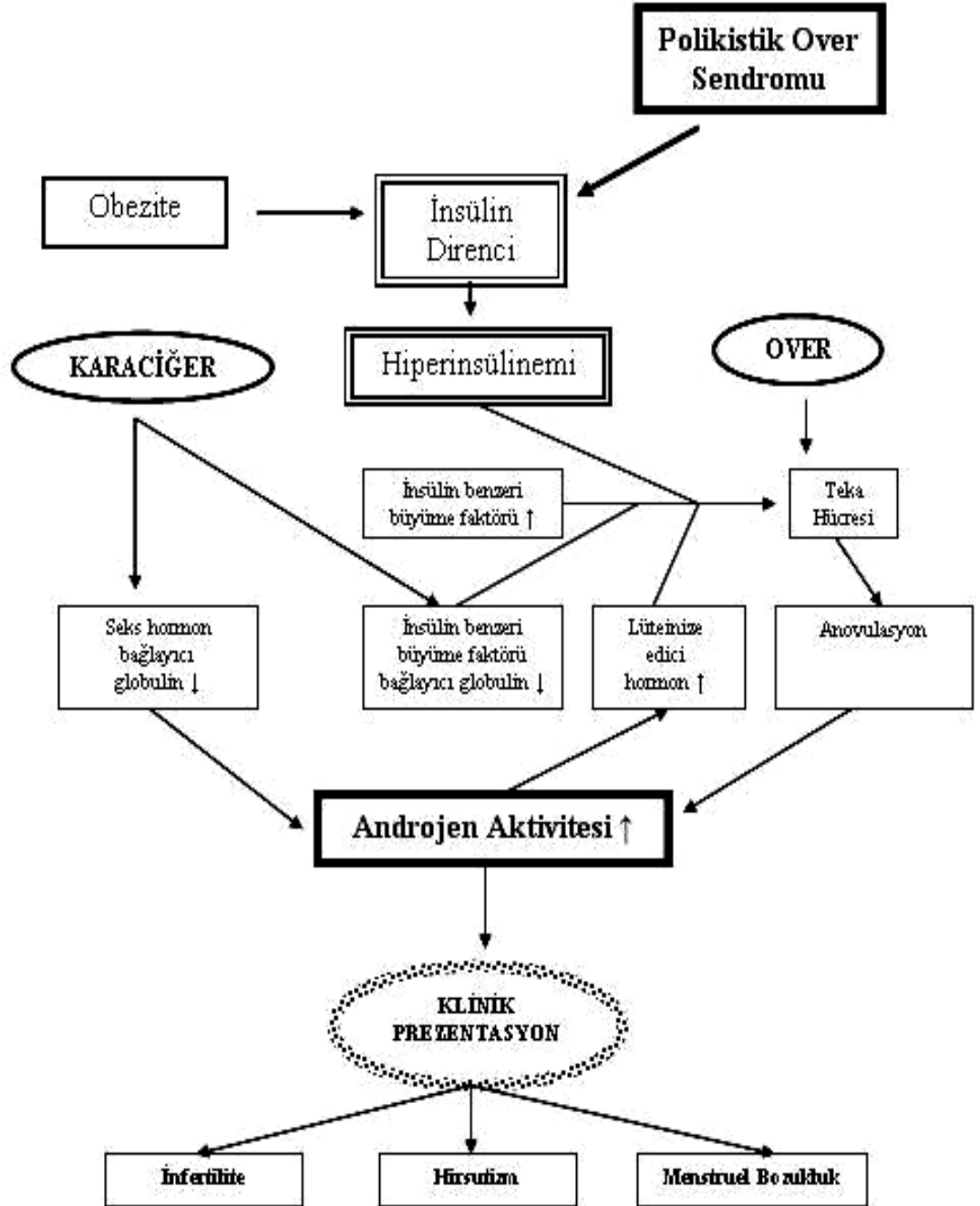
Şekil 1- Teka hücresinde Androjen Sentezi Basamakları

Overde sentezlenen androjen miktarı foliküler gelişim için çok önemlidir; ve normal koşullarda bu sentez dengeli bir regülasyonla sağlanmaktadır. PKOS ‘da bu regülasyon bozulmakta ve fazla olan androjenler foliküler atreziye yol açmaktadır. Kompensatuar hiperinsülinizmin, LH’nın etkisini arttırdığı, LH’nın da teka hücrelerinde steroidojenik enzim upregülasyonu yaparak androjen biyosentezini arttırdığı düşünülmektedir (43,44).

Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -1 sentezinde değişiklik yaparak anormal lokal steroidogeneze de yol açmaktadır. Hiperinsülinizmin hem LH'yi arttırıp hem de overin stromal hücrelerine direkt etki ederek kanda serbest androjen seviyelerini arttırması, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmaya yol açmaktadır. (43) İnsülin rezistansı, bir proteinaz inhibitörü olan overyan plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI -1) üzerine direkt olarak stimülatör etki göstererek, foliküler büyüme ve rüptürün anormal gelişime yol açabilmektedir (45). Fakat bu etki açısından normal veya anovulatar polikistik overlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak hiperinsülinemi, androjen yüksekliğine yol açmakta, ve hiperandrojenizm de foliküler gelişmeyi bozmakta ve apopitozisi engellemektedir. (46)

PKOS oluşumunda rol oynayan diğer faktör veya faktörler de insülin ile yakından ilişkilidir. Çünkü tipik PKOS'lu olgularda, insülin direnci gösterilemese bile, insülin duyarlılaştırıcı ilaçların (metformin, rosiglitazon) tedavide kullanımları, androjen seviyelerinde ve ovulasyonda iyileşme sağlamaktadır. (47,48)

Şekil 2’de, insülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS’taki rolü görülmektedir.



Şekil 2. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS’taki rolü

2. 1. 2. 4. Abartılı Adrenarş

PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası ACTH stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu adrenarjik aktivite artışına bağlı olarak, P450 c 17 geniyle kodlanan 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktiviteleri artar. Bu durum, androjenlerde artışa neden olur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini arttırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığı artarak, LH'nin pulsatil salınımı artar. FSH salınımı negatif feed-back ile azalır. (35)

Pubertede, fizyolojik olarak açlık ve glukoz ile stimüle edilmiş insülin seviyeleri yüksektir ve insülin duyarlılığı azalır. Bu durum, periferik glukoz metabolizması ile ilişkilidir; artan ve azalan çeşitli büyüme faktörlerine bağlıdır. Puberte sonrası, bu durum, hızlıca normale döner. Bazı hastalarda genetik ve çevresel faktörlerin katkısı ile bu durumun devam etmesi, polikistik over sendromu gelişimine katkıda bulunabilir. Hiperinsülinizm, normal pubertenin her döneminde vardır. İnsülin, insülin reseptörleri veya IGF-1 reseptörleri aracılığıyla, overyan androjen üretimini ve teka hücrelerinin LH'ya yanıtını arttırır.(36)

2. 1. 2. 5. Genetik faktörler

PKOS'ta ailesel geçiş olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada Human Lökosit Antijen (HLA) Drw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (49). Başka bir çalışmada ise PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (50).

2. 1. 2. 6. Obezite

PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir. Olguların çoğunda menstruel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'da görülen obezite android tiptedir. Karın duvarında,visseral mezenterik bölgelerde yağ

dokusu birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan, metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (7,11,28).

Zayıf PKOS'lularda serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyleri, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granuloza hücrelerinde GH reseptörleri bulunur . GH ve FSH, IGF-1 sentezini arttırır ve sonuç olarak teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (28).

2. 1. 2. 7. Anormal Granuloza Hücreleri

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, PKOS olgularında ovaryan foliküllerin yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granuloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır. (51)

2. 1. 2. 8. Enzimatik Defektler

Androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin varlığı, ovarian teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda saptanmıştır. (32)

2. 1. 3 Prevalans:

Polikistik over sendromu; anovulasyon ve hirsutizmin en sık rastlanan sebebi olarak bilindiği halde, bu grup hastalarda PKOS prevalansının araştırıldığı yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

PKOS, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülmektedir. Bu hastaların %50-65'i obezdir, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda insülin bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur. (52)

Ultrasonografik olarak polikistik overlerin, adet düzensizliği olmadan görülmesi önemli bir bulgudur.

1. Düzenli adet gören kadınlarda morfolojik olarak polikistik over oluşumu, PKO görüntüsünün basit bir şekilde kronik anovulasyon sonucu geliştiği düşüncesine karşı bir bulgudur.

2. Bu hastalarda morfolojik ve biyokimyasal bulguların adet düzensizliği ve anovulasyon olan hastalarla benzerlik göstermesi, adet düzensizliği olmadan hirsutizm olması, altta yatan aynı sebebe bağlı değişik klinik prezentasyonlar olabileceğini düşündürmektedir.

3. Klinik olarak sadece hirsutizmi olan kadınlara, idyopatik hirsutizm tanısı konmasına karşı bir göstergedir.

Hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PKO sık görülmektedir. Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG'de PKO saptanan hastaları PKOS'lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır. (13,53) Anovulasyonu olan bir hasta grubunun uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir; dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenizmi olan ve USG'de PKO saptanan hastaları PKOS'un bir varyantı olarak kabul etmek mümkündür. Bu kadınlarda polikistik overlerin, infertilite ve genel morbidite üzerindeki etkisi hala araştırma konusudur.

2.1.4. PKOS Patolojisi

Polikistik over, makroskopik olarak normal over büyüklüğünün yaklaşık olarak 2-5 katı kadardır. Over dokusu, beyaz bir kapsülle çevrilidir. Normal over dokusu ile kıyaslandığında, aynı sayıda primordial follikül vardır; ancak gelişen ve atreziye giden follikül sayısı iki kat artmıştır. Mikroskopik incelemede, yüzeyel korteks fibrotik ve hiposellülerdir. Atrofik foliküller yanında, luteinize

teka interna içeren folliküllerin de sayısı artmıştır. (54) Tunica kalınlığı 1/2, kortikal stroma 1/3, subkortikal stroma ise 5 kat artmıştır. Stromadaki artış, teka hücre hiperplazisi ve aşırı follikül atrezisine bağlıdır.

Hipertekozis; over stromasındaki dağınık yerleşimli, luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları ile karakterizedir. Polikistik overlerde görülen histolojik bulgular hipertekoziste de görülür. Hipertekozisin de sürekli anovulasyon sonucu gerçekleştiği, ancak bu olayın PKOS'la kıyaslandığında hipertekoziste daha şiddetli seyrettiği söylenebilir. İnsüline karşı olan direnç de hipertekozis derecesiyle ilişkilidir (56).

2.1.5. PKOS'un Klinik Değerlendirilmesi

PKOS'lu hastalarda, peripubertal başlayan menstruel düzensizlik sıklıkla görülen bulgulardan biridir. Klinikte oligomenore, amenore şeklinde görülebilir. Oligomenore ve amenore görülme oranı % 80'ler civarındadır. % 30 hastada ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelir. % 20 hasta ise düzenli adet görebilmektedir.

PKOS'da hirsutizm % 70 oranında görülür. Hiperandrojenemi yanında genetik olarak kıl foliküllerinin androjen duyarlılığında artma mevcuttur. Obez kadınlarda bu bulgular daha sıktır. PKOS'lu hastaların % 30' unda kistik akne, % 10' unda alopesi görülmektedir. Virilizasyon PKOS' da nadir olarak görülür; ancak varlığında ovarian veya adrenal tümörler, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), eksojen androjen alımı veya hipertekozis düşünülmelidir. (7, 28)

PKOS'da % 50 oranında android tipte obezite saptanır. Android obezitedeki yağ dokusu, metabolik olarak aktiftir. Obez PKOS'lularda; genel olarak, insülin yüksekliği, LH, SHBG, IGFBP-1 düşüklüğü tespit edilir. (7, 29)

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovulasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*

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

* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

PKOS'lu olguların % 40-70'inde infertilite problemi mevcuttur. İnfertilite probleminin ana nedeni kronik anovulasyondur. Bu olgularda görülen spontan abortus oranındaki artışın nedeninin ise, artmış LH düzeylerinin oosit üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.(7, 30)

PKOS' da % 10 oranında galaktore görülür, hiperprolaktinemi ile beraber seyreden glukoz intoleransı ile hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk kez 1921'de Archard'ın sakallı, diabetik bir kadın sunması ile gösterilmiştir. PKOS ile insülin rezistansı arasındaki ilişki ortaya konmuş olup, insülin direnci daha çok obez PKOS' lularda tespit edilmektedir. Bu hastalarda, 40'lı yaşlarında % 20-40 oranında tip 2 diabetes mellitus gelişmektedir. (7, 31,32)

PKOS'lu hastalar, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve endometrial karsinom için uzun dönem sağlık riskleri taşır. PKOS'lu hastalarda akantozis nigrikans da normal popülasyona göre daha sık görülür.

2. 1. 5. 1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri

Overlerde periferik yerleşimli küçük kistlerin inci kolyesi benzeri dizilimleri, polikistik over görünümünü oluşturmaktadır. Bu kistler aslında gerçek birer kist olmayıp, immatür veya atrofik foliküllerdir. Bu foliküllerin çevrelediği stroma ise kalın ve ekojen görünümdedir. Bu bahsedilen ultrasonografik görünümler, temelinde polikistik over (PKO) tanısı için objektif tanı kriterleri olmuştur. Bu kriterler her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış overyan volüm (>10 ml.) olarak tanımlanmıştır. Overyan volüm aynı zamanda overyan stroma kalınlığını da yansıtacağından subjektif bir tanımlama olan overyan stromanın kalın ve/veya hiperekojen görünümü bu kriterler içine alınmamıştır. Aynı zamanda overlerden birinin bu kriterleri sağlaması Polikistik Over (PKO) demek için yeterlidir . Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant folikül (>10 mm.) veya korpus luteum saptanırsa inceleme bir sonraki sıklusa bırakılmalıdır. (21,22)

Rotterdam PKOS çalışma grubu bu kriterleri yayınladığında bir takım öneriler de sunmuştur. Bunlar: ultrasonografinin deneyimli kişiler tarafından yapılması, obez olgularda transvaginal ultrasonun seçilmesi, regüler mens gören kadınlarda siklusun 3.-5. günlerinde, oligo- ameneroik kadınlarda rastgele veya progesterinle indüklenmiş çekilme kanamasının 3.-5. gününde ultrasonun yapılması, over volümünün $(0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık})$ formülüyle hesaplanması, folikül sayısının overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde hesaplanması, 10 mm.den küçük folikül denildiğinde her iki kesitten alınan ölçümün ortalamasının 10 mm.den küçük olmasıdır. (21,22) Ultrasonografinin bu olguların endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesine fırsat vermesi diğer bir avantajını oluşturmaktadır. (57)

Histopatolojik incelemelerde saptanan polikistik overlerde artmış sayıda folikül, iç teka hücre katmanında artmış hipertrofi ve lüteinizasyon, kalınlaşmış ovaryan tunika gibi bulguların ultrasonografik kriterlerle iyi bir şekilde korele olduğu da kanıtlanmıştır. (58)

Ultrasonografik olarak polikistik overlerin multikistik overlerle ayrımı önemlidir. Bir overde normal ekojeniteye sahip stroma ile birlikte 4-10 mm arası 6 veya daha fazla folikül bulunması multikistik over olarak tanımlanmaktadır. (58) Multikistik over yerine multifoliküler over terimini kullanmanın daha doğru olduğu belirtilmektedir. Multifoliküler overler, karakteristik olarak puberte çağındaki veya hipotalamik amenorenin düzelme safhasındaki kadınlarda görülmektedir. (58)

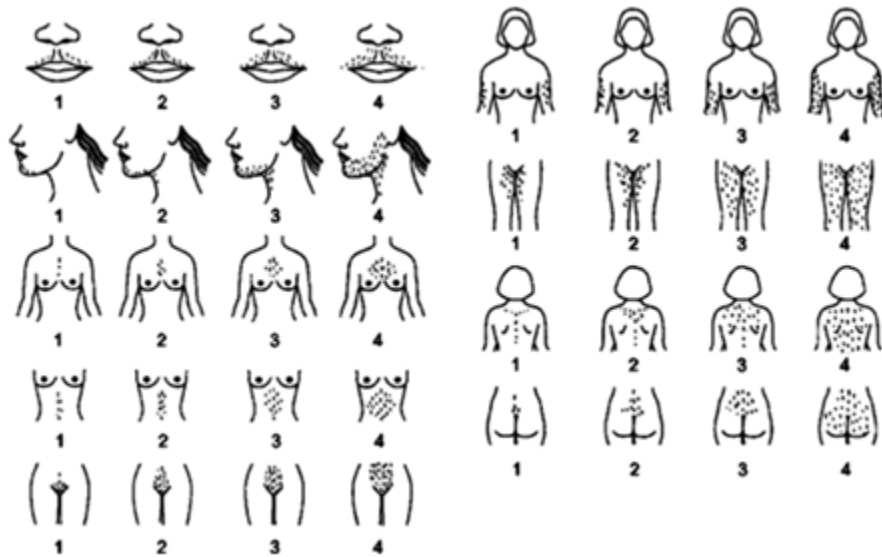
2. 1. 5. 2. Klinik Hiperandrojenizm

Üç tip kıl bulunmaktadır. Bunlardan ilki lanugo olup, erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. İkinci tip olan vellus, yumuşak, kısa ve non-pigmentedir. Üçüncüsü ise terminal tip olup vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. Androjenler, (T ve DHT) vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümünden sorumludur.

Hirsutizm kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artış olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur. (59) Hirsutizm, klinisyenlerce çoğu zaman standart skorlama sistemi kullanmadan, subjektif olarak değerlendirilmektedir. (21, 22, 59) Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi hirsutizmin daha objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamak için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. (60) Bu skorlama sistemine göre, vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir. (maksimum puan 44) Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi kullanılmakta; ve çoğu yazara göre, normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir. (61) Geniş popülasyonları içeren standart değerlerin halen saptanmamış olması ve çoğu olgunun değerlendirme öncesinde tedavi almış olması, hirsutizm tedavisine yaklaşımdaki temel sorunları oluşturmaktadır. (21,22)

Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi zorunludur. Bu

nedenler: hipertekozis, non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH), Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, akromegali, hiperprolaktinemi, over veya adrenal kaynaklı androjen sekrete eden tümörler olarak sıralanabilir. Androjen sekrete eden tümörlerin hirsut kadınlardaki prevalansı oldukça düşük olup % 0.5'tür. (61) Tüm bu nedenlerin dışlanması için bazı görüntüleme yöntemlerinin ve laboratuvar testlerinin yapılması gerekebilir. Hipertekozis için ultrasonografide folikül formasyonu oluşturmayan büyük bir overin görülmesi önemli olabilir. Adrenal bir neoplaziden şüpheleniliyorsa bilgisayarlı tomografi istenmelidir. Yine hirsutizmin aile içi birikimi bize PKOS veya NKAH'yi düşündürmelidir. NKAH'nin dışlanması için foliküler fazda 17 hidrokspirogesteron bakılması faydalı olabilir. Cushing Sendromu düşünülen olgularda, (Aydede yüz, buffalo hörgücü, santral obezite, proksimal kas güçsüzlüğü, vs olan) 24 saatlik idrarda serbest kortizol bakmak gerekir. Bu olgularda tiroid stimule edici hormon ve özellikle adet düzensizliği de olan olgularda serum prolaktin düzeyine bakmak gerekir. (61)



Şekil 3. Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi

Hirsutizmli olgularda Testosteronu (T), daha potent bir androjen olan Dihidrotestosterona (DHT) dönüştüren 5 α -redüktaz enzim aktivitesinde artış saptanmıştır. İnsülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü bu enzimin aktivitesini arttırmaktadır. (62)

Hiperandrojenizmli olgularda akne yüzde, boyunda, göğüs ve sırtta oluşabilir. Yapılan çalışmaların sonucunda, akneli olgularda androjen fazlalığı prevalansı konusunda çelişkili sonuçlar alınmıştır. (21,22) Akne ile androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAS) seviyeleri arasında yakın bir ilişkili bulunurken, hirsutizm oluşmasında çok önemli bir role sahip olan DHT ile akne oluşumu arasındaki ilişki gösterilememiştir. (61)

Androjenik alopesi, klinik hiperandrojenizmin diğer bir bulgusu olup, oligoovuluar kadınlarda androjen fazlalığının zayıf bir bulgusudur. (21,22,59,61) Cela ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, primer olarak alopesiden şikayetçi olan olguların çoğunda polikistik overler tespit edilmiştir. (63)

2. 1. 5. 3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

Her PKOS'lu olguda biyokimyasal hiperandrojenizm gösterilememektedir. Kan androjen seviyelerine bakarak androjen fazlalığına karar vermek çoğu zaman doğru olmamaktadır. Ölçümler arasındaki belirgin farklılıklar, bu durumun ana nedeni olarak düşünülmektedir. Optimal derecede karakterize edilmiş normal popülasyona ait normal değerler hakkında yeterli bilginiz halen yoktur. (21, 22, 59,61) Serbest testosteron ve serbest testosteron indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlanmıştır. (21, 22, 59,61) PKOS'lu olgularda bazen izole total testosteron veya DHEAS seviyelerinde yükseklik saptanabilmektedir. Ancak bu ölçümler daha çok fonksiyonel bir tümörün varlığını araştırmak için kullanılır. PKOS'lu olgularda hirsutizm yıllar içerisinde oluşurken, fonksiyonel bir tümör varlığında, birkaç ay içinde hızlı bir şekilde oluşmaktadır. (61) Yine total testosteron seviyelerinde bir yükseklik saptanırsa bu ölçümün tekrar edilmesinde fayda vardır.

(61) Androstenedion ölçümünün hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmekle beraber bu hormonun normal değerlerinin iyi bilinmemesi ve 21 hidroksilaz eksikliği olan NKAH'li olgularda bazen PKOS'lu olgulara göre daha yüksek olarak saptanması kullanımını kısıtlamaktadır. (21,22)

2. 1. 5. 4. Menstruel Düzensizlik

PKOS'lu olguların klinisyenlere en sık başvuru nedeni menstruel düzensizliktir. Bu durum, genellikle irregüler ovulasyon sonucunda gerçekleşen oligomenore ve amenore şeklinde karşımıza çıkar. Bu olgularda menarş yaşı gecikmemekle birlikte, ilk adetler genellikle düzensizdir. İleriki yıllarda birtakım streslere maruz kalma veya kilo alma gibi nedenlerden sonra amenore gelişebilir. (57) Obezite, periferik östrojen dönüşümünü ve insülin düzeyini artırarak LH seviyelerinde yükselmeye yol açmaktadır. (59)

Bu olgulara verilen oral kontraseptif ilaçların oluşturduğu düzenli çekilme kanamaları sayesinde klinik tablo maskelenebilir. Bununla birlikte bu ilaçların kesilmesi bir süre sonra belirtilerin tekrarlamasına neden olur. Bazen bu olgularda karşılanmamış östrojen nedeniyle çok ağır kanamalar olabilmektedir. Yine bu olgularda karşılanmamış östrojen nedeniyle oluşabilecek endometrial hiperplazi riskini göz ardı etmemek gerekir. PKOS'lu olgularda amenore olması ile serumda yüksek LH seviyesi arasında bir ilişki saptanmıştır. Bu olgularda FSH düzeyi normal veya düşük, estradiol değeri normal ve prolaktin değeri hafif yükselmiş olarak bulunmuştur. (57) Yüksek LH seviyelerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon üzerine olan olumsuz etkileri de bildirilmiştir. (64) Yüksek LH seviyeleri, gebelik hızında azalma ve düşük hızında artma ile de ilişkili bulunmuştur. (65) Bazı çalışmalarda ise yüksek LH seviyelerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon, gebelik hızı üzerine olan olumsuz etkileri gösterilememiştir. (66,67)

PKOS olgularında, menstruel siklus düzensizlikleri veya kronik oligomenore ve amenoreyi saptamak için bir yılda kaç kez spontan adet gördüğü sorgulanmalıdır. Çoğu çalışmada yılda 6, 8 gibi eşik değerlerin altındaki adet

sayısı veya 45 günden daha uzun intermenstruel intervaller kronik oligo-anovulasyon olarak kabul edilmiştir. (17, 18, 20, 24) Ancak bu olgularda uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet sonucunda sık adet görülebileceği de unutulmamalıdır.

2. 1. 5. 5. İnsülin Rezistansı

Son yıllarda klinik ve moleküler çalışmalarla PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin çok önemli bir role sahip olduğu kanıtlanmıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülinizm, teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmakta ve karaciğerden SHBG üretimini azaltmaktadır. (43) İnsülin direncini ve seviyesini azaltan konservatif yöntemlerle ve ilaçlarla PKOS'lu olguların androjen seviyelerinde azalma ve ovulatuvar fonksiyonlarında düzelme sağlanmıştır.

PKOS'lu olguların genellikle açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin değerleri normal seviyelerde saptanırken, bu olguların önemli bir kısmında glukoz tolerans testinde. Bir gece açlık sonrası, standart olarak 75 gr. glukoz kullanılmasıyla yapılan 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası (2.saat glukoz ≥ 140 mg/dl) olguların yaklaşık %40'ında bozuk glukoz toleransı saptanmıştır. (19, 20) Genç yaştaki veya zayıf PKOS'lu olgularda da glukoz intoleransı prevelansı yüksek olarak bulunmuş olsa da ailede diabetes hikayesi, yaş, obezite ve özellikle android tipte yağlanma risk faktörlerini oluşturmaktadır.(19, 20)

PKOS'lu olgularda insülin direncini saptamak için pratikte kullanılacak çok sayıda test bulunmakta olup bu testlerden, öglisemik klemp tekniği sıklıkla altın standart olarak tanımlanmaktadır; ancak bu test, kullanım kolaylığı olmadığı için kullanıma girememiştir.(59) Açlık glukoz testi ve glikolize hemoglobin ölçümünün bir değeri saptanmamıştır. (19, 20) Legro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre PKOS'lu olgularda insülin duyarlılığını saptamada açlık glukoz /açlık insülin oranının faydalı ve pratik olduğu belirtilmiştir. (18) 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT tekniği de pratik olmamakla birlikte çoğu araştırmacı tarafından kabul gören ve uygulanması önerilen yöntemdir. Bazı araştırmacılar, OGTT'ye ek olarak açlık ve 60. dakika insülin düzeylerine de bakmayı tavsiye etmektedirler.

(59) PKOS'lu olguların değerlendirilmesinde önerilen yöntemler Tablo 3'te özet olarak sunulmuştur.

Tablo 2. PKOS'lu olguların değerlendirilmesi:

<p>A) Fizik Muayene:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı:• Vücut kitle indeksi (BMI): (BMI: 25–30 = fazla kilolu, BMI>30 =obez)• Bel çevresi: (Vücut yağ dağılımını ölçmek için kullanılır ve 88 cm üzeri anormaldir.)• Hiperandrojenizm ve insülin direnci bulguları: (Hirsutizm, akne, androjenik alopesi, akantozis nigrikans.) <p>B) Laboratuvar Ölçümleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Biyokimyasal hiperandrojeneminin gösterilmesi (Total ve/veya serbest testosteron)• Hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi:<ul style="list-style-type: none">○ TSH (Tiroid disfonksiyonu ekartasyonu için)○ PRL (Hiperprolaktinemi ekartasyonu için)○ 17-Hidroksiprogesteron (NKAH ekartasyonu için. Random normal =<3–4 ng/ml, açlık sabah normal=<2 ng/ml.).○ Cushing Sendromu'nu düşündürecek bulgular varsa; (24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi)• Metabolik ölçümler<ul style="list-style-type: none">○ 2 saatlik OGTT:<ul style="list-style-type: none">⌚ <i>açlık glukoz:</i> <110mg/dl=normal, 110-125mg/dl=açlık glukoz intoleransı, >126mg/dl=tip 2 diyabet⌚ <i>2 saatlik glukoz:</i> <140mg/dl=normal, 140–199 mg/dl= bozulmuş glukoz toleransı, >200 mg/dl=tip 2 diyabet○ Açlık lipid ve lipoprotein düzeyleri (Total kolesterol, HDL, trigliserid) <p>C) Ultrasonografi</p> <ul style="list-style-type: none">• Polikistik overlerin görülmesi• Ovulasyon indüksiyonu öncesinde bazal değerler ve indüksiyon takibi• Hızlı bir şekilde hirsutizm gelişmişse androjen salgılayan overyan bir tümörün tesbiti <p>D) Opsiyonel testler</p> <ul style="list-style-type: none">• Amenore varsa gonadotropin tayini• Açlık insülin ve/veya OGTT sırasında 60.dak insülin düzeyi

2. 1. 5. 5. 1 İnsülin Rezistansı ve İnsülin Sensitivitesinin Değerlendirilmesi

Sık damara girmeyi gerektiren ve dolayısıyla pratik olmayan testler:

1. Sık örneklenen IV glukoz tolerans testi
2. İnsülin tolerans testi: ITT
3. İnsülin sensitivitesi testi: IST
4. Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme: CIGMA.

Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık insülin düzeyi
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
4. Açlık glukoz / Açlık insülin oranı
5. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

-Klemp teknikleri ve insülin yükleme testleri:

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği:

Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılırken aynı anda diğer koldan glukoz infüzyonu yapılır. Sık aralıklarla plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit bir düzeyde tutulmaya çalışılır. İnsülin rezistans derecesi, işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır.(68)

İnsülin sensitivite testi:

3 saat içinde belli bir glukoz miktarı yüklemeyle beraber, sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glukoz değeri kişinin insüline direnç derecesini yansıtmaktadır. Bir önceki tekniğe göre daha fazla zaman gerektirirken, daha az sayıda damar girişi avantajı sağlar. Test esnasında glukojenik hormonlar artarak, yanlış sonuçlara neden olabilir. Bu durumu önlemek amacıyla teste somatostatin eklenebilir.

İnsülin tolerans testi:

Kısa etkili insülin IV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz

değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır.

-Sadece glukoz yüklemesi gerektiren testler:

Sık örneklenen İV glukoz tolerans testi (FSIVGTT):

Bu testte glukoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılır, bu nedenle kullanışlı değildir.

Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme testi(CIGMA):

Sabit bir hızda glukoz infüzyonu yapılır; 50,55 ve 60'inci dakikalarda glukoz ve insülin düzeylerine bakılır.

Oral glukoz tolerans testi:

75 veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda glukoz veya glukozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90'ninci dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'inci dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak (ISI 0, 120) insülin sensitivite indeksi çıkartılabilir. (69,70,71)

-Açlıkta uygulanan testler:

Açlık insülin:

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistant olarak kabul edilir. (70) Bunun yanısıra 13 µU'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler. (72)

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı:

1998'den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci

teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (µU/mL) oranı, gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4.5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. (18) Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Homeostatic Model Assesment:

HOMA indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 450 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / AI değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir.(68,71) Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir.(74)

Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI):

QUICKI= 1/[log(AI)+log(AG)] olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip, değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır. (73)

2. 1. 6. PKOS'ta Uzun Dönem Sağlık Riskleri

2. 1. 6. 1. Glukoz intoleransı ve tip 2 diabet

PKOS'lu hastalarda tip 2 diabet riski artmıştır. Yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranında artış ve birinci derecede akrabalarda diabet öyküsü bu riskin artmasında rol oynamaktadır. (19)

PKOS'lu hastalarda glukoz toleransında bozulma ve tip 2 diabet prevalansı, çeşitli çalışmalarda % 35-40 arasında bulunmuştur. (75) Bu nedenlerle PKOS hastalarında diabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'da glukoz toleransı bozukluklarının belirlenmesinde halen en ideal metod oral glikoz tolerans testidir. (76) PKOS hastalarının tüm birinci dereceden yakınlarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir. (74)

2. 1. 6. 2. Kardiyovasküler hastalık

PKOS'lu hastalar, artmış insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diabet, obezite ve hiperandrojenizm nedeniyle kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altındadır. (77) PKOS'da tromboz eğiliminin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. (78,4)

2. 1. 6. 3. Kanser

PKOS'lu hastalarda uzun süreli karşılanmamış östrojen etkisi, endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıran ana nedendir. Östrojen miktarındaki artıştan kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsulinemi sorumludur. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir. (79) PKOS'un artmış östrojene bağlı olarak meme kanseri insidansını arttırdığı ve kronik anovulasyona bağlı olarak da over kanseri insidansını azalttığı iddia edilmiş; ancak uzun dönem retrospektif çalışmalarda PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır. (80)

2. 1. 7. PKOS'da Gebelik Komplikeasyonları

PKOS'lu gebelerin gebelikleri sırasında spontan abortus, gestasyonel diabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskleri artmıştır (3).

Obezite, hiperinsulinemi, LH düzeylerindeki artış ve endometrial disfonksiyon gebelik kaybındaki etyolojik nedenler olarak suçlanmaktadır. Ayrıca PKOS'lu hastalarda serum seviyeleri artmış olduğu bilinen plasminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) gebelik kaybı için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (81). PAI-1'in artmasının anormal plasentasyona ve hipofibrolize neden olarak, tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu düşünölmektedir (82,83).

2. 1. 8. PKOS'da Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstruel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pituitar ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir. (androjenler, progestagenik ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). (84)

Androjen salgılayan tümörler de ayırıcı tanıda düşünölmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. Testosteronun >200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sulfat (DHEAS)'nin > 7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşöndürmelidir.

Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17 - OH – progesteron düzeyinin erken follikuler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçölen 17 - OH - progesteron seviyesinin > 10 ng/mL olması 21- hidrosilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşöndüren klinik bulguların varlığında,

24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'de % 30'a varan oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstruel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar. (84)

3.PANCREATIC DERIVED FACTOR

Pankreatic-Derived Faktör (PANDER veya FAM3B), 235 amino asit içeren sitokin benzeri bir peptittir(85,86,87,88,89). PANDER ORF algoritması kullanılarak yakın zamanda klonlanarak tespit edilmiş bir sitokindir. Sitokinlerin ikincil yapısına bakılarak ve disülfid köprülerle dört sarmal yapıları incelenerek bu sitokin ailesi bulunmuştur (FAM3A, FAM3D, FAM3C ve FAM3B). Northern blot ve immünohistokimyasal çalışmalar ortaya çıkardığı FAM3B yüksek oranda pankreas hücrelerinden salgılanmaktadır, bu yüzden PANDER ismi verilmiştir. PANDER yüksek oranda pankreasta ancak daha az olarak da prostat ve ince barsaktan eksprese olur. PANDER pankreastaki langerhans adacıklarında yer alan beta ve alfa hücrelerinin yıkım belirteci olarak kabul edilmektedir (89,90,91). PKOS da oluşan insülin rezistansını açıklamada ortaya atılan pankreastaki beta ve alfa adacıklarının hipofonksiyon veya hiperfonksiyon sonrası dejenerasyonu teorisinde kullanılan bir peptittir. PANDER uluslararası birçok çalışmada kullanılmış olup ilerleyen yıllarda da popüler olması beklenen bir belirteçtir (85,86,87,88,89,90,91).

4.MALONDİALDEHİT

Serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının önemli bir nedenidir, membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca²⁺ birikimine yol açar. Hücre membranı disfonksiyonu da, hücre

şışmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılır. Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehyitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.

5. MATERİYAL-METOD

5.1.Olgu Seçimi:

Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (18-38 yaş), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan (kronik oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, transvajinal ultrasonografik olarak overlerinde ≥ 12 subkapsüler folikül) kadınlar çalışma grubunu oluşturdu. Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroit disfonksiyonu, hiperprolaktinemisi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, insülin salgılanmasını ve fonksiyonunu, seks hormonları ve lipit profilini etkileyen veya değiştiren ilaç kullananlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışmaya alınmadı.

Yukarıda adı geçen hastalıkları olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren menses), üreme çağındaki (18-38 yaş) sağlıklı kadın olgular kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Bu çalışmada parametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirme yapmak amaçlandı. Bu amaçla çalışılan parametrelerde normal Gaussian dağılım elde etmek yeterli olacak en az olgu sayısı “power analiz” yöntemi ile hesaplandı.

5.2.Biyokimyasal Analizler:

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan, kendiliğinden ya da progesteron ile indüklenmiş siklusların 3-5. günlerinde, 12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alındı.

Alınan örneklerden serum açlık glukoz (AKŞ), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), insülin, dehydroepiandrosterone sülfat (DHEAS), seks hormon-bağlayıcı globülin (SHBG), folikül-stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), total testosteron, Pankreatic Derived Faktör (PANDER veya FAM3B) ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri çalışıldı. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) seviyeleri Friedewald formülü ile hesaplandı. Non-HDL seviyeleri için şu formül kullanıldı: Non-HDL = Total kolesterol – HDL . Serbest androjen indeksi (FAI) [FAI = 100 X total testosteron (in nmol/L) / SHBG (in nmol/L)] formülü ile hesaplandı.

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

5.3.Antropometrik Ölçümler:

Serum örneklerinin alındığı gün, olguların bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak, bel-kalça oranı ve beden kitle indeksi (BKİ) (kg/m²) hesaplandı.

5.4.İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata ($\bar{X} \pm SE$) ile belirtildi. Çalışılan bir çok parametrede normal “Gaussian” dağılım gözleendiği için verilerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan “T-test” metodu kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s Korelasyon Kat Sayısı” ile hesaplandı. Aralarında güçlü korelasyon bulunan parametreler için multiple regresyon analizi uygulandı. Korelasyon analizi sonuçlarına göre HOMA-IR değerlerinin bağımlı değişken ve FAI, BMI, TG ve HDL parametrelerinin bağımsız değişken olarak tanıtıldığı multiple regresyon analizi yapıldı ($R = 0,598$, $R^2 = 0,358$, $Adjusted R^2 = 0,302$, $Durbin-Watson = 1,599$, $F = 6,403$, $p = 0.0001$). Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1.GENEL ÖZELLİKLER

Pamukkale Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya Polikistik Over Sendromu tanısı almış 27 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 24 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 51 idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri tablo 3’te, biyokimyasal özellikleri tablo 4’te gösterildi.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 27) $\bar{x} \pm SE$	Kontrol Grubu (n = 24) $\bar{x} \pm SE$	P
Yaş (yıl)	<i>23,3 ± 0,6</i>	<i>25,1 ± 0,86</i>	<i>0,100</i>
Kilo (kg)	<i>61,2 ± 9,1</i>	<i>59,3 ± 2,77</i>	<i>0,197</i>
Boy (cm)	<i>161,0 ± 0,01</i>	<i>162,9 ± 0,01</i>	<i>0,413</i>
BMI (kg/m²)	<i>24,9 ± 1,3</i>	<i>22,3 ± 0,92</i>	<i>0,110</i>
Bel Çevresi (cm)	<i>79,0 ± 3,0</i>	<i>74,8 ± 2,46</i>	<i>0,289</i>
Kalça Çevresi (cm)	<i>100,8 ± 2,7</i>	<i>96,7 ± 2,02</i>	<i>0,236</i>
Bel/Kalça	<i>0,78 ± 0,01</i>	<i>0,77 ± 0,14</i>	<i>0,640</i>

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

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

6.2.RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 27) $\bar{x} \pm SE$	Kontrol Grubu (n = 24) $\bar{x} \pm SE$	P
AKŞ (mg/dL)	84,1 ± 1,82	78,9 ± 2,35	0,039*
İnsülin (mIU/ml)	12,8 ± 1,47	7,34 ± 0,56	0,002*
HOMA-IR	2,65 ± 0,31	1,44 ± 0,13	0,001*
Total Kolesterol (mg/dL)	160,30 ± 5,62	168,10 ± 5,41	0,275
HDL-Kolesterol (mg/dL)	54,5 ± 3,03	59,20 ± 2,01	0,211
LDL-Kolesterol (mg/dL)	91,90 ± 5,48	92,60 ± 4,4	0,927
Trigliserit (mg/dL)	82,53 ± 8,36	86,40 ± 10,37	0,772
T. Testosteron (ng/ml)	0,45 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,008*
SHBG (nmol/L)	40,60 ± 4,06	55,80 ± 5,31	0,026*
FAI	5,22 ± 0,78	2,53 ± 0,53	0,008*
FSH (mIU/mL)	6,12 ± 0,28	6,35 ± 0,31	0,585
LH (mIU/mL)	8,96 ± 1,02	6,30 ± 0,42	0,026*
LH/FSH	1,47 ± 0,16	1,03 ± 0,08	0,022*
MDA (nmol/mL)	10,21 ± 0,48	10,96 ± 0,70	0,373
PANDER (ng/mL)	1,17 ± 0,09	1,29 ± 0,12	0,437

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

PKOS'lu grupta AKŞ, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine çalışma grubunda kontrol grubuna göre total testosteron seviyeleri ve FAI değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde artmış olarak izlenmiştir. Ancak SHBG düzeyleri ise PKOS grubunda düşük değerlerde tespit edildi. Oksidatif stres göstergelerinden biri olan MDA düzeylerinde ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak bir anlam arz etmiyordu. Pankreas adacık hücrelerinin yıkım belirteci olan PANDER değerleri çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

6.3.KORELASYONLAR VE REGRESYON ANALİZİ

HOMA-IR düzeyleri ile FAI ($r = 0,50$ $p = 0,0001$), HOMA-IR düzeyleri ile BMI ($r = 0,55$ $p = 0,0001$) ve HOMA-IR düzeyleri ile TG ($r = 0,35$ $p = 0,013$) arasında pozitif ilişki saptandı. HOMA-IR düzeyleri ile HDL ($r = -0,30$ $p = 0,033$) arasında negatif ilişki saptandı. FAI düzeyleri ile BMI ($r = 0,57$ $p = 0,0001$) ve FAI düzeyleri ile TG ($r = 0,51$ $p = 0,0001$) arasında pozitif ilişki saptandı. FAI düzeyleri ile HDL ($r = -0,38$ $p = 0,006$) arasında negatif ilişki saptandı. Bel/Kalça oranı ile Total Kolesterol düzeyleri ($r = 0,32$ $p = 0,021$), Bel/Kalça oranı ile TG düzeyleri ($r = 0,33$ $p = 0,018$) ve Bel/Kalça oranı ile LDL düzeyleri ($r = 0,43$ $p = 0,002$) arasında pozitif ilişki saptandı. HDL düzeyleri ile LDL ($r = -0,32$ $p = 0,016$) ve HDL düzeyleri ile TG ($r = -0,36$ $p = 0,009$) arasında negatif ilişki saptandı. LDL düzeyleri ile TG ($r = 0,52$ $p = 0,0001$) arasında pozitif ilişki saptandı. Total Kolesterol düzeyleri ile TG ($r = 0,52$ $p = 0,0001$) arasında pozitif ilişki saptandı. Yaş ile BMI ($r = 0,37$ $p = 0,007$) ve Yaş ile Bel/Kalça oranı ($r = 0,28$ $p = 0,05$) arasında pozitif ilişki saptandı.

Yukarıdaki korelasyon analizleri sonuçlarına göre aralarında güçlü ilişki bulunan parametreler değerlendirilmiş ve insülin direncini gösteren HOMA-IR değerlerinin bağımlı değişken ve ilişkili olduğu FAI, BMI, TG ve HDL parametrelerinin bağımsız değişken olarak tanıtıldığı multiple regresyon analizi

yapılmıştır (Tablo. 5). Bu analize göre BMI'in HOMA-IR değerleri için güçlü bir belirleyici olduğu saptanmıştır.

Tablo 5. HOMA-IR parametresinin bağımlı değişken olarak değerlendirildiği multiple regresyon analizi

	Beta	<i>p</i>
FAI	0.270	0,077
BMI	0,387	0,018*
TG	-0,410	0,785
HDL	-0,750	0,570

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

TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu, üreme çağındaki kadınlarda, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulguları ile karşımıza çıkan, insülin direnci ve obezitenin sıklıkla eşlik ettiği, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıyan, sık görülen bir endokrin bozukluktur.

Yaptığımız çalışmada çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy, BMI, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmamış olup her iki grup arasında demografik ve antropometrik ölçümler için homojenizasyon sağlanmıştır. Böylece çalışmamızda biyokimyasal verilerin daha sağlıklı yorumlanabileceği görüşündeyiz.

Bilindiği üzere PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları olan FAI, total testosteron düzeyleri genellikle yüksek ve SHBG düzeyleri ise düşük olarak izlenir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak artmış FAI ve serum total testosteron düzeyleri ile azalmış olan SHBG düzeyleri yukarıda bahsedilen gözlemleri doğrulamaktadır. Ayrıca bu veriler bize araştırmamızdaki PKOS ile sağlıklı kontrol grubunun ayrımının doğru yapıldığını düşündürmektedir.

PKOS'lu hastaların, kendi yaş ve BMI aralığındaki sağlıklı kadınlara göre insülin direncinin daha yüksek ve hiperinsülinemik oldukları, açlık kan şekeri düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlenmiştir. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda PKOS'lu grupta açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Yaptığımız çalışmada insülin direncinin göstergesi olarak kabul ettiğimiz HOMA-IR düzeyleri ile bazı parametreler arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna vardık. HOMA-IR ile FAI, BMI ve TG değerleri arasında pozitif, HDL ile negatif bir ilişki saptandı. Bu analizden yola çıkarak yüksek insülin direncinin bulunduğu

hastalarda yüksek serum androjen, TG düzeyleri ile azalmış serum HDL seviyeleri artmış hirsutizm, dislipidemi ve DM riskinin bir belirteci olarak yorumlanabilir.

Yine yaptığımız çalışmada lipid profili değerlendirildiğinde çalışma grubunda HDL düzeyleri TG ve LDL ile negatif ilişki gösterirken, TG seviyeleri LDL ve total kolesterol ile pozitif bir ilişki ortaya koymuştur. Bu da bize polikistik over sendromlu hastaların lipid profillerinin olumsuz yönde değişim göstererek dislipidemiye yol açtığı sonucunu vermektedir.

Hücreler metabolik sürecin bir parçası olarak devamlı serbest radikal ve reaktif oksijen ürünlerini oluştururlar. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri kompleks bir antioksidan sistem tarafından nötralize edilirler. Oksidatif stres de bu reaktif oksijen ürünler veya serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizlik olarak tanımlanabilir. Bu dengesizlik önemli hücre kompartmanlarında geri dönüşümsüz bazı hasarlara neden olabilir. Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi olarak kabul edilen oksidatif stres artarken azalmış bir antioksidan kapasitesi gözlenmiştir . PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış malondialdehit düzeyleri saptanmıştır . Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında MDA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptayamadık. Literatür bilgilerinin aksine çalışmamızda PKOS'lu hastaların MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, vaka sayısının az olmasının yanı sıra hasta grubundaki olgularının yaş ortalamalarının düşük olmasından dolayı oksidatif strese maruz kalma sürelerinin daha az olması ve neticede belirgin bir hücre hasarının henüz gelişmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Yaş ortalamasının artmasıyla birlikte uzamış oksidatif strese maruziyet süresinin yapacağı hücre hasarı neticesinde bu hastalarda yüksek MDA düzeylerinin gözlenebileceğini beklenebilir.

PKOS'lu olguların hepsinde insülin direnci ve hiperinsülinizmin gösterilememesi, insülin direncinin PKOS oluşumundaki tek etken olmaması veya aslında var olan insülin direncinin saptanamaması olabilir. Bu durum, teorik olarak, hem insülin direncine neden olan, hem de kompensatuar hiperinsülinizm olmasını engelleyen bir neden veya nedenlerle açıklanabilir.

Aynı neden, insülinin hem sentez aşamasında hem de etki aşamasında rol alıyor olabilir. PKOS'lu kadınlarda uzun dönemde insülin direncinin gelişmesiyle glukoz intoleransı gelişmesine bağlı insülin ihtiyacının artması ve 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 β -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 DM gelişebilmektedir. Pankreastaki beta hücrelerinin apoptozis ile yıkılmaya başladığı ve insülin ihtiyacının ilerleyen sürelerde daha da arttığı iddia edilmiştir. PANDER pankreastaki insülin salgılayan beta adacıklarının yıkım belirteci olarak kullanılan sitokin benzeri bir proteindir.

Yaptığımız çalışmayla polikistik over sendromlu hastalarda insülin direncine ikincil pankreastaki beta hücre adacıklarında hasarlanma olup olmayacağını araştırdık. Bu yıkımın göstergesi olarak serum PANDER seviyelerini inceledik. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında serum PANDER seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edemedik. PKOS'lu kadınlarda oluşan insülin direnci ve sonrasında artmış olan DM gelişme riskinde etken olabileceğini düşündüğümüz pankreas adacık yıkımının olmadığını gördük. Bu sonuca dayanarak PKOS'lu kadınlarda artan DM riskinde periferik insülin direncinin etkin olduğu, pankreas adacık hücre yıkımının ise önemli bir rol almadığını söylenebilir. Ancak olgu sayısının az ve incelenen yaş grubunun genç olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Daha ileri yaş PKOS'lu kadınlarda bozulmuş pankreas adacık hücre fonksiyonları gözlenebilirse de bu başka bir araştırmanın konusu olabilir.

SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada PKOS'lu kadınlarda gelişen diyabette etiyolojik neden olabileceğini düşündüğümüz, oksidatif stress faktörlerinden MDA ve pankreas beta hücre adacık yıkım belirteci olan PANDER seviyelerini araştırdık. Çalışmamızda literatür bilgisinin aksine MDA seviyelerinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Benzer şekilde serum PANDER düzeylerinde de anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Her ne kadar hasta sayısının az olması ve hasta yaş ortalamasının da nisbeten düşük olmasının bu sonuçlar üzerinde bir etkisinin olabileceğini düşünmek gerekirse de PKOS'unda artan uzun dönem risklerinden DM'un gelişiminde pankreas adacık hücre disfonksiyonun periferik insülin direnci kadar önemli bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Daha doğru bir yorum için uzun süreli, randomize ve kontrollü klinik çalışmaların yanı sıra moleküler araştırmalara da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab* .2004; 89: 2745-9
2. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
3. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. Best practice and Research clinical endocrinology and metabolism. 2006; 281-292
4. Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;10.1210:2004-0628
5. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R., Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(3); 157-62
6. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*,1997;337:230-236
7. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore. Birinci Basım, 1973: 256-257
8. Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in

normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2361-2365

9. M.Rajkova, Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease. *BJOG*, 2000;107(1): 11-18

10. Hopkinson EC, Satar N, Fleming R., Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ*, 1998; 317: 329-332

11. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903

12. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *AnnIntern Med* 1989;110:386-399

13. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: *Blackwell Scientific Publications*, 1992; 377–384.

14. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome—diagnosis and etiology. *International Congress Series*, 2004; 1266:225–232.

15. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85:2434–2438.

16. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil. Steril.*, 2005; 83:1454–1460.

17. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998;83:2694–2698.

18. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.

19. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90:66–71.

21. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2004; 81:19–25.

22. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.*, 2004; 19:41–47.

23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91:4237–4245.

24. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90:2571–2579.

25. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinology* 1999; 151: 779
26. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2000; 74: 547
27. Adams J, Polson D, Frank S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*, 1986; 293: 355-359
28. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413
29. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 397-407
30. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720-2723.
31. Duran HE, Morshedi M, Kruger T and Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373-384
32. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-376
33. Marshall JC and Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323

34. Acien P, Ouereda 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
35. Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55
36. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333:853–861.
37. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 1997; 18:774–800.
38. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96(2):801–810.
39. Qin KN, Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1998 Oct 25;145(1–2):111–121.
40. van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004; 18(5):755–771.
41. Martens JW, Geller DH, Arlt W, Auchus RJ, Ossovskaya VS, Rodriguez H, Dunaif A, Miller WL. Enzymatic activities of P450c17 stably expressed in fibroblasts from patients with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85(11):4338–4346.
42. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in

polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335(9):617–623.

43. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004;18(5):707–718.

44. Balen A. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004;18(5):685–706.

45. Atiomo WU, Condon J, Adekanmi O, Friend J, Wilkin TJ, Prentice AG. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? *Fertil. Steril.*, 2000; 74:1229–1232.

46. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet*, 1999; 354:966–967.

47. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil. Steril.*, 2004; 82(4):893–902.

48. Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91(1):22–24.

49. Hague WM, Adams J, Algar V, et al. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol* 1990; 32: 407-415

50. Ober C, Weil S, Steck T, et al. Increased risk for polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1803-1806.

51. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1984; 2: 244-246
52. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J.* 2001 ;94:190-196.
53. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:113-131
54. Berek J, Adashi EY, Hillard P. *Novak's Gynecology*, Chapter 25, 1996; 837.
55. Hughston PE. Morphology and morphogenesis of Stein-Leventhal ovary. *ObstetGynecSurvey* 1982; 37: 59-62
56. Speroff L, Glass R, Kase N. Anovulasyon ve PCOS. *Klinik Jinekoloji Endokrinoloji ve İnfertilite'de*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1996; 457-482
57. Fraser S, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004;18(5):813–823.
58. Balen A, Laven J, Tan S, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum. Reprod. Update.*, 2003; 9(6):505–514.
59. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004; 18(5):671–683.
60. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1961; 21:1440–1447.
61. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best*

Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 2004; 18(5):737–754.

62. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.*,2002; 16:275–284.

63. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149:439–442.

64. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, Bontis J, Spanos E, Mantalenakis S. The prognostic value of basal LH:FSH ratio in the treatment of patients with PCOS by assisted reproduction. *Hum. Reprod.*, 1995; 10:2545–2549

65. Balen AH, Tan SL, McDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following IVF are increased in women with PCO and reduced pituitary desensitization with buserelin. *Hum. Reprod.*, 1993;8:959–964.

66. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. A randomized prospective assessor-blind evaluation of LH dosage and IVF. *Fertil. Steril.*, 2001; 75:324–331.

67. Mendoza C, Ruiz E, Ortega E, Cremades N, Martinez F, Bernabeu R, Greco E, Tesarik J. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum. Reprod.*, 2002; 17:1017–1022.

68. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86:5457-5464.

69. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two

distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1362-1369.

70. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-1470.

71. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:177-184

72. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 1998;169:537-540.

73. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-147.

74. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.

75. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 177-84.

76. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-56.

77. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.

78. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3287-90.
79. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-2.
80. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581-6.
81. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN et al. Plasminogen inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome, *Metabolism* 1999; 48: 1589–1595
82. Gris JC, Neveu S and Mares P et al. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1993; 122: 606–615
83. Gris JC, Neveu S and Maugard C, et al. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study, *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 77: 1096–1103.
84. Legro RS. Clinical Evaluation of PCOS. Azziz R. (ed.): *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*. New York: *Springer Science+Business Media*, 2007; 17–27.
85. Structure-function studies of PANDER, an islet specific cytokine inducing cell death of insulin-secreting beta cells. Yang J, Gao Z, Robert CE, Burkhardt BR, Gaweska H, Wagner A, Wu J, Greene SR, Young RA, Wolf BA. *Biochemistry*. 2005 Aug 30;44(34):11342-52.

86. Cytokines in the Progression of Pancreatic β -Cell Dysfunction. Wang C, Guan Y, Yang J. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:515136. doi: 10.1155/2010/515136. Epub 2010 Nov 14.
87. Robert-Cooperman CE, Wilson CG, Burkhardt BR. PANDER KO mice on high-fat diet are glucose intolerant yet resistant to fasting hyperglycemia and hyperinsulinemia *FEBS Lett.* 2011 May 6;585(9):1345-9. doi: 10.1016/j.febslet.2011.04.005. Epub 2011 Apr 7.
88. Li J, Chi Y, Wang C, Wu J, Yang H, Zhang D, Zhu Y, Wang N, Yang J, Guan Y. Pancreatic-derived factor promotes lipogenesis in the mouse liver: role of the Forkhead box 1 signaling pathway. *Hepatology.* 2011 Jun;53(6):1906-16. doi: 10.1002/hep.24295. Epub 2011 May 2.
89. Chen S, Cao XP, Xiao HP, Li YB . [Effects of glucagon-like peptide-1 on the free fatty acid-induced expression of pancreatic derived factor in cultured β -TC3 cell line]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011 May 31;91(20):1413-6
90. Xiang JN, Chen DL, Yang LY. . Effect of PANDER in β TC6-cell lipoapoptosis and the protective role of exendin-4. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 May 18;421(4):701-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04.065. Epub 2012 Apr 21
91. Mou H, Li Z, Yao P, Zhuo S, Luan W, Deng B, Qian L, Yang M, Mei H, Le Y. Knockdown of FAM3B triggers cell apoptosis through p53-dependent pathway. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Mar;45(3):684-91. doi: 10.1016/j.biocel.2012.12.003. Epub 2012 Dec 12.