

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA  
ADROPİN VE LİPOKALİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SONER GÖK**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. İ. VEYSEL FENKÇİ**

**DENİZLİ - 2014**

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA  
ADROPİN VE LİPOKALİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SONER GÖK**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. İ. VEYSEL FENKÇİ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11.04.2014 tarih ve 2014TPF008 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2014**

## TEZ ONAYI

Prof.Dr. İ. Veysel FENKÇİ danışmanlığında Dr. Soner GÖK tarafından yapılan “Polikistik Over Sendrom’lu Hastalarda Adropin ve Lipokalin Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışması 15/08/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof.Dr. İ. Veysel FENKÇİ

ÜYE: Prof.Dr. Mehmet YILMAZER

ÜYE: Yrd.Doç.Dr. Özer ÖZTEKİN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

18.08/2014

Prof.Dr. Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada, her türlü desteğini aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, araştırmalarımın ve tezin her aşamasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Prof.Dr. İ. Veysel FENKÇİ'ye;

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. N. Başak YILDIRIM'a, Prof.Dr. Babür KALELİ'ye, Prof.Dr. Erkan ALATAŞ'a, Doç.Dr. Aysun KARABULUT'a, Yrd.Doç.Dr. Özer ÖZTEKİN'e, Doç.Dr. Ömer Tolga GÜLER'e ve Yrd.Doç.Dr. Serap Aynur SİMAVLI'ya;

Bölümde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım Dr. Serkan KARAYİĞİT'e, Dr. İlyas TURAN'a, Dr. Ozan ÇETİNAY'a, Dr. Habibe Radiye ERTÜR'e, Dr. Onur TÜRKMEN'e ve Dr. Gizem ONUŞ'a;

2014TPF008 proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na;

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

Her zaman yanımda hissettiğim, varlığıyla bana güç veren annem Hacer GÖK'e, babam Ramazan GÖK'e, ablalarım Ayşe, Gülseren ve Cennet'e, abim Yrd.Doç.Dr. Derviş GÖK'e ve yeğenlerim Mehmet, Sude, Elif ve İnci'ye;

Tüm hocalarıma, mesai arkadaşlarıma, katkıları olan herkese ayrı ayrı yürekten teşekkür ederim.

Dr. Soner GÖK

DENİZLİ, 2014

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLOLAR DİZİNİ .....	ix
ÖZET .....	x
SUMMARY .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU .....	4
2.1.1. Tanım .....	4
2.1.2. Tarihçe .....	4
2.1.3. Tanı Kriterleri .....	5
2.1.3.1. 1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri .....	5
2.1.3.2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri .....	5
2.1.3.3. 2006 AES Tanı Kriterleri .....	6
2.2. KLİNİK VE LABORATUVAR .....	7
2.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN ETYOPATOGENEZİ .....	10
2.3.1. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi .....	10
2.3.1.1. Bazal İnsülin Düzey Tayini .....	12
2.3.1.2. Açlık Glikoz/İnsülin Oranı .....	12
2.3.1.3. Oral Glikoz Tolerans Testi ve Homeostatik Model Değerlendirme .....	13
2.3.2. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon .....	13
2.3.3. Genetik .....	13
2.3.4. Steroidogenez Değişiklikleri .....	14
2.3.5. İntraoveryan Faktörler .....	15
2.4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ .....	15
2.4.1. Obezite .....	15
2.4.2. Metabolik Sendrom .....	16

2.4.3. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus .....	17
2.4.4. Kardiyovasküler Hastalık .....	18
2.4.5. Dislipidemi .....	19
2.4.6. Maligniteler.....	20
2.5. AYIRICI TANI .....	20
2.5.1. Overyan Hipertekozis.....	21
2.5.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi .....	21
2.5.3. Cushing Sendromu .....	22
2.5.4. Androjen Üreten Tümörler .....	22
2.6. POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA TEDAVİ.....	23
2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	23
2.6.2. Ovulasyon İndüksiyonu.....	23
2.6.2.1. Klomifen Sitrat .....	23
2.6.2.2. Metformin .....	24
2.6.2.3. Aromataz İnhibitörleri .....	25
2.6.2.4. Gonadotropinler.....	25
2.6.2.5. Laparoskopik Overyan Diatermi .....	25
2.6.2.6. İn Vitro Fertilizasyon Teknikleri.....	26
2.6.3. Menstrüel Disfonksiyon Tedavisi .....	26
2.6.4. Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi.....	26
2.6.4.1. Hirsutizm Tedavisi .....	26
2.6.4.2. Akne Tedavisi.....	28
2.6.4.3. Alopesi Tedavisi.....	28
2.7. ADROPİN.....	28
2.7.1. Adropinin Yapısı ve Adlandırılması .....	29
2.7.2. Adropinin Hayvanlar Üzerine Çalışmaları.....	30
2.7.3. Adropinin İnsan Üzerine Çalışmaları.....	30
2.7.4. Adropin Sentezinin Ana Dokuları ve Adropinin Biyokimyasal Etkileri	32
2.8. LİPOKALİNLER .....	32
2.8.1. Lipokalinlerin Genel Özellikleri .....	32
2.8.2. Dış Yüzey (Outlier) Lipokalinler.....	35
2.8.3. Lipokalin-2 .....	36

2.8.4. Lipokalin-2 ve İnsülin Direnci .....	37
2.8.5. Lipokalin-2 ve Diğer Hastalıklar .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
3.1. OLGU SEÇİMİ .....	39
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	39
3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER .....	40
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	40
4. BULGULAR .....	41
4.1. GENEL ÖZELLİKLER .....	41
4.2. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	42
4.3. KORELASYONLAR VE REGRESYON ANALİZİ.....	43
5. TARTIŞMA.....	44
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>AGE</b>	Advanced glycated end products
<b>AMPK</b>	Aktive protein kinaz
<b>ASİ(FSI)</b>	Açlık serum insülini
<b>ASRM</b>	American society for reproductive medicine
<b>BGT</b>	Bozulmuş glikoz toleransı
<b>BKİ</b>	Beden kitle indeksi
<b>BMI</b>	Body mass index (Beden kitle indeksi)
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandosteron
<b>DHEAS</b>	Dihidroepiandrostenedion sülfat
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>ESHRE</b>	European society for human reproduction and embryology
<b>FABP</b>	Yağ asidi bağlayıcı proteinler
<b>FSH</b>	Folikül stimüle edici 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>KVH</b>	Kardiyovasküler hastalık
<b>LCN2</b>	Nötrofil jetatinaz ilişkili lipokalin
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinizan hormon
<b>LVEF</b>	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>mFG</b>	Modifiye Ferriman-Gallwey
<b>NCEP-ATP</b>	National cholesterol education program adult threatment panel
<b>NGAL</b>	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin



<b>NIH</b>	National institute of health
<b>OGTT</b>	Oral glikoz tolerans testi
<b>OHSS</b>	Overyan hiperstimülasyon sendromu
<b>OKS</b>	Oral kontraseptif
<b>PKOS</b>	Polikistik over sendromu
<b>SHBG</b>	Seks hormon bağlayıcı globulin
<b>SPSS</b>	Statistical package for the social science
<b>TEMD</b>	Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği
<b>TG</b>	Trigliserid
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>VDE</b>	Violaksantin de-epoksidaz
<b>VLDL</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>ZE</b>	Zeaksantin epoksidaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması.....	8
<b>Şekil 2.</b> Polikistik overlerin görünümleri.....	9
<b>Şekil 3.</b> Adropinin aminoasit sıralaması.....	29
<b>Şekil 4.</b> Lipokalinin sekonder yapısının şematik gösterimi.....	34
<b>Şekil 5.</b> Bir lipokalin modeli.....	35

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> PKOS tanı kriterleri.....	7
<b>Tablo 2.</b> Polikistik Over Sendromu'nda belirti ve bulgular .....	8
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri .....	41
<b>Tablo 4.</b> Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri .....	42

## ÖZET

### **Polikistik over sendrom'lu hastalarda adropin ve lipokalin düzeylerinin incelenmesi**

Dr. Soner GÖK

Polikistik Over Sendromu (PKOS) insülin direnci, dislipidemi, sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi metabolik bozukluklarla birliktelik gösterir. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda Hepatik steatozu ve glikoz homeostazını olumlu şekilde etkileyen, peptit yapılı bir salgı olan ADROPİN ile obezite, insülin direnci ve IL-3 tarafından indüklenen apoptoziste, aracı rolü üstlenmekte olan LİPOKALİN-2 seviyelerini araştırdık. Yaş aralığı 18-38 olan; 37 PKOS'lu hasta çalışma grubu olarak, 34 sağlıklı kadın ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Demografik verileri, antropometrik ölçümleri, hormonal ve metabolik profilleri, serum Adropin ve Lipokalin-2 düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda PKOS'lu hasta grubunda Adropin ve Lipokalin-2 seviyelerinin anlamlı düzeyde azalmış olduğunu tespit ettik. PKOS'lu grupta Total kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserit, T. testosteron, FAI, LH ve LH/FSH değerleri ile hirsutizm skorlaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda insülin direnci gelişmeden veya mevcut yöntemlerle tespit edilemeden adropin seviyelerinin anlamlı olarak azalmış olması adropinin PKOS'ta insülininden bağımsız olarak değiştiğini ya da çalışmamızdaki popülasyonun genç olması nedeniyle adropin düzeyinin insülin direnci aşikâr hale gelmeden önce anlamlı olarak azalabileceğini göstermektedir. PKOS'lu hastalardaki düşük Lipokalin-2 düzeylerinin izlenmesi, bunun PKOS'da apoptozise ikincil insülin reseptör fonksiyon bozukluğundan sorumlu tutulamayacağını düşündürmektedir. Daha sağlıklı sonuçlar için randomize büyük olgu serilerinin incelendiği klinik çalışmaların yanı sıra moleküler düzeyde adropin ve lipokalin araştırmaları planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, adropin, lipokalin

## SUMMARY

### **The evaluation of serum adropin and lipocalin levels in women with polycystic ovary syndrome**

Dr. Soner GÖK

PCOS is closely related with metabolic disorders such as insulin resistance, dyslipidemia, systemic inflammation and endothelial dysfunction. In this study we investigated the serum ADROPIN and LIPOCALIN-2 levels in patients with PCOS. Adropin is peptide hormone which has favorable effects on hepatic steatosis and glucose metabolism. Lipocalin-2 is related with obesity and insulin resistance and has a role in apoptosis that is induced by IL-3. Our study and control group was composed of 37 PCOS patients (age range: 18-38 years) and 34 healthy women, respectively. Demographic and anthropometric parameters, hormonal and metabolic profiles, serum Adropin and Lipocalin-2 levels of the study and control group were evaluated. We observed that study group had significantly lower Adropin and Lipocalin-2 levels than the control group. Total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, total testosterone, free androgen index, LH, LH/FSH ratio and Hirsutism scoring of the study group were observed to be higher than that of the control group. We found that adropin levels in PCOS patients were significantly lower when compared to the control group and this difference was documented to be present before the development of insulin resistance. This finding may indicate that adropin levels alter independent of insulin levels in PCOS or adropin levels start to decrease before insulin resistance develops and the the relatively young population in this study masks the insulin resistance. PCOS patients had lower levels of lipocalin-2 monitoring, if PCOS insulin receptor dysfunction secondary to apoptosis can not be held responsible for suggesting. For more reliable results, prospective clinical trials should be planned for to investigate long term characteristics of PCOS patients as well as adropin and lipocalin-2 research at the molecular level.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, adropin, lipocalin

## 1. GİRİŞ

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

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

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

PKOS patofizyolojisindeki teorilerden günümüzde en gözde olanı insülin direncidir. Bu konuda yapılan moleküler ve klinik çalışmalar sayesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir; ancak halen aydınlatılmamış bazı noktalar bulunmaktadır. PKOS'un patofizyolojisinde altta yatan ana sebebin insülin direnci olduğu kabul edilebilir; ancak bu insülin direncinin nedeni bilinmemektedir. İnsülin direncinin her olguda gösterilememesi de PKOS patofizyolojisini aydınlatmada, yetersizliğe yol

açmaktadır. PKOS prevalansı oldukça yüksek olup, bu teoriye göre insülin direnci prevalansının da yüksek olması beklenmektedir. Bu konuda ekonomik nedenler gözetilerek, bütün olguların mı, yoksa belirli bir fenotipe sahip olan olguların mı taranması gerektiği tartışmalıdır. PKOS'ta koruyucu bir tedavi uygulanmasının, rutin klinik programa girmesi ise, diğer bir tartışma konusudur.

PKOS patogeneğinde insülin direnci ve hiperinsülinizm bu kadar kritik bir role sahipken, insülin direnci PKOS'lu hastaların yalnızca %30-60'ında saptanabilmektedir. Tersine insülin direnci ve hiperinsülinemi olan her olguda PKOS olmamaktadır. PKOS'lu olguların hepsinde insülin direnci ve hiperinsülinizmin gösterilememesi, insülin direncinin PKOS oluşumundaki tek etken olmaması veya aslında var olan insülin direncinin saptanamaması olabilir. Bu durum, teorik olarak, hem insülin direncine neden olan, hem de kompensatuar hiperinsülinizm olmasını engelleyen bir neden veya nedenlerle açıklanabilir. Aynı neden, insülinin hem sentez aşamasında hem de etki aşamasında rol alıyor olabilir. PKOS'lu kadınlarda uzun dönemde insülin direncinin pankreas tarafından kompanse edilip edilememesine göre değişen artmış bir diyabet gelişim riskinin bulunduğu ileri sürülmüştür. Başlangıçta kompenzasyon etkin iken zaman içerisinde şiddetli periferik insülin direncine ve artan hepatik glikoz üretimine ikincil olarak  $\beta$ -hücre fonksiyonlarında bozulma meydana geldiği iddia edilmiştir. Birçok hastada pankreasın beta hücreleri sonunda bu tempoya cevap verememekte, insülin düzeylerindeki azalma önce glikoz toleransında bozulmaya yol açmakta, daha sonra tip 2 insüline bağımlı olmayan diyabet gelişmektedir.

Peptit yapılı bir salgı olan Adropinin ise hepatik steatozu ve glikoz homeostazını olumlu bir şekilde yönlendirerek, obezite, insülin direnci, dislipidemi ve bozulmuş glikoz toleransını önlemede etkin bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (4). Gerçekten de düşük serum adropin düzeylerinin insülin direnci, gestasyonel DM, koroner arterosklerozis ve karaciğer fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5-8).

Ayrıca ilk olarak insan nötrofillerinden elde edilen, lipokalin ailesine mensup, yağ dokusundan, endotel hücrelerinden, makrofajlardan, damar düz kaslarından, hepatositlerden, endometrial hücrelerden ve dalak hücrelerinden salgılanmakta olan Lipokalin-2'nin obez hastalarda serum düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (9-10). Lipokalin-2'nin PKOS'lu obez hastalardaki değerlerini yüksek olarak saptayan

çalışmalar (11) mevcutsa da herhangi bir ilişkinin gösterilemediği incelemeler de yayımlanmıştır (12).

Bu veriler PKOS'lu kadınlarda serum Adropin ve Lipokalin-2 seviyelerinin insülin direnci, visseral obezite ve dislipidemi ile bir ilişkisinin olup olmadığı sorularını akla getirmektedir. Dahası bu parametrelerin PKOS'nun patofizyolojisinde bir rol oynayıp oynamadıkları da incelenmeye değer gözükmektedir.

Bu çalışmada PKOS'nun patofizyolojisinde etkin rol alabileceğini düşündüğümüz adipokinlerden Adropin ve Lipokalin-2'nin PKOS'lu olgulardaki serum düzeylerinin kontrol grubu olan sağlıklı kadınlara göre anlamlı bir farklılığının olup olmadığı ve bunların insülin direnci ile arasındaki korelasyonu incelemeyi hedefledik. Altta yatan olası mekanizmaların araştırılması PKOS patofizyolojisinin anlaşılmasına ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU**

#### **2.1.1. Tanım**

PKOS, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize olup üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülmektedir (13).

Santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplanduler dokular arasındaki endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen; reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, endometrial karsinom, hiperlipidemi, KVH, tip 2 DM gibi gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hastalıklara da zemin hazırlayan, kompleks bir hastalıktır (14).

#### **2.1.2. Tarihçe**

İlk olarak 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından tanımlanan sendromda, amenoresi, obezitesi, hirsutizmi ve polikistik overleri olan 7 kadına bilateral overyan kama rezeksiyonu yapıldı ve ovulatuvar sikluslarının geri döndüğü, kama rezeksiyonun hastalığın tedavisinde uygun bir yöntem olduğu yayınlandı (15). Bu ilk tariften dolayı etkilenmiş kadınların tanımlanmasında literatürde Stein-Leventhal Sendromu terimi kullanıldı. Stein ve Leventhal 4'ü obez olmak üzere çalışmaya aldıkları 7 polikistik overli olguya, kama rezeksiyonu yaparak her overin yarısı ile 3/4'üne yakınıni çıkararak inceleme sonucunda; overlerin normalden 2-4 kat büyük olduğunu, overyan korteksin kalın bir tunika ile hipertrofiye olduğunu ve rezeksiyon sonrası 7 hastanın hepsinin adet düzenlerini tekrar kazandığını, bu hastalardan ikisinin gebe kaldığını rapor ettiler (15). Araştırmacılar kalınlaşmış olan overyan tunikanın, gelişmekte olan foliküllerin overin yüzeyine ulaşmalarına engel olduğu sonucuna vardılar. 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar LH seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koydular (16). 1971 yılında radyoimmunoassay tekniğinin kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme geldi. Polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu, 1981 yılında Swanson ve ark. tarafından gösterildi. 1985 yılında ise Adams ve ark., polikistik overlerin ultrasonografik varlığının tanı kriteri olabileceğini açıkladılar. Günümüzde ise Stein-Leventhal sendromu terminolojisi PKOS ile yer değiştirdi (17).

### **2.1.3. Tanı Kriterleri**

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

İlk kez 1990 yılında PKOS tanısı için spesifik kriterler getirilmiştir. Bu tarihten önce adet döngüleri düzenli olup, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olan veya overleri ultrasonda polikistik olarak saptanan kadınlar da PKOS kapsamında ele alınmaktaydı (18). 1990 yılında Birleşmiş Milletler NIH'nin PKOS tanısı için belirlediği kriterler önem sırasına göre;

- a)- Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- b)- Kronik anovulasyon
- c)- Bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması olarak sıralanmaktadır (19).

Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olabilir; fakat bu diagnostik bir kriter değildir.

NIH kriterlerine göre üç fenotipten bahsedilir:

- a)- Hirsutizm
- b)- Hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon
- c)- Hirsutizm ve oligo-ovulasyon.

NIH tanımlamasında ultrasonografinin yeri yoktu; çünkü o yıllarda ultrasonografi Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılmıyordu (20). NIH tanımlamasında her bir kriterin tanımı yeterince açık olarak yapılamadı; fakat yine de NIH kriterlerini daha sonra temel alan büyük çalışmalar sayesinde hastalığın yüksek prevalansı (21-23), insülin direnci ile ilişkisi (24, 25) ve bu kadınlarda yaşamlarının ileriki dönemlerinde tip 2 DM gelişme riski (26, 27) gibi değerli bilgiler elde edildi.

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

1990 yılındaki NIH tanı kriterleri, PKOS'un tanısı ve önemi konusunda atılan ilk ve büyük bir adım olup, bu tarihten sonra yapılan çok merkezli çalışmalar için mihenk taşıını oluşturdu. Daha sonra yapılan uluslararası kongrelerde PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümle ortaya çıkabileceği görüşü hakim olmaya başladı (28). Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da, PKOS çalışma grubu öncülüğünde ASRM/ESHRE, PKOS tanımını yeniden düzenledi. Bu uzlaşmaya göre PKOS, primer olarak overin disfonksiyonu olup; hiperandrojenizm ve polikistik over

morfolojisi bu sendromun kardinal özelliklerini oluşturmaktadır. Bu toplantıda PKOS, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olarak tanımlandı. Bu kriterler; oligoovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri ve ultrasonografide en azından bir overde polikistik over görünümü olması olarak belirtilmektedir (28, 29). PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS bir sendrom olarak kabul edildi. İnsülin direnci ve yüksek LH seviyelerinin bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS'un tip 2 DM, KVH ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtildi (28). 2003 yılında PKOS tanımının genişletilmesi ile;

a)- Ovulatuvar bozukluk olmadan, polikistik overler ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı,

b)- Klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı olmadan, polikistik overler ile birlikte ovulatuvar bozukluk,

gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıktı. Klinik spektrumun genişlemesi beraberinde, yapılan çalışmalar (değerlendirilen popülasyonun heterojenitesinin artması), klinik pratik (bütün bu hastalara ultrasonografi yapılması), uzun dönem hasta takibi (bu hastalarda metabolik sendrom gelişme olasılığı nedeniyle uzun dönem takiplerinin ekonomik giderleri) açısından bazı dezavantajlar getirdi.

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

2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru ve daha sıkı olarak yapılmasının gerektiği düşünülerek 2006 yılında AES kriterleri yayınlandı (30). AES, literatürdeki PKOS konusunda uzman olan klinisyenlerin yayınlanmış bütün çalışmalarını derleyerek PKOS'un epidemiyolojisi ve fenotipik etkilerini araştırdılar. Bu çalışmanın sonucunda PKOS'un birincil olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varıldı. Bu kriterlere göre 1990 yılı NIH fenotiplerine bir fenotip (ovulatuvar disfonksiyon olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklenmiş olup, hafif PKOS olarak adlandırıldı. Çünkü bu olgularda, tam PKOS karakterli olgulara göre uzun dönem reproduktif ve metabolik etkilerin

olmayabileceği vurgulandı. Fakat bu olguları içeren uzun dönemli çalışmaların olmadığı da ayrıca belirtildi. Bunun yanında hiperandrojenizm olmadan polikistik overler ile ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınların metabolik açıdan morbidite riskinin olup olmadığı da açık değildir. Çünkü polikistik over görünümü PKOS’lu hastalarda insulin direncini öngörmemektedir (31). Yukarıda anlatılan PKOS tanı kriterleri aşağıdaki Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** PKOS tanı kriterleri

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

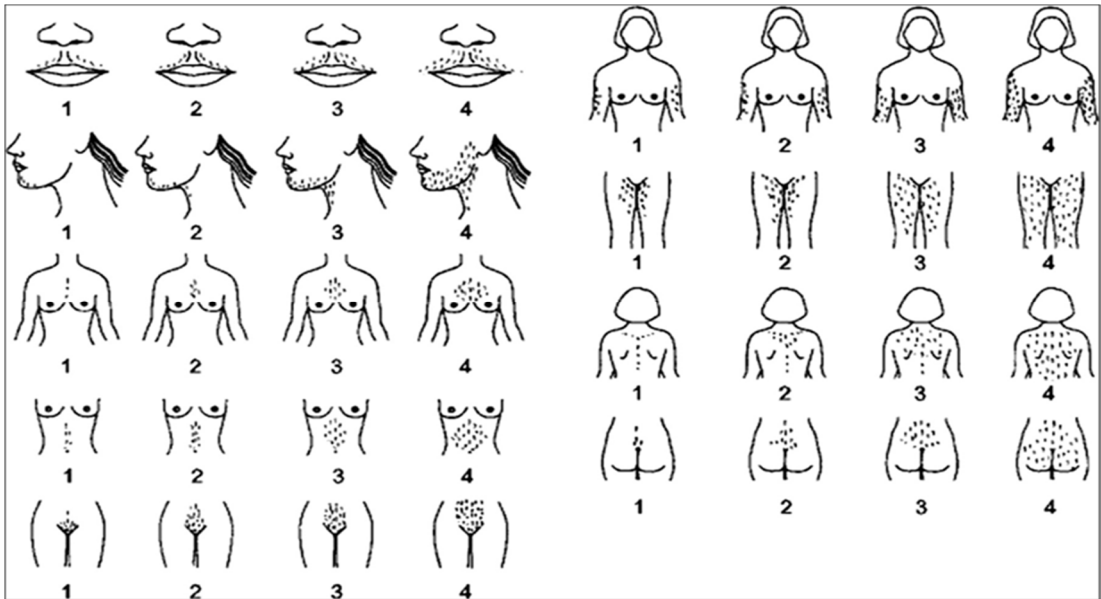
## **2.2. KLİNİK VE LABORATUVAR**

PKOS’lu hastalar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (32). PKOS’da belirti ve bulgular ile bunların görülme sıklıkları Tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Polikistik Over Sendromu'nda belirti ve bulgular (32)

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

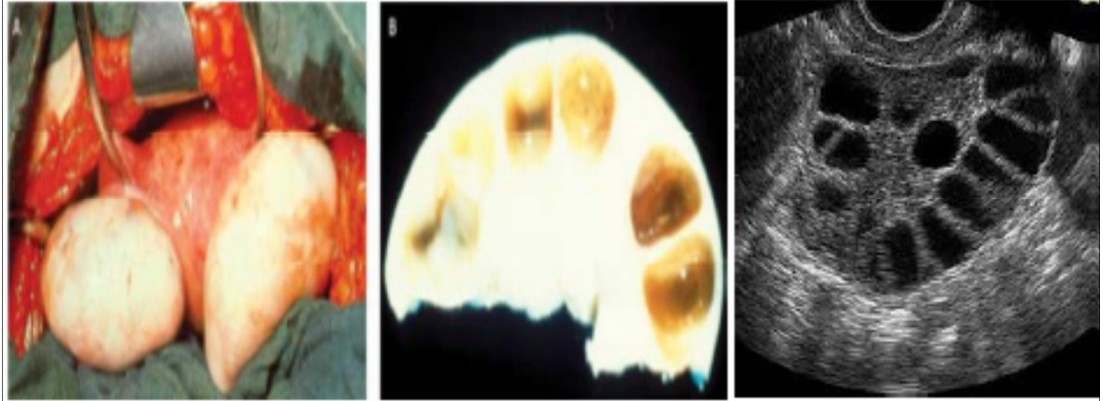
Fizik muayenede nadiren de olsa virilizasyon bulguları ve akantozis nigrikans görülebilir. PKOS'lu hastalarda %20 oranında adet düzensizliği olmayabileceği de bildirilmiştir (33). Hirsutizm PKOS'lu hastalarda en sık rastlanan hiperandrojenizm bulgusudur ve en çok modifiye Ferriman Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir, mFG metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 1-4 arasında puan verilerek skorlandırılır ve toplam mFG skoru  $\geq 8$  puan olduğunda hirsutizm olarak değerlendirilir (34) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması (34)

Tanı için bulunması zorunlu olmasa da; akne, yağlı cilt ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca bireysel farklılıklar ve etnik özelliklere bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabilir (35). PKOS'da %40-60 oranında obezite görülebilir (33). PKOS'da obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite şeklindedir ve bu tip obezite hastalara ek metabolik riskler getirmektedir (36). Normal kiloya sahip PKOS hastaları sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandığında, sağlıklı gruba göre bel/kalça oranları artmış olarak bulunmuştur (37).

Yapılan ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) bulunması polikistik over olarak tanımlanır ve bu bulguların tek overde olması yeterlidir (38). Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Ultrasonografik polikistik over görünümü sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda gözlenebilir (39) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Polikistik overlerin görünümleri

PKOS tanısı konurken benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar dışlanmalıdır. Hiperandrojenizme, menstrüel düzensizliğe ve hirsutizme neden olabilecek hipofizer ve adrenal hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bazı ilaçlar da hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir (androjenler, steroidler, antiepileptikler, progestojen ajanlar gibi). Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda

ayırıcı tanıda akla gelmelidir, testosteron düzeyinin >200 ng/dl ve DHEAS düzeyinin >7000 ng/dl olması adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir (32,38).

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, % 90-95 vakada 17-OHP düzeyinin erken folliküler fazda <2 ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile ölçülen 17-OHP düzeyinin >10 ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur, Cushing sendromu düşündüren klinik bulgular varlığında, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da % 30 oranında hafif-orta düzeyde prolaktin yüksekliği gözlenebilir, ayrıca tiroid hastalıklarında da menstrüel düzensizlikler gözlenebilir (13,32,38).

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

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

Belirli bir insülin miktarına karşı elde edilen normal glikoz cevabının azalması diğer bir ifade ile glikozun insülin tarafından hücre içine alınımının azalması, insülin direncidir. Normal şartlarda insülin; karaciğerde glikoz yapımını baskılar, kas ve yağ dokusunda glikoz kullanımını artırır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi halinde, karaciğerden glikoz salınımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glikoz geçişi azalmaktadır. Kan glikoz dengesinin sağlanması için pankreastan insülin salgısı artmakta ve hiperinsülinemi meydana gelmektedir (40). İnsülin direnci ile DM eğilimi artarken, hiperinsülinemi; akantozis nigrikans, overyan hiperandrojenizm gibi çeşitli klinik durumlara neden olur (40). Obez veya obez olmayan PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara kıyasla insülin direnci ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (41). Obez olmayan PKOS'lu kadınların %30'u, obez olan PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir ve obez PKOS'lu kadınlarda obez olmayan PKOS'lu kadınlara göre insülin duyarlılığında azalma gözlenmiştir (42). Ayrıca obez olmayan PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada; PKOS'lu kadınların normal kadınlara kıyasla serum insülin seviyeleri daha yüksek ve insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmuştur (42,43).

PKOS'lu hastalarda, tip 2 DM'li hastalarda olduğu gibi pankreas  $\beta$  hücrelerinde sekretuar bir bozukluk olduğu gösterilmiştir (44). PKOS'lu kadınlarda  $\beta$  hücre disfonksiyonu glikoz intoleransı gelişmeden de belirlenebilir (45). İnsülin direnci varlığında, pankreas  $\beta$  hücrelerinin bu tempoya yanıt verememesi sonucu gelişen insülin düzeylerindeki azalma ilk başta glikoz tolerans bozukluğuna, daha sonra da tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır (45). Bununla beraber her PKOS hastasında insülin direnci yoktur. Ayrıca insülin direncinin tespiti PKOS tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (13,38,46). PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı ile insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanabilir ancak kalıcı olduğu düşünülen  $\beta$  hücre defekti devam eder (47). Obez PKOS'lu hastalarda insülinin etkilerine overlerdeki sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim aktivitesinin artışının da aracılık ettiği gözlenmiştir (43).

Kan basıncı ve insülin düzeyi arasında doğrudan bir ilişki vardır ve kompensatuar hiperinsülinemi PKOS'lu kadınlarda; hipertansiyon ve koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olmaktadır (48), ayrıca insülin direnci; TG seviyelerinde artışa, HDL kolesterol düzeylerinde de azalmaya neden olmaktadır ve bu yolla koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır (49). Bütün bunların dışında PKOS'da görülen androjen üretimindeki artışta hiperinsülineminin de rolü olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu kadınların lenfatik, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisini araştırmak için yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (41,50).

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri mevcuttur (51). İnsülin; overlerdeki insülin reseptörleri veya IGF-1 reseptörlerini stimüle eder ve böylece steroidogenezi, aromataz enzim aktivitesini ve overdeki gonadotropin reseptörlerini artırır. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını artırır ve böylece LH'nın bağlanma kapasitesi artar. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) aktivitesi, insülin ile düzenlenir ve IGFBP-1, IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır ancak artmış olan insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılar ve IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Bu sinerjistik etki ile sitokrom p450c17 $\alpha$  enzim aktivitesi artar ve overyan androjen salınımı artar (13,43,52). IGF-1 artışının hiperandrojenizmin yanı sıra



endometriyumda büyümeye ve endometriyum kanserine yol açtığı da öne sürülmüştür (53).

Artmış insülin, seks steroidleri üzerine bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder (54). İnvitro çalışmalar hem insülin hem de IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiğini göstermiştir (54,55). SHBG'nin azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesine neden olur.

PKOS'lu kadınların en az %50'sinde insülin direnci için potansiyel mekanizmanın; insülin reseptörlerinin aşırı serin fosforilasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İnsülin reseptörlerinin ekstresek bir faktörle serin fosforilasyonu, insülinin reseptör aracılı etkisini engeller (41,56). Ayrıca serin fosforilasyonunun, androjen biyosentezinde kilit rol oynayan sitokrom p450c17α enzim sisteminin hem adrenallerde hem de overlerde etkisini düzenlediği kabul edilmektedir. Bu bölgelerdeki serin fosforilasyonundaki tek bir defekt, PKOS'lu kadınların bir kısmında hem insülin direncinden hem de hiperandrojenemiden sorumludur (43,51,56). İnsülin direncinin gösterilmesi için pek çok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA'dır. Ancak pratikte en çok; açlık insülin düzey tayini, açlık glikoz/insülin oranı, OGTT ve HOMA kullanılmaktadır.

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

İnsülin direncinin belirlenmesinde kullanılan bazal insülin düzeyi, bazı çalışmalarda 8 IU/ml, bazı çalışmalarda ise 15 IU/ml üzeri olduğunda insülin direnci için anlamlı olarak kabul edilmiştir (49,57).

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

Pratikte sık kullanılan bu yöntemde, açlık sonrasında alınan glikoz ve insülin düzeylerinin birbirlerine oranına bakılmaktadır. Bu oranın 4.5'ten küçük olması insülin direncini göstermekte olup bu oranın doğruluğu obez olmayan hastalarda kanıtlanmamıştır (49,57).

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

OGTT; karbonhidrat metabolizmasını değerlendiren,  $\beta$  hücre fonksiyonları ve insülin duyarlılığı hakkında bilgi veren, yaygın kullanılan bir testtir. HOMA skoru; açlık plazma insülin ve glikoz değerleri kullanılarak  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren basit ve ucuz bir testtir (57). HOMA skoru; (açlık serum insülin (IU/ml) x açlık plazma glikozu (mmol/l)/22.5) formülü ile hesaplanmaktadır.

HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, bazı yayınlarda ise 2.8'in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Normal bireylerde bu değer 2'nin altındadır. Yapılan çalışmalar sonucunda HOMA skorunun, insülin direncini göstermede açlık glikoz/insülin oranından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (57,58).

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

PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan FSH ve LH salgıları bozulmuştur. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overlerdeki teka hücrelerini stimüle ederek androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden olmaktadır. FSH ise granüloza hücrelerini stimüle ederek androstenedionun östrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'da LH; FSH'ya göre daha yüksek miktarda salgılanmaktadır ve böylece teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (43,59). PKOS'da LH salgılarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama 24 saatlik serum LH konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (60). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda LH'nın diüurnal ritmi bozulmuştur. Normalde en yüksek LH seviyeleri gece beklenirken, PKOS'lu kadınlarda öğleden sonra olmaktadır (61). Tüm bunların yanı sıra LH konsantrasyonunda meydana gelen artış, overyan bozukluk için şart değildir. Özellikle obez olmayan PKOS'lu kadınların sadece üçte birinde LH hipersekresyonu gözlenir (62).

### **2.3.3. Genetik**

PKOS'un ailesel kümelenmesi hastalığın moleküler genetik temelinin araştırılmasına neden olmuştur (63). Pek çok çalışma, PKOS'un ailesel bir hastalık

olduğunu ve hastalığın değişik yollarla kalıtıldığını göstermiştir, fakat hastalığın genetik temeli halen tartışma konusudur (64). Hastalığın kalıtım şeklinin saptanamaması ise kliniğinin heterojen olmasına bağlanmaktadır. İnsülin sekresyon ve faaliyetlerini etkileyen genler, üreme ile ilgili genler, steroid metabolizmasından sorumlu genler, obezite ile ilgili genler gibi birçok aday gen veya genler PKOS'un etiolojisinde çalışılmıştır (63). PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmuştur ayrıca bu kadınların baba ve erkek kardeşlerinde de serum androjen düzeyleri artmış olarak gözlenmiştir. PKOS'lu hastaların tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve BKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarına oranla daha yüksek olarak tespit edilmiştir (64,65). İnsülin direnci de genetik geçişle bağlantılı bulunmuştur (66). Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlar ve ikiz kardeşleri kıyaslanmış ve açlık insülin düzeyleri ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (67). Tüm bu bilgiler ışığında; yapılan çalışmalar PKOS'un kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (68).

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

Yapılan pek çok çalışma PKOS'da gözlenen hiperandrojenizmin; over teka hücre steroidogenezindeki intrinsik anormallik nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir. PKOS'da; 17-hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzim aktiviteleri, sitokrom p450c17 $\alpha$ 'nın etkisi ile artar. PKOS'da alta yatan mekanizma net olmamasına rağmen sitokrom p450c17 $\alpha$  enzimindeki aktivite artışının önemli rolü olduğu düşünülmektedir ve PKOS'lu vakalarda sağlıklı kadınlara göre adrenal ve overyan sitokrom p450c17 $\alpha$  enziminde artmış aktivite olduğu gözlenmiştir. Sitokrom p450c17 $\alpha$ , 17 $\alpha$  hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri olan, over ve adrenal bezde önemli rol oynayan bir enzimdir (13,43,69). Bu enzimdeki aktivite artışı sonucunda da steroidogenez aktivitesinde artış meydana gelir (43,70). PKOS'lu kadınların %20-50'sinde adrenal bezden de artmış androjen üretimi olduğu gözlenmiştir (43,71), ayrıca yapılan bir çalışmada da PKOS'lu kadınlarda buserelin testine 17-OHP cevabı kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulunmuştur (72). PKOS'lu kadınların teka hücreleri incelendiğinde; kontrol grubuna göre hem bazal hem de LH ile uyarılmış

androstenedion üretiminin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (73), ayrıca PKOS'da 11-deoksikortizol (11-S) ile androstenedion arasında artmış 17-20 liyaz enzim aktivitesi de bildirilmiştir (74).

### **2.3.5. İntraoveryan Faktörler**

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisiyle östrojene dönüşürler. Androjenlerin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda ise androjenler, aromatisasyon yerine 5 $\alpha$  redüktaz yoluna kayarlar. Serbest östradiol ve androstenedionun periferik dönüşümünden ortaya çıkan östronun negatif feed back etkisiyle FSH'nın düzeyi düşer (51,52).

PKOS'lularda FSH'nın tam baskılanamaması nedeniyle yeni follikül gelişimi devamlı uyarılır ancak folliküller tam olgunlaşamazlar ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Folliküller 2-8 mm çapında küçük folliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım folliküller atreziye giderken, başka bir follikül grubu aynı gelişim paternine girer. Folliküler atrezi, overyan stromal dokuyu artırır. Stromal dokunun artışı; LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesindeki bu artış normal folliküler gelişmeyi önlerken, prematür follikül atrezisini de indükler (51,52).

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

### **2.4.1. Obezite**

PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'si obezdir (1,42). Ancak obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın bir sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. PKOS'lu kadınlarda obezite; ülkeler ve etnik gruplar arasında değişen bir prevalansa sahiptir. Örneğin Amerika'da bulunan PKOS'lu kadınların, Avrupa'da bulunan kadınlara kıyasla daha fazla vücut ağırlığına sahip oldukları gözlenmiştir (75). Çoğu olguda menstrüel düzensizlik başlamadan önce belirgin kilo artışı bulunur ve yağ dokusu karın duvarı ve visseral mezenterik bölgede birikerek android tipte obeziteye neden olur. Bel/kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda android tipte yağ dağılımından söz edilir (76). Yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik

olarak aktif olmakla birlikte; hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, DM, dislipidemi ve androjen yapım defektine neden olur (77).

Kardiyovasküler hastalıklarda en önemli HDL kolesterol komponenti olan HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu (ters orantılı) belirlenmiştir. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS'lu hastalar vücut ağırlığı yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandıklarında bel/kalça oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (37).

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

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glikoz intoleransı veya DM, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların bir arada bulunduğu bir klinik tablodur. Metabolik sendrom prevalansı %22 olarak bildirilmekte olup prevalans yaş ile artmaktadır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı %43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran %24 olarak tespit edilmiştir (78). PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir (56).

Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmış olup bir grup araştırmacı metabolik sendromun insülin direnci zemininde gelişen bir hastalık olduğu gerekçesiyle insülin direncinin de tanı kriterlerinde yer alması gerektiğini savunmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; insülin direncini de içeren 1999 Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III) tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı klavuzu önermektedir. TEMED Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun önerdiği metabolik sendrom tanı kriterleri (2005);

Aşağıdakilerden en az biri:

- DM veya
- BGT veya

- İnsülin direnci ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 mmHg, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak.)
- Dislipidemi (TG >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ >30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkekte >94 cm, kadında >80 cm).

Metabolik sendrom etyolojisinde başta insülin direnci olmak üzere; adipoz dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur ancak etyopatogenez halen net olarak anlaşılabilmiş değildir. Tedavide öncelikle temel bozukluk olarak görülen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır ve metabolik sendromun her bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır. Öncelikle hastaların yaşam tarzı değişikliği yapması (kilo verme, egzersiz, sağlıklı beslenme, sigaranın bırakılması vb.) sağlanmalıdır (78).

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

PKOS ve tip 2 DM arasındaki ilişki ilk defa 1921 yılında Adnord ve Thiers tarafından yüzünde tüylenmesi olan diyabetli bir kadında tanımlanmıştır (79), ayrıca Dunaif ve ark. PKOS'lu kadınlarda normal kadınlara kıyasla artmış glikoz düzeyleri olduğunu ve beklenenden daha fazla glikoz intoleransı olduğunu göstermişlerdir (80). Yapılmış olan bir retrospektif çalışma, PKOS öyküsü olan postmenopozal kadınların %15'inde tip 2 DM geliştiğini göstermiştir ki aynı yaş grubunda bu oran %2-3'tür (81). Günümüzde genel populasyonda DM ve BGT için en önemli risk faktörü insülin direnci olarak kabul edilmektedir (49,82). PKOS insülin direnci ilişkisi nedeniyle, DM ve BGT'nin PKOS'lu hastalarda daha fazla sıklıkta olduğu öngörülmektedir ve bazı çalışmalar PKOS'lu hastalarda BGT ve DM prevalansının %40 civarında olduğunu bildirmektedir (26).

Yaş, BKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü; PKOS'da diyabet gelişimi için risk faktörleri arasında

sayılabilir (26). PKOS'lu kadınlarda gözlenen insülin aktivitesindeki postreseptör defekt ve insülin sekresyon defekti DM gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (45,83).

Tüm bu nedenlerle PKOS; tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte olup, tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir (83). Açlık glikoz düzeyi tip 2 DM için zayıf bir belirleyici olduğundan PKOS tanısı alan hastalarda OGTT yapılması daha uygundur ve glikoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2. saat glikoz ile uyarılmış glikoz düzeyleri, açlık glikoz düzeylerinden daha değerlidir (84).

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

PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glikoz intoleransı, tip 2 DM ve obezite nedeniyle bu hastalar kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altındadırlar (85). Aynı yaş ve BKİ'ye sahip kontrol gruplarına kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha fazla subklinik vasküler hastalık gözlenmektedir (86). Wild ve ark. 60 yaş ve üstü koroner anjiyografi ile ispatlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda, artmış bel/kalça ve hirsutizm oranı olduğunu gözlemişlerdir (86). Birdsall ve ark.'da; göğüs ağrısı veya kalp kapak hastalığı için anjiyografi yapılan 143, 60 yaş altı kadında, %42 oranında polikistik over görünümü olduğunu tespit etmişlerdir (87), ayrıca pek çok çalışmada fazla veya normal kilolu PKOS'lu kadınlarda karotis intima media kalınlığının artmış olduğu görülmüştür (88). Yapılan 2 çalışmada; subklinik aterosklerozun erken belirteci olarak kabul edilen koroner arter kalsifikasyonu ölçülmüştür ve PKOS'lu kadınlar aynı yaş ve BKİ'li kontrol gruplarıyla kıyaslandıklarında, koroner arter kalsifikasyon prevalansı PKOS'lu grupta daha yüksek bulunmuştur (89). Tüm bu ve daha başka çalışmalardan yola çıkarak, hayat boyu olan kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle tüm PKOS'lu kadınlar, risk faktörleri açısından incelenmelidirler (90).

Biyokimyasal göstergeler ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki de dikkat çekmektedir. CRP'nin vasküler olaylar ile ilgili iyi bir belirteç olduğu düşünülmekte olup; adhezyon molekül ekspresyonu, komplemen aktivasyonu ve LDL'nin makrofajlar tarafından alımına aracılık etmek suretiyle aterogenez üzerinde direk rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (91). Mekanizması net olarak

anlaşılamamış olmasına karşın sialik asitin de kardiyovasküler mortalite riskinde bir prediktör olduğu düşünülmektedir (92).

Benzer şekilde artmış fibrinojen ve homosistein konsantrasyonları da iskemik kalp hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur, fibrinojenin kan viskozitesini artırarak trombüs formasyonu ile ya da platelet agregasyonu gibi çeşitli mekanizmalar ile kardiyovasküler hastalıkları arttırdığı düşünülmektedir. (93).

Arteriyel sertlik, arter duvarındaki elastik doku kaybı nedeniyle gelişen arter kapasitesinin genişleme yeteneğinin kaybıyla sonuçlanan arteriyel rijitlik olarak bilinir. Aort sertliğinin doğrudan kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu, uzun zamandır bilinmektedir (94). Bu pozitif ilişki yaşlı, hipertansif, diyabetik, son dönem böbrek yetmezliği ve Behçet hastalığı olan kişilerde kanıtlanmıştır (94,95). Aşırı androjen düzeyleri aort elastik özelliklerinde bozulma ile sonuçlanabilir (96). Aort sertlik ölçümleri (aortik gerginlik, esneklik ve sertlik indeksi) aortta oluşan pulsatil değişiklikler ile hesaplanır ve bu yaklaşım son zamanlarda gelecekteki kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (97). PKOS'da görülen hiperandrojenemi, aortun elastik özelliklerinde bozulmaya neden olabilir. Hiperkolesterolemi, metabolik sendrom ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri, azalmış aortik kompliyansa yol açan endotel yaralanmasına neden olabilir ve metabolik sendrom ve hiperkolesterolemi tedavisi ile aort sertliğinde azalma olduğu gözlenmiştir (98,99).

#### **2.4.5. Dislipidemi**

PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde anormal lipid profili gözlenmektedir (90,100). TG ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol düşük olarak izlenmektedir. Hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi adipositlerin katekolaminlerle indüklenmiş lipolizini artırmakta ve dolaşıma serbest yağ asitleri salgılanmaktadır. Ayrıca karaciğerde artan serbest yağ asitleri çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sekresyonunu stimüle etmekte ve bu da hipertrigliseridemiye neden olmaktadır (91). Conway ve ark.'na göre PKOS'da gözlenen en karakteristik lipid değişimi, HDL 2 düşüklüğüdür (101). Lipid düzey değişikliklerinde en etkili olan faktörün de hiperinsülinemi olduğu düşünülmektedir (102). PKOS'lu kadınlarda hepatik lipaz aktivitesindeki artış, büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere



dönüşümünü artırmaktadır ve bu durum bize HDL’de meydana gelen azalmayı ve LDL’de oluşan artışı açıklamaktadır (103). Serbest yağ asitlerindeki artış, oksidatif stres artışı, okside LDL kolesterol artışı, HDL kolesteroldeki düşme, proinflamatuvar adipokinlerde artışa yol açarak (tümör nekrotizan faktör (TNF), leptin vb.) endotel fonksiyonlarını bozabilmektedir (103).

Testesteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken, insülin direnci, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır ve sonuçta tüm bu mekanizmalarla PKOS’lu hastalarda dislipidemi sık görülen bir metabolik anormallik olarak karşımıza çıkmaktadır (84).

#### **2.4.6. Maligniteler**

PKOS’da görülen kronik karşılanmamış östrojenin etkisi, kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi, endometrial hiperplazi ve karsinom riskini artırabilecek klinik durumlardır (104). Endometriumun karşılanmamış östrojene maruz kalmasının, endometrium kanseri gelişiminde rol oynayabileceği düşüncesi ilk olarak 1947 yılında ortaya atılmıştır, bunu anovulatuvar kadınlarda endometrium kanseri insidansının yüksek olabileceğini araştıran çalışmalar takip etmiştir. 1950’li ve 60’lı yıllarda erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve infertilitenin etkileri değerlendirilmiş, 70’lerden itibaren anovulasyonun önemli bir sebebi olan PKOS’un endometrium kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmalar artmıştır (104,105).

Yağ dokusu ve over stromal hücrelerinin, IGF-1 ve TNF gibi faktörlerin üretiminde yer aldıkları; obezite ve anovulasyon durumlarında PKOS’da olduğu gibi, bu faktörlerin konsantrasyonlarının yüksek seyrettiği, bu yüksekliğin de tümör gelişimini tetiklediği öne sürülmüştür (106), ancak PKOS hastalarında endometrial kanser sıklığının ya da endometrial kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu net olarak gösterilememiştir (104).

#### **2.5. AYIRICI TANI**

PKOS için tanısal bir test yokluğu, anovulasyon ve hiperandrojenizmden oluşan geniş klinik spektrum ile birlikte oluşu, benzer klinik görünümlü hastalıkların göz önünde bulundurulmasını gerektirir. Bu benzer klinik hastalıklar fonksiyonel ve neoplastik süreçlerdir. Fonksiyonel hastalıklar overyan hipertekozis, konjenital

adrenal hiperplazi (KAH ) ve Cushing hastalığıdır. Neoplastik grupta ise over ve adrenal glandların androjen salgılayan tümörleri bulunur.

### **2.5.1. Overyan Hipertekozis**

Hipertekozis nadir görülen bir proliferatif durumdur. Overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücreleri adacıkları vardır. Teka hücrelerinin tutulumu minimal veya aşırı olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede sıkı yapılı, irileşmiş overlere neden olan yaygın ve kesif fibroblast gelişebilir. Bu bulgular PKOS'dakinden belirgin derecede farklıdır. İlginç olarak hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddetiyle orantılı değildir (107). Bu hipertekotik dokunun gonadotropin stimülasyonuna hipersensitif olabileceğini gösterir. Çünkü serum LH değerleri genellikle normal seviyelerdedir.

Belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonları nedeniyle, bu kadınlarda şiddetli hirsutizm görülür. Bu hastalıkların önemli bir yüzdesi aynı zamanda kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri gösterirler. GnRH verilmesinin androjen yapımını dramatik bir şekilde azalttığının görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli overyan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle sirkülasyondaki insülin seviyesinin önemli ölçüde yükselmesiyle belirgin insülin rezistansı vardır. Ayrıca bu hastalar obezdirler ve bunlarda akantozis nigrikans bulunur.

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

Konjenital Adrenal Hiperplazi'yi (KAH) oluşturan birkaç enzimatik defekt arasında 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu PKOS'u en iyi taklit edendir. Bu eksiklikle 17-alfa hidroksiprogesteron birikir, bu da menstrual siklusun foliküler fazındaki değer ile karşılaştırıldığında, bu hormonun anormal yükselmesine yol açar. 17-alfa hidroksiprogesteron bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması, artmış androstenedion, testosteron ve sonuçta hiperandrojenizme yol açar. Klinik görünümün PKOS'dan ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsutizm, kliteromegali, familyal eğilim ve kısa boy gibi KAH 21-

hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır. Bu hastalık otozomal resesif kalıtsal yolla geçer. Kısa boy için bir izah bilinmemektedir.

Morfolojik olarak overlerin PKOS'dakine benzer görüldüğü bildirilmiştir. Periferik kistik foliküllerin varlığı zıt bir bulgu ise de kapsül genellikle sıkı ve kalındır. İkinci enzim eksikliği 11-beta hidroksilazdır. Bu enzim eksikliği 17-alfa hidroksiprogesteron bu enzimin yakın prokürsörü olan 11-deoksikortizolde artma nedeniyle hafif hirsutizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon genellikle bu hastalığı KAH'ın 21-hidroksilaz formundan ayırt eder.

### **2.5.3. Cushing Sendromu**

Cushing sendromunun klinik görünümü primer olarak adrenal tümör veya artmış ACTH üretimi nedeniyle aşırı kortizol salgısı ile oluşur. Akciğer adenokarsinomunda olduğu gibi nadir durumlarda ektojik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakalarda, artmış ACTH üretimi pitüiter tümör nedeniyledir. Önden gelen bilgiler, PKOS tanısını hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstruel düzensizliklerdir. Ay benzeri yüz, buffalo hörgücü, hipertansiyon, kas kaybı, abdominal stria ve osteoporozis gibi ilave belirtiler primer problem olarak kortizol fazlalığını gösterir. Sirküasyondaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadien ritmin kaybı ve deksametazona cevap olarak süpresyonda yetersizlikle karakterize anormal kortizol sekresyonu vardır. KAH'ın tersine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS'un tipik değişiklikleri görülmez.

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

Androjen üreten tümörler over ve adrenal glanddan gelişebilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo tedrici olarak ortaya çıkarken, neoplastik proçesler oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içersinde bu lezyonlar şiddetli hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegaliyle virilizasyonu ortaya çıkarabilir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddeti androjenik belirtilere rağmen, bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit edebilir.

Bazen hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısıyla birlikte olabilir. Menstrüel siklusların bozulması irregüler kanamadan amenoreye kadar değişebilir.

Semptomların ani başlaması tanıda önemli bir rol oynar. Bazı örneklerde, overyan tümörü düşündüren bir pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir.

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

PKOS'da tedavi hastanın semptomlarına yöneliktir, hastalığın uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. Tedavi hedefleri; hiperandrojenizmin kontrol altına alınması, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir ve PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu anlaşılan insülin direncinin insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla tedavisi de tedavi seçenekleri içinde yer almaktadır (108).

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

PKOS'da görülen obezite; anovulasyon, düşük ve preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili bir durumdur (109), ayrıca obezite tedaviye yanıtızlığa da neden olmaktadır (110). Hastaların vücut ağırlıklarının %5 kadarının kaybı dahi menstrüel siklusların düzelmesine ve ovulasyonun gerçekleşmesine olanak sağlar (109,111). Kilo kaybı ile androjen seviyeleri gerilemekte, SHBG düzeyleri artmakta ve insülin direnci azalmaktadır (112). PKOS'da kilo vermek için kullanılan diyet türünün önemli olmadığı düşünülmektedir (113), ayrıca bu hastalarda düzenli egzersiz de önerilmektedir ve düzenli egzersizin insülin direncinde azalmaya yol açtığı da bilinmektedir ancak egzersiz tipi ve süresi ile ilgili net bir bilgi henüz mevcut değildir (112).

### **2.6.2. Ovulasyon İndüksiyonu**

PKOS'da anovulasyon; düşük FSH konsantrasyonları ve antral follikülün maturasyonunun son evrelerde durması ile ilişkilidir. LH, androjen ve insülin fazlalığı bu süreçte tek başlarına veya birlikte direkt veya indirekt bir rol oynamaktadırlar (114).

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

Bir östrojen reseptör antagonisti olan klomifen sitrat; östrojen sinyal yolunda negatif geribildirim yoluna müdahale ederek FSH'nın etkinliğini artırmaktadır. Artan

FSH folliküler büyümei sağlar ve LH piki ile ovulasyon gerçekleşir. PKOS’lu hastalarda klomifen sitrat ilk sıra tedavi seçeneğidir, ekonomik, az yan etkili ve sıkı monitörizasyon gerektirmeyen bir ilaçtır (110), ancak ileri yaş ve BKİ>30 olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (115). Klomifen sitrat ile %75-80 oranında ovulasyon sağlanabilmekte ancak gebelik yaklaşık %20 olguda mümkün olabilmektedir (115,116).

#### **2.6.2.2. Metformin**

Metformin, biguanid yapıda bir oral antidiyabetiktir. Metformin geleneksel bir antidiyabetik ilaç olarak bilinir, ancak PKOS, akantozis nigrikans, tip 2 DM ve metabolik sendrom gibi pek çok farklı klinik durumda da kullanımı mevcuttur (117-119). Metforminin primer klinik etkisi; hepatik glikoz üretimini baskılamasıdır, aynı zamanda barsaklardan glikoz emilimini azaltırken, periferel dokularda insülin duyarlılığını da artırmaktadır (118-120).

Ayrıca metformin kilo kaybına neden olmakta, bel kalça oranını düşürmekte, LDL ve TG seviyelerini azaltırken, HDL seviyelerini artırmaktadır (119,121). Metformin, insülin düzeylerini düşürür, overyan androjen biyosentezindeki insülin etkisini değiştirir ve PKOS’lu hastalarda ovulasyon indüksiyonunu iyileştirir, ayrıca direk olarak overyan glukoneogenezi inhibe ederek overyan androjen üretimini de azalttığı gösterilmiştir (122). Metformin kullanımı ile PKOS’lu kadınlarda menstrüel sikluslar düzelir, ovulasyonda iyileşme meydana gelir (123). En sık görülen yan etkisi bulantı ve diyare olan metforminin, bu etkilerinden dolayı, tedavi sırasında titre edilerek uygulanması önerilmektedir, ayrıca kullanımı sırasında vitamin B12 eksikliği de görülebilir (124). Metforminin böbrek, kalp, karaciğer ve solunum yetmezliği ve sepsis gibi organ disfonksiyonuna neden olan hastalıklarda laktik asidoz yapıcı etkisi bulunmakta olup bu hastalıklarda kullanılmaması veya kontrollü olarak kullanımı önerilmektedir. Gebelikte oral antidiyabetik ajanlar teratojenik kabul edilmelerine karşın, metformin kullanımının güvenli olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur (125).

Metforminin insülin direnci ve endotel fonksiyonları üzerinde yararlı etkileri olduğu da gösterilmiştir (117). Diğer taraftan, metformin ilavesi, OKS ile indüklenen kardiyometabolik yan etkilerin önlenmesinde faydalı olabilir (126). Metformin,

aktive protein kinazı (AMPK) tetikleyerek ve CRP'yi azaltan pleotropik etkileri ile tip 2 DM mortalitesini ve kardiyovasküler olayları azaltır, vasküler fonksiyonları iyileştirir (127). Hipertansif hastalarda metforminin kan basıncını azalttığı ve regüle ettiği gösterilmiştir (128). Metformin ayrıca vasküler fonksiyonları geliştirerek damar sistemi üzerinde doğrudan etki de göstermektedir (129). Sasaki ve ark. köpeklerde, endotelyal nitrik oksit sentaz ve plazma nitrik oksit seviyelerinin fosforilasyonunun metformin ile arttığını göstermişlerdir (130). Diamanti-Kandarakis ve ark. damar fonksiyonlarının bozukluğu ile ilişkili glikasyon ürünlerinin (advanced glycated end products, AGE), PKOS'da metformin tedavisi ile azaldığını saptamışlardır (127,131). Metformin tedavisinin nitrik oksit sentezini artırarak oksidatif stresi azalttığı ve aort gerginliğini iyileştiriyor olabileceği düşünülmektedir (127).

Troglitazon, rosiglitazon ve pioglitazon da PKOS'da kullanılabilir (132) ayrıca D-chiroinositol'ün de PKOS'lu kadınlarda ovulasyon sıklığını ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (133). Günümüzde troglitazon ve rosiglitazon kullanımdan kalkmıştır.

### **2.6.2.3. Aromataz İnhibitörleri**

Anastrazol ve letrozol gibi selektif aromataz inhibitörleri, umut vadeden ovulasyon indükleyici ajanlardır, reversibl ve yüksek etkinlikte olan bu ajanlar, hipotalamohipofizer akstan östrojen üretimini engellemekte ve böylece GnRH ve FSH düzeylerinde artışa neden olmaktadır (134).

### **2.6.2.4. Gonadotropinler**

Klomifen sitrata dirençli PKOS'lu kadınlarda bir diğer seçenek, gonadotropinlerdir, ancak kullanımlarındaki asıl engel, çok sayıda follikül gelişimini provoke ederek overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoklu gebelik riskini artırmalarıdır (135).

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

Klomifen sitrata dirençli ve gonadotropin uygulanması sonrasında yakın monitarizasyona uygun olmayan PKOS'lu hastalarda, laparoskopik olarak

elektrokoter veya lazer yardımı ile overde perforasyon oluşturmak suretiyle yapılan bir tedavidir ve gonadotropinlere kıyasla daha az çoklu gebelik riskine sahiptir (136).

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

Bu teknikler; klomifen sitrat, gonadotropinler ve letrozol ile başarı sağlanamamış PKOS'lu hastalarda tercih edilebilirler (114).

#### **2.6.3. Menstrüel Disfonksiyon Tedavisi**

Kronik anovulasyon, artmış endometrial hiperplazi ve karsinom ile ilişkili olabileceğinden, siklik progesteron ya da OKS kullanımı bu hastalarda önerilmektedir, ayrıca bu sayede azalan androjen üretimi de PKOS'lu hastalara fayda sağlamaktadır (105).

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

PKOS'lu hastalarda androjen ilişkili semptomlar kişiden kişiye farklılık göstermektedir ve bazı hastalarda hirsutizm ön planda iken, bazı hastalarda akne veya alopesi yakınması mevcuttur (137).

##### ***2.6.4.1. Hirsutizm Tedavisi***

###### ***a)- Oral kontraseptifler***

Gebelik düşünmeyen kadınlarda OKS verilebilir, OKS'ler hipofizer LH sekresyonunu inhibe ederek overyan androjen üretimini azaltırlar, ayrıca östrojen komponenti karaciğerden SHBG üretimini artırır ve dolaşan serbest androjeni azaltır, ayrıca OKS'ler; adrenal androjen sekresyonunu azaltırlar, testosteronun periferde dihidrotestosterona dönüşümünü ve dihidrotestosteronun androjen reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederler (114,138).

PKOS'lu hastalarda OKS seçimi önemlidir çünkü pek çok progestin çeşitli androjenik etkilere sahiptir, yeni OKS'ler norethindrone, desogestrel, norgestimate gibi düşük androjenik etkili progestinler muhteva ederler ve siproteran asetat ve drospirenon ise androjen reseptör antagonisti gibi fonksiyon görürler (139). Siproteran asetat aynı zamanda 5 $\alpha$  redüktaz aktivitesini de inhibe ettiğinden

dihidrotestosteron etkinliğini azaltmak suretiyle daha potent bir etkinlik sergiler (140).

Östrojen ve progesteron kombinasyon tedavisi PKOS'da hirsutizm ve akne tedavisinde önemli bir alternatif olmaya devam etmektedir (75), ancak OKS'lerin olumsuz etkileri olarak diyabet ve hipertansiyona eğilim gibi kardiyovasküler olaylarda olası bir artıştan bahseden bazı tartışmalı veriler bulunmaktadır, ayrıca yapılan bazı çalışmalarda yüksek doz OKS alan hastalarda, arteriyel sertlikte insülin direnci ile ilişkili olarak bir artış olduğu gözlenmiştir (141-144). OKS'lerle ilgili endişe veren bir başka konu da, lipid profili üzerindeki olumsuz etkileridir (142).

### ***b)- Antiandrojenler***

Spironolakton, siproteran asetat ve flutamid gibi antiandrojenler; androjen bağlayıcı reseptörler üzerinde yarışmalı inhibisyon yaparak ya da androjen üretimini azaltarak etki gösterirler (145).

Spironolakton; Bir aldosteron antagonistidir ve doz bağımlı olarak yarışmalı androjen reseptör inhibisyonu yapar, ayrıca 5 $\alpha$  redüktaz aktivitesini de inhibe eder. 100-200 mg/gün dozunda uygulandığında antiandrojenik etkiye sahiptir. Spironolakton ve OKS'ler birlikte verildiklerinde sinerjistik bir etki sergilemektedirler bu nedenle birlikte kullanılabilirler (146). Spironolakton genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, tek başına yüksek dozlarda verildiğinde; yorgunluk, postural hipotansiyon ve sersemlik yapabilir ve menstrüel irregülariteye neden olabilir.

Siproteran asetat; Kuvvetli bir progestasyonel ajandır ve hem gonadotropin sekresyonunu inhibe eder, hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder. Genelde iyi tolere edilmesine karşın; hastalarda baş ağrısı, bulantı, kilo artışı, memede hassasiyet, libido kaybı ve hepatotoksisite görülebilir (146,147).

Flutamid; Progestojenik etkisi olmayan selektif bir nonsteroidal ilaçtır, prostat kanserinin tedavisinde de kullanılır; testosteron ve dihidrotestosteronun reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder (148).

Finasterid; 5 $\alpha$  redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrotestosteron üretimini baskılar (149).



Glukokortikoidler; Adrenal androjen fazlalığı durumunda tercih edilirler ve aksi halde PKOS'lu hastalarda uzamış kullanımı önerilmemektedir.

GnRH agonistleri; OKS'lere yanıtız olan hastalarda etkilidirler (150). GnRH agonistleri, pitüiter inhibisyon ile androjen ve östrojen sekresyonunu azaltır ancak östrojen eksikliği çeşitli klinik problemlere yol açacağı için tedaviye düşük doz OKS eklenmesi önerilmektedir ancak bu tedaviler pahalıdır.

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

Tüylenme artışı olan PKOS'lu hastalarda elektrolizis ve lazer kullanılabilir, lazer tedavisi daha pahalı olmasına rağmen daha hızlı ve daha az ağrılıdır (151).

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

Eflornitin hidroklorid, bir ornitin dekarboksilaz inhibitörüdür ve yüz bölgesindeki hirsutizmin tedavisinde kullanılır, lazer tedavisi ile kombine edilebilir, etkisinin ortaya çıkması için 6-8 hafta gerekmektedir (152).

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

OKS ve antiandrojenler akne tedavisinde başarılı bir biçimde kullanılabilirler, OKS tedavisi ile 3-6 ayda inflamatuvar akne miktarında %30-60 oranında azalma gerçekleşmektedir (153).

#### ***2.6.4.3. Alopesi Tedavisi***

Alopesi ile ilgili yapılmış uzun süreli bir çalışma yoktur ancak genelde tedavide OKS ve antiandrojenler kullanılmaktadırlar. Siproteran asetat ve finasteridin de alopesi üzerinde bir miktar etkili olduğunu gösteren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (154).

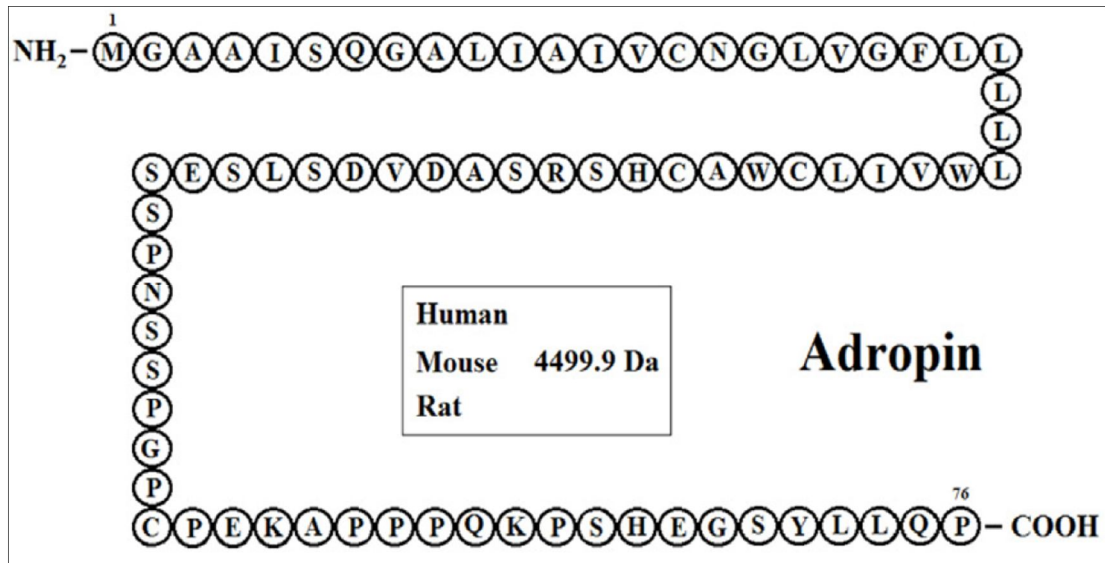
### **2.7. ADROPİN**

Adropin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde hizmet veren yeni bir metabolik hormondur. İlk olarak karaciğer ve beyin dokularından Kumar ve ark. tarafından 2008 yılında izole edilmiştir (155). Enerji homeostazisini koruyan hormon enerji homeostazı ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanmıştır ve besin miktarları

ile düzenlenir. Adropin'nin beslenme düzenlemesi yaptığının kanıtı fareler ile yapılan bir deneyde Kumar ve ark. tarafından elde edilmiştir (155). Yapılan deneyde yüksek yağlı diyet ile beslenen yağsız fareler kontrol değerlerine göre adropin miktarında hızlı bir artış olduğunu göstermiştir. Fakat aç farelerin adropin miktarları kontrol değerlerine kıyasla düşmüştür (155). Dolaşımdaki adropinin yükselmiş miktarları metabolik strese tepki olarak glikoz intoleransı ve insülin direncini azaltmaktadır (4,7,155).

### 2.7.1. Adropinin Yapısı ve Adlandırılması

Adropin terimi latince ateş anlamındaki adura ve katı veya sıvı yağlar anlamındaki pinquis kelimelerinin ilk üç harflerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Adropin enerji homeostazisiyle ilişkili genler tarafından kodlanmış ve "Enho" olarak sembolize edilmiştir (155). Adropin 76 aminoasit içermektedir ve 4499.9 Da molekül ağırlığına sahiptir. İnsan fare ve sıçanlardaki adropin aminoasit sırası %100 özdeştir. Şekil 3'de Adropin'in aminoasit sıralaması gösterilmektedir.



Şekil 3. Adropinin aminoasit sıralaması

Adropinin yarılanma ömrü henüz tespit edilememiştir. Fakat bu peptid hormonunun yarılanma ömrünün birkaç dakika kadar kısa olduğu varsayılmaktadır, çünkü peptid hormonlarının yarılanma ömürleri 3 ve 30 dakika aralığındadır. Kandaki normal adropin konsantrasyonu  $3.1 \pm 1.3$  ng/mL (7), 3.4–4.5 ng/mL (8) ve

yaklaşık 10 ng/mL (156) arasında değişmektedir. İnsan sütündeki normal adropin konsantrasyonu yaklaşık 9-14,5 ng / mL arasında değişmektedir (156). İdrar adropin düzeyleri karşılık gelen serum adropin konsantrasyonlarından yaklaşık olarak 4 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Normal adropin konsantrasyonlarındaki bu tutarsızlık uygunsuz örnek toplama, örneklerin analizleri veya numune taşımadan dolayı olabilmektedir.

### **2.7.2. Adropinin Hayvanlar Üzerine Çalışmaları**

Adropini keşfeden Kumar ve ark. hormonu ilk hayvansal çalışmalar üzerinde uygulamışlardır (155). Araştırmacılar çalışmalarında karaciğer dokularındaki (Enho) geni kodlayan adropinin beslenme ile düzenlendiğini belirten Kumar ve ark.'nın öncü çalışmalarıyla bildirmektedirler. Onlar ayrıca diyet kaynaklı obezite ve yüksek yağlı diyet ya da genetik kaynaklı obeziteye sahip farelerin karaciğer dokularında Enho miktarlarında bir azalma olduğunu bulmuşlardır (155). Periferal dokular tarafından salgılanan peptidlerin anahtar insülin hedef dokularında lipid metabolizmasını düzenlediği bilindiğinden dolayı, adropin lipid ve glikoz metabolizmasını düzenleyerek obezite ile ilişkili hiperinsülinemi ve hepatosteatoza karşı korumaktadır (4,155,157). Bu enerji dengesinde önemli olan; peptidlerin nasıl insülin duyarlılığını koruduğudur (4,157). Adropin aynı zamanda süt ineklerinin plazmasında, sütünde ve peynir altı suyunda da bulunmuştur (158).

### **2.7.3. Adropinin İnsan Üzerine Çalışmaları**

Adropinin insanlar üzerindeki çalışmaları Lian ve ark.'nın 56 kalp yetmezliği hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmalarıyla başlamıştır (159). Araştırmacılar New York kalp derneğindeki kalp yetmezliği çeken hastalarını fonksiyonel sınıflandırmaya göre 4 gruba ayırdı ve ELISA kitleri kullanarak plazma adropin düzeyleri ölçüldü. Ölçümlere göre adropin düzeylerinin kontrol grubunda (fonksiyonel sınıf-I)  $6.0 \pm 0.3$  ng/mL, fonksiyonel sınıf-II hastalarda (n=20)  $7.6 \pm 0.4$  ng/mL, fonksiyonel sınıf-III hastalarda (n=18)  $9.8 \pm 0.5$  ng/mL ve fonksiyonel sınıf-IV hastalarda (n=18)  $12.4 \pm 0.6$  ng/mL olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara göre adropin miktarları kalp yetmezliğinin şiddetindeki artışla orantılı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca adropin miktarları ve sol ventrikül ejeksiyon

fraksiyonu (LVEF) ( $r = -0.710$ ,  $p < 0.001$ ) arasında negatif bir korelasyon vardır. Lian ve ark. kalp yetmezliğinde dolaşımdaki adropinin aşırı serbest kalmasının hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (159). Bununla birlikte hemoglobin A1c yüzdesi ve adropin konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon vardır.

Bu ilk insan çalışmasından sonra, bir başka çalışmada obez farelerde düşük adropin düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişki (4) aynı zamanda insan denekleri üzerinde de mevcut olup olmadığını ve Roux-en-Y gastrik bypass'ın adropin seviyesini nasıl etkilediği incelenmiştir. Araştırmacılar, ameliyat sonrası 1-12 ay içinde hastalardan plazma/serum örnekleri toplamışlar ve ELISA yöntemi kullanılarak plazma ve serum içindeki adropin seviyelerini analiz etmişlerdir. Onlar adropin konsantrasyonlarının Roux-en-Y gastrik bypass cerrahisi sonrası artmış ve post-operatif 3. ayda bir pike ulaştığını belirtmişlerdir (8). Bir çalışmada düşük adropin düzeylerinin, farelerin durumunda olduğu gibi insanların insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4,155). Bir başka çalışmada, 20 sağlıklı hamile ve 20 gestasyonel diyabetli hamile kadının serum ve kordon kanında adropin düzeyleri ELISA yöntemine göre ölçülmüş ve gestasyonel diyabetli annelerin kanlarında daha düşük adropin konsantrasyonlarına sahip olduğu bulunmuştur (7). Bu çalışma adropinin diyabet etiyopatogenezinde rol alabileceğini belirtmiştir. Adropin düzeylerindeki değişikliklerin gestasyonel diyabetli annelerin anne sütünde de incelenmiştir. Buna göre sağlıklı annelerin kolostrumlarındaki adropin seviyeleri geleneksel ve olgun sütlerdeki adropin seviyesinden daha yüksek olduğunu ve gestasyonel diyabeti olan annelerin kolostrumlarındaki adropin seviyesinin daha düşük düzeylerde olduğunu göstermiştir (156). Annelerdeki adropin seviyelerinde ölçülen değişiklikler anne sütündeki adropin seviyeleriyle orantılı olduğu bulunmuştur (160).

Wu ve ark. 392 denek üzerinde yaptığı çalışmada düşük serum adropin düzeylerinin tip II diyabetik ve non-diyabetik hastalarda koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (161). İlgili çalışmada ELISA yöntemi kullanılarak adropin düzeylerini ölçen araştırmacılar serum adropin düzeylerinin Gensini, Friesinger ve Syntax skorlamaya göre ters orantılı olduğunu ve Koroner aterosklerozun anjiyografik şiddeti ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu

bulmuşlardır. Ayrıca, yazarlar daha düşük adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz'un yeni bir belirleyicisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (162).

Topuz ve ark. 92 tane tip II diabetes mellitus hastası içeren bir çalışmada endotelial disfonksiyon ve akış aracılı dilatasyonu (flow-mediated dilatation) değerlendirmişler ve plazma adropin seviyelerini endotelial disfonksiyon grubunda  $3.04 \pm 0.79$  ng/ml ve non-endotelial disfonksiyon grubunda  $4.67 \pm 1.43$  ng/ml olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar plazma adropin seviyeleri ve akış aracılı dilatasyon (flow-mediated dilatation) değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu kaydetmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak yazarlar, adropin düzeylerinin endotel disfonksiyonun miktarında yeni bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesini önermişlerdir (6).

#### **2.7.4. Adropin Sentezinin Ana Dokuları ve Adropinin Biyokimyasal Etkileri**

Adropinin karaciğer ve beyin dokularından sentezlendiği ilk defa bulunmuştur. Adropin aynı zamanda pek çok dokudan da sentezlenebilmektedir ancak esas olarak lipogenez genlerin ekspresyonunu değiştiren karaciğerden sentezlenmekte ve salgılanmaktadır (155). Bu ön bulgular Aydın ve ark. tarafından yapılan, karaciğer sinüzoidal hücrelerinde ve pia mater, neuroglial hücreler ve beyin nöronların vasküler boşluklarında adropinin immünoaktivite olduğunu bildirilmişlerdir. Araştırmacılar aynı çalışmada adropinin vasküler alanda, nöroglial hücrelerde, Purkinje hücrelerinde ve serabellar dokunun granüler tabakasında imünohistokimyasal aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (163). Bunun takibinde Adropin immünoaktivitesi; böbrek dokusundaki glomerüllerde, peritübüler interstisyel hücrelerde ve peritübüler kılcal damarlarda (164); kalp dokusundaki endokarda, miyokarda ve epikarda; ve pankreas dokusunda gözlenmiştir. Karaciğer dokusunda adropin sentezinin imünohistokimyasal gösterimi sağlanmıştır (163).

## **2.8. LİPOKALİNLER**

### **2.8.1. Lipokalinlerin Genel Özellikleri**

Lipokalinler, hayvanlarda, bitkilerde ve bakterilerde bulunan, heterojen proteinlerdir. Lipokalin ailesi, adını, kökeni yunanca olan lipos ve kaliks

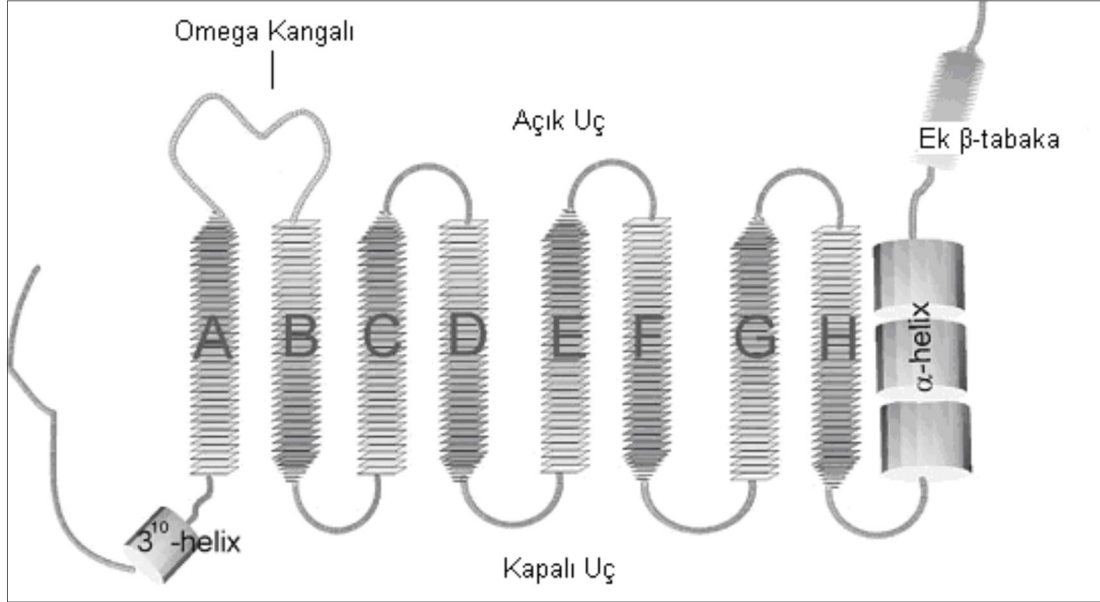
sözcüklerinden almıştır (165, 166). Bu protein ailesinin yapı ve fonksiyonları, türden türe ve tür içinde büyük farklılıklar gösterebilmekle birlikte, lipokalin ailesinin bir üyesinin aminoasit diziliminin, diğer üyelerin diziliminden farklılığı % 25-30 oranındadır (167, 168).

Lipokalinler, yapısal bir süperaileyi oluşturan kalsin grubunun [yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), avidinler, metalloproteinaz inhibitörleri ve lipokalinlerden oluşan bir süperaile] üyeleridir. “Süperaile” kavramı, üç boyutlu yapıları açısından çok benzer olan, fakat molekülün bileşenlerinin dizilimi açısından önemli benzerlikler göstermeyen proteinler grubunu ifade etmektedir (168).

Lipokalinler, ortak özellik olarak, tersiyer yapılarında 6 veya 8 zincirden oluşan “ $\beta$ -barrel” barındıran bir protein grubudur. Lipokalin ailesinin üyelerinin aminoasit dizilimleri çok geniş bir çeşitlilik göstermekle birlikte, aminoasit dizilerinde, kısa korunmuş alan (SCR) adı verilen oldukça konservatif bir motif bulundurlar. Bu motifler, A, F-G ve H zincirlerinde yerleşiktir (Şekil 4). Bu üç bölge, işlevsel öneme sahiptir ve bir araya gelerek, hücre yüzey reseptör bağlanma bölgesini oluştururlar (165, 169). Lipokalinler bulundurdukları SCR motif sayısına göre, iki alt aileye ayrılır. Kernel (iç yerleşimli) lipokalinlerde üç SCR'nin varlığı tipiktir; dışarıda olanlar da (dış yüzey) ise, bir veya iki adet SCR bulunur (165, 170, 171). Kernel lipokalinler: Retinol bağlayıcı protein (RBP), retinoik asit bağlayıcı protein, purpurin,  $\alpha$ -krustasiyanin, gebelik proteini 14,  $\beta$ -laktoglobulin,  $\alpha_1$ -mikroglobulin, apolipoprotein D, lazarillo, prostaglandin D sentaz,  $\beta$ -trace protein, komplement komponent  $8\gamma$ , glikodelin, gözyaşı lipokalini, sessiz-spesifik protein (Quiescence-specific protein), insektisiyanin, bilin bağlayıcı protein (BBP), majör üriner protein,  $\alpha_2u$ -globulin, epididimal retinoik asit bağlayıcı protein, koroid pleksus protein ve nötrofil lipokalindir. Dış yüzey lipokalinler için ise, Bos d2 allerjen, afrodisin, probasin,  $\alpha_1$ -asit glikoprotein, von Emmer's-gland protein, odorant bağlayıcı protein, nitroforin ve histamin bağlayıcı proteinler gibi örnekler vardır (168, 171).

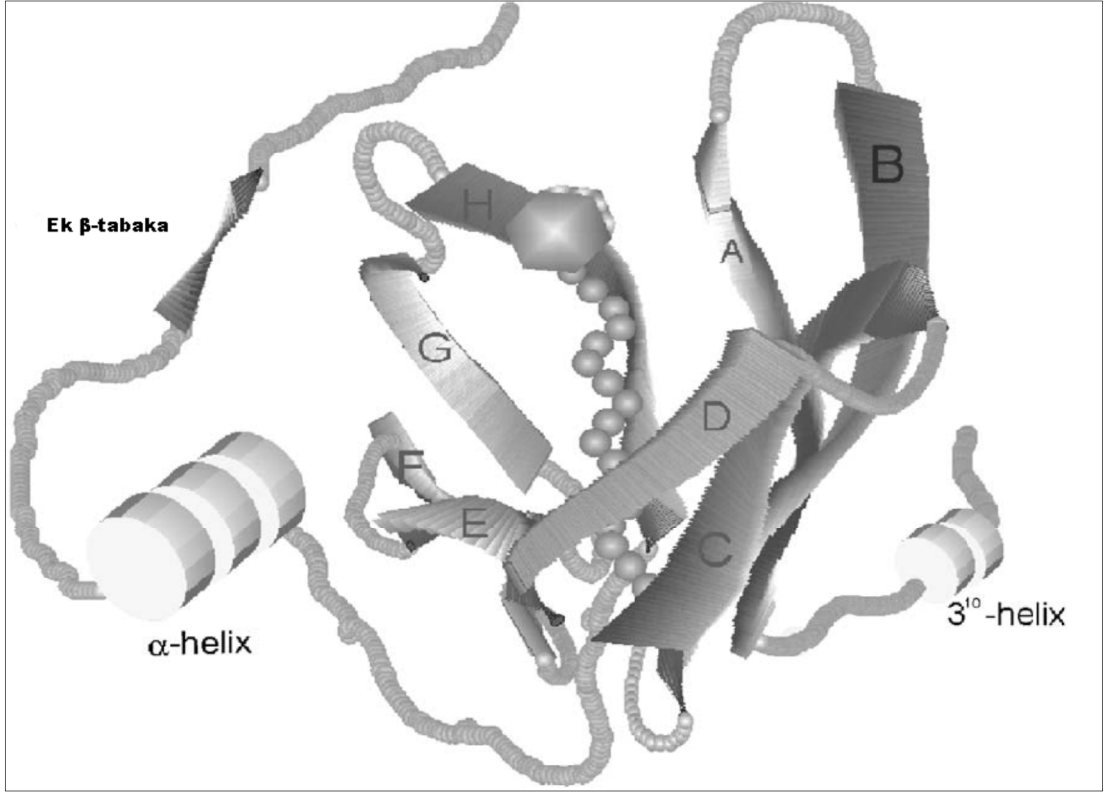
Lipokalinlerin moleküler ağırlıkları farklılıklar gösterir fakat spesifik özellikleri belirleyen bölümü, yaklaşık 18-20 kDa ağırlığındadır. Daha büyük olan lipokalinlerde, spesifik fizyolojik işlevleri belirleyen ek elemanlar ve bölümler bulunur. Kaliks, bir  $\beta$ -tabakanın, kaliksin kısa aksı boyunca katlanması ile oluşur. Bu

$\beta$  tabaka, 8 adet anti-paralel zincirden meydana gelir ve (+1) 8 topoloji olarak adlandırılır (Şekil 4). Kaliksin iki ucu vardır ve uçlardan biri kapalı, diğeri açıktır ve açık olan uç yapı ve işleve göre değişiklik gösterebilir (165).



**Şekil 4.** Lipokalinin sekonder yapısının şematik gösterimi (A-H harfleri, “barrel” oluşumuna katılan  $\beta$ -zincirleridir) (168)

Zincirler A’dan H’ye kadar olan harfler ile adlandırılır ve birbirlerine hidrojen bağları ile bağlanırlar ve H zinciri, A zinciri bölgesinin stabilizasyonunu sağlamaktadır. Ardışık iki zincir arasındaki kangallar (loop), saç tokası (hair-pin) şeklindedir. Sadece A ve B zinciri arasındaki loop omega şeklindedir. Bu kangallar, daha geniştir ve daha esnektir. Bu kangal, kaliksin açık ucunda kapak işlevi görmektedir. “ $\beta$ -barrel”e tutunan iki heliksten biri, geniş  $\alpha$ -helikstir. Diğeri ise, 310-heliks olarak adlandırılan ve 3 dönüş yapan helikstir (Şekil 4). “ $\beta$ -barrel”in tersiyer yapısı, 1, 2 veya 3 adet disülfid bağı ile desteklenmiştir. “Barrel”in içindeki boşluk hidrofobik aminoasit rezidüleri ile kaplıdır. Arada kalan boşlukların derinliği ve boyutları değişiklik gösterebilir ve bu parametrelerdeki değişimler, lipokalinlerde gözlenen önemli evrimsel eğilimlerden biridir (165) (Şekil 5).



**Şekil 5.** Bir lipokalin modeli (A-H harfleri, “ $\beta$ -barrel”i oluşturan zincirleri göstermektedir). Sığır  $\beta$ -laktoglobulinin kristal yapısı temel alınmıştır (172)

Lipokalinlerin, gruplarına özgü yanlarından biri de, dimerler ve yüksek düzeyli oligomerler oluşturabilmesidir. Agregasyon, birçok molekülün olanaklı en küçük hacime sığdırılması için önemli bir mekanizmadır ve salgı bezleri tarafından salgılanan proteinler için bu mekanizma kullanılmaktadır (173, 174). Bazı proteinler, lipokalinlerin “ $\beta$ -barrel” konformasyonu nedeniyle, globüler proteinlerce yapabilenden daha küçük bir hacime sığdırılabilir. Agregasyon, pH 5-6’da ve yüksek kalsiyum konsantrasyonunda oluşur ve proteinlerin izoelektrik noktalarına bağlı olmak üzere genellikle düşük pH düzeylerinde oluşur (165).

### 2.8.2. Dış Yüzey (Outlier) Lipokalinler

Kernel lipokalinlerden, sadece farklı sayıda SCR içermeleri ile ayrılırlar. Bazıları diğer aile üyelerinden farklı ligandlar içerirler (örn: hidrofilik histamin gibi). Xantophill Cycle, Violaksantin de-epoksidaz (VDE) ve Zeaksantin epoksidaz (ZE) gibi bitki lipokalinleri, bu grupta yer alan lipokalinlerdir. Bu lipokalinlerde



enzimatik aktiviteyle pek sık karşılaşılmaz. Sadece VDE ve ZE tıpkı L-PGDA gibi enzimatik aktivite gösteren lipokalinlerdir (165).

### 2.8.3. Lipokalin-2

[Nötrofil jetatinaz ilişkili lipokalin (LCN2), Onkojen24p3, Uterokalin, Siderokalin] LCN2’de “dış yüzey lipokalin” grubundan olup, ilk kez insan nötrofil granüllerinde saptanmıştır (175). LCN2, diğer birçok lipokalin gibi 8 iplikçikli “ $\beta$ -barrel” konformasyonu ile karakterizedir. LCN2, ilk olarak insan nötrofil granüllerinde saptanmış ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) olarak tanımlanmıştır. Molekül ağırlığı 25 kDa olan bu proteinin, 178 rezidüsü vardır ve  $\alpha$ 2-mikroglobulin-ilişkili protein ve fare proteini 24p3 ile benzerlikleri olduğu bulunmuştur (176). 3 formda bulunmaktadır: 25 kDa molekül ağırlığında monomer, 46 kDa molekül ağırlığı ile disülfid bağı ile oluşan homodimer ve 135 kDa nötrofil jelatinaz-B ile disülfid bağı oluşturduğu heterodimer (177). Lipokalin ailesinin bir üyesi olan LCN2’nin majör ligandları sideroforlar ve küçük demir bağlayıcı moleküllerdir, fakat lipid ve diğer hidrofobik moleküllerin bağlanması ve taşınması görevini de üstlenmektedir (178, 179).

Karaciğer, akciğer, böbrek, adiposit ve makrofajlar gibi doku ve hücrelerde çok düşük düzeylerde eksprese olmakla birlikte, böbrek epitelyumu ve diğer epitelyumdaki hasarlarla (bu hasarlar; enfeksiyon, inflamasyon, iskemi, neoplastik transformasyonla oluşabilir) ekspresyonu indüklenmektedir (178). İn vitro çalışmalar, LCN2’nin, hücredeki apoptoz süreçleri ve hücrenin hayatta kalması için önemli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, embriyogenez sırasında hücrelerin farklılaşmasının indüklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (179).

LCN2’nin mikrogram düzeyinde fareye uygulanan enjeksiyonunun, böbrek iskemi-reperfüzyon hasarına (Akut tübüler nekroz) karşı dramatik koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (180). Bu koruyucu etkisinin yanında aynı zamanda, böbrek hasarı için erken dönemde ipuçları sağlayan duyarlı bir biobelirteçdir (181, 182). LCN2 aynı zamanda bakteri enfeksiyonuna karşı ciddi bir bağışıklık gücü oluşturduğu düşünülmektedir (183).

LCN2 ve indüklenmiş hücre ölümü arasındaki bağlantıyı destekleyen bulgu, apoptotik murine pro-B lenfositlerde LCN2 üretiminin belirgin şekilde artmış

olmasıdır (184). Apoptoz, bu hücrelerde IL-3 çekilmesi ile indüklenmektedir ve eklenen demir, apoptozisi bloke ederken, IL-3 çekilmesi sonrasında hücre içi demir düzeylerinde düşme olduğu görülür. Yani, LCN2, IL-3 tarafından indüklenen apoptoziste, aracı rolü üstlenmektedir (185).

#### **2.8.4. Lipokalin-2 ve İnsülin Direnci**

İnsülin direnci ile obeziteyi ilişkilendirilen çok sayıdaki adipokinlerin bir bölümü, lipokalin ailesindedir. Obezite ve insülin direnci ile ilişkili olan çok sayıda lipokalinden ikisi LCN2 ve retinol bağlayıcı protein4 adipokinler listesine yakın zamanda eklenmiştir (186). Obezitesi, tip II DM'u ve insülin direnci olan fare ve insanlarda, serum retinol bağlayıcı protein4 düzeylerinin yükseldiği ve insüline duyarlılığı artırdığı bilinen bir ilaç olan rosiglitazon ile LCN2 ve retinol bağlayıcı protein4 serum düzeylerinin normal sınırlara indiği bildirilmiştir (187,188).

Fare ve insanlarda LCN2'nin obezite, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkisi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve retinol bağlayıcı protein 4 ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farelerle yapılan bir çalışmada, db/db obez/diyabetik farelerde LCN2 ekspresyonunun arttığı ve yine rosiglitazon ile bu ekspresyon düzeyinde düşme sağlandığı bildirilmiştir (9). Obez bireylerin, dolaşımdaki LCN2 konsantrasyonlarının, normal kilodaki bireylerin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve serum LCN2 düzeylerinin BKİ ile; yaş ve cinsiyet açısından yapılan düzeltmelerden sonra bazı antropometrik ölçümlerle (karın çevresi, beden yağ yüzdesi vb.), sistolik kan basıncı, ASİ (Açlık serum insülini), trigliseritler ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9). Diyabetik nefropatisi olan hastaların katıldığı 1 yıl süren bir izlem çalışmasında, LCN2'nin idrar düzeyinin izlem boyunca arttığı gözlenmiş ve sistatin C, üre nitrojeni ve kreatininle pozitif, glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyonunun olduğu saptanmıştır (189).

#### **2.8.5. Lipokalin-2 ve Diğer Hastalıklar**

Kalp ve özellikle böbrekte meydana gelen iskemi reperfüzyon sonrası oluşan oksidatif hasarlanmada da, LCN2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (180). LCN2'nin, böbrek hasarı için erken işaret veren, duyarlı bir biobelirteç olduğunu

(181), lupus nefriti hastalık aktivitesi ölçümleri ile anlamlı korelasyonları olduğunu ve nüksler için önemli ve uygun bir biobelirteç olabileceğini (185) bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca, kolonun inflamatuvar ve malign hastalıklarında da, malign olmayan epitelyumda olduğu kadar, kolonun premalign ve malign neoplastik lezyonlarında da yüksek miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir (190). Akciğer, pankreas ve meme kanserinde de ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (181). Bazı araştırmalar, LCN2'nin apoptotik olduğuna dair bulgular bildirmişken, diğer bazı araştırmalar, pro-apoptotik veya anti-apoptotik işlevi olabileceğini ve hücreyi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toksisitesinden koruduğunu saptamışlardır (181, 184). Bunlar dışında, akut viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında, akut peritonit ve kistik fibroziste serumda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımda balgamda ve romatoid artritte snoviyal sıvıdaki miktarının arttığını gösteren araştırmalar vardır (191). Ayrıca kardiyovasküler sistem hastalığı olan bireylerde düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir (10). Yukarıda söz edilen birçok hastalığın yerleştiği sisteme ait epitelyum hücrelerinin inflamasyonu sırasında, LCN2 upregülasyonu olmaktadır. Bu upregülasyon, akut faz yanıtının bir karakteristiği olabilir (192).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGU SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (18-38 yaş), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan (kronik oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, transvajinal ultrasonografik olarak overlerinde  $\geq 12$  subkapsüler folikül) kadınlar 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 lipid profilini etkileyen veya değiştiren ilaç kullananlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışmaya alınmamıştır.

Yukarıda adı geçen hastalıkları olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren menses), üreme çağındaki (18-38 yaş) sağlıklı kadın olgular kontrol grubu olarak çalışmaya 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 dahil edilen tüm olgulardan, kendiliğinden ya da progesteron ile indüklenmiş siklusların 3-5. günlerinde, 12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden serum açlık glikoz (AKŞ), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), insülin, dehydroepiandrosterone sülfat (DHEAS), seks hormon-bağlayıcı globülin (SHBG), folikül-stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), total testosteron, Adropin ve Lipokalin-2 düzeyleri çalışılmıştır. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) seviyeleri Friedewald formülü ile hesaplanmıştır. Non-HDL seviyeleri için şu formül kullanılmıştır: Non-HDL = Total kolesterol – HDL. Serbest androjen indeksi (FAI) [FAI =  $100 \times$  total testosteron (in nmol/L) / SHBG (in nmol/L)] formülü ile hesaplanmıştır.

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

### **3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

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

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm SE$ ) ile belirtildi. Çalışılan birçok parametrede normal “Gaussian” dağılım gözlendiği 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'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya Polikistik Over Sendromu tanısı almış 37 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 34 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 71 idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri tablo 3'te gösterildi.

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

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 37) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol Grubu (n = 34) $\bar{X} \pm SE$	P
Yaş (yıl)	22,14 ± 0,69	24,26 ± 0,84	0,054
Kilo (kg)	60,43 ± 1,88	59,32 ± 1,69	0,665
Hirsutizm	9,86 ± 0,19	4,32 ± 0,10	0,001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,62 ± 0,67	22,43 ± 0,56	0,883
Bel Çevresi (cm)	80,54 ± 2,38	78,20 ± 1,91	0,453
Bel/Kalça	0,80 ± 0,01	0,80 ± 0,01	0,811

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

PKOS tanılı hasta grubunda hirsutizm skorlaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. PKOS tanılı hasta ve kontrol grubu arasında yaş, kilo, BMI, bel çevresi, Bel/Kalça oranları açısından anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır.

## 4.2. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 37) $\bar{x} \pm SE$	Kontrol Grubu (n = 34) $\bar{x} \pm SE$	P
AKŞ (mg/dL)	88,51 ± 1,82	88,20 ± 1,72	0,903
İnsülin (mIU/ml)	12,02 ± 1,36	9,32 ± 0,85	0,105
HOMA-IR	2,73 ± 0,34	2,04 ± 0,19	0,096
Total Kolesterol (mg/dL)	173,81 ± 4,17	151,38 ± 4,01	0,001*
HDL-Kolesterol (mg/dL)	57,02 ± 2,50	59,50 ± 2,26	0,469
LDL-Kolesterol (mg/dL)	97,83 ± 4,41	79,61 ± 3,39	0,002*
Trigliserit (mg/dL)	100,72 ± 8,84	63,00 ± 4,68	0,001*
T. Testosteron (ng/ml)	0,35 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,018*
SHBG (nmol/L)	28,34 ± 3,51	34,96 ± 3,07	0,164
DHEAS	272,89 ± 17,6	240,10 ± 15,05	0,166
FAI	6,65 ± 0,99	3,66 ± 0,54	0,012*
FSH (mIU/mL)	5,75 ± 0,21	6,39 ± 0,33	0,102
LH (mIU/mL)	10,26 ± 0,75	5,46 ± 0,26	0,001*
LH/FSH	1,81 ± 0,12	0,88 ± 0,04	0,001*
ADROPİN (ng/mL serum)	4,18 ± 0,27	10,08 ± 1,79	0,001*
LİPOKALİN (ng/mL serum)	254,61 ± 8,87	280,83 ± 5,78	0,018*

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

PKOS tanılı hasta grubunda Total kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserit, T. testosteron, FAI, LH ve LH/FSH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hepatik steatozu ve glikoz homeostazını olumlu şekilde etkileyen, peptit yapılı bir salgı olan ADROPİN'nin PKOS tanılı hasta grubundaki değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde azalmış olduğu izlenmiştir. İlk olarak insan nötrofillerinden elde edilen, yağ dokusundan, endotel hücrelerinden, makrofajlardan, damar düz kaslarından, hepatositlerden, endometrial hücrelerden ve dalak hücrelerinden salgılanan, obezite, insülin direnci ve apoptoz ile ilişkili olan LİPOKALİN-2'nin PKOS tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde azalmış olduğu izlenmiştir.

#### 4.3. KORELASYONLAR VE REGRESYON ANALİZİ

HOMA-IR düzeyleri ile insülin ( $r = 0,989$   $p = 0,001$ ), HOMA-IR düzeyleri ile trigliserit ( $r = 0,407$   $p = 0,001$ ) ve HOMA-IR düzeyleri ile BMI ( $r = 0,294$   $p = 0,013$ ) arasında pozitif ilişki saptandı. FAI düzeyleri ile LH/FSH ( $r = 0,333$   $p = 0,005$ ) ve FAI düzeyleri ile Trigliserit ( $r = 0,354$   $p = 0,002$ ) arasında pozitif ilişki saptandı. FAI düzeyleri ile HDL ( $r = -0,348$   $p = 0,003$ ) arasında negatif ilişki saptandı. Bel/Kalça oranı ile BMI ( $r = 0,444$   $p = 0,001$ ) arasında pozitif ilişki saptandı. İnsülin düzeyleri ile Trigliserit ( $r = 0,427$   $p = 0,001$ ) ve İnsülin düzeyleri ile BMI ( $r = 0,315$   $p = 0,007$ ) arasında pozitif ilişki saptandı. Total Kolesterol düzeyleri ile TG ( $r = 0,373$   $p = 0,001$ ), Total Kolesterol düzeyleri ile LDL ( $r = 0,852$   $p = 0,001$ ) ve Total Kolesterol düzeyleri ile BMI ( $r = 0,339$   $p = 0,004$ ) arasında pozitif ilişki saptandı. Trigliserit düzeyleri ile LDL ( $r = 0,299$   $p = 0,011$ ) ve Trigliserit düzeyleri ile BMI ( $r = 0,314$   $p = 0,008$ ) arasında pozitif ilişki saptandı. Trigliserit düzeyleri ile HDL ( $r = -0,498$   $p = 0,001$ ) arasında negatif ilişki saptandı. HDL düzeyleri ile LDL ( $r = -0,274$   $p = 0,021$ ) ve HDL düzeyleri ile BMI ( $r = -0,281$   $p = 0,018$ ) arasında negatif ilişki saptandı. LDL düzeyleri ile BMI ( $r = 0,423$   $p = 0,001$ ) arasında pozitif ilişki saptanmıştır.



## 5. TARTIŞMA

PKOS, Stein ve Leventhall tarafından ilk olarak tanımlandığında reproduktif anormallikler hastalığının temelini oluşturmaktaydı. Yıllar içerisinde yapılan klinik ve biyokimyasal çalışmalar, bu sendromun metabolik bozukluklarla olan ilişkisini ortaya çıkarmış ve PKOS'a multisistemik, reproduktif, metabolik bir sendrom yaklaşımını gündeme getirmiştir. Tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometrium karsinomu gibi uzun dönem sağlık riskleri tanımlandıktan sonra, klinisyenler tarafından, bu sendroma bir halk sağlığı problemi olarak yaklaşma eğilimi gelişmiştir.

PKOS, oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide polikistik over görünümü olarak tanımlanmaktadır. Bizim çalışmamızdaki PKOS grubunda da oligomenore-amenore, hirsutizm varlığı, serum total testosteron düzeylerinde artış, yüksek modifiye Ferriman-Gallway Skoru ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ultrasonografide polikistik over görünümü mevcuttu.

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

Hirsutizm PKOS'lu hastalarda en sık rastlanan hiperandrojenizm bulgusudur ve en çok modifiye Ferriman Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir. mFG metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 1-4 arasında puan verilerek skorlandırılır ve toplam mFG skoru  $\geq 8$  puan olduğunda hirsutizm olarak değerlendirilir (34). Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmamızda da mFG skoru PCOS'lu hastalarda anlamlı olarak yüksek çıktığı gözlemlenmiştir.

PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan FSH ve LH salgıları bozulmuştur. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overlerdeki teka hücrelerini stimüle ederek androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden

olmaktadır. FSH ise granüloza hücrelerini stimüle ederek androstenedionun östrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'da LH; FSH'ya göre daha yüksek miktarda salgılanmaktadır ve böylece teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (43,59). Bizim çalışmada da literatür bilgileriyle doğru orantılı olarak PKOS'lu hasta grubunda LH ve LH/FSH düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamızda hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları olan FAI ve total testosteron düzeyleri PKOS'lu çalışma grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu veriler ışığında klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları çalışma grubunda ortaya konmaktadır bu da hasta seçiminin doğruluğunu göstermektedir.

Obez veya obez olmayan PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara kıyasla insülin direnci ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (41). Obez olmayan PKOS'lu kadınların %30'u, obez olan PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir ve obez PKOS'lu kadınlarda obez olmayan PKOS'lu kadınlara göre insülin duyarlılığında azalma gözlenmiştir (42). Bununla beraber her PKOS hastasında insülin direnci yoktur. Ayrıca insülin direncinin tespiti PKOS tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (13,38,46). İnsülin direncinin gösterilmesi için pek çok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA-IR'dır. Ancak pratikte en çok; açlık insülin düzey tayini, açlık glikoz/insülin oranı, OGTT ve HOMA-IR kullanılmaktadır. Biz yapmış olduğumuz çalışmada PKOS'lu hasta ve kontrol grubunda AKŞ ve açlık insülin düzeylerine bakıp HOMA-IR değerlerini hesapladık. Sonuçlar değerlendirildiğinde AKŞ, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermediğini tespit ettik. Buna sebep olarak ise; çalışmamıza dahil olan hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamasının genç (22-24 yaş) olması ayrıca her iki grubun kilo ve BMI'lerinin normal aralıkta (ortalama BMI: 22) olması sonucu insülin direncinin gelişmemesi olabileceği yorumuna vardık.

PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde anormal lipid profili gözlenmektedir (90,100). TG ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol düşük olarak izlenmektedir.

Hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi adipositlerin katekolaminlerle indüklenmiş lipolizini artırmakta ve dolaşıma serbest yağ asitleri salgılanmaktadır. Ayrıca karaciğerde artan serbest yağ asitleri çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sekresyonunu stimüle etmekte ve bu da hipertrigliseridemiye neden olmaktadır (91). Lipid düzey değişikliklerinde en etkili olan faktörün de hiperinsülinemi olduğu düşünülmektedir (102). PKOS'lu kadınlarda hepatik lipaz aktivitesindeki artış, büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümünü artırmaktadır ve bu durum bize HDL'de meydana gelen azalmayı ve LDL'de oluşan artışı açıklamaktadır (103). Serbest yağ asitlerindeki artış, oksidatif stres artışı, okside LDL kolesterol artışı, HDL kolesteroldeki düşme, proinflamatuvar adipokinlerde artışa yol açarak (tümör nekrotizan faktör (TNF), leptin vb.) endotel fonksiyonlarını bozabilmektedir (103). Testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken, insülin direnci, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır ve sonuçta tüm bu mekanizmalarla PKOS'lu hastalarda dislipidemi sık görülen bir metabolik anormallik olarak karşımıza çıkmaktadır (84). Bizde yapmış olduğumuz çalışmada literatür bilgileriyle uyumlu olarak PKOS'lu hasta grubunda Total Kolesterol, Trigliserit ve LDL-Kolesterol düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Her ne kadar çalışmamızda insülin direnci açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamış olsada HOMA-IR, BMI ve lipit profilleri arasındaki korelasyon analizleri bize PKOS'lu hastalarda lipit metabolizma bozukluğunun erken dönemde başladığını düşündürmektedir.

Adropin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde hizmet veren yeni bir metabolik hormondur. İlk olarak karaciğer ve beyin dokularından Kumar ve ark. tarafından 2008 yılında izole edilmiştir (155). Adropin 76 aminoasit içermektedir ve 4499.9 Da molekül ağırlığına sahiptir. Enerji homeostazisini koruyan hormon enerji homeostazı ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanmıştır ve besin miktarları ile düzenlenir. Dolaşımdaki adropinin yükselmiş miktarları metabolik strese tepki olarak glikoz intoleransı ve insülin direncini azaltmaktadır (4,7,155). Periferik dokular tarafından salgılanan peptidlerin anahtar insülin hedef dokularında lipid metabolizmasını düzenlediği bilindiğinden dolayı, adropin lipit ve glikoz metabolizmasını düzenleyerek obezite ile ilişkili hiperinsülinemi ve hepatosteatoza karşı korumaktadır (4,155,157). Adropinin insanlar üzerindeki çalışmaları Lian ve

ark.'nın 56 kalp yetmezliği hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmalarıyla başlamıştır (159). Bu çalışmanın sonucunda adropin düzeylerini kalp yetmezliğinin şiddetindeki artışla orantılı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bir başka çalışmada, 20 sağlıklı hamile ve 20 gestasyonel diyabetli hamile kadının serum ve kordon kanında adropin düzeyleri ELISA yöntemine göre ölçülmüş ve gestasyonel diyabetli annelerin kanlarında daha düşük adropin konsantrasyonlarına sahip olduğu bulunmuştur (7). Bu alışma adropinin diyabet etiyopatogenezinde rol alabileceğini belirtmiştir. Wu ve ark. 392 denek üzerinde yaptığı çalışmada düşük serum adropin düzeylerinin tip II diyabetik ve non-diyabetik hastalarda koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (161). İlgili alışmada ELISA yöntemi kullanılarak adropin düzeylerini ölçen araştırmacılar serum adropin düzeylerinin Gensini, Friesinger ve Syntax skorlamaya göre ters orantılı olduğunu ve Koroner aterosklerozun anjiyografik şiddeti ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, araştırmacılar daha düşük adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz'un yeni bir belirleyicisi olabileceğini ne sürmüşlerdir (162). Bizim çalışmamızın da esas amaçlarından biri olan PKOS'lu hastalarda adropin düzeylerinin incelenmesi ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz yapmış olduğumuz çalışmada PKOS'lu hasta grubundaki adropin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük seviyelerde olduğunu saptadık. Literatürde insülin direnci artışı ile ters orantılı olarak azalan adropin seviyeleri belirtilmiş olmasına rağmen ilk kez bizim alışmamızda PKOS'lu hastalarda insülin direnci gelişmeden veya mevcut yöntemlerle tespit edilemeden adropin seviyelerinin anlamlı olarak azalmış olması adropinin PKOS'ta insülinden bağımsız olarak değiştiğini ya da çalışmamızdaki popülasyonun genç olması nedeniyle adropin düzeyinin insülin direnci aşıkr hale gelmeden önce anlamlı olarak azalabileceğini göstermekte ve bu haliyle PKOS için yeni bir biyo-belirteç olabile potansiyeli taşımaktadır. PKOS'lu hastalarda adropin düzeylerinin oksidatif stres belirteçleri ile eş zamanlı çalışılıp aralarındaki korelasyonun belirlenmesi adropinin PKOS'taki rolünü dahada anlamlı hale getirecektir.

Lipokalin-2 (LCN2), ilk olarak insan nötrofil granüllerinde saptanmış ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) olarak tanımlanmıştır. Lipokalin ailesinin bir yesi olan LCN2'nin majör ligandları sideroforlar ve kk demir bağlayıcı

moleküllerdir, fakat lipid ve diğer hidrofobik moleküllerin bağlanması ve taşınması görevini de üstlenmektedir (178, 179). Karaciğer, akciğer, böbrek, adiposit ve makrofajlar gibi doku ve hücrelerde çok düşük düzeylerde eksprese olmakla birlikte, böbrek epitelyumu ve diğer epitelyumdaki hasarlarla (bu hasarlar; enfeksiyon, inflamasyon, iskemi, neoplastik transformasyonla oluşabilir) ekspresyonu indüklenmektedir (178). İn vitro çalışmalar, LCN2'nin, hücredeki apoptoz süreçleri ve hücrenin hayatta kalması için önemli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, embriyogenez sırasında hücrelerin farklılaşmasının indüklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (179). LCN2 ve indüklenmiş hücre ölümü arasındaki bağlantıyı destekleyen bulgu, apoptotik murine pro-B lenfositlerde LCN2 üretiminin belirgin şekilde artmış olmasıdır (184). Apoptoz, bu hücrelerde IL-3 çekilmesi ile indüklenmektedir ve eklenen demir, apoptozisi bloke ederken, IL-3 çekilmesi sonrasında hücre içi demir düzeylerinde düşme olduğu görülür. Yani, LCN2, IL-3 tarafından indüklenen apoptoziste, aracı rolü üstlenmektedir (185). İnsülin direnci ile obeziteyi ilişkilendirilen çok sayıdaki adipokinlerin bir bölümü, lipokalin ailesindedir. Obezite ve insülin direnci ile ilişkili olan çok sayıda lipokalinden ikisi LCN2 ve retinol bağlayıcı protein4 adipokinler listesine yakın zamanda eklenmiştir (186). Obezitesi, tip II DM'u ve insülin direnci olan fare ve insanlarda, serum retinol bağlayıcı protein4 düzeylerinin yükseldiği ve insüline duyarlılığı artırdığı bilinen bir ilaç olan rosiglitazon ile LCN2 ve retinol bağlayıcı protein4 serum düzeylerinin normal sınırlara indiği bildirilmiştir (187,188). Obez bireylerin, dolaşımdaki LCN2 konsantrasyonlarının, normal kilodaki bireylerin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve serum LCN2 düzeylerinin BMI ile; yaş ve cinsiyet açısından yapılan düzeltmelerden sonra bazı antropometrik ölçümlerle (karın çevresi, beden yağ yüzdesi vb.), sistolik kan basıncı, ASİ, trigliseritler ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9). Diyabetik nefropatisi olan hastaların katıldığı 1 yıl süren bir izlem çalışmasında, LCN2'nin idrar düzeyinin izlem boyunca arttığı gözlenmiş ve sistatin C, üre nitrojeni ve kreatininle pozitif, glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyonunun olduğu saptanmıştır (189). Kalp ve özellikle böbrekte meydana gelen iskemi reperfüzyon sonrası oluşan oksidatif hasarlanmada da, LCN2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (180). Birçok hastalığın yerleştiği sisteme ait epitelyum hücrelerinin inflamasyonu sırasında, LCN2 upregülasyonu olmaktadır. Bu

upregülasyon, akut faz yanıtının bir karakteristiği olabilir (192). Yaptığımız çalışmada Lipokalin-2 düzeylerinin; PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik. Bu düşüş literatür verileri ile uyuşmamaktadır. Obezitesi olmayan ve insülin direnci gelişmemiş PKOS'lu hastalardaki düşük Lipokalin-2 düzeylerinin izlenmesi, bunun PKOS'da apoptozise ikincil insülin reseptör fonksiyon bozukluğundan sorumlu tutulamayacağını düşündürmektedir. Bu amaçla ileride özellikle moleküler çalışmalar planlanması ön görülebilir.

## 6. SONUÇLAR

PKOS'lu hastalarda yaptığımız çalışmada hepatik steatozu ve glikoz homeostazını olumlu bir şekilde yönlendirerek, obezite, insülin direnci, dislipidemi ve bozulmuş glikoz toleransını önlemede etkin bir rol oynadığı ileri sürülmekte olan ADROPİN ile IL-3 tarafından indüklenen apoptoziste, aracı rolü üstlenmekte olan LİPOKALİN-2 seviyelerini araştırdık. Çalışmamızda PKOS'lu hasta grubunda ADROPİN ve LİPOKALİN-2 seviyelerinin anlamlı düzeyde azalmış olduğunu tespit ettik. PKOS'lu hastalarda insülin direnci gelişmeden veya mevcut yöntemlerle tespit edilemeden adropin seviyelerinin anlamlı olarak azalmış olması adropinin PKOS'ta insülininden bağımsız olarak değiştiğini ya da çalışmamızdaki popülasyonun genç olması nedeniyle adropin düzeyinin insülin direnci aşikâr hale gelmeden önce anlamlı olarak azalabileceğini göstermektedir. Bu haliyle PKOS için yeni bir biyo-belirteç olabilme potansiyeli taşımaktadır. PKOS'lu hastalarda adropin düzeylerinin oksidatif stres belirteçleri ile eş zamanlı çalışılıp aralarındaki korelasyonun belirlenmesi adropinin PKOS'taki rolünü dahada anlamlı hale getirecektir. Obezitesi olmayan ve insülin direnci gelişmemiş PKOS'lu hastalardaki düşük Lipokalin-2 düzeylerinin izlenmesi, bunun PKOS'da apoptozise ikincil insülin reseptör fonksiyon bozukluğundan sorumlu tutulamayacağını düşündürmektedir. Daha sağlıklı sonuçlar için randomize büyük olgu serilerinin incelendiği klinik çalışmaların yanı sıra moleküler düzeyde adropin ve lipokalin araştırmaları planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2745-9
2. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
3. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best practice and Research clinical endocrinology and metabolism.* 2006; 281-292
4. 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.
5. Sayın O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 1-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0296. [Epub ahead of print].
6. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013; 61: 1161-1164.
7. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, Simsek Y, Minareci Y, Aydin S. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013; 41: 375-380.
8. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3783-3791.
9. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Xu JY, Hoo RL, Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007; 53: 34-41.



10. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, Oh DJ, Park CG. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 203-207.
11. Koiou E, Tziomalos K, Katsikis I, Kandaraki EA, Kalaitzakis E, Delkos D, Vosnakis C, Panidis D. Weight loss significantly reduces serum lipocalin-2 levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 20-24.
12. Panidis D, Tziomalos K, Koiou E, Kandaraki EA, Tsourdi E, Delkos D, Kalaitzakis E, Katsikis I. The effects of obesity and polycystic ovary syndrome on serum lipocalin-2 levels: a cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 151.
13. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 333: 853-861.
14. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16(6):481–486.
15. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
16. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958; 18(11):1202-15.
17. Koivunen R, Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries, University of Oulu, Finland, 2001.
18. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1989; 31:87–120.
19. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.

20. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome—diagnosis and etiology. *International Congress Series*, 2004; 1266:225–232.
21. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of the polycystic ovary syndrome (PCOS): Clinical and biochemical characterization of the major clinical subgroups. *Fertil. Steril.* 2005; 83:1717–1723.
22. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84:4006–4011.
23. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:2434–2438.
24. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil. Steril.*, 2005; 83:1454–1460.
25. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83:2694–2698.
26. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.
27. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:66–71.

- 28.** The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81:19–25.
- 29.** The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19:41–47.
- 30.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:4237–4245.
- 31.** Legro RS, Chiu P, Kunesman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:2571–2579.
- 32.** Pişinkaya S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2005;36:168-74.
- 33.** Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:397-408.
- 34.** Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.
- 35.** Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41:202-6.
- 36.** Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl.* 1988;723:121-34.
- 37.** Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res.* 1993;39:179-87.

38. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 ;81:19-25.
39. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet*. 1988;1:870-2.
40. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329:1988-92.
41. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41:1257-66.
42. Acien P, Quereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999;72:32-40.
43. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:1-17.
44. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3299-306.
45. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:942-7.
46. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2004;8:649-56.
47. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2586-93.

- 48.** Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334:374-81.
- 49.** Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992;41:715-22.
- 50.** Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:877-902.
- 51.** Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1991;55:1057-61.
- 52.** Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68:209-17.
- 53.** Cataldo NA, Giudice LC. Follicular fluid insulin-like growth factor binding protein profiles in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:695-7.
- 54.** Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-9.
- 55.** Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:460-4.
- 56.** Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
- 57.** Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril.* 2003;80:133-42.
- 58.** Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative

insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:500-3.

**59.** Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 12. Anovulation and the Polycystic Ovary. 465-91.

**60.** 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.

**61.** Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:119-25.

**62.** 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.

**63.** Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update*. 2005;11:631-43.

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

**65.** Unlühizarci K, Ozocak M, Tanriverdi F, Atmaca H, Keleştimur F. Investigation of hypothalamo-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the firstdegree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;87:1377-82.

**66.** Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1311-3.

**67.** Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11:111-7.

68. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*. 2001;7:3-7.
69. Keleştimur F, Ünlühızarıcı K, Atmaca H. Polikistik over sendromu. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet* 2006; Bölüm 7:522-526.
70. Unluhızarıcı K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutuş A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:231-6.
71. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril*. 1999;71:671-4.
72. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39:151-5.
73. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1158-65.
74. Keleştimur F, Sahin Y. Alternate pathway 17,20-lyase enzyme activity in the adrenals is enhanced in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;71:1075-8.
75. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-36.
76. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults. *Ann Hum Biol*. 1985;12:275-86.
77. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54:403-13.
78. TEMD Klavuzu Metabolik Sendrom, 2009.
79. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2002;77:1095-105.
80. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:499-507.

- 81.** Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* 1992;57:505-13.
- 82.** DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14:173-94.
- 83.** Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep.* 2002;2:71-6.
- 84.** Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:99-109.
- 85.** Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24:302-12.
- 86.** Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril.* 1990;54:255-9.
- 87.** Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1997;126:32-5.
- 88.** Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1224-9.
- 89.** Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2562-8.
- 90.** Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-49.



91. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002;252:283-94.
92. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ.* 1991; 302: 143-6.
93. Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:351-6.
94. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002;106:2085-90.
95. Tavit Y, Ozturk MA, Sen N, et al. The assessment of cardiac functions by tissue Doppler-derived myocardial performance index in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2008;27:309-14.
96. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism.* 2012;61:193-201.
97. Kaya MG, Gunebakmaz O, Zencir C, et al. An assessment of the elastic properties of the aorta in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94:2402-5.
98. Iannuzzi A, Rubba P, Pauciullo P, et al. Stiffness of the aortic wall in hypercholesterolemic children. *Metabolism.* 1999;48:55-9.
99. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res.* 2006;29:673-8.
100. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2:232-9.

- 101.** Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:119-25.
- 102.** Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:277-84.
- 103.** Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:447-53.
- 104.** Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810-2.
- 105.** Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*. 2001;7:522-5.
- 106.** Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev*. 1990;11:443-53.
- 107.** Judd HL, Scully RE, Herbst AL, et al. Familial hypertechosis: Comparison of endocrinologic and histologic finding with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 117:976-982,1973.
- 108.** Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:1295-305.
- 109.** Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9:359-72.
- 110.** Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73:407-12.
- 111.** Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:137-55.

- 112.** Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:251-7.
- 113.** Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;31:757-63.
- 114.** Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 2011;3:25-35.
- 115.** 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.
- 116.** Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.* 2005;20:2688-97.
- 117.** Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:749-56.
- 118.** Bellot-Rojas P, Posadas-Sanchez R, Caracas-Portilla N, et al. Comparison of metformin versus rosiglitazone in patients with Acanthosis nigricans: a pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:884-9.
- 119.** Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1283-5.
- 120.** Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:2696-8.
- 121.** Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80:255-8.
- 122.** Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril.* 2003;79:956-62.
- 123.** Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:365-70.

- 124.** Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4593-8.
- 125.** Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002;17:2858-64.
- 126.** Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:596-609.
- 127.** Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, et al. Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2007;56:129-34.
- 128.** Helvacı MR, Sevinc A, Camcı C, Yalcın A. Treatment of white coat hypertension with metformin. *Int Heart J.* 2008;49:671-9.
- 129.** Calvert JW, Gundewar S, Jha S, et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes.* 2008;57:696-705.
- 130.** Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation.* 2009;119:2568-77.
- 131.** Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandarakı E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:193-212.
- 132.** Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:763-75.
- 133.** Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3.

- 134.** 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.
- 135.** Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:353-60.
- 136.** 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.
- 137.** Nader S. Treatment for polycystic ovary syndrome: a critical appraisal of treatment options. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008; 3: 349-359.
- 138.** Azziz R. Use of combination estrogen-progestin contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. *UpToDate. Clinical Reference Library;* 2012. Accessed Dec 2, 2010. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>.
- 139.** Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:36-42.
- 140.** Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod.* 2007;22:317-22.
- 141.** Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med.* 2008 Jan;26(1):111-20.
- 142.** Creatsas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:245-52.
- 143.** Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-41.

- 144.** Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in endstage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-8.
- 145.** Falsetti L, Gambera A, Platto C, Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:89-99.
- 146.** Kelestimur F. Diane 35 and spironolactone combination in the treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:699-700.
- 147.** Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril*. 1986;46:1015-20.
- 148.** Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. A comparison between finasteride, flutamide, and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:37-40.
- 149.** Keleştimur F, Everest H, Unlühizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol*. 2004 Mar;150(3):351-4.
- 150.** Cristello F, Cela V, Artini PG, Genazzani AR. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21:340-52.
- 151.** 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.
- 152.** Malhotra B, Noveck R, Behr D, Palmisano M. Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:972-8.
- 153.** Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception*. 2006;73:23-9.
- 154.** Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. *N Engl J Med*. 2007;357:1620-30.
- 155.** Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8:468–81.

- 156.** Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013;47:66–70.
- 157.** Bremer AA, Stanhope KL, Graham JL, Cummings BP, Ampah SB, Saville BR, et al. Fish oil supplementation ameliorates fructose-induced hypertriglyceridemia and insulin resistance in adult male rhesus macaques. *J Nutr* 2014;144:5–11.
- 158.** Aydin S. Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelins and salusins peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides* 2013;43:83–7.
- 159.** Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med* 2011;50:1523–7.
- 160.** Aydin S, Celik O, Gurates B, Sahin I, Ulas M, Yilmaz M, et al. Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milk of lactating women with or without gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013;49:123–30.
- 161.** St-Onge MP, Shechter A, Shlisky J, Tam CS, Gao S, Ravussin E, et al. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity (Silver Spring)* 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20631> [in press].
- 162.** Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2013;9:1–8.
- 163.** Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 2013;380:73–81.
- 164.** Kuloğlu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotech Histochem* 2014;89:104–10.
- 165.** Grzyb J, D L. Lipocalins – a family portrait. *Journal of Plant Physiology* 2006;163(9):895-915.

- 166.** Charron JB, Breton G, Badawi M, F S. Molecular and structural analyses of a novel temperature stressinduced lipocalin from wheat and Arabidopsis. *FEBS Lett* 2002;517:129-32.
- 167.** Bishop RE, Penfold SS, Frost LS, Høltje JV, JH W. Stationary phase expression of a Novel Escherichia coli outer membrane lipoprotein and its relationship with Mammalian Apolipoprotein apolipoprotein D. Implications for the origin of lipocalins. *J Biol Chem* 1995;270(39):23097-103.
- 168.** Flower DR, North ACT, CE S. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *BiochimBiophys Acta* 2000;1482:9-24.
- 169.** Gasyimov OK, Abduragimov AR, Yusifov TN, BJ G. Resolution of ligand positions by site-directed tryptophanfluorescence in tear lipocalin. *Protein Sci* 2000;9:325-31.
- 170.** Flower DR, North ACT, Attwood TK. Structure and sequence relationships in the lipocalins and related proteins. *Protein Sci* 1993;2(5):753-61.
- 171.** Flower DR, North ACT, CE S. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996;8(3):1-14.
- 172.** Kontopidis G, Holt C, L S. The ligand-binding site of bovine beta-lactoglobulin: evidence for a function? *J Mol Biol* 2002 May;318(4):1043-55.
- 173.** Mans BJ, Neitz AWH. Molecular crowding as a mechanism for tick secretory granule biogenesis. *Insect Biochem Mol Biol Evol* 2004b;34:1187-93.
- 174.** Mans BJ, Neitzi AWH. Exon-intron structure of outlier tick lipocalins indicate a monophyletic origin within the larger lipocalin family. *Insect Biochem Mol Biol* 2004a;34:585-94.
- 175.** Triebel S BJ, Reinke H, Tschesche H. A 25 kDa alpha2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992;314:338-86.
- 176.** Borregaard N CJ. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals* 2006;19:211-5.



- 177.** Kjeldsen L, Jonhsen AH, H S. Isolation and Primer Structure of NGAL, a Novel Protein Associated With Human Neutrophil Gelatinase. *JBiol Chem* 1993;268(14):10425-32.
- 178.** Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin--an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Dec;23(12):3737-43.
- 179.** Lee S, Park J-Y, Lee W-H, Kim H, Park H-C, Mori K, et al. Lipocalin-2 Is an Autocrine Mediator of Reactive Astrocytosis. *The Journal of Neuroscience* 2009;29(1):234 -49.
- 180.** Mori K, Lee HT, Rapaport D, Drexler IR, K F. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115(3):610-21.
- 181.** KehrerJP. Lipocalin-2: pro- or anti-apoptotic? *Cell Biol Toxicol*; 2009 Jan.
- 182.** Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 2009 Feb;75(3):285-94.
- 183.** Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007 Feb;18(2):407-13.
- 184.** Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, DM T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest* 2008 Apr;118(4):1468-78.
- 185.** Rubinstein T, Pitashny M, C P. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2008 Jan;7(3):229-34.
- 186.** Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008 Nov;39(8):715-28.
- 187.** Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, diabetic subjects. *New Engl J Med* 2006;354:2552-63.

- 188.** Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Newly discovered endocrine functions of white adipose tissue: possible relevance in obesity-related diseases. *Cell Mol Life Sci* 2005 Jun;62(12):1359-62.
- 189.** Yang YH, He XJ, Chen SR, Wang L, Li EM, LY X. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009 Apr;24.
- 190.** Nielsen BS, Borregaard N, JR B. Induction of NGAL syntesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996;38(3):414-20.
- 191.** Shengyuan Xu, Per Venge, Review. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochimica et biophysica Acta* 2000;1482:298-307.
- 192.** Klausen P, Nieman CU, Cowland JB, Krabbe K, N B. On Mouse and man neutrophil gelatinase associated lipocaline is not involved in apoptosis or acute response. *Eur J Heamoto* 2005;75:332-40.