

**T. C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM**  
**CALPROTECTİN DEĞERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. RIFAT ŞENER**

**DANIŞMANI**  
**PROF. DR. S. ERKAN ALATAŞ**

**DENİZLİ 2019**

**T. C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM**  
**CALPROTECTİN DEĞERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. RIFAT ŞENER**

**DANIŞMANI**  
**PROF. DR. S. ERKAN ALATAŞ**

**DENİZLİ 2019**

## TEZ ONAYI

Prof. Dr. S. Erkan ALATAŞ'danışmanlığında Dr. Rıfat ŞENER tarafından yapılan "Polikistik over sendromlu hastalarda serum calprotectin değerlerinin değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması 10/06/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

BAŞKAN: Prof.Dr. S. Erkan ALATAŞ.....

ÜYE: Doç.Dr. Ö. Tolga Güler .....

ÜYE: Doç.Dr. Mine KANAT PEKTAŞ.....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

10.06/2019

Prof.Dr. Osman ERİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada bilgi ve deneyimlerimi paylaşan, araştırmalarımın ve tezin her aşamasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Erkan ALATAŞ'a ve Doç.Dr. Ömer Tolga GÜLER'e;

Pamukkale Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, beni her zaman destekleyen ve mesleğimi bana sevdiren bölüm hocalarımız sayın Prof. Dr. İ. Veysel FENKÇİ'ye, Prof. Dr. Babür KALELİ'ye, Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN'e, ,Dr.Öğ.Üyesi Cihan KABUKÇU'ya, Dr.Öğ.Üyesi Derya KILIÇ'a , Dr.Öğ.Üyesi Ümit Çabuş' a , Dr.Öğ.Üyesi Özlem KOŞAR CAN'a , Dr.Öğ.Üyesi Ayşe Seçil ÖZBAN'a ve Dr.Öğ.Üyesi Soner GÖK'e ;

Bölümde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım; Dr.Serkan KARAYİĞİT'e, Dr.İlyas TURAN'a, Dr. Onur Türkmen'e, Dr. Nilhan ÖZEN'e, Dr. Alp Koray KİNTER'e, Dr. Esra POTA'ya, Dr. Şükriye KARACA'ya, Dr. Atike Büşra KOYU'ya, Dr. Ekrem ÇİFTÇİ'ye, Dr. Elif AVŞAROĞLU'na, Dr. Füsun YÜKSEL'e, Dr. Mübetcel OCAK TURGUT'a, Dr. Gülşah ÇETİNDARI'ya, Dr. Ertan KARAMAN'a, Dr. Deniz Aydın CEYLAN'a, Dr. Fatma Zehra Kurnuç'a ;

Yanımda olamadığı zamanlarda dahi maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyip bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda hissettiğim ailem annem Döne ŞENER'e, babam Halil ŞENER'e, ablam Dilek ŞENER'e, kardeşim Melek ŞENER'e ;

ve; uzun çalışma saatlerini bir arada geçirdiğim tüm hemşire arkadaşlarıma ayrı ayrı yürekten teşekkür ederim.

Dr. Rifat ŞENER  
DENİZLİ, 2019

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ .....	vii
ÖZET .....	viii
SUMMARY .....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU .....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Tanı Kriterleri.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etiyopatogenez.....	8
2.1.4.1 Genetik .....	8
2.1.4.2. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon .....	9
2.1.4.3. Abartılı adrenarş.....	11
2.1.4.4. İntraoveryan Faktörler.....	13
2.1.4.5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi .....	14
2.1.5. Klinik Tanımlamalar .....	17
2.1.5.1. Menstürel Düzensizlikler.....	18
2.1.5.2. Hirsutizm.....	18
2.1.5.3 Akne ve Aktoziz Nigrikans.....	19
2.1.5.4. Polikistik overler.....	20
2.1.6. Polikistik Over Sendromu'nda Uzun Dönem Sağlık Problemleri.....	21
2.1.6.1 Malignite .....	21
2.1.6.2 İnfertilite.....	21
2.1.6.3 Obezite .....	22
2.1.6.4 Dislipidemi .....	23
2.1.6.5 Kardiyovasküler Hastalık.....	23

2.1.7 Polikistik Over Sendromu ile Birlikte Düşünülmesi Gereken Ayırıcı Tanılar .....	24
2.1.7.1. Overyan Hipertekozis .....	24
2.1.7.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	25
2.1.7.3. Cushing Sendromu .....	26
2.1.7.4. Androjen Üreten Tümörler .....	26
2.1.8 Polikistik Over Sendromunda Tedavi.....	26
2.1.8.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri .....	27
2.1.7.2 İnfertilite Tedavisi.....	27
2.1.8.3 Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi.....	28
2.2 CALPROTECTİN.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	31
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	31
3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER .....	32
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER .....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. GENEL ÖZELLİKLER.....	34
4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER .....	35
4.3. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36
4.4. DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	37
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR.....	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>17-OHP</b>	17 Hidroksi Progesteron
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>AES</b>	Androgen Excess Society
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>AMH</b>	Anti-Müllerian Hormon
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine
<b>BKO</b>	Bel Kalça Oranı
<b>CC</b>	Klomifen Sitrat
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	Dihidroepiandrosteron Sulfat
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>ESHRE</b>	European Society for Human Reproduction and Embryology
<b>FSH</b>	Folikül Stimulan Hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostatik Model Değerlendirme
<b>IGF</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>IGFBP</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
<b>KAH</b>	Konjenital Adrenal Hiperplazi
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinizan Hormon
<b>mFG</b>	Modifiye Ferriman-Gallwey
<b>OGTT</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PKOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>SAİ</b>	Serbest Androjen İndeksi
<b>SHBG</b>	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> : Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi.....	11
<b>Şekil 2</b> : PKOS Gelişiminde Egzajere Adrenarj .....	12
<b>Şekil 3</b> : Seks Steroid Sentezi.....	13
<b>Şekil 4</b> : İnsülin Reseptörü .....	15
<b>Şekil 5</b> : İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin PKOS'taki rolü.....	16
<b>Şekil 6</b> : Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması .....	19
<b>Şekil 7</b> : Akantozis Nigrikans.....	20
<b>Şekil 8</b> : Polikistik Overlerin Görünümleri.....	21
<b>Şekil 9</b> : Calprotectin'in heterodimer yapısı.....	29
<b>Şekil 10</b> : PKOS Hastalarında Hiperandrojenizm Değerlendirilmesi.....	36
<b>Şekil 11</b> : PKOS Hasta Grubunda Serum AMH düzeyi Serum Calprotectin Sonuçları Korelasyon Analizi .....	39
<b>Şekil 12</b> : PKOS Hasta Grubunda Serum AMH düzeyi ROC Curve Analizi.....	40



## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> Konsensusların Tanı Kriterleri.....	5
<b>Tablo 2:</b> PKOS'taki Genetik ve Çevresel Faktörler .....	8
<b>Tablo 3:</b> Kantitatif İnsülin Direnci Ölçüm yolları.....	17
<b>Tablo 4:</b> PKOS belirti ve Bulgular .....	18
<b>Tablo 5:</b> Metabolik Sendrom İçin Tanımlanan Tanı Kriterleri .....	24
<b>Tablo 6:</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri.....	34
<b>Tablo 7:</b> Hasta ve Kontrol Grubundaki Akne, Saç Dökülmesi ve Akantozis Nigrikans Durumu.....	35
<b>Tablo 8:</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları.....	37
<b>Tablo 9:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Calprotectin Sonuçları.....	38
<b>Tablo 10:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Calprotectin Düzeyleri.....	38
<b>Tablo 11:</b> PKOS Hasta Grubunda İnsülin Rezistans ile Serum Calprotectin Sonuçları İlişkisi .....	38

## ÖZET

### Polikistik over sendromlu hastalarda serum calprotectin

#### değerlerinin değerlendirilmesi

Dr. Rıfat ŞENER

Polikistikover sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. PKOS'a uzun dönemde endometriyal kalınlaşma, endometrium kanseri, meme kanseri, infertilite, lipid metabolizma bozukluğu ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok kronik komplikasyonda eşlik etmektedir. Buna karşın PKOS etyolojisinde ve farklı fenotiplerin gelişiminde rol alan faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'lu hastalarda uzun dönemde gelişecek komplikasyonları önlemek için kardiyovasküler ve metabolik risklerin önceden belirlenmesi çok önemlidir. Bu nedenle PKOS tanısı almış hastaların değerlendirilmesinde birçok parametre ve belirteç birlikte kullanılmalıdır. Hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda, birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. Polikistik over sendromunda değişik prezentasyonlar ile ilişkili olabilecek birçok biyolojik belirteç daha önceden tanımlanmıştır. Calprotectin de inflamatuvar süreç ile ilerleyen birçok hastalıkta anlamlı yüksek saptanmış bir yıkım belirteci olarak gösterilmiştir. Ancak literatürde PKOS ile serum calprotectin düzeyini karşılaştıran yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Bu çalışmada Polikistik Over Sendromu tanısı almış 39 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 41 olgu analiz edilmiştir. PKOS fenotiplerine sahip hastalar ve kontrol grubu arasında serum calprotectin düzeyinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. PKOS hasta ve kontrol grupları arasında serum calprotectin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $314,76 \pm 36,65$  vs.  $205,19 \pm 16,23$   $p<0,05$ ). Calprotectin'in PKOS patofizyolojisindeki rolünü anlamak için PKOS fenotipleri ve hasta alt gruplarını daha geniş bir şekilde değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** calprotectin, polikistik over sendromu, fenotipler

## SUMMARY

### EVALUATION OF SERUM CALPROTECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVER SYNDROME

**Dr. Rifat ŞENER**

Polycystic over syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. PCOS is associated with many chronic complications such as endometrial thickening, endometrial cancer, breast cancer, infertility, lipid metabolism disorder and cardiovascular diseases in the long term. However, the factors involved in the development of PCOS and different phenotypes have not been fully elucidated. In order to prevent long-term complications in patients with PCOS, predetermining cardiovascular and metabolic risks is very important. Therefore, many parameters and markers should be used in the evaluation of patients diagnosed with PCOS. Many mechanisms and theories have been proposed about the causes of the disease. Many biologic markers associated with different presentations in polycystic ovary syndrome have already been described. Calprotectin has also been shown to be a significant marker of destruction in many diseases progressing with inflammatory processes. However, there are not enough studies in the literature comparing PCOS with serum calprotectin levels. 39 patients diagnosed as polycystic ovary syndrome and 41 patients evaluated as healthy control group were analyzed in this study. The aim of this study was to compare serum calprotectin levels between patients with PCOS phenotypes and the control group. A statistically significant difference was found in serum calprotectin levels between PCOS patients and control groups ( $314,76 \pm 36,65$  vs.  $205,19 \pm 16,23$   $p < 0,05$ ). In order to understand the role of calprotectin in the pathophysiology of PCOS, new studies are needed to evaluate PCOS phenotypes and subgroups of patients more broadly.

**Key words:** calprotectin, polycystic over syndrome, phenotypes

## 1. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu üreme çağındaki kadınlarda sık görülen anovulasyon veya oligo-ovulasyon, hiperandrojenemi bulguları ve çok sayıda küçük overyan kistlerle karakterize bir endokrinopatidir. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10 kadarı bu hastalıktan etkilenir (1) (2) (3). 1844 yılında Cherau, kadınların overi üzerinde sklerokistik değişiklikler olduğunu tanımlamış, hiperandrojenizm ve insülin ilişkisi ise 1921 yılında Achard ve Thiers'in dikkati çekmiştir. Sonrasında PKOS, ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından obezite, hirsutismus, infertilite ve polikistik over morfolojisi olan bir kadında tanımlanmıştır (4). Bu sendromun, primer olarak over kaynaklı bir bozukluk olduğu kabul edilmiş ancak Polikistik over sendromu etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda, birçok teori öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında hipotalamus-hipofiz-overyan aksın normal ilişki ve işleyişinin bozulması, intraoveryan büyüme faktörlerinde değişiklikler ve insülin direncinin etkili olduğu söylenebilir. PKOS; birkaç sistemin bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalıktır. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) pulsatilitesindeki değişiklikler, folikül stimulan hormon (FSH)'a göre, luteinizan hormon(LH)'un daha fazla üretimine neden olmaktadır. Hipotalamik disfonksiyonun PKOS'un primer nedeni mi olduğu yâda anormal steroid feedback etkisine sekonder mi geliştiği ise bilinmemektedir. Aile bireyleri arasında PKOS prevalansının yüksek saptanması genetik nedenlerinde etkili olduğunu düşündürmekle birlikte bu nedenlerin PKOS oluşumuna etki mekanizması henüz bilinmemektedir(2,5).

PKOS; kısa dönemde disfonksiyonel uterin kanama, hirsutizm ve menstrüel siklus anormalileri; anovulasyon, amenore, oligomenore gibi birçok klinik bulgusu olan bir sendromdur. Uzun dönem riskleri ise; endometrial kalınlaşma, endometrium kanseri, meme kanseri, lipid metabolizma bozukluğu, kardiyovasküler hastalık ve infertilite gelişme riskidir. Gebelikleri sırasında ise gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, erken gebelik kaybı, , düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinde artış mevcuttur Polikistik over sendromundaki kardiyovasküler risk artışının, insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (6,7).

Polikistik over sendromu tanısı konulmadan önce Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH), Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler gibi diğer etiyojiler ekarte edilip dışlanmış olmalıdır. (1) PKOS aynı zamanda overyan hiperandrojenemi olarak da adlandırılır (8).

PKOS'un etkin tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle doğru ve uygun tanının konulması gerekmektedir. Bu nedenle PKOS için tanı kriterleri tartışılmaya devam etmektedir. İlk kez 1990 yılında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından düzenlenen PKOS konferansında tanıda kullanılan kriterler önem sırasına göre (a) hiperandrojenizm, (b) kronik anovulasyon, (c) bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması olarak belirlenmiştir. Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olması diagnostik bir kriter değildir. (9,10). İkinci konferans 2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (ASRM) tarafından Rotterdam'da yapıldı. PKOS tanısında hastanın üç majör kriter (a) Oligo/anovulasyon, (b) Hiperandrojenizm (Klinik veya biyokimyasal bulgular), (c) Polikistik overler (Ultrasonografi ile belirlenen)'den az iki tanesine sahip olması ve diğer androjen fazlalığı bozuklukları dışlanması gerektiği belirtildi. (10). Üçüncü konferans 2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği (AE-PKOS) tarafından yapıldı. PKOS tanısı için;(a)Hiperandrojenizm (Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi), (b)Over disfonksiyonu (Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler) ve diğer androjen fazlalığı bozuklukları dışlanmalıdır (11).

Calprotectin; immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri olan, S100 protein ailesinden nötrofilik, sitozolik, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (12). Calprotectin nötrofillerdeki total proteinin yaklaşık % 5'ini ve nötrofil sitozolündeki çözünebilir proteinlerin % 60'ını oluşturur. Nötrofil akışının bir göstergesi olarak pek çok inflamatuvar olayda artış göstermektedir (13). S100 protein ailesinin sitoplazmada, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, apoptozis, sinyal iletimi ve hücre hareketi gibi düzenleyici roller uygulayabildiği gösterilmiştir (14).

PKOS sık görülen bir endokrinopati olmasına rağmen tanı kriterleri ve riskli hastaların saptanmasında yaşanan görüş farklılıkları, herkes tarafından kabul edilen sensitif ve spesifik bir belirtecin olmaması bu konuda yeni araştırmalar yapılmasını

gerektirmektedir. PKOS'da inflamatuvar süreç sonrası gelişen insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemi gibi patolojilerin sık görülmesi; inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi gibi inflamasyonun ön planda olduğu hastalıklarda ölçümü anlamlı bulunmuş calprotectin'in PKOS ve eşlik eden patolojilerinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada inflamatuvar süreçlerde gözlenen bir protein olan calprotectin'in serum düzeylerinin PKOS'un tanısı ve insülin direnci gelişimi riskini saptamada etkinliği daha önce gösterilmiş olan belirteçler ile karşılaştırılarak potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

PKOS, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile seyreden ve reproduktif dönemdeki kadınlarda görülme prevalansı en yüksek endokrinopatidir (%6-7) (2).

Cherau 1844 yılında, kadınların overi üzerinde sklerotik değişiklikler olduğunu tanımlamış, hiperandrojenizm ve insülin ilişkisi ise 1921 yılında Achard ve Thiers'ın dikkati çekmiştir. Sonrasında PKOS, ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından obezite, hirsutismus, infertilite ve polikistik over morfolojisi olan bir kadında tanımlanmıştır (4). Stein ve Leventhal amenore, hirsutizm ve çok sayıda küçük kistler içeren kalın tunikalı overlere sahip 7 hasta bildirdiler. Overyan wedge rezeksiyon yapılan hastalarda menstruasyonların regüle olduğunu ve bunların ikisinin gebe kaldığını rapor ettiler. Wedge rezeksiyon sonucunda over korteksinin incelendiği ve intraoveryan androjenlerin azalarak ovulasyona katkıda bulunduğu düşünüldü. Tarifledikleri durumda Stein – Leventhal Sendromu adı verildi. 1958 yılında Mc Arthur, İngersoll ve Worcester PKOS'lu hastalarda idrarda atılımı artmış lüteinizan hormon (LH) seviyelerini gösterdiler (15). 1970 ve 1980 yıllarında yapılmış iki farklı çalışmada Yen ve arkadaşları LH ve testosteron düzeylerinin PKOS'lu hastalarda yükseldiğini tespit ederek LH / FSH oranındaki bu artışın PKOS için tanı kriteri olarak kullanılmasını önermiştir (16) (17). Bu çalışmalar dışında 1976 yılında Kahn ve arkadaşları (18), 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından PKOS'lu hastalarda insülin direnci olduğu gösterilmiştir (19). 1981 yılında Swanson ve arkadaşları ultrasonografik polikistik overlerin bulgularını göstermiş (20) ve 1985 yılında ise Adam ve arkadaşları ultrasonografik tanı kriterlerini tanımlamışlardır (21).

#### 2.1.2. Tanı Kriterleri

PKOS infertilite, disfonksiyonel kanama, endometrium kanseri, obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi birçok risk faktörü olmasına rağmen kesin bir görüş birliği bulunmaması nedeniyle PKOS tanısı için

kullanılan kriterler halen tartışılmaya devam etmektedir. PKOS tanı kriterleri için yapılmış toplantılarda ; National Institute of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androjen Excess Society (AES) 2006, Androjen Excess Society (AES) ve PKOS society 2009 olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir. Bu konsensusların tanı kriterleri Tablo.1’de belirtilmiştir.

**Tablo 1. Konsensusların Tanı Kriterleri (10,11,22)**

<b>NIH 1990</b>	<b>ROTTERDAM 2003</b>	<b>AES 2006</b>	<b>AES+PKOS SOCIETY 2009</b>
İki kriteri de içerir	$\geq 2$		
Kronik anovulasyon	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal)
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Over disfonksiyonu: oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik morfoloji
	Polikistik overler		
	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması		Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

PKOS tanısı için kullanılan ilk kriter 1990 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health; NIH) tarafından tanımlanan kriterlerdir (23).

NIH 1990 Kriterleri:

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Kronik anovulasyon
3. Diğer ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi

NIH tanımlamasında USG’nin kullanılmamıştır çünkü o yıllarda USG Kuzey Amerika’da yaygın kullanılmıyordu ama 1990 yılındaki NIH kriterleri, PKOS’un



tanısı için yapılmış önemli bir adım olmuş ve bundan sonra yapılan çalışmalara örnek olmuştur(24).

2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology [ESHRE] ve American Society for Reproductive Medicine [ASRM] tarafından tanımlanan kriterlerde, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı polikistik over sendromu olarak ifade edilmiştir (10) :

- i) oligo ve/veya anovulasyon
- ii) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- iii) polikistik overler

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı tek veya iki overde 2-9 mm çaplı  $\geq 12$  folikül olması,  $\geq 10$ ml over hacmi olarak yapılmış tanımda stromal volüm artışı veya ekojenite gibi subjektif kriterlere yer verilmemiştir(10).

2003 Rotterdam kriterlerinin dezavantajları nedeniyle mevcut literatürdeki PKOS ile alakalı bütün çalışmaları değerlendirerek 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 1). AES sonucunda PKOS'un ön planda androjen fazlalığı nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür(11).

2009 yılında en yeni ve geniş katılımlı konsensus Androgen Excess Society PKOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Sendromun özellikleri ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir (11). Konsensusta androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (9,10,25). Polikistik over sendromunda görülebilen gonadotropin salgınım bozuklukları, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır.

Adolesanlar için ise ayrı tanı kriterleri yoktur. Adolesanlarda PKOS' un bulgu ve semptomları ile normal pubertal özelliklerin üst üste gelmesi nedeniyle özellikle tanısız problemler yaşarlar. Bir grup adolesanda PKOS tanısı koymak için

Rotterdam kriterlerini uygulamayı ancak her üç kriterinde bulunmasını önermişlerdir (26).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Toplumda sık görülmesine rağmen birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilen bir endokrinopati olan PKOS'un prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık göstermektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınların %6-8 PKOS görülebilir. (2) (27) (28) (29) (30). Reprodüktif çağda görülen en sık endokrinopatidir (31).

PKOS'un görülme sıklığı yapılan çalışmanın popülasyonu ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dâhil edilip edilmesine göre değişebilir. En son yapılan toplum tabanlı çalışmalardan birinde PKOS prevalansı %8,7 ±2 ile daha önceki verilerden daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Rotterdam ve AES kriterlerine göre prevalanslar çalışılmış ve sırasıyla %11,9 ±2,4 ve % 10,2 ±2,2 olarak belirlenmiştir (32). Bu veriler ile değerlendirildiğinde NIH kriterlerine göre PKOS prevalansı % 6,5- % 8,7 arasında değişmektedir (32).

Klinik bulgular yâda biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olmadan yalnızca ultrasonda (USG) PKOS görünümünün olması teşhis için yeterli değildir. Sadece USG bulguları ile tanı konulması durumunda PKOS prevalans'ının normalden yüksek çıkması beklenir. Bu durum üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik PKOS görünümünün sıklığı ile ilgili bazı çalışmalarda değerlendirilmiş ve USG'da PKOS oran'ı % 17-23 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak USG'de PKOS görünümünün androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşabilmesi nedeniyle normalden yüksek saptandığı belirtilmiştir. (22). Düzenli adet gören kadınlar da dahi USG ile değerlendirildiğinde % 25'inde PKOS saptanabilmektedir (33).

PKOS prevalansı diabetes mellitus tanılı, obez, insülin rezistansı olan, prematür adrenarş olanlarda ve PKOS tanısı bulunan kadınların 1.derece akrabalarında artış göstermektedir (34) (35) (36) (37) (38). PKOS'un eş zamanlı olarak ailevi kaynaklı da olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (39, 40). PKOS' un birinci derece akrabalar arasındaki sıklığına yönelik yapılmış bir araştırma sonucunda etkilenmiş kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS sıklığının kontrol

grubundaki kadınlardan daha yüksek olduğu izlenilmiştir. Bu çalışmada normal kadınların kız kardeşlerinde %22 PKOS, %24 hiperandrojenemi saptanmıştır. PKOS grubu incelendiğindeyse kız kardeşlerinde PKOS görülme oranı %66 , annelerinde %52 olarak saptanmıştır (41).

#### 2.1.4. Etiyopatogenez

Polikistik over sendromu etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörler ile bunların etkileşimi, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır (42).

**Tablo 2:** PKOS'taki genetik ve çevresel faktörler (43)



Polikistik over sendromunun etiopatogenezini açıklamak içinde bu mekanizmaları inceleyen teoriler ileri sürülmektedir (44).

##### 2.1.4.1 Genetik

Polikistik over sendromu'nun aile bireyleri arasında daha fazla görülmesi genetik geçişin olabileceğini düşündürmüş ve bunun araştırılmasına neden olmuştur. (40). PKOS'a ilişkin genetik çalışmalarda ise primer etiyojinin yeterince açık olmaması, fenotip tanımlamalarının net olmaması, çalışma gruplarının heterojen geçişlere açık olması nedeniyle çok sayıda aday gen mevcut olması ortak sorunlar olarak göze çarpmaktadır (45,46). Yapılan genetik çalışmalarda tek başına etkili olan herhangi bir genetik defekt tanımlanmamakla birlikte çevresel faktörlerle birlikte

çeşitli genetik defektlerin aşırı androjen üretimi ve insülin ile ilgili bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (47).

Ailesel PKOS' lu hastalarla yapılan çalışmalarda Givens 1988' deki çalışmasında X' e bağlı geçiş tanımlarken, Hague 1988'de otozomal dominant geçiş modeli ile açıklamıştır (47).

PKOS etiyolojisine yönelik genetik çalışmalarda en çok androjen sentezi ve metabolizması, gonadotropin salınımı ve düzenlenmesi, insülin salınım ve sinyalizasyon kaskadındaki genler üzerinde durulmaktadır (46). PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında artmış obezite, insülin direnci ve yüksek trigliserid düzeyleri saptanmıştır (48)(49). PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerini karşılaştıran bir çalışmada açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır (50). İlişkili olduğu düşünülen genlere sahip erkeklerde prematür saç dökülmesi ortaya çıktığı tespit edilmiştir (51).

Polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabileceği düşünülen genetik bozuklukların incelendiği çeşitli çalışmaların sonucu; sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (52).

#### ***2.1.4.2. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon***

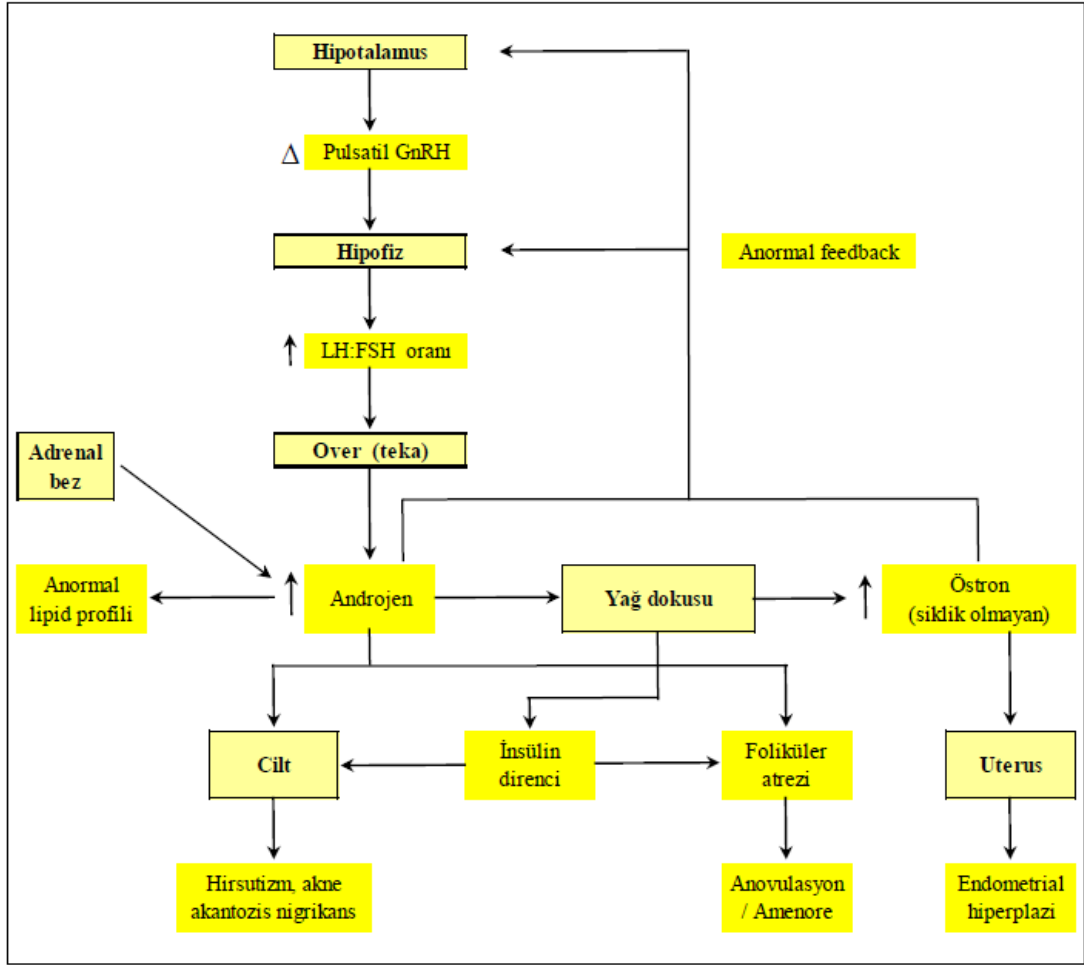
Ovulasyon hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki hormonal mekanizmaların regülasyonuna bağlıdır. Düzenli bir sıklısta hipotalamustan pulsatil olarak salınan GnRH, ön hipofiz bezinden pulsatil FSH ve LH salınımını sağlayarak overlerde folikül gelişimi ve androjen yapımını stimüle eder (53,54). LH overlerdeki teka hücrelerini uyararak androjen(özellikle androstenedion) yapımına neden olmaktadır. FSH ise granuloza hücrelerini stimüle ederek androstenedionun östrona dönüşümünü sağlamaktadır (44).

PKOS'lu hastalarda ovulasyondan sorumlu olan FSH ve LH salgıları bozulmuştur. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatilitesinde değişiklikler sonucunda, folikül stimulan hormon (FSH) ile karşılaştırıldığında, luteinizan hormonun (LH) baskın üretimine neden olur (55) (56). Bunun sonucunda PKOS

hastalarında artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır. LH/FSH oranı LH lehine artmıştır (57) (58) (59). LH'ın FSH'ya göre daha yüksek miktarda salgılanması sonucunda teka hücrelerinde androjen özellikle de androstenedion yapımı artmakta ve daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (6).

PKOS'ta FSH salınımı, normal kadınlarla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun erken folliküler fazında belirgin olarak düşük tespit edilmektedir (58). FSH salınımının azalması, GnRH pulsatilitesinde artış ve artmış östrojen konsantrasyonunun hipofiz üzerinde negatif feedback etkisi ile inhibin B düzeyindeki artıştan kaynaklanmaktadır (60) (61).

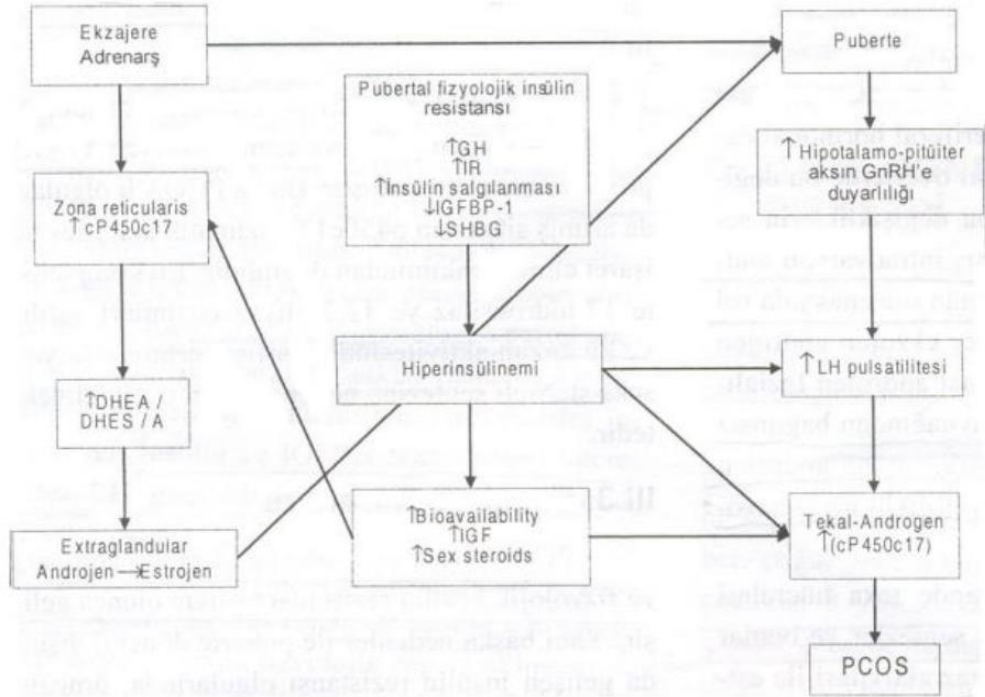
PKOS'da LH salgılarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama 24 saatlik serum LH konsantrasyonunun arttığı, LH'nın diüurnal ritminin bozulduğu gösterilmiştir. LH'ın en yüksek düzeyi normalde gece gözlenirken , PKOS'lu kadınlarda ise öğleden sonra olmaktadır (62,63). Ancak overyan bozukluk için LH konsantrasyonunda artış görülmesi şart değildir. Obez olmayan PKOS'lu kadınların sadece üçte birinde LH sekresyonunda artış gözlenir (64).



**Şekil 1:** Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi

### 2.1.4.3. Abartılı adrenarş

Adrenarş; adrenal androjen maruziyeti sonucu pubik ve aksiler bölgelerde kıllanmanın oluştuğu dönemdir (65). PKOS'lu kadınların %20-50'sinde adrenal bezden androjen üretiminin artmış olduğu gözlenmiştir (44, 66). Adrenal bezden salgılanan androjenlerin (DHEA-S, DHEA, androstenedion) artmış üretimi PKOS'lu kadınlarda periferdeki dokularda testosterona dönüşerek PKOS patofizyolojisinde rol oynar (67).



**Şekil 2.** PKOS gelişiminde egzajere adrenarj (68)

PKOS' lu kadınların serum Adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri normal kadınlar ile benzer olmasına rağmen yaklaşık % 50'sinde adrenal bezin aşırı androjen üretimini gösteren, artmış serum DHEAS ve 11 beta hidroksiandrostenedion seviyeleri gözlenirken serum DHEA ve kortizol düzeylerinin farklı olmaması adrenal hiperandrojeneminin ACTH dışı bir mekanizma ile uyarıldığını desteklemektedir (69)(70). Sitokrom p450c17 $\alpha$ , 17 $\alpha$  hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri olan, over ve adrenal bezde önemli rol oynayan bir enzimdir. PKOS'da sitokrom p450c17 $\alpha$  enzimidaki aktivite artışının önemli rolü olduğu düşünülmektedir ve PKOS'lu vakalarda sağlıklı kadınlara göre adrenal ve overyan sitokrom p450c17 $\alpha$  enzimin aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. PKOS'da; sitokrom p450c17 $\alpha$ 'nın etkisi ile 17-hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzim aktiviteleri, artar. (44)(71). Bu enzimlerdeki aktivite artışı sonucunda steroidogenez aktivitesinde artış meydana gelir (44)(72) .





Foliküller 2-6 mm çapında küçük kistler şeklinde birkaç ay devamlılık gösterip sonrasında bir kısmı atreziye giderken, bir kısmı gelişim gösterir. Foliküler atrezi ovardeki stromal dokuyu artırarak LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen düzeyinde artma normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atreziyi indükler.

Overlerdeki stromal dokunun azaltılması için wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon gibi işlemler yapılarak normal ovulatuvar siklusları geri döndürülebilmektedir (76, 77).PKOS hastalarda cerrahi olarak wedge rezeksiyon uygulandıktan sonra normal ovulatuvar siklusların geri dönmesi, overlerdeki androjen etkisinin normal siklusu engelleyen önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir (78,79).

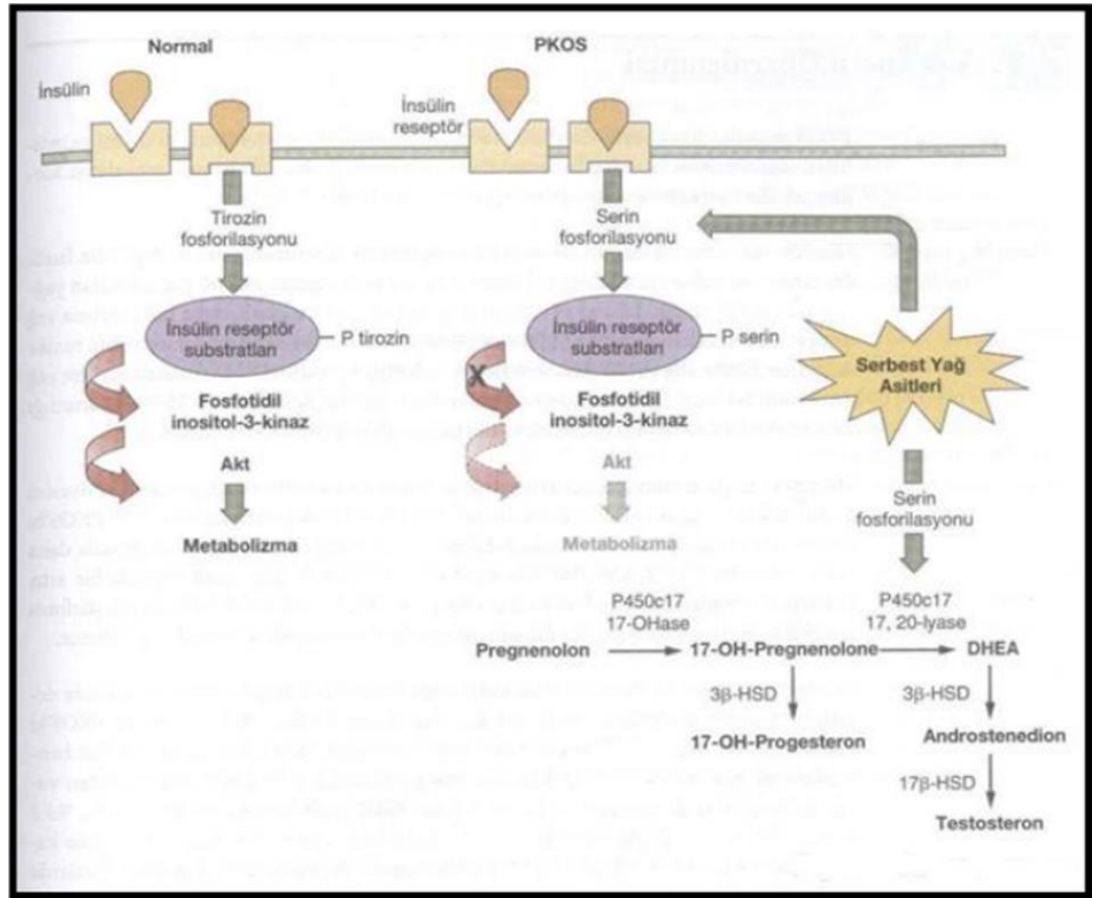
#### ***2.1.4.5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi***

İnsülin; karaciğerde glukoz yapımını baskımlarken, kas ve yağ dokusunda ise glukoz kullanımını arttırır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi durumunda, karaciğerden glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Bunun sonucunda kandaki glukoz dengesinin sağlanması amacıyla insülinin pankreastan salgısı artarak hiperinsülinemi meydana gelmektedir (80).

İnsülin direnci; insüline cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması veya biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksinimi nedeniyle normal glukoz cevabının azalması olarak tanımlanmıştır. PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve hiperinsülinemi prevalansı ise % 20–40 arasında değişmektedir (77).İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'da hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir (81). Obez PKOS'lu kadınlarda % 75, obez olmayan PKOS' lu kadınlarda ise % 30 oranında, insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanmaktadır (82). Obez olmayan PKOS'lu kadınlar ile normal kadınları karşılaştıran çalışmalarda da PKOS'lu olanlarda serum insülin seviyeleri daha yüksek ve insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmuştur (44,82).

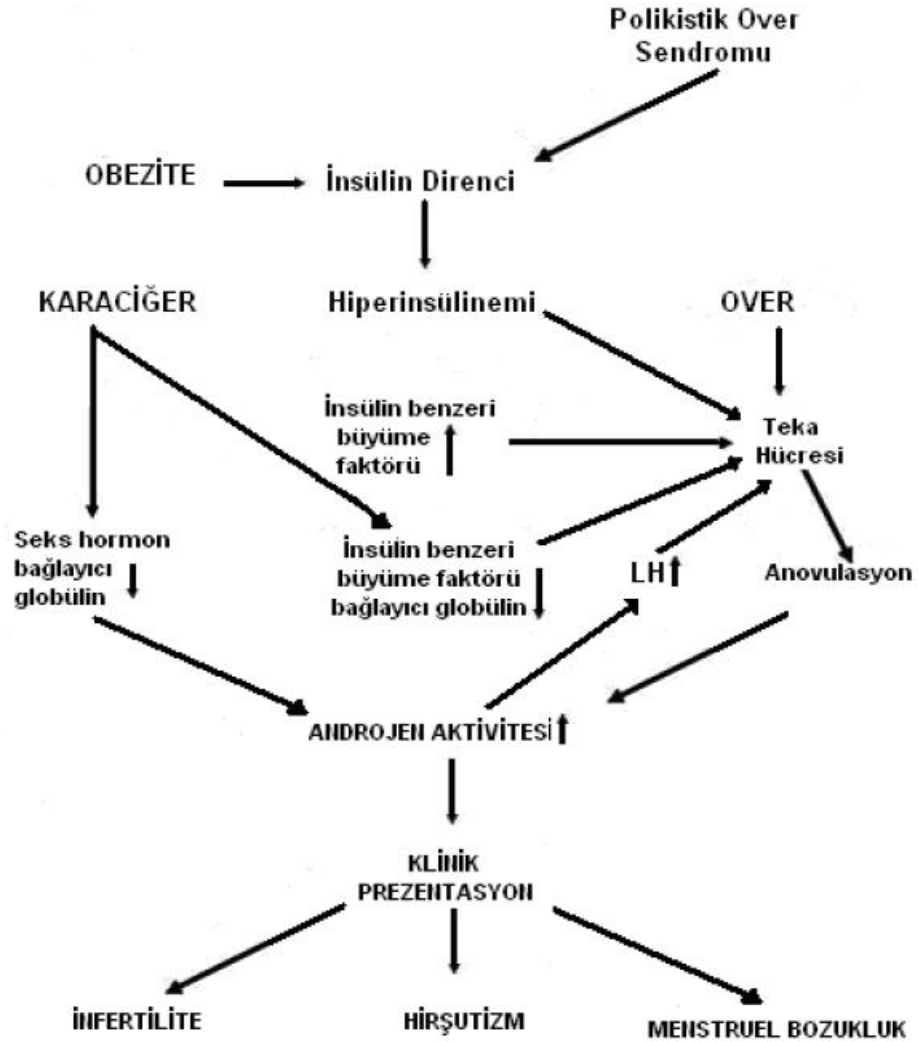
Glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk kez 1921’de bir olgu sunumunda ortaya gösterilmiştir (83). 1980 yılında Burghen ve arkadaşları obez PKOS’li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin ilişkili olduğunu göstermiş ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir (19).

PKOS’taki insülin direncinin fizyopatolojisi henüz kesinlik kazanmamış olup insülin direnci gelişmesine neden olabilecek birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar; hedef dokuda insülin direnci, karaciğerde insülin klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır. İnsülin reseptör sayısında ya da afinitesinde azalma ise gözlenmemektedir (84,85). Polikistik over sendromlu hastalarda insülinin, normalde insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşması gereken tirozin otofosforilasyonunda azalma ve serin otofosforilasyonunda ise artış olduğu gösterilmiştir (86).



Şekil 4. İnsülin Reseptörü (87)

İnsülin overlerde teka hücrelerine etkileyerek androjen üretimini ve LH salınımını artırır (88)(89). Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri mevcuttur (90). Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -1(IGFBP-1) sentezini etkileyerek androjen sentezinde artışa da yol açmaktadır (91). Overyan androjen üretimi insülin ve LH'nin sinerjik etkisi sonucu sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim aktivitesini artışı ile artar (92) (93). Hiperinsülineminin çeşitli çalışmalarda hem insülin hem de IGF-1 üzerinden karaciğerden SHBG salgılanmasını inhibe ettiğini gösterilmiştir. (86). SHBG'nin azalması serbest androjen miktarını artırarak insülin direncinin daha da belirginleşmesine neden olur. (94)



Şekil 5: İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü (95)

İnsülin direncinin saptanması için bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA gibi pek çok test geliştirilmiştir. (96,97). İnsülin direnci belirlemede altın standart öglisemik klemp metodu olarak tanımlanmaktadır. İnvaziv bir teknik olması nedeniyle pratik uygulanmada kullanımı güçtür (98). Pratikte sık kullanılan yöntemlerden açlık sonrasında alınan glikoz ve insülin düzeylerinin oranına bakıldığında bu oranın 4,5'dan küçük olması insülin direncini göstermektedir (99, 100). HOMA skorunun bazı yayınlarda 2,5 üzerinde olması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (99, 101)

**Tablo 3:** Kantitatif insülin direnci ölçüm yolları (102)

Öglisemik hiperinsülinemik klemp	İlk kez DeFronzo tarafından tarif edilmiştir. Periferik insülin direncini belirlemede altın standart olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma hızını saptamaya dayanır.
QUICKI (Quantitative Insulin Check Index)	$= 1 / \{ \log[\text{İNSÜLİN}(\text{uU/mL})] + \log[\text{GLUKOZ}(\text{mg/dL})] \}$
HOMA-IR (Homeostatis model assesment for insulin resistance)	$= [\text{İNSÜLİN}(\text{uU/mL}) \times \text{GLUKOZ}(\text{mmol/L})] / 22,5$ $= [\text{İNSÜLİN}(\text{uU/mL}) \times \text{GLUKOZ}(\text{mg/dL})] / 405$
HOMA-B (Homeostatis model assesment for beta cell function)	$= \% \{ [360 \times \text{İNSÜLİN}(\text{uU/mL})] / [\text{GLUKOZ}(\text{mg/dL}) - 63] \}$

### 2.1.5 Klinik tanımlamalar

PKOS'u menstrüel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (103).

**Tablo 4.** PKOS belirti ve bulgular (104)

PKOS BELİRTİ VE BULGULARI	SIKLIĞI
Hirsutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterin kanama	%30
Normal menstrüel pattern	%22

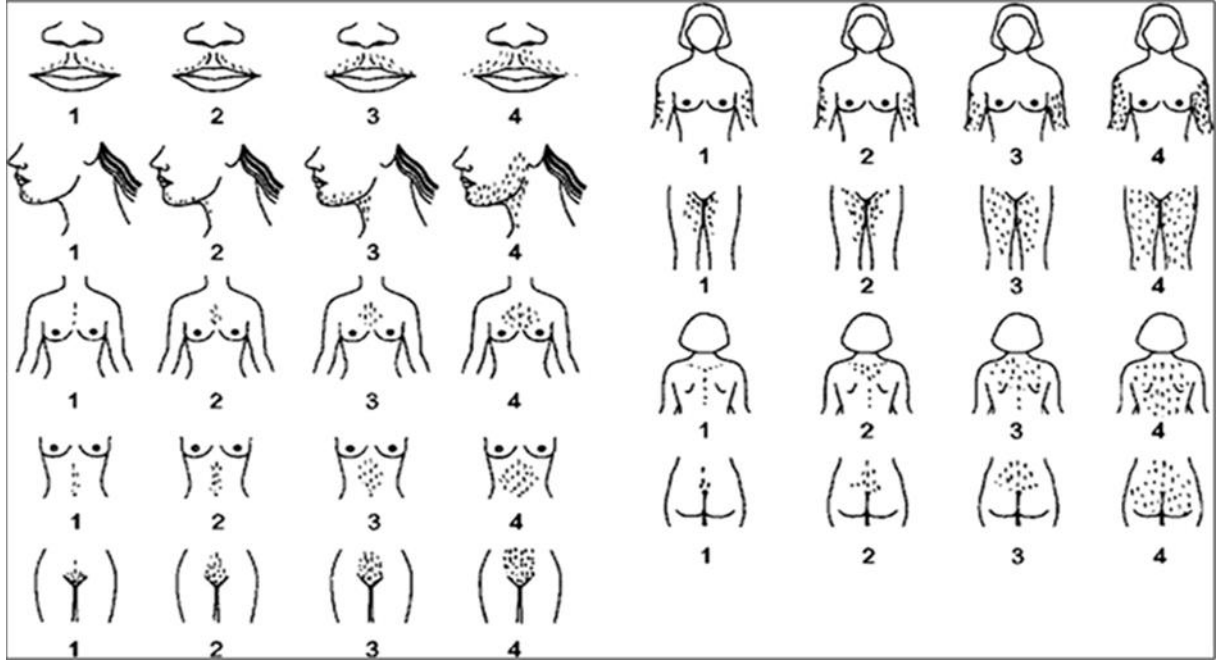
#### **2.1.5.1. Menstrüel Düzensizlikler**

PKOS'lu hastalarda en sık görülen bulgu anovulasyon olup olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz, şiddetli kanamalar şeklinde kendini göstermektedir (64,105,106,). En sık oligomenore görülmekle birlikte anovulatuvar olmasına rağmen düzenli menstruasyon da oluşabilmektedir. Oligomenore, menarştan itibaren yılda 6'dan daha az adet görülmesi; amenore ise, 3 ay ya da daha fazla süre menstruasyon kanamasının olmamasıdır. Ayrıca PKOS'lu hastaların bazılarında geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir (107,108). PKOS'lu hastalarda %20 oranında adet düzensizliği olmayabileceği de bildirilmiştir (109).

#### **2.1.5.2. Hirsutizm**

Hirsutizm androjen fazlalığının en belirgin klinik göstergesi olarak PKOS'ta sık görülen bir özelliktir. Polikistik over sendromunda hirsutizmin en sık nedenidir. PKOS'lu kadınların %60-80'ninde hirsutizm görülür (11) (64) (110) (111) (112).

1961 yılında Ferriman Gallwey skorlama sistemi hirsutizmin derecesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş ve 1981 yılında modifiye edilmiştir (113) (114). Modifiye Ferriman Gallwey (mFG) metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın üst ve alt kısımları, üst ve alt karın bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 0-4 arasında puan verilerek skorlandırılır ve toplam mFG skoru  $\geq 8$  puan olduğunda hirsutizm olarak değerlendirilir (115)



**Şekil 6.** Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması (114)

### 2.1.5.3. Akne ve Akantoziz Nigrikans

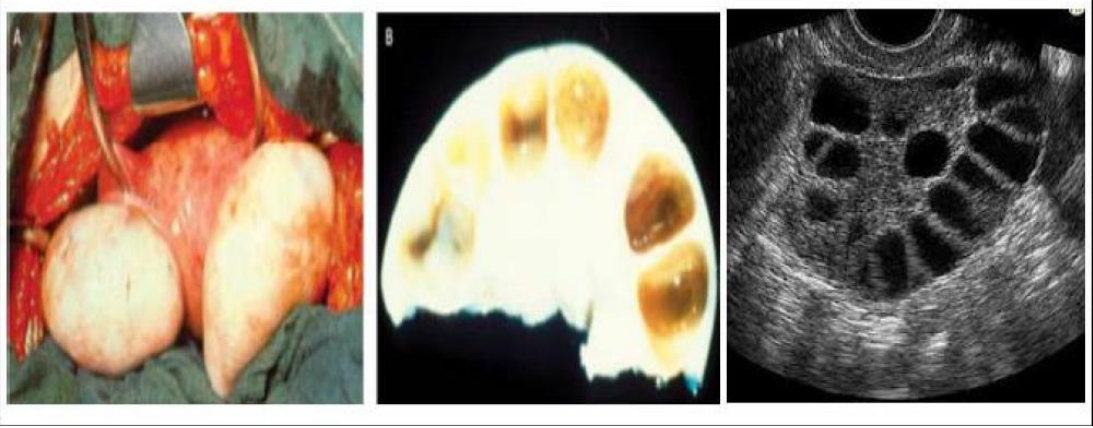
Akne hiperandrojenizmin bir başka belirtisidir. 20 yaşın altındaki kadınların %20'si, 20-30 yaş arası kadınların %15'i, 30-40 yaş arası kadınların %10'u akneden şikayetçidir (116)(117). Akantozis nigrikans (AN) ise en sık olarak ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülen hiperpigmente verrüköz cilt lezyonlarıdır. Akantozis nigrikans insülin direncinin bir işaretidir. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur. Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİRAN sendromu olarak adlandırılır (115)



**Şekil 7.** Akantozis Nigrikans (115).

#### ***2.1.5.4.Polikistik overler***

PKOS adını hiperandrojenik kronik anovulasyonlu kadınlarda gözlenen polikistik overlerden alır (4). Ultrasonografik görüntülemeye 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) bulunması polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulguların tek overde olması yeterlidir (73). İdiopatik hirsutizmi ya da hiperandrojenemisi olan kadınların da polikistik over morfolojisi ile seyrebilmektedir (44). Ultrasonografik polikistik over görünümü sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda gözlenebilir (118)



**Şekil 8.**Polikistik Overlerin Görünümleri (119)

## **2.1.6. Polikistik Over Sendromu'nda Uzun Dönem Sağlık Problemleri**

### **2.1.6.1 Malignite**

PKOS'da anovulasyona bağlı gelişen progesteron tarafından karşılanmamış östrojen artışının etkisi sonucunda endometriyal hiperplazi ve kanser gelişme riskinde artış görülebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar ile PKOS'ta endometriyal kanser görülme sıklığında artış gösterilememiştir (120). Oligomenoreik kadınlarda ve hiperplaziye bağlı menorajisi olan kadınlarda yılda en az 4 siklus olacak şekilde kanama sağlanıp endometrium progesteron ile korunmalıdır (121,122).PKOS ile over kanseri arasında ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısı saptanmıştır (123). Ancak PKOS kadınlarda yapılan çalışmalarda meme ve over kanseri görülme olasılığında artış tespit edilmemiştir (23).

### **2.1.6.2 İnfertilite**

PKOS'ta infertilitenin en sık görülen nedeni kronik anovulasyondur. Oosit kalitesi, endometrium ve implantasyon anomalileri de bu duruma katkı sağlar (124). İnfertilite şikayeti olan kadınlar incelendiğinde anovulasyonu olan kadınların ortalama %80-90'ında PKOS bulunur (125) (126).



PKOS hastalarında infertilite tedavisi planlanılırken öncelikle olarak hasta eğer kilolu ise kilo verme, sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Medikal tedavi planlanılan PKOS hastalarda ise ilk seçenek klomifen sitrattır (CC). CC etkisini santral östrojen reseptörleri üzerinden kompetitif inhibisyon ve gonadotropin salınımını düzenleyerek gösterir. Ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınmıyorsa ovarian drilling işleminden önce metformin ile kombine kullanılması önerilmektedir (127). Ovulasyon indüksiyonunda gonadotropinlerin kullanılması etkili bir tedavi yöntemidir; ancak sık aralıklarla hasta kontrolü gerektirdiğinden ve multipl folikül gelişimine neden olarak çoğul gebelik ve OHSS gelişme ihtimalini arttırabileceğinden seçilmiş hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir. Ovaryen drilling ovulasyonun sağlanması için kullanılacak cerrahi bir yöntemdir ancak post operatif adezyon riski ve over rezervini azaltma ihtimalide göz önünde bulundurulmalıdır (128).

### ***2.1.6.3 Obezite***

PKOS'da obezite farklı çalışmalarda yaklaşık %40-60 sıklıkla izlenmektedir (103). Obezite etkisini insülin direnci ve hiperinsülineminin derecesinin arttırarak gösterir (129) (130). Android obezite ve jinekoid obezite ayrımı için bel kalça oranı (BKO) kullanılmaktadır. BKO 0.85 üzerindeyse android obezite lehine, 0.85 altındaki değerler ise jinekoid obezite lehine değerlendirilmektedir (131). PKOS'daki obezite Bel/ Kalça oranının (WHR) arttığı android tipte obezitedir. Android tipte obezitede karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde katekolaminlere karşı duyarlı metabolik olarak aktif yağ dokusu birikir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur (11, 76). Vücutta android tipte obezite varlığında, hipertansiyon ve LDL-kolesterol gibi kardiyovasküler risk faktörlerininde eşlik ettiği görülmüştür. (132,133).

PKOS'da hem obez hem de obez olmayan anovulatuvar kadınlarda androjen sekresyonu ve insülin direncinde artış bildirilmiştir. Ancak obez olmayan ve obez hastalar karşılaştırıldığında insülin düzeyleri obezlerde daha yüksekken; LH, SHBG, IGFBP-1 düzeyleri daha düşük saptanmıştır (62).

#### ***2.1.6.4 Dislipidemi***

Dislipidemi PKOS’da sık görülen metabolik bozukluklardandır. Aterojenik lipid profili; yüksek LDL (Low Density Lipoprotein), trigliserid, total kolesterol ve düşük HDL (High Density Lipoprotein) düzeyi ile karakterizedir (134). Karaciğerde fazla miktarda olan serbest yağ asitleri çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezlenmesine bunun sonucundada hipertrigliseridemiye neden olur (135). Testosteron yağ dokusunda lipoprotein lipaz’ın aktivitesini azaltır. İnsülin direnci olanlarda insülinin lipolizi baskılayıcı etkisi gözükmez ve bunlardan dolayı PKOS’lu hastalarda dislipidemi sıklıkla karşımıza çıkan klinik durumdur (136). Birçok PKOS’lu kadında lipid profili normal olmasına rağmen bir çok yayında artmış yada sınırda lipid seviyeleri gözlenmiştir (87).

#### ***2.1.6.5 Kardiyovasküler Hastalık***

PKOS’da görülebilen hiperandrojenizm, IR, glukoz intoleransı, tip 2 diabet, obezite ve daha geç dönemde ortaya çıkabilen hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi predispozan faktörlerin kardiyovasküler hastalıklarda predispozan olması sebebiyle kardiyak açıdan risk altında oldukları düşünülmektedir. (137,138). PKOS’lu olgular ve kontrol grubunda karotis arter doppleri ile intima media kalınlıkları karşılaştırılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olan intimal kalınlık artışı PKOS grubunda belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (139).

PKOS hastaları tanı aldığıında metabolik sendrom tanımının bir kısmını ya da tamamını karşılamaktadır. Metabolik sendrom varlığı kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü taşımaktadır. (140, 141). PKOS’lu hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı normal popülasyona göre 4 kat fazladır (142).

**Tablo 5.** Metabolik Sendrom için tanımlanan tanı kriterleri (143)

WHO	NCEP ATP III	IDF
Tip2DM, IGT, IR artı ≥2	Artı ≥3	Santral obezite artı ≥2
BMI>30kg/m <sup>2</sup> veya BKO>0.85	Bel Çevresi ≥88 cm	TG≥1.7mmol(>150 mg/dL)
HDL<1 mmol/L veya <40 mg/dL	HDL<1.3mmol / <50mg/dL	HDL<1.3mmol/L <50mg/dL
TG≥1.7mmol/L veya >150 mg/dL	TG≥1.7mmol/L veya >150 mg/dL	Açlıkglukoz≥5.6mmol/L 100mg/dL
KB ≥140/90 mmHg	KB ≥135/85 mmHg veya antihipertansif kullanımı	KB ≥135/85 mmHg veya antihipertansif kullanımı
Microalbuminüri>20 pg/min	Açlık glukoz≥5.6mmol/L(100mg/)	
Albumin/kreatin ≥30 mg/g		

### 2.1.7 Polikistik Over Sendromu ile Birlikte Düşünülmesi Gereken Ayrııcı Tanılar

PKOS'ta kesin tanısal testlerin olmaması, tanı konulmadan önce benzer şekilde hiperandrojenizm ve anovulasyona neden olan diğer hastalıkların göz önünde bulundurulması ve dışlanması gerektirmektedir. Bazı androjenler, progestagenik ajanlar, steroidler gibi ilaçların kullanılması da hiperandrojenizme ve hiperandrojenemik değişikliklere neden olabilmektedir (144) .

#### 2.1.7.1. Ovaryan Hipertekozis

Hipertekozis, overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücre adacıklarının yer aldığı proliferatif bir durumdur (145). Teka hücreleri minimal veya aşırı tutulabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede sıkı yapılı, irileşmiş overler gelişebilir. Bu bulgular PKOS'takinden belirgin derecede farklıdır. Hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddetiyle orantılı değildir (146). Bu

hipertekotik dokunun gonadotropin stimulasyonuna hipersensitif olabileceğini gösterir çünkü serum LH değerleri genellikle normal seviyelerdedir.

Serum androjen seviyelerinde belirgin derecede yükselme nedeniyle bu grup hastalarda şiddetli hirsutizm görölmektedir. Hastaların önemli bir grubunda eş zamanlı kliteromegali, temporal saç dökülmesi, seste kalınlaşma gibi virilizasyon belirtileri de görülebilmekte ve belirgin bir insülin direnci bulunmaktadır. Aynı zamanda bu hasta grubu obezdir ve akantozis nigrikans da görülebilmektedir. Bu hastalara GnRH verilmesinin androjen yapımını ciddi şekilde azalttığı görölmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli overyan supresyon formlarına dirençli olabilmektedir.

#### ***2.1.7.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi***

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizolün yapı taşı olan kolesterolden kortizolün sentezine kadar olan süreçte görev alan enzimlerden herhangi birinin eksikliği veya tamamen yokluğu ile meydana gelir ve en sık görölen genetik hastalıklar arasındadır. Otozomal resesif kalıttır. Kortizol sentezindeki eksikliğe bağlı olarak kortizolün ACTH üzerindeki negatif feedback etkisi ortadan kalkar. ACTH sekresyonu artışı sonucu bu sürekli uyarıya bağlı olarak adrenal bezler hiperplaziye uğrar. Hiperplazi sonucu steroidogeneizde eksik olan enzimden bir önceki steroid birikerek enzimatik reaksiyon diğer yollara doğru kayar. Eksik olan enzime bağlı olarak farklı klinik durumlar görölmür. En sık eksikliği görölen iki enzim 21 hidroksilaz ve 11-beta hidroksilazdır. KAH klasik ve non-klasik (NKAH) olarak iki büyük gruba ayrılır. NKAH olgularında enzim aktivitesi %30-50 arasında mevcuttur. Hastalar aşırı kıllanma ve adet düzensizliği şikayeti ile başvururlar, bu yüzden NKAH hastaları PKOS'lu hastalar ile karışabilir (147). Foliküler fazla serumdan bakılan 17-OHP düzeyinin 200 ng/dl'den az olması ile tanı dışlanır. 800 ng/dl'nin üzerindeki değerler yüksek olasılıklı tanı sağlar (148) (149) (150). 200 ve 800 ng/dl arasındaki konsantrasyonlarda ACTH stimölasyon testi yapılarak sonuca göre tanıya gidilir.

### **2.1.7.3. Cushing Sendromu**

Cushing sendromu endojen veya ekzojen glukokortikoidlere yüksek düzeylerde uzun süreli maruziyet nedeni ile oluşur. Hastalarda, PKOS'da yaygın gözlenen menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenizm ve santral obezite gibi bulgular mevcuttur. Primer olarak kortizol fazlalığından kaynaklanan buffalo hörgücü, ay benzeri yüz görünümü, hipertansiyon, kas kaybı, abdominal strialar ve osteoporozis gibi diğer belirtilerde görülebilir. Dolaşımdaki androjen seviyeleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal düzeyler, sirkadyen ritimde kayıp ve deksametazona cevap olarak supresyonun yetersizliği ile karakterize anormal bir kortizol sekresyonu mevcuttur. Overlerin dikkatli muayenesinde çoğu vakada, PKOS'un tipik değişiklikleri görülmez. Cushing sendromu düşünülen olgularda tarama için 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi kullanılabilir (151).

### **2.1.7.4. Androjen Üreten Tümörler**

Androjen üreten tümörler over veya adrenal kaynaklı olabilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo daha yavaş gelişirken, neoplastik durumlarda oldukça hızlı gelişebilir. Bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit ederek aylar içerisinde gelişen şiddetli hirsutizm ve virilizasyon bulguları akne ve ses kalınlaşması ile başvurabilir. Bazen, hormon üretimi ile birlikte aşırı kortizol ve progesteron salgısında olabilir (152). Adrenal kaynaklı malignitelerde de androjen seviyeleri özellikle DHEA-S düzeyi çok yükselir. Adrenal veya over kaynaklı maligniteler androjen salgıladıkları zaman PKOS kliniğine benzer klinik oluşturabilmeleri nedeniyle PKOS hastalarında malignitelerde akılda tutulmalıdır (147).

### **2.1.8 Polikistik Over Sendromunda Tedavi**

PKOS'da tedavi hedefleri; hiperandrojenizmin kontrol altına alınması, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması gibi semptomlara yönelik planlanmaktadır. Hastalığın uzun dönem gelişebilecek risklerini önlemeye

yönelik yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu anlaşılan insülin direnci için insülin duyarlılaştırıcı ajanların kullanılmasında tedavi seçenekleri içinde yer almaktadır (153).

### ***2.1.8.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri***

PKOS hastalarında öncelikle önerilen tedavi modalitesi yaşam tarzı değişikliğidir. Bu hastalarda kilo kaybı etkili tedavi seçeneğidir (154). Hastaların vücut ağırlıklarının %5 kadarının kaybı dahi menstrüel siklusların düzelmesine ve ovulasyonun gerçekleşmesine yardımcı olur (155,156). Kilo kaybı ile periferik yağ dokusu azalacağı için periferde androjenin östrojene dönüşümü azalacaktır (154). Kilo kaybı ile androjen seviyeleri gerilemekte, SHBG düzeyleri artmakta ve insülin direncinde azalmaktadır. Bu hastalarda düzenli egzersiz insülin direncinde azalmaya yol açtığı için düzenli egzersizde önerilmektedir. (157).

### ***2.1.8.2 İnfertilite tedavisi***

Gebelik isteği olan PKOS hastalarında fertilizasyonu sağlamak için ovulasyon indüksiyonu, ekzojen gonadotropin uygulama ve invitro fertilizasyon gibi çeşitli yöntemler denenebilir. Ovulasyon indüksiyonu için ilk seçenek olarak klomifan sitrat kullanılır. Bu ajanla yüksek oranda ovulasyon sağlanır (147). Klomifen sitrat ile %75-80 oranında ovulasyon sağlanabilmekte ancak gebelik yaklaşık %20 olguda mümkün olabilmektedir (158,159). Selektif östrojen reseptör antagonisti olan klomifen sitrat; östrojen'in sinyal yolunda negatif geribildirimini engelleyerek FSH'nın etkinliğini artırmaktadır. Artan FSH folliküler büyümeyi sağlar ve LH piki ile ovulasyon gerçekleşir. Ekonomik, yan etkileri az ve sıkı monitörizasyon gerektirmeyen bir ilaç olmasına rağmen ileri yaş ve BKİ>30 olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (158)(160).

İnsülin duyarlılığını arttıran bir ilaç olan metforminin PKOS'u olan bazı kadınlarda ovulasyon artırabildiği görülmüştür (161). Metformin, insülin düzeylerini düşürür, overyan androjen biyosentezindeki insülin etkisini değiştirir ve PKOS'lu

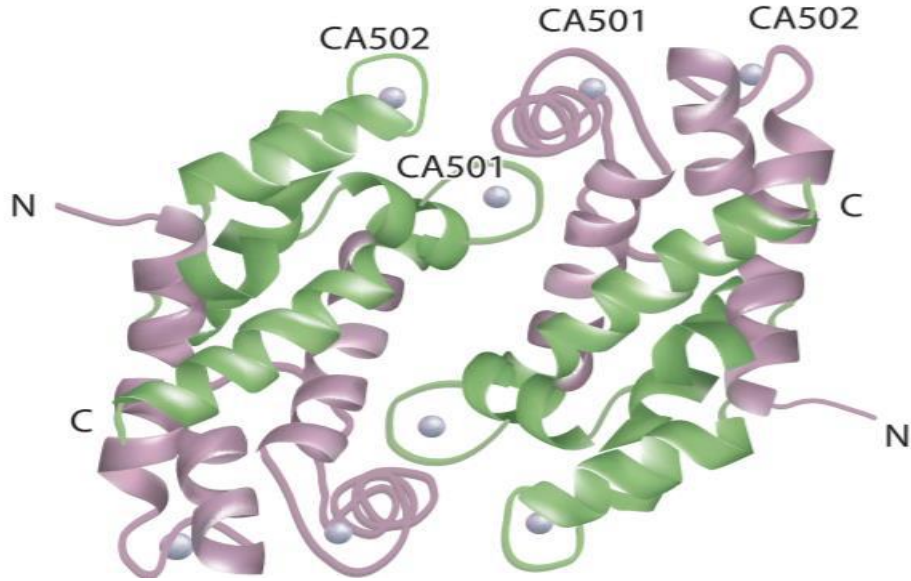
hastalarda ovulasyon indüksiyonunu iyileştirir (162).Anastrazol ve letrozol gibi selektif aromataz inhibitörleri, hipotalamohipofizer akstan östrojen üretimini engelleyerek GnRH ve FSH düzeylerinde artışa neden olmaktadır (163). Ekzojen gonadotropinler klomifen sitrata yanıtızsız hastalarda ikinci basamak tedavide kullanılabilir (164). Overyan drilling operasyonu klomifen sitrata dirençli veya gonadotropin uygulanması sonrasında yakın monitarizasyona uygun olmayan PKOS'lu hastalarda, elektrokoter veya lazer yardımı ile overde perforasyon oluşturularak yapılan bir tedavidir (165).

### ***2.1.8.3 Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi***

PKOS'lu hastalarda hiperandrojenemi ile ilişkili semptomlardan hirsutizm ön planda iken bazı hastalarda akne veya alopesi de görülebilmektedir (166). Hiperandrojenizm tedavisinde oral kontraseptifler(OKS), siproteron asetat, GnRH agonistleri, glukokortikoidler, flutamid, spironolakton ve finasterid kullanılabilir (32,167). OKS'ler hipofizer LH sekresyonunu inhibe eder, karaciğerden SHBG üretimini arttırır ve dolaşan serbest androjeni azaltır (168,169). Spironolakton, siproteran asetat ve flutamid gibi antiandrojenler; androjen bağlayıcı reseptörler üzerinde kompetatif inhibisyon yaparak ya da androjen üretimini azaltarak etki gösterirler (170). Hirsutizm tedavisinde en erken sonuçlar 6 ay tedavi sonucunda ortaya çıkar ve tam sonuç için farmakolojik ajanlarla mekanik-kozmetik yöntemler bir arada kullanılmalıdır çünkü önceden oluşmuş mevcut kıllar oral kontraseptif tedavi ile kaybolmamakta ancak yeni kıl follikülü oluşumu engellenebilmektedir (171). Tüyenme artışı olan PKOS'lu hastalarda medikal tedaviye ek olarak elektrolizis ve lazer kullanılabilir (172). Akne tedavisinde ise OKS ve antiandrojenler etkilidirler. OKS tedavisi ile 3-6 ayda inflamatuvar akne miktarında %30-60 oranında azalma gerçekleşmektedir (173).

## 2.2 CALPROTECTİN

Calprotectin, kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) ve çinko bağlayan, S100A8 ve S100A9 proteinlerinin heterotetrameri olarak düzenlenmiş 36,5 kilodalton büyüklüğünde bir proteindir. Homodimer şeklinde bulunan S100A8 ve S100A9 anti-paralel heterotetromer S100A8/A9 kompleksi şeklinde bulunması durumunda calprotectin adını alır (174). Calprotectin 1979 yılında nötrofil sitoplazmasında çok miktarda bulunan bir protein olarak saptanarak 1980 yılında L1 protein olarak isimlendirilmiştir (175). Antiproliferatif ve antimikrobiyal özelliklerin görülmesi, hücre içi transdüksiyon ve inflamasyon düzenlenmesinde etkili olduğu saptanması sonrası calprotectin adı verilmiştir (176). Bugüne kadar literatürde; “S100A8 ve S100A9 kompleksi, 27E10 antijen, makrofaj inhibitör faktör ilişkili 17 protein, myeloid ilişkili protein 8 ve 14 (MRP8/14), kalgranulin A/B ” gibi farklı isimlerle anılmıştır (177).



**Şekil 9.** Calprotectinin heterodimer yapısı. S100A8 zinciri (sağ üstte) ; SA100A9 zinciri (sol üstte); CA501 ve CA502 ise kalsiyum iyonu bağlayan bölgeler. C ve N prpoteinin terminal uçları (178)(179)



Calprotectin kodlayan genler, endotel epitel hücrelerinde, keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi inflamatuvar uyarılara yanıt olarak farklı hücre tiplerinde indüklenir (180). S100 proteinleri aktif hastalık durumuyla bağlantılı olarak serum ( plazmada < 2mg /L ), idrar, semen, tükürük, balgam, bos, gaita, apse gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunabilir. Calprotectin ( S100A8 /S100A9 kompleksi ) bazı hastalıkların takibinde biyolojik belirteç olarak kullanılır (177)(181)(182). Calprotectin, başlıca monosit, makrofaj ve nötrofil granüositlerinde sitozolik proteinin %40-60'ını oluşturan büyük bir lökosit proteindir. Hücresel stres meydana geldiğinde hasar gören veya aktive olan hücrelerden calprotectin salınımı artar (183). Nötrofil'in aktivasyonu veya ölümü sırasında açığa çıkmaktadır (184). Yüksek konsantrasyonlarda, normal hücre tiplerinin (makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, kemik iliği hücreleri) büyümesini inhibe eder ve endotel hücre hasarını tetiklediğinden vaskülit ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (185). Calprotectinin monositlerdeki CD11b ekspresyonunu artırarak ve transendotelial migrasyon mekanizmasını etkileyerek inflamatuvar süreçte rol oynadığı da düşünülmektedir (186)(187). Calprotectin histidinden zengin bölgeleri ile çinko sekestrasyonu yaparak embriyonik gelişimde anjiogenezde, yara iyileşmesinde, inflamasyonda, kanser ve doku hasarında rol oynayan çinko bağımlı enzim MMPs (Matriksmetalloproteinazları) inhibe eder. Calprotectinin çinko sekestrasyonu konak defans mekanizmasında önemli bir antimikrobiyal rol oynar (177).

Dokuda calprotectin pozitif monosit / makrofajların belirlenmesi klinik açıdan mononükleer fagositlerin etkilenen doku veya organa akışını değerlendirmek için yararlı olabilir. İnflamatuvar bir protein olan calprotectin yakın zamanda obezitede anlamlı bir markır olarak gösterilmiş, sadece obez hastalarda değil aynı zamanda Tip1 diyabetik hastalarda da dolaşımdaki yüksek seviyeleri gösterilmiştir (177). Calprotectinin endotel apoptozuna neden olarak ateroskleroz patofizyolojisinde de rolü olabileceği ileri sürülmektedir (188). Calprotectin'in, romatolojik bozukluklarda Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi geleneksel inflamatuvar belirteçlere kıyasla sinoviyumdaki inflamasyonu doğrudan yansıttığından dolayı hastalık aktivitesinin saptanmasında daha duyarlı bir potansiyel biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (189).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGU SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 14-35 yaş arasındaki, Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan (kronik oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, transvajinal ultrasonografik olarak overlerinde  $\geq 12$  subkapsüler folikül) kadınlar PKOS çalışma grubunu oluşturmuştur. 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 çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca çalışma başlangıcında değerlendirilen 11 PKOS hastası 2. Gün serum östradiol düzeylerinin 30 ve üzerinde saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarılmış, östradiol düzeyi  $< 30$  olanlar değerlendirmeye alınmıştır.

PKOS çalışma grubu dışlama kriterleri kontrol grubunda da uygulanmış, düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren menses), üreme çağındaki (18-39 yaş) sağlıklı kadın olgular kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

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

#### 3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışmaya dâhil edilen tüm olgulardan, kendiliğinden ya da progesteron ile indüklenmiş siklusların 3-5. günlerinde venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden serum açlık glikoz (AKŞ), insülin, tiroid stimulan hormon(TSH), prolaktin, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek dansiteli

lipoprotein kolesterol (HDL), dehydroepiandrosterone sülfat (DHEAS), total testesteron, folikül-stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol antimüllerian hormon (AMH) ve calprotectin düzeyleri çalışılmıştır.

İnsülin direncinin saptanmasında “homeostasis model assessment (HOMA-İR)” skoru [açlık insülin konsantrasyonu (mIU/L) x glikoz (mmol/L)/405] olarak hesaplanmış olup sonucu  $>2.4$  olan hastalar insülin direnci var olarak değerlendirilmiştir.

Serbest androjen indeksinin hesaplanmasında SAI skoru [total testosteron (mmol /L) /SHBG(nmol/L) $\times$ 100] olarak hesaplanmış; sonucu 0-7 olan hastalar normal kabul edilmiş,  $\geq 8$  hiperandrojenemi olarak değerlendirilmiştir.

Serumda calprotectin düzeylerinin ölçümü calprotectin ELISA Kiti (CALPRO ürün no:SEK504Hu) yardımıyla gerçekleştirildi. Kitin algılama aralığı 31,2-2000 pg/mL olarak belirtilmektedir. Bu kitin minimum saptanabilir dozu tipik olarak 13.3pg / mL'den azdır. Bu kit içinde sağlanan mikropılaka S100A8'e özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Standartlar veya örnekler daha sonra S100A9'a özgü bir biotin konjuge antikorlu uygun mikropılaka kuyularına eklenir. Daha sonra, Horseradish Peroxidase (HRP) 'ye konjuge Avidin, her bir mikropılaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. TMB substrat çözeltisi ilave edildikten sonra, sadece calprotectin, biotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge Avidin içeren kuyucuklar renkte bir değişiklik gösterecektir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisinin eklenmesi ile sonlandırılır ve renk değişikliği, 450nm  $\pm$  10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerdeki calprotektin konsantrasyonu daha sonra numunelerin OD'si ile standart eğri karşılaştırılarak belirlenir.

### **3.3.ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

Serum örneklerinin alındığı gün, olguların bel çevresi , kalça çevresi, boy ve ağırlık ölçümleri yapılarak, bel-kalça oranı ve beden kitle indeksi (BKİ) (kg/m<sup>2</sup>) hesaplamaları yapılmıştır.

### 3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 20.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm SE$ ) ile belirtildi. Çalışılan birçok parametrede normal “Gaussian” dağılım gözlemlendiği için verilerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan “T-test” metodu kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s Korelasyon Kat Sayısı” ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. GENEL ÖZELLİKLER

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniği'nde yapılan bu kontrollü çalışmaya Polikistik Over Sendromu tanısı almış 39 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 41 olgu dâhil edilmiştir. Tablo 6'da hasta ve kontrol grubunun temel demografik ve temel antropometrik özellikleri özetlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yaş , ağırlık, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) , bel, kalça ve Bel/Kalça oranı için anlamlı farklılık saptanmamıştır. ( $p>0,05$ )

**Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri**

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 39)	Kontrol Grubu (n = 41) $\bar{x} \pm SE$	P değeri
Yaş (yıl)	$\bar{x}$ 21,10±0,47	22,44±0,51	0,058
Ağırlık (kg)	64,73±2,45	64,83±2,31	0,976
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,14±5,75	24,31±0,77	0,384
Bel(cm)	73,76±2,47	74,73±1,92	0,754
Kalça(cm)	100,65±1,90	101,71±1,32	0,642
Bel/Kalça oranı	0,73±0,011	0,73±0,011	0,806

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

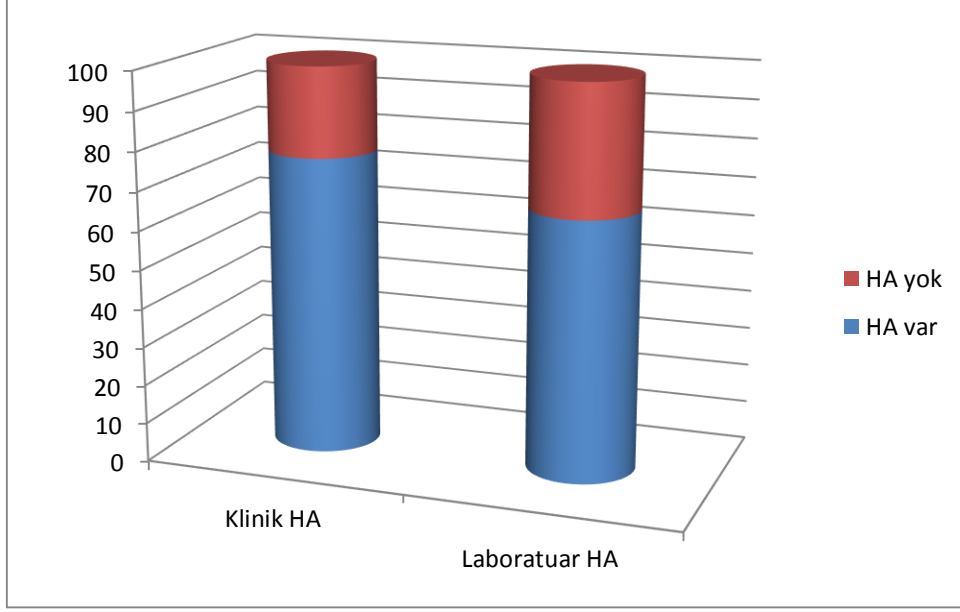
## 4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalar akne, saç dökülmesi ve akantozis nigrikans açısından klinik muayene bulguları ile ve hirsütizm açısından hem klinik muayene hem de laboratuvar değerleri ile analiz edilmiştir. Akne, saç dökülmesi şikayetleri olan ve Ferrimann-Gallwey skorlaması 8 ve üzerinde olan olgular klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir. Laboratuvar hiperandrojenizm için olguların testlerinin yapıldığı laboratuvardaki referans değerleri baz alınarak serbest androjen indeksi(SAİ) ve/veya DHEA-S seviyeleri referans değeri üzerinde olan olgular laboratuvar hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir. Buna göre ; PKOS tanılı 39 hastanın, 26 (%66,7) tanesinde akne, 8 (%20,5) tanesinde saç dökülmesi, 2 (%5,1) tanesinde de akantozis nigrikans saptanmıştır. Kontrol grubunda ise (n=41), 3 (%7,3) tanesinde akne görülürken hiç bir olguda saç dökülmesi ve akantozis nigrikans izlenmemiştir. mFG skoru PKOS hasta grubunda 24 hastada yüksek saptanırken, kontrol grubunda 6 hastada yüksek saptanmıştır. USG polikistik over görünümü PKOS hasta grubunda 34 hastada, kontrol grubunda 5 hastada izlenmiştir. Bu sonuçlarla PKOS hasta grubu değerlendirildiğinde 39 hastanın 30 tanesinde (%76.9) klinik hiperandrojenizm, 26 tanesinde de (%66,7) laboratuvar hiperandrojenizm saptanmıştır.

**Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubundaki Akne, Saç Dökülmesi ve Akantozis Nigrikans Durumu**

Saptanan durum	Hasta grubu N (%)	Kontrol grubu N (%)	P değeri
<b>Akne</b>	26 (%66,7)	3 (%7,3)	<0,001
<b>Saç dökülmesi</b>	8 (%20,5)	0 (%0)	0,002
<b>A.N.</b>	2 (%5,1)	0 (%0)	0,234

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



**Şekil 10.** PKOS Hastalarında Hiperandrojenizm Değerlendirilmesi

### **4.3. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

PKOS tanılı hasta grubunda LH seviyeleri, LH/FSH oranı, DHEA-S seviyesi, total testosteron düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ; FSH seviyeleri ise kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Ayrıca SHBG, PKOS hasta grubunda düşük saptanırken; serbest androjen indeksi PKOS hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek seviyede izlenmiştir. Ancak Açlık Kan Şekeri , HOMA-İR ve Trigliserit düzeyleri PKOS hasta grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

**Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları**

<b>Parametreler</b>	<b>PKOS Hasta Grubu (n = 39)</b> $\bar{x} \pm SE$	<b>Kontrol Grubu (n = 41)</b> $\bar{x} \pm SE$	<b>P</b>
<b>FSH (mIU/mL)</b>	6,01 ± 0,27	8,22 ± 0,57	0,001
<b>LH (mIU/mL)</b>	11,48 ± 1,20	7,39 ± 0,35	0,001
<b>LH/FSH</b>	1,99 ± 0,21	1,01 ± 0,06	<0,001
<b>DHEA-S (ng/mL)</b>	396,01 ± 25,74	227,53 ± 15,95	<0,001
<b>T. testosteron (µg/L)</b>	0,41± 0,04	0,26± 0,02	0,002
<b>SHBG(nmol/l)</b>	31,43 ± 3,05	48,75 ± 2,85	<0,001
<b>SAİ</b>	6,70± 1,62	2,27± 0,29	0,007
<b>AKŞ (mg/dL)</b>	90,11 ± 1,21	88,56 ± 0,70	0,261
<b>HOMA-İR</b>	4,18 ± 0,50	3,21 ± 0,29	0,087
<b>HDL (mg/dL)</b>	57,92 ± 3,54	50,00 ± 2,35	0,070
<b>LDL (mg/dL)</b>	83,28 ± 5,79	72,40 ± 6,57	0,227
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	90,29 ± 10,19	84,62 ± 7,23	0,648

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

HOMA-İR indeksi ile VKİ indeksi korelasyon analizi ile incelendiğinde  $p<0,01$  istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

#### **4.4. DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

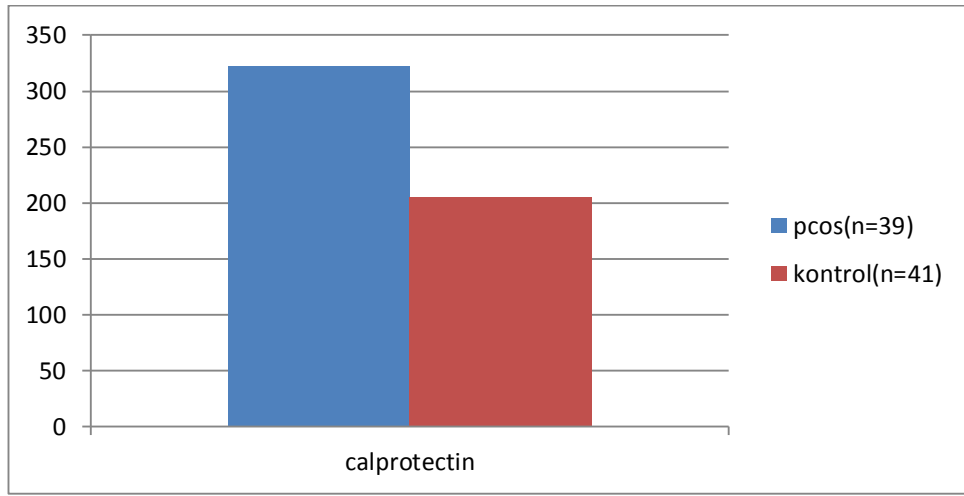
Bu çalışmada rutin laboratuvar testleri dışında her iki gruba hastaya da serum calprotectin düzeyi ölçümü yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hasta ve kontrol gruplarının arasında serum calprotectin seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.



**Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Calprotectin Sonuçları**

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 39)	Kontrol Grubu (n = 41)	P
Calprotectin(pg/mL)	322,45 ± 36,54	205,19 ± 16,23	0,004

**Tablo 10. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Calprotectin Düzeyleri**

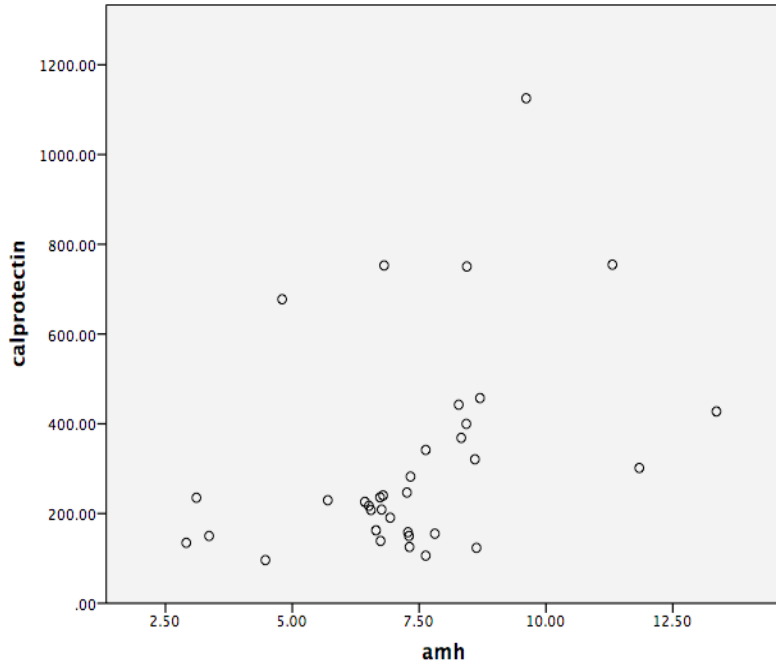


Ayrıca PKOS hasta grubunda serum calprotectin değerinin insülin rezistansı açısından HOMA-İR indeksi ilişkisi değerlendirildi. HOMA-İR indeksi 2,4 ve üzeri insülin direnci olarak kabul edildi. Serum calprotectin düzeyi HOMA-İR yüksek hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

**Tablo 11. PKOS Hasta Grubunda İnsülin Rezistans ile Serum Calprotectin Sonuçları ilişkisi**

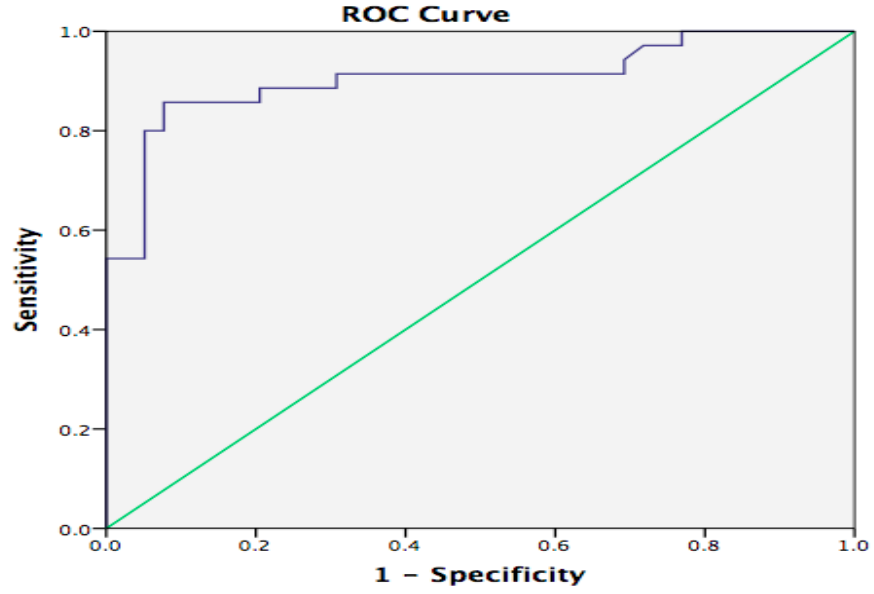
Parametreler	PKOS Hasta İnsülin Rezistans Olan Grup (n = 22)	PKOS Hasta İnsülin Rezistans Olmayan Grup (n = 17)	P
Calprotectin(pg/mL)	357,20 ± 40,02	277,49 ± 65,79	0,285

Yine PKOS hasta grubunda; serum calprotectin düzeyi ile serum AMH seviyeleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır.( $p=0.019$ )



**Şekil 11.** PKOS Hasta Grubunda Serum AMH düzeyi Serum Calprotectin Sonuçları Korelasyon Analizi

Calprotectin ile AMH sonucu arasında pozitif korelasyon saptanması üzerine bu iki belirtecin PKOS grubunda sensitivitesi ve spesifitesi hesaplanarak karşılaştırılması planlanmıştır. Serum calprotectin düzeyi PKOS’da cutt-off değeri 204,54 pg/mL olarak alındığında % 66.70 sensitivite ve % 54.70 spesifite saptamıştır. AMH düzeyi PKOS’da cutt-off değeri 4,34 ng/mL olarak alındığında % 91.40 sensitivite ve % 69.20 spesifite saptamıştır.



**Şekil 12.** PKOS Hasta Grubunda Serum AMH düzeyi ROC Curve Analizi

Ancak PKOS hasta grubunda serum calprotectin'in VKİ, BKO, LH/FSH oranı ve SHBG ile ilişkisi değerlendirildiğinde sonuçlar arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. (p değeri sırası ile 0.277, 0.670, 0.981 ve 0.364)

PKOS hasta grubunda serum calprotectin'in HOMA-İR indeks ile korelasyon analizi incelendiğinde calprotectin HOMA-İR yüksek hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen p değeri 0,101 bulunmuş, sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Değerlendirme HOMA-İR indeksi 3 ve üzeri sonuçlar yüksek kabul edilerek tekrar yapılmış benzer şekilde HOMA-İR yüksek hastalarda daha yüksek calprotectin saptanmasına rağmen p değeri 0,570 yani istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

AMH düzeyi ile serum calprotectin düzeyinin korelasyonun anlamlı saptanması üzerine PKOS hasta grubunda AMH ile LH/FSH oranı korelasyonu analizi yapılmış p değeri 0,930 yani istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

USG'da polikistik over görünümü olanlar ile olmayanlar arasında serum calprotectin düzeyi karşılaştırıldığında polikistik over görünümü olanlarda daha yüksek calprotectin düzeyi saptanmış ancak p değeri 0,051 bulunarak istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

## 5.TARTIŞMA

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülen bu çalışmada yeni tanı almış Polikistik Over Sendromlu 39 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 41 olgu analiz edilmiştir. Her iki grup arasında yaş, VKİ, bel, kalça ve bel-kalça oranları benzerdir. PKOS grubundaki 30 (%76,9) olguda klinik hiperandrojenizm, 26 (%66,7) olguda ise laboratuvar hiperandrojenizm saptanmıştır. PKOS grubunda, akne ve saç dökülmesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla izlenmiştir. PKOS hasta grubunda LH seviyeleri ve LH/FSH oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken FSH seviyeleri ise düşük bulunmuştur. DHEA-S ve Total Testesteron da PKOS hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek seviyede izlenmiştir. SAİ kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Rutin biokimyasal parametrelere ek olarak hasta ve kontrol gruplarının arasında serum calprotectin seviyeleri değerlendirilmiş ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Serum calprotectin düzeyi ile PKOS hasta grubunda insülin direnci açısından HOMA-İR indeksi düzeyi karşılaştırıldığında insülin direnci olan hastalarda serum calprotectin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Polikistik Over Sendromu üreme çağındaki kadınlarda sık görülen anovulasyon veya oligo-ovulasyon, hiperandrojenemi bulguları ve çok sayıda küçük overyan kistlerle karakterize bir endokrinopatidir. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10 kadarı bu hastalıktan etkilenir (1) (2) (3). Bu sendromun, primer olarak over kaynaklı bir bozukluk olduğu kabul edilmiş ancak Polikistikover sendromu etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS; birkaç sistemin bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalıktır. Hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda, birçok teori öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında hipotalamus-hipofiz-övaryen aksın normal ilişki ve işleyişinin bozulması, intraövaryen büyüme faktörlerinde değişiklikler ve insülin direncinin etkili olduğu söylenebilir (2,5).

PKOS, oligo-anovulasyon olması, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide polikistik over görünümü olması olarak tanımlanmaktadır (10). Çalışmamızdaki PKOS hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında oligomenore-amenore, hirsutizm varlığı, serbest andojen indeksi, serum total testosteron ve DHEA-S düzeylerinde artış saptanmıştır. PKOS hasta grubunda yüksek modifiye Ferriman-Gallway Skoru ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik içeren ultrasonografide polikistik over görünümü izlendi.

PKOS'da hiperandrojenizme bağlı hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi gibi bulgular görülmektedir (103). PKOS'lu kadınların %60-90'ninde hirsutizm, %25 akne görülmektedir (104). Mahde ve ark. yapılan bir çalışmada olguların %43,5'inde biyokimyasal hiperandrojenizm, % 60,9'unda klinik hiperandrojenizm saptanmıştır (190). Çalışmamızda da PKOS hasta grubunda %76.9 klinik hiperandrojenizm, %66,7 laboratuvar hiperandrojenizm saptanmıştır. Bu sonuçla klinik hiperandojenizm saptanan olguların çoğunda laboratuvar hiperandrojenizmi de saptanarak klinik tanının desteklendiği görülmüştür.

Çalışmamızda PKOS hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, VKİ, bel, kalça, bel/kalça oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu veri doğrultusunda hasta ve kontrol grupları arasındaki demografik ve antropometrik ölçümlerde homojenizasyon sağlandığı görülmektedir. Bu sonuç çalışmamızdaki diğer karşılaştırmaların da daha güvenilir olduğunu düşündürmektedir.

PKOS'da obezite %40-60 gibi normal popülasyona göre artmış sıklıkla izlenmektedir (103). Çalışmamızda da VKİ'nin PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunda kontrol grubunun da VKİ'nin yüksek olmasının etkili olduğu düşünülmüştür. Bu durum çalışma grupları arasında homojenizasyonu gösterse de obezitenin insülin direnci ve serum calprotectin düzeylerini etkileyebileceği düşünüldüğünde bundan sonraki çalışmalarda kontrol grubu seçiminde VKİ'ni normal hastaların ayrı olarak değerlendirilmesi daha objektif sonuçlar sağlayacaktır.

PKOS'lu hastalarda ovulasyondan sorumlu olan FSH ve LH salgıları bozulmuştur. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatilitesinde değişiklikler sonucunda, folikül stimulan hormon (FSH) ile karşılaştırıldığında, luteinizan hormonun (LH) baskın üretimine neden olur (55) (56). Bunun sonucunda PKOS hastalarında artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır. LH/FSH oranı LH lehine artmıştır (57) (58) (59). Bu çalışmada da PKOS ile ilgili literatürde yer alan bilgilerle doğru orantılı olarak PKOS hasta grubunda LH ve LH/FSH oranı düzeyleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Türkiye'de Guclu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PKOS ve kontrol grubu arasında klinik hiperandrojenizm açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir (191). Çalışmamızda laboratuvar hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde kullanılan DHEA-S, Total Testosteron ve Serbest Androjen İndeksi düzeylerinin PKOS hasta grubunda istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptanması hasta grubu seçiminin doğru ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve hiperinsülinemi prevalansı ise % 20–40 arasında değişmektedir (77). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'da hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir (81). İnsülin direncinin saptanması için bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA gibi pek çok test geliştirilmiştir. (96,97). Yılmaz ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS hastalarında HOMA-İR indeksinin, açlık glukoz ve açlık insülin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (192). Çalışmamızda da PKOS hasta grubu ve kontrol grubunda AKŞ ve açlık insülin düzeylerine bakılarak HOMA-İR değerleri hesaplanmıştır. AKŞ ve HOMA-İR değerleri PKOS hasta grubunda daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir. Bu sonuç çalışmamızın PKOS ve kontrol grupları arasında insülin direnci ve gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi açısından yeterli olmadığını düşündürmekle birlikte; çalışma grupları arasında insülin direnci anlamlı farklı olmadığı için insülin direncine bağlı olarak artması beklenen serum calprotectin seviyesinin çalışmamızın hasta ve kontrol grupları arası serum calprotectin düzeyini de daha az etkileyeceğini göstermektedir. İnsülin direnci açısından anlamlı sonuç elde etmek için katılımcı sayısı artırılırken kontrol grubu dışlama kriterlerinin insülin direnci açısından riskli

hastaları saptama ve dışlanması için tekrar değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Obezite ve insülin rezistansı PKOS'a sıklıkla eşlik eden iki önemli patolojidir. Dolayısıyla bu iki patolojinin birbirleri üzerine etkileri olup olmadığını değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sachdeva G. Ve ark. (193) yaptıkları çalışmada obez PKOS grubunda daha yaygın insülin rezistansı saptamışlardır. Çalışmamızda da obezite açısından VKİ ve insülin rezistansı açısından HOMA-İR indeksi korelasyon analizi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hasta grubunun VKİ yüksek olduğundan VKİ düşük hastalar anlamlı olmayacağı için ayrı olarak değerlendirilmemiştir. Obezitenin insülin rezistansı üzerine etkisinin net olarak gösterildiği düşünüldüğünde bir biyobelirtecın insülin rezistansı ile ilişkisinin değerlendirdiği çalışmalarda VKİ normal hasta grubunu ayrı olarak incelemenin çalışma sağlığı açısından daha faydalı olabileceği düşünülmüştür.

İnflamatuvar patolojilerde arttığı gösterilmiş calprotectin'in insülin direnci gelişmiş hastalarda da artması beklenmektedir. Borazan ve ark. tarafından yapılan çalışmada HOMA-İR pozitif hemodiyaliz hastalarında HOMA-İR negatif hemodiyaliz hastalarına göre CRP ve fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. HOMA-İR ile CRP ve fibrinojen arasında pozitif bir ilişki bulundu(194). Çalışmamızda ise insülin rezistansının serum calprotectin düzeyi üzerindeki etkisini görmek için PKOS hasta grubunda serum calprotectin değerinin insülin rezistansı açısından HOMA-İR indeksi ilişkisi değerlendirildi. Serum calprotectin düzeyi HOMA-İR yüksek hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HOMA-İR ile serum calprotectin korelasyon analizi incelendiğinde calprotectin HOMA-İR yüksek hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen p değeri 0,101 bulunmuş, sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon çıkmamıştır. Calprotectin'in HOMA-İR indeksinin daha yüksek olduğu hastalarda daha fazla yükselebileceği düşünülerek HOMA-İR indeksi  $\geq 3$  olan hastalar yüksek olarak kabul edilip tekrar değerlendirildi. Serum calprotectin düzeyi HOMA-İR yüksek hastalar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar calprotectin'in insülin direncinin düzeyini belirlemede etkili bir belirteç olduğunu

göstermek için daha yüksek katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. İnsülin direncini etkileyebilen birçok faktör olması nedeniyle tek bir belirteç yerine anlamlı sonuç elde edilebilecek başka belirteçlerle kombine bir test içeren çalışma yapılması etkili sonuçlar verebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda HOMA-İR indeksinin PKOS grubunda 4.18 bulunurken Urbanska E. ve ark. tarafından yapılan çalışmada PKOS grubunda HOMA-İR indeksinin 2,1 olarak bulunmuştur (195). Bu sonuç çalışma grubumuzda ortalamanın üzerinde insülin direnci bulunan hasta olmasının serum calprotectin sonuçlarını da etkileyebileceğini düşündürmüştür. Anlamlı sonuç elde edilmesi için hasta grubu seçiminde homojen bir dağılımın sağlanması ve daha yüksek bir katılım gerekmektedir.

PKOS hastalarında inflamasyonda artan biyobelirteçlerin yüksek oranda ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Calprotectin de inflamatuvar süreç ile ilerleyen birçok hastalıkta yüksek saptanmış bir yıkım belirteci olarak gösterilmiştir (196). Literatürde PKOS ile calprotectin ilişkisini değerlendiren bir çalışmada Shouzhen Chen ve ark. calprotectin'i PKOS da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamışlardır (197). Bizim çalışmamızda da serum calprotectin değerleri PKOS hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ile calprotectin'in PKOS'da potansiyel bir belirteç olduğu gösterilmiş olsa da PKOS gibi birçok fenotipi olan bir hastalıkta farklı fenotipleri ayrı olarak değerlendiren yeni çalışmalarda ihtiyaç duyulmaktadır. PKOS grubunda da düşük veya yüksek serum calprotectin düzeyi olan hastalar saptanması subgruplar incelendiğinde daha fazla anlam kazanabilir. Böylece calprotectin'de daha etkili kullanılabilir.

Transforme edici büyüme faktörü beta süper ailesinin bir üyesi olan Anti-Mülleryan Hormon (AMH), küçük antral ve preantral foliküllerdeki granuloza hücreleri tarafından üretilerek folikül gelişmesini önleyici yönde etki eder (198,199). PKOS'lu hastalarda büyümekte olan foliküllerin sayısı arttığı için yüksek düzeylerde üretilir (200). Laven ve arkadaşları (201) serum AMH seviyeleri ile LH, testosteron, androstenedion, serbest androjen indeksi ve folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ise PKOS hasta grubunda; serum calprotectin düzeyi ile serum AMH seviyeleri arasındaki ilişki



korelasyon analizi ile incelenmiş ve serum calprotectin ile AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. AMH gibi birçok çalışmada PKOS'daki düzeyinin klinik üzerinde anlamlı etkisi gösterilmiş bir belirtecin serum calprotectin düzeyi ile korele olması oldukça değerlidir. Bu durum iki belirtecin PKOS açısından sensitivite ve spesifitelerinin karşılaştırılma gereksinimi oluşturmuştur. Le MT ve ark. (202) PKOS'da AMH'ı değerlendirmiş % 78,50 sensitivite ve % 75,83 spesifite saptamışlardır. Bizim çalışmamızda PKOS'da AMH düzeyi cutt-off değeri 4,34 ng/mL olarak alındığında % 91,40 sensitivite ve % 69,20 spesifite saptamıştır. Serum calprotectin değeri incelendiğinde ise cutt-off değeri 204,54 pg/mL olarak alındığında % 66,70 sensitivite ve % 54,70 spesifite saptamıştır. Bu sonuç bize iki belirtecinde tek başına PKOS tanısı için yeterli olmadığını, tam konulurken klinik ve laboratuvar değerlerine yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca bizim çalışmamızı baz alarak değerlendirdiğimizde AMH'ın serum calprotectin düzeyinden daha sensitif ve daha spesifik olduğu saptanmıştır. Chen ve ark. (197) ise serum calprotectin'in PKOS saptamada %75,6 sensitivite, %85,2 spesifite olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdan daha yüksek bir sensitivite bulmalarına karşın AMH için belirtilen değerlere ulaşamamıştır. Bu sonuçlarla AMH, PKOS tanısında kesin olarak calprotectin'e üstündür demek mümkün değildir. AMH'ın geçmişte klinikte ve literatürde çok daha fazla araştırmada kullanılmış olması daha fazla veri olmasını sağlamaktadır. Bundan sonra yapılacak calprotectin ile ilgili çalışmaların sonuçları doğrultusunda kapsamlı bir meta analiz ile objektif değerlendirme yapılabilir.

PKOS'un anovulasyona bağlı olarak uzun dönemde endometrial kanser, over kanseri gibi jinekolojik maligniteler açısından riskli olduğu düşünülmektedir. PKOS ile over kanseri arasında ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısı saptanmıştır (123). Ødegaard E. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da over kanseri olan hastalarda serum calprotectin ile tümör belirteci CA 125 plazma konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiş ancak borderline over tümörleri veya iyi huylu over tümörleri hastalarında önemli ölçüde farklılık görülmemiştir (203). Çalışmamızda USG'de polikistik over görünümü olan hastalar ile normal over USG görünümü olan hastalar arasında serum calprotectin düzeyi karşılaştırıldı. USG'de polikistik over

görünümü olan hastalarda daha yüksek calprotectin düzeyi saptanmış ancak p değeri 0,051 bulunması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Bu sonuç çalışmamızda istatistiksel anlamlı kabul edilen p değeri sınırının 0,05 olması nedeniyle daha geniş katılımlı yapılacak yeni çalışmalarda sonucun anlamlı bulunabilmesi adına umut vericidir. Daha önce yapılmış çalışmalarda malign patolojilerde artmasına rağmen benign patolojilerde artmadığı gösterilen calprotectin'in polikistik over görünümü saptanan hastalarda artması dikkat çekicidir. Ancak hasta grubu belirlenirken over kanseri açısından ek tarama testi yapılmaması, CA 125 gibi malignitelerde ilişkisi çeşitli çalışmalarda saptanmış bir belirtecin değerlendirilmemesi nedeniyle objektif sonuçlar için daha yüksek katılımlı ve malignite taraması da yapılan bir çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Obezite PKOS'da %40-60 gibi yüksek bir oranda izlenmektedir (103). Catalan ve ark. (204) calprotectin'in obezlerde obez olmayanlardan daha yüksek olduğunu ve calprotectin değerlerinin kilo kaybı ile azalabildiğini göstermişlerdir. PKOS'da obezitenin serum calprotectin düzeyine etkisini değerlendirmek için bizim çalışmamızda PKOS hasta grubunda VKİ indeksi ile serum calprotectin düzeyi korelasyon analizi ile incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. BKO'da serum calprotectin düzeyi ile korelasyon analizi yapılmış istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Buda bize PKOS'da serum calprotectin düzeyini obezite dışında etkileyen birçok faktör olduğunu ve tek başına obezitenin etkisinin çalışmamızda değerlendirilemeyeceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda PKOS hasta grubunun çoğunlukla VKİ indeksi yüksek hastalardan oluşması ve hasta sayısı bu konudaki kısıtlamalardır. Catalan ve arkadaşlarının (204) gösterdikleri kilo kaybı ile calprotectin düzeyindeki azalma benzer çalışma PKOS'lu ve obez hastalarda kilo kaybı sonrası calprotectin düzeyi değerlendirildiğinde anlamlı çıkabileceği düşünülmüş mevcut çalışmamızda tek kontrolde değerlendirme yapıldığı için uygulanamamıştır. Çalışmaya dâhil olan hastalarımızın kontrollerinde kilo kaybı olanlar ile bu değerlendirme yapılarak sonuçları takip edilebilir.

PKOS'lu hastalarda ovulasyondan sorumlu olan FSH ve LH salgıları bozulmuş artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri sonucunda LH/FSH oranı LH lehine artmıştır (57) (58) (59). Bu durum LH/FSH oranının PKOS'da değerli bir

belirteç olup olmadığı açısından araştırılmasına neden olmuştur. Atanasova Boshku ve arkadaşları (205) PKOS'da anlamlı bir belirteç olarak saptadıkları adiponektin'i LH/FSH oranını karşılaştırmış ve pozitif ilişki saptamışlardır. Bizde PKOS hastalarında LH/FSH oranını serum calprotectin düzeyi ile korelasyon analizinde inceledik. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuç bize PKOS'da serum calprotectin düzeyinin LH/FSH oranından bağımsız olarak arttığını göstermiştir. Ayrıca inflamasyon belirteci olarak değerlendirilen calprotectin'i etkilememesi LH/FSH oranının PKOS'daki inflamasyonda etkisi olmadığını düşündürmüştür. LH/FSH oranı serum calprotectin düzeyi ile korelasyonu saptanan AMH düzeyi ile korelasyonu açısından incelendiğinde PKOS hastalarında LH/FSH oranı ile AMH' in istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olmadığı saptandı. Bu durum calprotectin'in AMH ile korelasyonu anlamlı iken LH/FSH oranının anlamlı olmamasını da desteklemektedir.

SHBG serbest androjen düzeyini etkileyerek hiperandrojenimiye bağlı klinik semptomların gelişmesinde rol alır. SHBG'nin azalması serbest androjen miktarını artırarak insülin direncinin daha da belirginleşmesine neden olur. (94) Demi ve ark. (206) yapılan çalışmada PKOS grubunda SHBG anlamlı düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da PKOS ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Calprotectin'inde anlamlı farklı bulunması üzerine SHBG ile calprotectin düzeyi korelasyon analizi yapıldı. Ancak bu farklılık SHBG ile serum calprotectin düzeyi korelasyon analizi yapıldığında anlamlı bulunmamıştır. SHBG androjen düzeyi, insülin direnci, kronik hastalıklar gibi pek çok değişkenden etkilendiği için tek bir belirteç ile uyumlu olmaması normal karşılanabilir. Yine de bundan sonraki çalışmalarda da SHBG ile calprotectin analizi yapılması diğer değişkenleri ile etkilerinin karşılaştırılması yarar sağlayabilir.

İnfertilite şikâyeti ile başvuran PKOS'a bağlı anovulasyon sık görülen bir klinik tablodur. Oosit kalitesi, endometrium ve implantasyon anomalileri de bu duruma katkı sağlar (124). Calprotectin'in vasküler tromboz ve inflamasyon ile endometrial iskemiye yol açarak embriyo implantasyonunu engelleyebileceği Passey ve ark. (207) tarafından deneysel bir çalışmada gösterilmiştir. PKOS'da infertilitenin sık görülmesi ve calprotectin yüksekliğinin saptanması infertilite polikliniklerine

başvuran PKOS hastalarında serum calprotectin düzeyinin değerlendirilmesinin yararı olabileceğinin düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise hasta popülasyonunun genç olması ve infertilite şikâyeti açısından ayrı bir değerlendirme yapılmaması nedeniyle bu konuda sonuç elde edilememiştir. Calprotectin'in PKOS'da infertilite etkisini değerlendirmek için daha spesifik bir araştırma grubu planlanıp çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sınırlamaları, üniversite hastanesine başvuran hastalar ile yapılması; çalışma grubunun tüm popülasyonu yansıtmaması, üniversite hastanesine başvuran hastaların yüksek riskli, ilave tedavi gereksinimi ve ek hastalığı olan bireylerden oluşması olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca PKOS gibi prevalansı yüksek bir hastalıkta neden sonuç ilişkisi kurabilmek için daha yüksek bir hasta popülasyonu analiz edilmelidir.

## 6.SONUÇLAR

PKOS hastası ve kontrol olgularını içeren bu çalışmada, inflamatuvar patolojilerde arttığı gözlenen serum calprotectin seviyeleri araştırılmıştır. İki grup karşılaştırıldığında yaş, VKİ, bel, kalça ve bel-kalça oranları benzer olarak bulunulmuştur. PKOS hasta grubunda bulunan 30 (%76,9) olguda klinik hiperandrojenizm, 26 (%66,7) olguda ise laboratuvar hiperandrojenizmi saptanmıştır. PKOS grubunda akne ve saç dökülmesi kontrol grubuna göre belirgin olarak fazla izlenilmiştir. PKOS hasta grubunda LH/FSH oranı, total testosteron ve SAI kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. AKŞ ve HOMA-İR değerlerinde ise PKOS grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Serum calprotectin seviyesi PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamı yüksek saptanmasına rağmen PKOS ile serum calprotectin seviyesi ilişkisini değerlendiren daha önce yapılan bir çalışmaya göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. Ayrıca PKOS hasta grubunda calprotectin'in insülin direnci ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve önceki çalışmada belirtilen calprotectin insülin direnci ilişkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte PKOS hasta grubunda; serum calprotectin ve serum AMH seviyeleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu farklı sonuçların iki çalışma arasında çalışmaya dâhil edilen olgu sayısı ve olgu dışlama kriterleri farkından kaynaklanabileceği ayrıca PKOS grubunun heterojen yapısının ve farklı PKOS fenotiplerinin sonuçta etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle calprotectin'in PKOS patofizyolojisindeki rolünü anlamak için PKOS fenotipleri ve hasta alt gruplarını daha geniş bir şekilde değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Franks, S. (1995). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333(13), 853-861.

2. Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745-2749.

3. Ehrmann, D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1223-1236.

4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-6.

5. Meden-Vrtovec H, Vrtovec B, Osredkar J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;99(2):87-90.

6. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* , Leon Speroff , RH Class , NG Kase , 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.

7. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, Culler MD, Mynatt RL, Butler AA. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1394-1402.

8. Carmina, E., & Lobo, R. A. (1999). Polycystic ovary syndrome (PKOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(6), 1897-1899.

9. Azziz, R., et al., Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91(11): p. 4237-4245.

10. ESHRE, T. R., & Group, A. S. P. C. W. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(1), 19-25.

11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PKOS Society The Androgen Excess and PKOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456–88. 153

12. Bunn, S.K., et al., Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2001. 32(2): p. 171-177.

13. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 108:162-169.

14. Donato, R., S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2001. 33(7): p. 637-668

15. McArthur, J. W., Worcester, J., & Inghrsoll, F. M. (1958). The Urinary Excretion Of Interstitialcell And Follicle-Stimulating Hormone Activity During The Normal Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(11),118

16. Yen, S. S. C., Vela, P., & Rankin, J. (1970). Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(4), 435-442.
17. Yen, S. S. C. (1980). Review article: The polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 12(2), 177-208.
18. Khan CR, Flier JS, Bar RS, Archal JA, Gorden P. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. *New Engl J Med*. 1976;294:739-45.
19. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:113-116.
20. Swanson M, Sauerbrie EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981; 9:219-222.
21. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet*. 1985;1375-78.
22. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):193–205.
23. Zawadzki, J., Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Polycystic ovary syndrome*, 1992: p. 39-50.
24. Setji, T.L. and A.J. Brown, Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *The American journal of medicine*, 2007. 120(2): p. 128-132.
25. Khan KA, Stas S, Kurukulasuriya LR. Polycystic ovarian syndrome. *J Cardiometabolic Syndr*. 2006;1(2):125-130.
26. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 201.e1-201.e5.



**27.** Asunción, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2434-2438.

**28.** Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G. & Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(11), 4006-4011.

**29.** Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R., & Azziz, R. (1998). Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(9), 3078-3082.

**30.** Michelmore, K. F., Balen, A. H., Dunger, D. B., & Vessey, M. P. (1999). Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical endocrinology*, 51(6), 779-786.

**31.** Barber TM, McCarthy MI, Wass J a H, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2006;65(2):137-45.

**32.** Kına U. Polikisitk Over Sendromlu Hastalarda XRCC1, APE1 ve XPD DNA Onarım Genlerindeki Genetik Polimorfizmin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2013: 6-7.

**33.** Legro RS, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod*. 2004;19(8):1967–1704.

- 34.** Alvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J. I., San Millán, J. L., & Escobar-Morreale, H. F. (2006). Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of internal medicine*, 166(19), 2081-2086.
- 35.** Korhonen, S., Hippeläinen, M., Niskanen, L., Vanhala, M., & Saarikoski, S. (2001). Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 184(3).
- 36.** Conn, J. J., Jacobs, H. S., & Conway, G. S. (2000). The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology*, 52(1), 81-86.
- 37.** Ibáñez, L., DiMartino-Nardi, J., Potau, N., & Saenger, P. (2000). Premature Adrenarche—Normal Variant or Forerunner of Adult Disease? 1. *Endocrine reviews*, 21(6), 671-696.
- 38.** Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., & Azziz, R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PKOS) in first-degree relatives of patients with PKOS. *Fertility and sterility*, 75(1), 53-58.
- 39.** Ioana R, Ilie IR, Pepene CE, Carmen E, Marian I, Mocan T, Hazi G, Drăgotoiu G, Ilie R, Mocan L, Duncea I. The polycystic ovary syndrome (pkos) status and cardiovascular risk in young women. *Cent Eur J Med*. 2010;6(1):64–75.
- 40.** Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95 (25):14956–60.

- 41.** Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrom and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84:38-43,1999.
- 42.** Balen A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet*. 1999;354(9183):966–7.
- 43.** Erdogan M, Karadeniz M, Berdeli a, Tamsel S, Yilmaz C. The relationship of the interleukin6 -174 G>C gene polymorphism with cardiovascular risk factors in Turkish polycystic ovary syndrome patients. *Int J Immunogenet*. 2009;36(5):283–8.
- 44.** Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2004;60(1):1–28.
- 45.** Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin PractEndocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):103-11.
- 46.** Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005 Apr;26(2):251-82
- 47.** Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2004 baskı.Güneş Tıp Kitabevi. Bölüm 101. S:1138-1152.
- 48.** Yildiz, B. O., Yarali, H., Oguz, H., & Bayraktar, M. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2031.
- 49.** Sam, S., Legro, R. S., Bentley-Lewis, R., & Dunaif, A. (2005). Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4797-4802.

- 50.** Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11(2):111–7.
- 51.** Carey, A. H., Chan, K. L., Short, F., White, D., Williamson, R., & Franks, S. (1993). Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clinical endocrinology*, 38(6), 653-658.
- 52.** Diamanti-Kandarakis, E., & Piperi, C. (2005). Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Human Reproduction Update*, 11(6), 631-643.
- 53.** Marshall JC, Dalkin A; Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res* 1991; 47:155.
- 54.** Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marchall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knobil E, J Neill: The physiology of Reduction ed 2 New York, Rawen Pres. 1994: 1793.
- 55.** Hayes, F. J., Taylor, A. E., Martin, K. A., & Hall, J. E. (1998). Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist as a Physiologic Probe in Polycystic Ovary Syndrome: Assessment of Neuroendocrine and Androgen Dynamics 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(7), 2343-2349.
- 56.** Waldstreicher, J., Santoro, N. F., Hall, J. E., Filicori, M., & Crowley JR, W. F. (1988). Hyperfunction of the Hypothalamic-Pituitary Axis in Women with Polycystic Ovarian Disease: Indirect Evidence for Partial Gonadotroph Desensitization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 66(1), 165-172.
- 57.** Taylor, A. E., McCourt, B., Martin, K. A., Anderson, E. J., Adams, J. M., Schoenfeld, D., & Hall, J. E. (1997). Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2248-2256.

**58.** Rebar, R., Judd, H. L., Yen, S. S., Rakoff, J., Vandenberg, G., & Naftolin, F. (1976). Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 57(5), 1320.

**59.** Balen, A. H. (1993). Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 8(suppl 2), 123-128.

**60.** Lockwood, G. M., Muttukrishna, S., Groome, N. P., Matthews, D. R., & Ledger, W. L. (1998). Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(5), 1730-1735.

**61.** Laven, J. S., Imani, B., Eijkemans, M. J., de Jong, F. H., & Fauser, B. C. (2001). Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reproduction*, 16(7), 1359-1364.

**62.** Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2854-64.

**63.** Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:11925.

**64.** Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995;10:2107-11.

**65.** Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 16:322.1995

66. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril*. 1999;71:671-4

67. Azziz, R., Black, V., Hines, G. A., Fox, L. M., & Boots, L. R. (1998). Adrenal Androgen Excess in the Polycystic Ovary Syndrome: Sensitivity and Responsivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(7), 2317-2323.

68. Şahin Y. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Akut Faz Proteinleri Olan C-Reaktif Protein Ve Fibrinojen Düzeylerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Okmeydanı eğit. ve Arař. Hast. Kadın hastalıkları ve doğum Kliniđi, 2008: 9

69. Hoffman D.I., Klove K., Lobo R.A.: The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984; 42:76-81

70. Hudson R.W., Lochnan H.A., Danby F.W., et al: 11 beta-hydroxyandrostenedione: a marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* 1990; 54:1065-1071.

71. . Keleştimur F, Ünlühızarıcı K, Atmaca H. Polikistik over sendromu. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet* 2006; Bölüm 7:522-526.

72. Unluhızarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutuř A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:231-6.

73. Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, Nicolella DP, Resnick E, Berkley KJ, Sluka KA, Kwoh CK, Tosi LL, O'Connor MI, Coutts RD, Kohrt WM. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ*. 2013;4(1):3.

74. Hughesdon PE: Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis", *Obstet Gynecol Surv* 1982, 37:59-77

75. Mason H.D, Willis D.S, Beard R. Estradiol production by granulosa cells of normal and poycystic ovaries. Relation ship to menstruel cycle history and

concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J. Clin Endocrinol and Metabol.* 1994; 79:1355-1360.

**76.** Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 27: 877-902.

**77.** Speroff L, Fritz M. A. Anovulation and polycystic ovary syndrome. Speroff L, Glass RH, Kase NG (Eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed, Williams &Wilkins, Baltimore; 1999:487-522,1013-132.

**78.** Judd HL, Rigg LA, Anderson DC, Yen SSC, The effect of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 43:347,1976

**79.** Casper RF, Greenblatt EM, Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 8:2080,1990

**80.** Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1988–92.

**81.** Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992;41(10):1257–66.

**82.** 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

**83.** Achard, C., & Thiers, J. (1921). Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med*,86(29), 51-66.

**84.** Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.

**85.** Shaup D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 147:588-92.

**86.** Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-1 levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(3):125–33.

**87.** Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8 th ed. U.S.A: Lippincott Williams&Wilkins, 2011; 12: 495-533

**88.** Baillargeon, J. P. (2007). Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro. In *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts On Pathogenesis And Clinical Care* (pp. 43-68). Springer US.

**89.** Franks, S., Gilling-Smith, C., Watson, H., & Willis, D. (1999). Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 28(2), 361-378.

**90.** Fuhmeister IP, Branchini G, Pimentel AM, Ferreira GD, Capp E, Brum IS, von Eye Corleta H. Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(3):156–62.

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

**92.** Nelson-Degrave, V. L., Wickenheisser, J. K., Hendricks, K. L., Asano, T., Fujishiro, M., Legro, R. S. & McAllister, J. M. (2005). Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology*, 19(2), 379-390.



**93.** Willis, D. E. B. B. I. E., Mason, H. E. L. E. N., Gilling-Smith, C. A. R. O. L. E., & Franks, S. T. E. P. H. E. N. (1996). Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells. Of normal and polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(1), 302-309.

**94.** Cohen, J. C., & Hickman, R. (1987). Insulin Resistance and Diminished Glucose Tolerance in Powerlifters Ingesting Anabolic Steroids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(5), 960-963.

**95.** Güler İ. Polikistik over sendromu patofizyolojisinde çinko eksikliğinin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara 2007.

**96.** Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis GB. Obesity-related lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health*. 2010;46(5):474–81.

**97.** Yildir IC, Kutluturk F, Tasliyurt T, Yelken BM, Acu B, Beyhan M, Erkorkmaz U, Yılmaz A. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in women with PKOS who have normal glucose tolerance test. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):148–51.

**98.** Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(1):57-63.

**99.** Altuntas, Y., et al., Comparison of various simple insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertility and sterility*, 2003. 80(1): p. 133-142.

**100.** Haffner, S.M., et al., Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 1992. 41(6): p. 715-722.

**101.** Keskin, M., et al., Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*, 2005. 115(4): p. e500-e503.

**102.** Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004;59(2):141-54.

**103.** Pişinkaya S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005;36:168-74.

**104.** Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PKOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PKOS consensus workshop group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.

**105.** Goldzieher JW, Axelrod LR, Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease, *Fertil Steril* 14:631,1963

**106.** Prunty FTG, Hirsutism, virilism, and apperent virilism, and their gonadal relationships, *J Endocrinol* 38:203,1967.

**107.** Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004;18(5):671-83

**108.** Elting M.W. Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., et al: Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15:24-28.

**109.** Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:397-408.

- 110.** Franks, S. (1989). Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clinical endocrinology*, 31(1), 87-120.
- 111.** Şahin, Y., Ayata, D., & Keleştimur, F. (1997). Lack of relationship between 17-hydroxyprogesterone response to buserelin testing and hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 136(4), 410-415.
- 112.** Conway, G. S., Honour, J. W., & Jacobs, H. S. (1989). Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clinical endocrinology*, 30(4), 459-470.
- 113.** Ferriman, D., & Gallwey, J. D. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 1440-1447.
- 114.** Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., & Tredway, D. (1981). Hirsutism: implications, etiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(7), 815-830.
- 115.** Cattral FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(5):803–12.
- 116.** Rea, J. N., Newhouse, M. L., & Halil, T. (1976). Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *British journal of preventive & social medicine*, 30(2), 107-114.
- 117.** Galobardes, B., Davey Smith, G., Jeffreys, M., & McCarron, P. (2005). Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *British Journal of Dermatology*, 152(4), 824-825.
- 118.** Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity. *Metabolism.* 2004;53(3):358–76.

- 119.** Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Frank S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet*. 1988;1(8590):870–2.
- 120.** Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-2.
- 121.** Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, McGrath BP, Moran LJ. Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. *Fertil Steril*. 2010;93(1):184–91.
- 122.** Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8:41.
- 123.** Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2128-2133,2002.
- 124.** Legro, R. S. (2007). Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*, 50(1), 295-304.
- 125.** Adams, J., Polson, D. W., & Franks, S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Bmj*, 293(6543), 355-359.
- 126.** Hull, M. G. R. (1987). Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological Endocrinology*, 1(3), 235-245.
- 127.** Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 200; 285(19): 2486-97.

- 128.** Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18: CD001122
- 129.** Baillargeon, J. P., & Nestler, J. E. (2006). Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(1).
- 130.** Gambineri, A., Pelusi, C., Vicennati, V., Pagotto, U., & Pasquali, R. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity and 78 related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity.*
- 131.** Bako a, Morad S, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome: An overview. *Reviews in Gynaecological Practice.* 2005;5(2):115-122.
- 132.** Deutsh MI, Muller WH, Malina RM, Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults, *Ann Hum Bol* 12:275, 1985
- 133.** Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH, Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents : a follow-up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935, *New Engl J Med* 327:1350,1992
- 134.** Banaszewska, B., Duleba, A. J., Spaczynski, R. Z., & Pawelczyk, L. (2006). Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(5), 1266-1272.
- 135.** Blake, G. and P. Ridker, Inflammatory bio- markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of internal medicine*, 2002. 252(4): p. 283-294.
- 136.** Lord, J.M., I.H. Flight, and R.J. Norman, Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2003. 327(7421): p. 9
- 137.** Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PKOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006;113(10):1210

- 138.** O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1241–7.
- 139.** Guzick D.S., Talbott E.O., Sutton-Tyrrell K., et al: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1224-1229.discussion 1229-1232
- 140.** Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: Physiology and pathophysiology. *J Vasc Res.* 2001; 38:415-422. 53
- 141.** Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: Interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res.* 2003;44:1279-86.
- 142.** Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(10): 2352-8.
- 143.** Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Mar;53(2):227-37.
- 144.** Legro RS. Clinical Evaluation of PKOS. Azziz R. (ed.): *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care.* New York: *Springer Science+Business Media*, 2007; 17–27.
- 145.** Culiner A., Shippel S.: Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynecol Br Com* 1949; 56:439-445.
- 146.** Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Ingersol FM, Kliman B. Familial hypertechnosis: Comparison of endocrinologic and histologic finding with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 117:976-982,1973.
- 147.** ME, E.E.V. and A. derneği, *Adrenal ve Gonadal Hastalılar Kılavuzu.*

**148.** Azziz, R., & Zacur, H. A. (1989). 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 69(3), 577-584.

**149.** Azziz, R., Hincapie, L. A., Knochenhauer, E. S., Dewailly, D., Fox, L., & Boots, L. R. (1999). Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia 81 among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility and sterility*, 72(5), 915-925.

**150.** Moran, C., Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Fruzzetti, F., Ibañez, L. & Witchel, S. F. (2000). 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 183(6), 1468-1474.

**151.** Pehlivanoglu V. Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reprodüktif Çağdaki Anne Ve Kız Kardeşlerinde Endokrin Ve Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 2009: 12-29

**152.** Chetkowski R.J., Judd H.L., Jagger P.I., et al: Autonomous cortisol secretion by a lipid cell tumor of the ovary. *JAMA* 1985; 254:2628-2631.

**153.** Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:1295-305.

**154.** Gomel, V., Polikistik Over Sendromu (çeviri: E. Demirtağ, G. Yaralı). Gomel" in *Jinekolojisi"* nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: p. 293-304.

**155.** Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9:359-72.

**156.** Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:137-55.

**157.** Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:251-7.

**158.**Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551-66.

**159.**Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.* 2005;20:2688-97.

**160.** Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PKOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:407-12.

**161.** Creanga, A. A., Bradley, H. M., McCormick, C., & Witkop, C. T. (2008). Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 111(4), 959-968.

**162.** Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril.* 2003;79:956-62.

**163.** Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;92:849-52.

**164.** Urbanek M., Legro R.S., Driscoll D.A., et al: Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:8573-8578.

**165.** Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, et al. Efficacy of laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: relationships with chronological and ovarian age. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:329-35.

**166.** Nader S. Treatment for polycystic ovary syndrome: a critical appraisal of treatment options. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008; 3: 349-359.

**167.** Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K, (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* 2. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:1577-1588



- 168.** Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25-35.
- 169.** Azziz R. Use of combination estrogen-progestin contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. UpToDate. Clinical Reference Library; 2012. Accessed Dec 2, 2010.
- 170.** Falsetti L, Gambera A, Platto C, Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:89-99.
- 171.** Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:1995-8.
- 172.** Haedersdal M, Wulf HC Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Jan;20(1):9-20.
- 173.** Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception*. 2006;73:23-9.
- 174.** Andersson, K., et al., The leucocyte L1 protein: identity with the cystic fibrosis antigen and the calcium-binding MRP- 8 and MRP- 14 macrophage components. *Scandinavian journal of immunology*, 1988. 28(2): p. 241-245.
- 175.** Fagerhol, M.K., I. Dale, and T. Anderson, Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *European Journal of Haematology*, 1980. 24(5): p. 393-398.
- 176.** Steinbakk, M., et al., Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *The Lancet*, 1990. 336(8718): p. 763-765.
- 177.** Štríž, I. and I. Trebichavský, Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*, 2004. 53: p. 245-253.
- 178.** Johne, B., et al., Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Molecular Pathology*, 1997. 50(3): p. 113.

- 179.** Korndörfer, I.P., F. Brueckner, and A. Skerra, The crystal structure of the human (S100A8/S100A9) 2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting  $\alpha$ -helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *Journal of molecular biology*, 2007. **370**(5): p. 887-898.
- 180.** Cesaro, A., et al., An inflammation loop orchestrated by S100A9 and calprotectin is critical for development of arthritis. *PloS one*, 2012. **7**(9): p. e45478.
- 181.** Foell, D., et al., S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of leukocyte biology*, 2007. **81**(1): p. 28-37. 74
- 182.** Michetti, F., et al., The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of neurochemistry*, 2012. **120**(5): p. 644-659.
- 183.** Hammer, H.B., et al., The soluble biomarker calprotectin (a S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis research & therapy*, 2011. **13**(5): p. 1.
- 184.** Fagerberg, U.L., et al., Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2007. **45**(4): p. 414-420.
- 185.** Viemann, D., et al., MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and-independent cell death program. *Blood*, 2007. **109**(6): p. 2453-2460.
- 186.** Hogg, N., Newton, R.A., Signaling Mechanisms And The Activation Of Leukocyte Integrins. *J. Immunol.* 1998;160: 1427-1435
- 187.** Gebhardt C, Ne<sup>´</sup> meth J, Angel P, Hess P. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochemical pharmacology.* 2006;72:1622-1631.
- 188.** Farris, S.D., et al., Mechanisms of Urokinase Plasminogen Activator (uPA)-mediated Atherosclerosis ROLE OF THE uPA RECEPTOR AND

S100A8/A9 PROTEINS. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. **286**(25): p. 22665-22677.

**189.** Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL, Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a Biomarker for Rheumatoid Arthritis : A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology* March 2015, jrheum.140628

**190.** Oman Med J. 2009 Apr;24(2):108-18. doi: 10.5001/omj.2009.25. Study of Omentin1 and Other Adipokines and Hormones in PCOS Patients. Mahde A, Shaker M, Al-Mashhadani Z. Department of Acceptable Analysis, Health and Medical Technical College, Baghdad, Iraq.

**191.** Guclu YA, Sahin E, Aksit M. The relationship between elevated serum xenin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Apr 23:1-5. doi: 10.1080/09513590.2019.1604663.

**192.** Yilmaz N, Pektas M, Tonguc E, Kilic S, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The correlation of plasma homocysteine with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(3): 384-91.

**193.** Sachdeva G, Gainer S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Obese and Non-obese Polycystic Ovarian Syndrome: Comparison of Clinical, Metabolic, Hormonal Parameters, and their Differential Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019 Mar-Apr;23(2):257-262. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_637\_18. PubMed PMID: 31161114; PubMed Central PMCID: PMC6540884.

**194.** Borazan A, Binici DN. Relationship between insulin resistance and inflammation markers in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2010 Jan;32(2):198-202. doi: 10.3109/08860220903491232. PubMed PMID: 20199182.

**195.** Urbanska E, Hirnle L, Olszanecka-Glinianowicz M, Skrzypulec-Plinta V, Skrzypulec-Frankel A, Drosdzol-Cop A. Is polycystic ovarian syndrome and insulin resistance associated with abnormal uterine bleeding in adolescents? *Ginekol Pol.* 2019;90(5):262-269. doi: 10.5603/GP.2019.0049. PubMed PMID: 31165465.

**196.** Aghdashi MA, Seyedmardani S, Ghasemi S, Khodamoradi Z. Evaluation of Serum Calprotectin Level and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2019 Jan 21. doi: 10.2174/1573397115666190122113221. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30666913.

**197.** Chen S, Jiang M, Ding T, Wang J, Long P. Calprotectin is a potential prognostic marker for polycystic ovary syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2017 Mar;54(2):253-257. doi: 10.1177/0004563216653762. Epub 2016 Sep 28. PubMed PMID: 27217417.

**198.** Weenen C., Laven J.S., Von Bergh A.R., et al: Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-83.

**199.** Durlinger A.L., Visser J.A., Themmen A.P.: Regulation of ovarian function: the role of antimullerian hormone. *Reproduction* 2002; 124:601-609.

**200.** Carlsson, I.B., et al., Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod*, 2006. 21(9): p. 2223-7.

**201.** Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC. Antimullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):318–23.

**202.** Le MT, Le VNS, Le DD, Nguyen VQH, Chen C, Cao NT. Exploration of the role of anti-Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Apr;90(4):579-585. doi: 10.1111/cen.13934. Epub 2019 Feb 10. PubMed PMID: 30636332.

**203.** Ødegaard E, Davidson B, Elgaaen BV, et al. Circulating calprotectin in ovarian carcinomas and borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(April (4)):418.e1–7.

**204.** Catalán et al. Increased Levels of Calprotectin in Obesity Are Related to Macrophage Content: Impact on Inflammation and Effect of Weight Loss. *Mol Med.* 2011;17:157 – 67.

**205.** Atanasova Boshku A, Ivanova Panova D, Zafirova Ivanovska B. adiponectin as a serum marker of adipose tissue dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: correlation with indicators of metabolic disturbances. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018 Jul-Sep;14(3):346-352. doi: 10.4183/aeb.2018.346. PubMed PMID: 31149282; PubMed Central PMCID: PMC6525779.

**206.** Demi R İ, Güler A, Alarslan P, Işıl AM, Üçman O, Aslanipour B, Calan M. Fraktalkine: Polikistik over hastalarında yükselmiş inflamatuvar bir kemokin sendromu. *Endokrin.* 2019 Jun 1. doi: 10.1007 / s12020-019-01972-3. [Öncesinde Epubbaskı] PubMed PMID: 31154608.

**207.** Passey RJ, Williams E, Lichanska AM, Wells C, Hu S, Geczy CL, Little MH, Hume DA. A null mutation in the inflammation-associated S100 protein S100A8 causes early resorption of the mouse embryo. *J Immunol.* 1999 Aug 15;163(4):2209-16. PubMed PMID: 10438963.